5. Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongresi

5th International Medicine and Health Sciences Researches Congress

12 – 13 Aralık 2020

ONLİNE / Ankara

(UTSAK)

TIP ve SAĞLIK BİLİMLERİ

-Bildiri Tam MetinKitabı-
-Proceeding Book -

Editör / Editor
Dr. Münire BABAYİĞİT

Ankara 2020

Yayın Koordinatörü/ Broadcaste Coordinator•
Muhammet ÖZCAN

Yayın Yönetmeni / General Publishing Director •
Dr. Münire BABAYİĞİT

Editör / Edited by •
Dr. Münire BABAYİĞİT

Kapak Tasarım / Cover Design
Kadir ERTEKİN

İç Tasarım / Interior
Kadir ERTEKİN

Birinci Basım / First Edition• ©
Aralık 2020 // December 2020-Ankara

ISBN: 978-625-7813-45-7

ASOS YAYINEVİ
1st Edition / 1.baskı: Aralık – December 2020
Address / Adres: Çaydaçıra Mah. Hacı Ömer Bilginoğlu Cad. No: 67/2-4
MERKEZ/ELAZIĞ
Mail: asos@asosyayinlari.com - Web: www.asosyayinlari.com
İnstagram: https://www.instagram.com/asosyayinevi/
Facebook: https://www.facebook.com/asosyayinevi/
Twitter: https://twitter.com/Asosyayinevi

KURULLAR

DÜZENLEME KURULU

Prof. Dr. Ergin KARİPTAŞ; Doç. Dr. Sibel AKYOL; Doç. Dr. Gülser AKTAN; Doç. Dr. Emel İSLAMOĞLU; Doç. Dr. Hayrettin ZENGİN; Dr. Baki TARAKÇI; Uzm. Dr. Münire BABAYİĞİT; Dr. Öğr. Üyesi Yasemin U. SAKARYA; Dr. Öğr. Üyesi Kemal ÇİFTIL-DIZ; Dr. Huriye EMEN; Dr. Burhanettin ÖZDEMİR

BİLİM KURULU

Dr. Öğretim Üyesi Süleyman AKOCAK, Adıyaman Üniversitesi
Doç. Dr. Ramiz Askeroğlu ALİYEV, Azerbaycan Sahipkarlar Teşkilatı
Dr. Perihan ERKAN ALKAN, Bursa Uludağ Üniversitesi
Dr. Rovida ALMOMANİ, Jordan University
Dr. Öğr. Üyesi Burcu ARKAN, Bursa Uludağ Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Sebahat ATEŞ, Maltepe Üniversitesi
Doç. Dr. Teslime AYAZ, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Dr. Münire BABAYİĞİT, Keçiören Eğitim Araştrma Hastanesi
Dr. Öğr. Üyesi Emine Zeynep BAL, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Osman BARUT, KayramanmaraşSütçüimam Üniversitesi
Doç. Dr. Khalid M. Al - BATAYNEH, YarmoukUniversity
Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR, Harran Üniversitesi
Doç. Dr. Asuman BİÇER, Harran Üniversitesi
Prof. Dr. Leyla BLİLİ, Tunus Manube Üniversitesi
Doç. Dr. Khaldın BODOOR, Jordan University
Doç. Dr. Beyzagül BOLAT, Atatürk Ünivewrsitesi
Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK, Kahramanmaraş Üniversitesi
Dr. Funda Çitil CANBAY, Atatürk Üniversitesi
Dr. Öğretim ÜyesiElif Tuğçe ÇİTİL, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Doç Dr. Bahat COMBA, Hitit Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Reşit COŞKUN, Erzincan Binai Yıldırım Üniversitesi
Prof. Dr. Elif ÇADIRCI, Atatürk Üniversitesi
Prof. Dr. Taner ÇAMSARI, Dokuz Eylül Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi şenel ÇAVUŞOĞLU, İstanbul Gelişim Üniversitesi
Doç. Dr. Şenay ÇETİNKAYA, Çukurova Üniversitesi
Doç. Dr. Ayfer Bayındır ÇEVİK, Bartın Üniversitesi
Doç. Dr. Özge ÇEVİK,Marmara Üniversitesi
Öğr. Gör.Dr. Hava Gökdere ÇINAR, Bursa Uludağ Üniversitesi

Doç. Dr. Yavuz ÇOKAL, Bandırma Onyedi Üniversitesi
Doç. Dr. Orhan ÇORUM, Kastamonu Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Emre DEMİR, Hitit Üniversitesi
Prof. Dr. Halil DEMİR, Van Yüzüncüyıl Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Tuba DEVRİM, Kırıkkale Üniversitesi
Doç. Dr. Elif DOĞAN, Kastamonu Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Yasemin DURDU, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Erhan EKİNGEN, Batman Üniversitesi
Dr. Zeynep Eylül ERCAN, Hitit Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Emre ERCİN, Karadeniz Teknik Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Serkan EROL, Kastamonu Üniversitesi
Doç. Dr. Gülşen GONCAGÜL, Bursa Uludağ Üniversitesi
Doç. Dr. Tülin Güven GÖKMEN, Çukurova Üniversitesi
Dr. Zuhal GÖRÜŞ, Harran Üniversitesi
Doç. Dr. Elçin GÜNAYDIN, Hitit Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Betül GÜNEŞ, Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi
Prof. Dr. Uğur GÜNŞEN, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Beliz GÜRAY, İstanbul Üniversitesi
Prof. Dr. Savaş GÜRSOY, Gaziantep Üniversitesi
Prof. Dr. Khatira HASANOVA, MoscowStateUniversity
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa HİTİT, Kastamonu Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Deniz Şahin İNAN, Cumhuriyet Üniversitesi
Doç. Dr. Selma KAHRAMAN, Harran Üniversitesi
Doç. Dr. Zeynep Hazar KANIK, Gazi Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Gül öznur KARABIÇAK, Aydın Adnan menderes Üniversitesi
Prof. Dr. Enis KARABULUT, Bingöl Üniversitesi
Doç. Dr. Hülya KARATAŞ, Harran Üniversitesi
Prof. Dr. Ergin KARİPTAŞ, Ahi Evran Üniversitesi
Prof. Dr. M. Ayfer KAYNAR, İstanbul Üniversitesi
Dr.Öğr. Üyesi Pınar KAYNAR, Hitit Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Ayşe Tuba Özalp KOCA, Bahçeşehir Üniversitesi
Prof. Dr. Nimet Haşıl KORKMAZ, Bursa Uludağ Üniversitesi
Doç. Dr. Doğan KÖSE, Harran Üniversitesi
Dr. Mevlüt Serdar KUYUMCU, Süleyman Demirel Üniversitesi
Prof. Dr. Ayhan LASH, Northern Illinois University
Dr. Öğretim Üyesi Nebih LOLAK, Adıyaman Üniversitesi
Prof. Dr. Marat MUKHAMEDYAROV, Kazan Devlet Tıp Enstitüsü
Doç. Dr. Emre MUMCU, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Prof. Dr. Nilsel OKUDAN, Selçuk Üniversitesi

Doç. Dr. Orhan ÖZATİK, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Ali Cenk ÖZAY, Yakındoğu Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Özlen Emekçi ÖZAY, Yakındoğu Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Samet ÖZDEMİR, Acıbadem Üniversitesi
Dr. Öğetim Üyesi Gülsev ÖZEN, İstanbul Üniversitesi
Prof. Dr. Erdem Ali ÖZKISACIK, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Necati ÖZPINAR, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Hilal Ekşi ÖZSOY, Beykent Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Murat POLAT, Kastamonu Üniversitesi
Prof. Dr. Iryna SOKUR, KhersonRegionalOncologicDispensary
Doç. Dr. Müşerref Hilal ŞEHİTOĞLU, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Doç. Dr. Hatice TAMBAĞ, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
Doç. Dr. Ela TARAKÇI, İstanbul Üniversitesi
Doç. Dr. Şehime G. TEMEL, Bursa Uludağ Üniversitesi
Doç. Dr. Dilber TUKSANOVA, Buhara Devlet Tıp Enstitüsü
Dr. Öğretim Üyesi Hasan Aykut TUNCER, Akdeniz Üniversitesi
Doç. Dr. Nurcan Bektaş TÜRKMEN, Anadolu Üniversitesi
Prof. Dr. Hugo VANKELECOM, University of Leuven
Prof. Dr. Suphi VEHİD, Demiroğlu Bilim Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Cem YAMALI, Çukurova Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Kübra Yeşildak YETER, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Erman YILDIZ, İnönü Üniversitesi
Prof. Dr. Osman YILMAZ, Dokuz Eylül Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Derya UZELLİ YILMAZ, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Dilek YILMAZ, Bursa Uludağ Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Neslihan Altuntaş YILMAZ, Necmettin Erbakan Üniversitesi
Dr.Öğr. Üyesi Özgen YILMAZ, Hitit Üniversitesi
Dr. Elkar ZAGAROV, ArmedForces Main ClinicalHospital Bakü
Prof. Dr. Airat ZİGANSHİN, Kazan Devlet Tıp Enstitüsü

SEKRETERYA
Kadir ERTEKİN
Zuhal KOÇ

İçindekiler

Önsöz **15**

Özgül ÖZGAN ÇELİKEL- Maternal Yaşın Gebelik Parametrelerine Etkisinin İncelenmesi 17

Özlem ÇAKIRKÖSE- Yaşlılarda Kardiyovasküler Cerrahi 27

Çiğdem ARABACI- Berrin UZUN- *Staphylococcus Aureus* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi 39

Çiğdem ARABACI- Çiğdem MOROĞLU-Eren VURGUN-Kenan AK- Tam İdrar Analizi İle İnfeksiyon Belirteçlerinin Üriner Sistem İnfeksiyonu Tanısındaki Etkinliğinin Değerlendirilmesi 53

Ümit TURAN- Meme Kanseri Hastalarında p21 Kodon31, MDM2 SNP309 ve p53 Kodon72 Gen Polimorfizmlerinin Klinikopatolojik Parametreler ve Sağkalımla İlişkisi 65

Şükrü GÜNGÖR- Çölyak Hastalarında Vitamin-Mineral Düzeyleri ve Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Sağlıklı Kontrol Grubu Verileriyle Karşılaştırılması 75

Şebnem KADER- İntravenöz İmmun Globulin İnfüzyonu Sırasında Anaflaktik Şok Gelişen Bir Yenidoğan: Olgu Sunumu A 85

Abdulkadir ÜNSAL -Veysel Barış TURHAN- Warfarin Kullanımına Bağlı Gelişen İzole Meme Hematomu 93

Afşın İPEKCİ- Diyabetik Ayak Hastalarının Acil Kalabalığı Üzerine Etkisi 97

Alper Kürşat DEMİRKAYA-Nurşah GÜLÖKSÜZ ŞAHİN-Gökçe YILDIRIM- Bilecik İl Merkezinde Bulunan Çeşme Sularının Bazı Kimyasal Vefizikokimyasal Özelliklerinin Değerlendirilmesi 107

Abdullah Arif YILMAZ-Mehmet Fatih ÜSTÜNDAĞ-Halil ÖZCAN- Acute Psychotic Episode Related to the Replacement of Implantable Cardioverter Defibrillator Battery: A Case Report 115

Aslıhan Banu ER-Okan ER-Duygu ÖZOL- Diyastolik Disfonksiyon ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Olan Hastalarda Pozitif Hava Yolu Basıncı Tedavisinin Etkisi 121

Ayşe YILMAZ- Ek Hastalık Varlığının Aksiller Blok Oluşma Süresine Etkisi 131

Aycan ESEN ZENCİRCİ-Tuna TEZEL-Obstrüktif ve Nonobstrüktif Hipertrofik Kardiyomiyopatide Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Doku Doppler Görüntüleme İle Karşılaştırılması 137

Ayla Tekin ORHA-Hüma KAÇAR-Gamze Gaye ÖZ- Tuncay ÇOLAK- Belgin BAMAÇ- COVID-19 Pandemisi Sürecinde Zorunlu Olarak Tıp Fakültesi Öğrencilerine Uzaktan Eğitim Yöntemi İle Anlatılan Anatomi Derslerinin Verimliliğinin Değerlendirilmesi 145

Aziz Hakkı CİVRİZ-Büşra Yaprak BAYRAK-Anormal Uterin Kanamada Endometrial Örneklemenin Önemi 159

Aziz Sekran SENGER-Mide kanseri hastalarında Yaşa Göre Klinikopatolojik ve Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması 165

Büşra ERŞAN ERDEM-Umay KIRAZ-Seda DUMAN ÖZTÜRK-Çiğdem VURAL-Demir Kürşat YILDIZ- Kordoma Olgularında Histolojik Varyant, Rekürrens Ve Sağ Kalımın Braküri Ekspresyonu İle İlişkisinin Değerlendirilmesi 171

Berna YÜCE- COVID-19 Pandemisi'nin Glokom Birimi'ne Etkilerinin İncelenmesi 181

Betül GÜNDOĞDU-Santral Sinir Sistemi Kaynaklı Schwannom Olgularında Tek Merkez Deneyimimiz 189

Buğra KERGET- Aynı Virüs Farklı Seyir; Monositkemoatraktan Protein-1 ve Sürfaktan Protein-A Düzeyinin Klinik Seyir Ve Prognozla İlişkisi 195

Caner MUTLU-Şahbal ARAS-Aylin ÖZBEK-Belgin ÜNAL- Çocuk ve Ergenlerde Yeterlik ve Psikopatoloji İle İlişkili Risk Faktörleri 205

Cemil YUKSEL-Serdar CULCU- Combination and Management of Familial Adenomatous Polyposis and Pancreatic Adenocarcinoma 225

Dilek AŞCI ÇELİK-Vehbi Atahan TOĞAY- Kurkuminin MDA-MB-231 Hücre Hattında DNA Hasarına Etkisi 229

Doğan ÖZTÜRK-Süleyman ORAL- Evre III-B Meme Kanserli Hastalarda CEA ve CA 15-3 Düzeylerinin Takipteki Önemi 241

Elif DİZEN KAZAN-Jale AKGÖL- Alper SARI- Erhan BOZKURT- Hiponatrami Tedavisinde Yeni Bir İlaç; SGLT2 İnhibitörleri 259

Emine Ayça CİMBEK- Subklinik Hipotiroidi ve Hiperprolaktinemi Birlikteliği Olan 2 Olgu 267

Emine YILDIRIM- Desmoid Tümöre Bağlı İnce Bağırsak Perforasyonu Vakası Eşliğinde Familyal Adenomatöz Polipozis Hastalığının İrdelenmesi 273

Emrullah Cem KESİLMEZ- Foot Drop After Bariatric Surgery As a Neurological Complication 283

Ender SİYEZ- Bir Devlet Hastanesinde Sünnet Başvuruları İle Sünnet Edilme Oranlarının Retrospektif Olarak İncelenmesi 289

Ender SİYEZ- Mesanenin Yüzeyel Değişici Epitel Karsinomlarında İntrakaviter Bacillus Calmette-Guerin İmmunoterapisi 301

Eray KURNAZ-Ufuk MEMİŞ-Situs İnversus Totalisli Hastada Laparaskopik Kolesistektomi Olgusu 313

Eren YILDIZ- Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen COVID-19 Hastalarının Değerlendirilmesi 319

Esma KOBAK TUR- Parkinsonizm İle Prezente Bir Nöroakatositoz Olgusu 333

Esra ÖZGÜL-Mezenterik Panniküliti̇n Bilgisayarlı Tomografi Bulguları ve Malignite İle Birlikteliği 339

Faik Gürkan YAZICI-Safiye TAĞA- İn-Vitro Fertilizasyon İşlemlerinde Kullanılan Konvensiyonel İnkübatör İle Mikro-Çevre Oluşturan İnkübatörün Embriyo Kalitesi ve Blastosist Oluşumu Üzerine Etkisi 349

Fatih ÇAKMAK-Acil Serviste Kan Transfüzyonu Yapılan Hastaların Demografik Özelliklerinin İncelenmesi 355

Fatma Nihan CANKARA-Ekrem ÇİÇEK-Mehmet Kaya ÖZER- İzole Vasküler Düz Kas Üzerinde Levodropropizinin Kalsiyum Kanalını Bloke Edici Etkisi 363

Fehmi ÜNAL- Erken Membran Rüptürü Risk Faktörü Olarak Maternal Yaş 377

Ferhan KERGET- Tenofovir Disoproxil Fumarate Tedavisi Alan Kronik Hepatit B Hastalarında Kemik Mineral Dansiteleri ve Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi 381

Fettah EREN-Ayşegül DEMİR-Bengü ÖZKAN- COVID-19 Hastalarında Nörolojik Hastalık ve Semptomların Değerlendirilmesi 391

Filiz KOÇ- COVID-19 Reenfeksiyon Olgu Sunumu 403

Furkan KARAHAN-Arif ATAY-Halis BAĞ-Melek GÖKOVA-Haldun KAR-Osman Nuri DİLEK- Peptik Ülser Perforasyonunda Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Perforasyon Çapı Mortaliteyi Öngörebilir mi? 407

Gül ŞALCI- Desmoid Fibromatosis: Nadir Bir Akut Batın Nedeni 415

Gülşen İSKENDER-Şiddetli COVID-19 İlişkili İnvazivpulmoner Aspergillozis 419

Gülsüm KAVALCI-Cemil KAVALCI- Ecbalium Elaterium'a Bağlı Uvula Ödemi 431

Gülsemin ÇİÇEK-Üremeye Yardımcı Tedavi Laboratuvarlarında Dezenfeksiyon ve Dekontaminasyon 435

Güneş ÇAKMAK GENÇ-Başak KURUCU İŞSİZ-Sevim KARAKAŞ ÇELİK-Müge HARMA-Ahmet DURSUN-Türk Gebe Kadınlarda Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Geni İnsersiyon/ Delesyon Polimorfizmi İle Gestasyonel Diabetes Mellitus İlişkisi 441

Hüseyin YAKAR-Metin KAPLAN- Nörofibromatozlu Yetişkin Bir Hastada Nadir Görülen Bir Tümör Vakası: Lomber Ependimoma 449

Habibe Radiye AKGÜN-Ömer Tolga GÜLER- Polikistik Over Sendromu Tanısı Alan Hastaların Metabolik Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi 457

Hafize KIZILKAYA- Yoğun Bakım Takibinde Yeşil İdrarı Olan Olguya Yaklaşım 471

Hatice Sonay YALÇIN CÖMERT- Akut Karın İle Gelen Nadir Bir Olgu Sunumu: *Bartonella* Enfeksiyonu 475

İlknur Suidiye YORULMAZ- Uterinseptum Rezeksiyonu Sırasında Gelişen Ani Kardiyak Arrest ve Pulmoner Ödem: Olgu Sunumu 479

Kemal Koray BAL-Yenidoğan İşitme Taramasında Audıotory Braınstem Response(ABR) Sonuçlarımız 485

Kenan ÇETİN-Oruç Numan GÖKÇE- Meme Başı Akıntılarında Sitolojinin Değeri Arttırılabilir Mi? Cevap Raporlardaki Detaylarda Saklı 493

Leyla GÜVEN-Ufuk ÖZGEN-Esen SEZEN KARAOĞLAN- Rosa Pimpinellifolia Petallerinin Tirozinaz Enzimi İnhibitör Aktivitesi 503

Münire BABAYİĞİT- Kronik Nöropatik Ağrılı Olgularda Nöralterapi (Periferik Lidokain Enjeksiyonu) Uygulaması 513

Müzeyyen CÖMERT AKSU-Helicobacter Pylori İmmunopatogenezisinde in Vitro Serum Duyarlılığı, Serum IgG Düzeyi Ve İlişkili Antijenlerin Rolü 521

Mahmut Said DEĞERLİ- Gastrointestinal Stromal Tümörü(GİST) Taklit Eden Splenozis Olgusu 535

Mehmet Can NACAR-Asker Zeki ÖZSOY-Fazlı DEMİRTÜRK-Ayse Feyda NURSAL-Nevin KARAKUS-Serbulent YİGİT- MEFV Geni Patojenik Varyantları: Türk Popülasyonunda Dismenore İçin Bir Risk Faktörü 541

Mehmet Cihat DEMİR- Aksesuar Sütür: Bilgisayarlı Tomografide Travmatik Beyin Hasarının Yanıltıcı Bir Görünümü 557

Mehmet TÜRE-Kamil YILMAZ- COVID-19 Tanılı Çocuklarda Elektrokardiyografi Bulgularının Değerlendirilmesi 563

Melike ARSLAN-Necati BALAMTEKİN-Armağan GÜNAL- Candida Özofajiti ile Prezente Olan Eozinofilik Özofajitli Bir Çocuk Hasta: Olgu Sunumu 571

Mesut YAVUZ-Türkay DEMİR- Sünnetin Çocuklarda Depresif Belirti, Kaygı Düzeyi Ve Davranış Sorunlarına Etkisi 581

Murat ÇALAPKULU-Muhammed Erkam SENCAR-Davut SAKIZ-İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL-Preoperatif Alkalen Fosfotaz Düzeyi Primer Hiperparatiroidi Hastalarında Paratiroidektomi Sonrası Görülen Geçici Hipoparatiroidiyi Öngörebilir mi? 591

Mustafa Nusret ÇİÇEKLİ-Caner GÜNAYDIN-Çiğdem ÇİÇEKLİ- COVID-19 Nörodejenerasyona Sebep Olur mu? 595

Mustafa Alparslan BABAYİĞİT- Kupa Tedavisinde Bilgi Kaynağı Olarak Youtube Videolarının Değerlendirilmesi 601

Mustafa Nusret ÇİÇEKLİ-Caner GÜNAYDIN-Çiğdem ÇİÇEKLİ- Tıbbi Sülük Tedavisi ve Çeşitli Ağrı Sendromlarında Kullanılması 613

Muzaffer AL- Deneysel Karın Duvarı Defektlerinde Propilen ve Politetrafloroetilen'in Karşılaştırılması 619

Nil ATAKUL-Fuat DEMİRKIRAN- Premenopozal Adneksiyal Kitlelerin Ayırıcı Tanısında HE4'ün Rolü 629

Nurcan YADİGAR-Tülin DÜGER- Kadın Ofis Çalışanlarında Menstrual Siklusun Çalışma Performansı ve Yaşam Kalitesine Etkisi 641

Okan AKYÜZ- Geriatrik Hastalarda Kronik Böbrek Hastalığı: Tek Merkez Deneyimi Ve Literatür Gözden Geçirmesi 643

Pınar ÇELTİKÇİ- Önder ERASLAN-Onur ERGUN-Işık CONKBAYIR-Hasan Ali DURMAZ- Morphometric Assessment Of The Carotid Bifurcation In Extracranial Internal Carotid Artery Stenosis And Normal Subjects 651

Rana AL HUSAINI-Ahmad AL ESAU-NaserALMIZEL-Ghassan AZIZ -Majd N ALJAMALI- Kandaki Düşük DNMT3A ve DNMT3B Eksepresyon Düzeyleri: Akut Miyeloid Lösemi (AML) Hastalarının Bir Örneğinde Kötü Prognostik Belirteçler 659

Recep DEMİRCİ- Enfeksiyöz Mononükleoza Bağlı İnterstsiyel Nefrit: Bir Olgu Nedeniyle Sistematik Analiz 677

Simten GENÇ- Canlı Doğum İle Sonuçlanan Spontan Heterotopik Gebelik 683

Saliha KARAGÖZ EREN- Dev Fibroadenoma Bağlı Meme Asimetrisinde Onkoplastik Teknik Kullanımı: Hemi-Batwing Mamoplasti 689

Seda DUMAN ÖZTÜRK-Sevgiye KAÇAR ÖZKARA- Uterus Sarkomlarının Güncel Literatüre Göre Yeniden Histopatolojik Ve İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi 695

Sedat ALAGÖZ- Geriatrik Popülasyonda Boyun Kitlelerin Malignite Açısından Retrospektif Olarak İncelenmesi 711

Selçuk GÜLMEZ-Necmi KURT- The Necessity And Development Of A New Modified Scoring System For The Simultaneous Detection Of Common Bile Duct Stones In Patients With Planned Laparoscopic Cholesystectomy 717

Selim GÖRGÜN- COVID-19 Şüphesiyle Takip Edilen Bir Salmonellozis Olgu Sunumu 733

Serap FIRTINA TUNCER- Patoloji Tanısı Adenomyozis ya da Leiomyoma Uteri Olan Histerektomize Olgularda, Klinik Semptomatolojinin Ve Transvajinal Ultrasonografik Değerlendirmenin Retrospektif Korelasyonu 739

Sevcan ALKAN KAYAOĞLU- Perkütan Kolesistostomi İle Tedavi Edilen Akut Kolesistit Hastaları 757

Veysel Barış TURHAN-Kürşat DİKMEN-Mustafa KEREM- Periampüller Bölge Tümörleri İçin Yapılan Pankreatikoduodenektomide Hastane Volümünün Mortalite, Morbidite Ve Disseke Edilen Lenf Nodu Sayılarına Etkisi 767

Yılmaz APAYDIN-Türkiye'de Pediatrik Anestezi Gelişimi ve Pediatrik Anestezideki Lisansüstü Tezler 785

Yasin KARA-Erkan SOMUNCU- Erişkinde Nadir Bir İleus Nedeni İdiopatik İleoçekal İnvajinasyon: Olgu Sunumu 791

Zehra BEDİR- Oksitosin Alerjisi 797

Zeynep AKBULUT-Faruk KÖSER-Damla GÖKÇEOĞLU KAYALI-Hatice MARAŞ-Ranan Gülhan AKTAŞ- Çoğalma Ve Farklılaşma Aşamasındaki Karaciğer Kanser Hücrelerinin Hücre İskeleti Organizasyonu Üzerine Tip I Kollajenin Etkileri 799

Abdulkadir SARI- Gözden Kaçan Perilunat Karpaldislokasyonda Açık Redüksiyon ve K Teli Uygulaması Sonuçlarımız 811

Ahmet Burak BİLEKLİ- Üçüncü Basamak Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Yetişkin Klavikula Kırıklarının Epidemiyolojik Değerlendirmesi 813

Birgül Elmas BODUR-Geriatrik Bireylerde Reaksiyon Zamanı Egzersizlerinin Fonksiyonel Bağımsızlık Seviyesi, Bilişsel Beceri, Düşme Riski ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi: Bir Pilot Çalışma 819

Cem ALBAY-Kadir İlker YILDIZ- The Relationship Between Redislocation After Arthroscopic Bankart Repair and the Number of Preoperative Dislocations 833

Elem YORULMAZ- Komplet Dekonjestif Tedavi Sırasında Gelişen Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu: Olgu Sunumu 837

Mehmet ÇAKIROĞLU- Fibromiyalji Sendromlu Kadınlarda Enstrüman Yardımlı Yumuşak Doku Mobilizasyonu ve İskemik Kompresyon Tekniğinin Etkinliğinin Karşılaştırılması 845

Mehmet Ümit ÇETİN-Yaşar Mahsut DİNÇEL- Çocuklarda Travmatik Rekürren Kalça Çıkığı: Vaka Sunumu ve Literature İncelemesi 859

Mustafa YERLİ-Ali YÜCE-Tahsin Olgun BAYRAKTAR-Niyazi İĞDE-Bülent KARSLIOĞLU- Geriatrik Deplase Femur Boyun Kırıklarının Hemiartroplasti İle Tedavisinde Femoral Baş Seçimi: Monopolar ve Bipolar Seçeneklerin Karşılaştırılması 861

Banu ÖTER-Tuğba KAYA- R. Ebru TİRALİ-S. Burçak ÇEHRELİ- Çocuklarda Doğum Şekli, Maternal Faktörler ve Diş Çürüğü Arasındaki İlişki 871

Cihan KÜDEN-Oğuz YOLDAŞ- Endodontik Şekillendirme Öncesi Motorla Çalışan Kayma Yolu Eğelerinin Resiprokal ve Rotasyonel Hareket Yapan Kök Kanal Genişletme Sistemleri Üzerine Etkisinin Kök Kanal Merkezinde Kalma Yeteneği Açısından Değerlendirilmesi 875

Kağan DENİZ- Mandibular 3. Molar(M3M) Dişlerin Erüpsiyon Seviyelerinin Mandibular 2. Molar (M2M) Dişlere etkisinin Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) ile değerlendirilmesi 891

Seda Nur KARAKAŞ- Restoratif Diş Hekimliği ve Ozon Uygulamaları 895

Atılım Armağan DEMİRTAŞ-Mine KARAHAN-Seyfettin ERDEM- Ramazan Orucunun Gözün Ön Segment Parametreleri Üzerine Olan Diürnal Etkisinin Değerlendirilmesi 905

Burcu KAZANCI- Dijital Yorgunluk Sendromu; Sürekli Ekran Maruziyeti ve Göz Yüzeyine Etkileri 913

Emine DOĞAN-Nilgün Özkan AKSOY- Evaluation of Corneal Endothelium in Middle-Aged Keratoconus Eyes 923

Fatma Çorak EROĞLU-Günümüzde Artmakta Olan Yaşlı Popülasyonu ve Yaşlanmanın Göz Sağlığı Üzerine Etkileri 927

Güvenç TOPRAK- Orbital Schwannoma 933

Melahat TOKER- Kedilerde Sol Ventrikül Hipertrofisi 939

ÖNSÖZ

Değerli sağlık profesyonelleri,

Bütün dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pandemisi hayatın her alanında değişimlere neden olduğu gibi bilimsel çalışmaların yönünü, kongre ve sempozyum gibi etkinliklerin de şeklini değiştirmiştir. Ülkemizde bu türden etkinliklere yön veren Yüksek Öğretim Kurulu, Temmuz 2020 tarihinde yayınladığı "Küresel Salgında Yeni Normalleşme Süreci" başlıklı kılavuzda kongrelerin "mümkün olduğunca dijital ortamda" yapılmasını tavsiye etmiştir. Bu nedenle öncesinde Ankara'da yapılması planlanan 5. UTSAK etkinliğimizi 12-13 Aralık 2020 tarihinde çevrimiçi olarak gerçekleştirmiş bulunuyoruz. Kongre süresince, pandemide fedakarca çalışan sağlık camiası bilgi, birikim ve tecrübelerini paylaşarak, bilimin gelişmesine ışık tutmaya devam etmişlerdir. Özellikle yeni koronavirüs enfeksiyonunun tanınmasına yönelik bilimsel katkıların çoğalması ve ivedilikle yapılması, ilk defa karşılaşmış olduğumuz bu küresel enfeksiyon ile mücadelede büyük bir önem arz etmektedir. Zorlu çalışma koşullarına rağmen sağlık sisteminin her noktasında araştırmalarına devam eden, sağlık hizmetlerinin özellikle tanı ve tedavi süreçleriyle ilgili başarılı çalışmalar yapan, bunları bilimsel platformda paylaşan tüm bilim insanlarına katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Bilimsel çalışmaların ve tercübelerin paylaşımında kongrelerin önemi büyüktür. Bu noktada siz değerli bilim insanlarının buluşmasına fırsat tanıyan UTSAK düzenleme ve bilim kuruluna teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Münire BABAYİĞİT

MATERNAL YAŞIN GEBELİK PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Özgül ÖZGAN ÇELİKEL
Yıldırım Beyazıt Universitesi

ÖZET:

Amaç: Son 30 yılda 35 yaşından sonra gebe kalan bir nüfus bulunması dikkate alınarak; farklı gebelik yaşlarının bazı gebelik parametreleri üzerindeki etkisini incelemek amaçlanmıştır.

Materyal Metod: 312 gebe retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırmanın sonuçlarını etkileyebilecek faktörleri azaltabilmek amacıyla sistemik hastalığı ve çoğul gebeliği olan hastalar dahil edilmemiştir. 35 yaş altı ve 35 yaş ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Gravida, doğum şekilleri, doğum ağırlıkları ve doğum haftaları kaydedilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 22 istatistik programında yapılarak; tanımlayıcı istatistikleri belirlenmiş, incelenen parametreler için yaş gruplarına göre gruplar arası çoklu karşılaştırma testleri yapılmış ve %95 güven aralığında anlamlılık düzeyleri Multivariety Analyisis of Variance (MANOVA) ile test edilerek farklı gruplar belirlenmiştir. Gruplardaki parametreler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile test edilmiştir.

Sonuçlar: Gebelik yaşı gruplarına göre doğum haftasının p=0.013 anlamlılık düzeyi ile, gravidanın p=0.000 ile, doğum şeklinin p=0.003 ile ve doğum kilosunun da p=0.032 anlamlılık düzeyi ile gruplara göre %95 güven aralığında birbirinden farklı olduğu görülmüştür.

Sonuç: 35 yaş ve üzerinde abortusun fazla olduğu, normal doğumun 35 yaşın altında daha fazla oranda görüldüğü tespit edilmiştir. Prematür doğum oranının maternal yaşla arttığı saptanmıştır. Maternal yaşın farklı olduğu iki grupta da; doğum haftası arttıkça doğum şeklinin sezaryene doğru kaydığı anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Gebelik Yaşı, Doğum Haftası, Gravida, Doğum Şekli, Doğum Kilosu

Effect of Maternal Age on Pregnancy Parameters Review

ABSTRACT:

Objective: Considering the existence of a population that became pregnant after the age of 35 in the last 30 years; It was aimed to examine the effects of different gestational ages on some gestational parameters.

Material Method: 312 pregnant women were analyzed retrospectively. In order to reduce the factors that may affect the results of the study, patients with systemic disease and multiple pregnancies were not included. It is divided into two groups as under 35 years old and 35 years and above. Gravida, birth forms, birth weights, and birth weeks were recorded. Statistical analysis is done in SPSS 22 statistical program; Descriptive statistics were determined, multiple comparison tests between groups were made for the parameters examined, and the significance levels were tested with the Multivariety Analyisis of Variance (MANOVA) at 95% confidence interval and different groups were determined. The relationship between parameters in the groups was tested by correlation analysis.

Results: According to the gestational age groups, it was observed that the gestational week was different with the significance level of $p = 0.013$, the gravida with the $p = 0.000$, the delivery type with the $p = 0.003$ and the birth weight with the $p = 0.032$ significance level and the 95% confidence interval compared to the groups.

Conclusion: It has been determined that abortion is more common at the age of 35 and over, and normal birth is more common under the age of 35. It was found that the premature birth rate increased with maternal age. In both groups where maternal age is different; It was understood that as the week of birth increased, the mode of delivery shifted towards cesarean.

Key Words: Pregnancy, Gestational Age, Birth Week, Gravida, Type of Delivery, Birth Weight

GİRİŞ

Son otuz yılda geç kazanılan ekonomik bağımsızlık, genç ailelerin düşük kişi başı geliri, esnek çalışma saatlerinin olmaması iş ve aile yaşamını bağdaştırmayı zorlaştırmasına bağlı olarak 35 yaşından sonra gebe kalan bir nüfus oluşmuştur (1). İleri maternal yaşla ilgili bilimsel yayınlar nadirdir. Çoğu çalışmada yaşlı kadınlar homojen bir grup olarak görülmüş, sağlık, eğitim ve sosyoekonomik statüdeki farklılıklar ihmal edilmiştir (2,3). Anne yaşı ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılmış olan birçok çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (4,5,6,7). Çalışmaların çoğu gelir düzeyi yüksek ülkelerde yapılmıştır. Bununla birlikte düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerde 19 yaşından küçük kadınlarda doğum oranı 103/1000 olup, gelir düzeyi yüksek olan ülkelerden daha fazladır (8). Anne yaşının ≤19 olması preterm doğum, intrauterin büyüme geriliği ve bebek ölüm hızıyla ilişkilidir (9,10,11). Davranışsal, sosyal ve biyolojik faktörlerden kaynaklanmaktadır (12,13). Perinatal sonuçlarla ilgili endişe, orta gelir düzeyine sahip ülkelerde 35 yaş üzerinde doğumun artmasından kaynaklanır. (14, 15). Çok genç ya da ileri maternal yaştaki olumsuz perinatal sonuçlara sosyoekonomik durumun etkisi bulunmaktadır. İleri maternal yaşta olumsuz perinatal sonuçlara biyolojik etkilerin katkısı da bulunmaktadır (16). Maternal yaşın ≥35 olması

artmış ölü doğum, preterm doğum, intrauterin büyüme geriliği ve kromozomal anomalilerle birliktelik gösterirken bazı kesimlerde de kariyer nedeniyle gebelik yaşını geciktiren eğitimli ileri maternal yaş grubu bulunmaktadır (17,18). Prematüriteyi etkileyen etmenler karmaşık ve çok yönlüdür. Genç maternal yaştakilerin preterm doğuma neden olabilecek enfeksiyon ve strese daha yatkın oldukları; ileri maternal yaştakilerin daha düzenli doktor kontrollerine gittikleri bildirilmiştir. (19). Daha yaşlı annelerin daha yüksek sosyoekonomik durumu ve eğitimi, akademik mesleklerdeki çalışmaları ve gebelik süresince sağlıklı davranışları ile daha disiplinli davranışları ile açıklanabilir. Fetusun optimum beslenmesini sağlamak için yaşam tarzı: sağlıklı diyet, sigara ve alkolden kaçınma, yeterli uyku ve fiziksel aktivite gerekli olup büyük anneler hamilelik ve çocuk sahibi olma konusunda daha iyi hazırlanmıştır (20).

Hastaların orta gelir düzeyine sahip olduğu araştırmamızda; maternal yaş ile bazı gebelik parametreleri arasındaki ilişkiler retrospektif olarak incelenmiştir

MATERYAL ve METOD

Ankara Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Ekim 2015- Haziran 2016 tarihleri arasında başvuran 312 gebe retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırmanın sonuçlarını etkileyebilecek faktörleri azaltabilmek amacıyla sistemik hastalığı ve çoğul gebeliği olan hastalar dahil edilmemiştir. 35 yaş altı ve 35 yaş ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Gravida, doğum şekilleri, doğum ağırlıkları ve doğum haftaları kaydedilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 22 istatistik programında yapılarak; tanımlayıcı istatistikleri belirlenmiş, incelenen parametreler için yaş gruplarına göre gruplar arası çoklu karşılaştırma testleri yapılmış ve %95 güven aralığında anlamlılık düzeyleri Multivariety Analyisis of Variance (MANOVA) ile test edilerek farklı gruplar belirlenmiştir. Gruplardaki parametreler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile test edilmiştir.

BULGULAR

Tablo 1. Yaşlarına göre gebelik parametrelerinin tanımlayıcı istatistikleri

İncelenen Gebelik Parametreleri (p değerleri)		35 yaş altı(n=209)	35 yaş ve üzeri (n=103)
Doğum Ağırlığı P=0,32	2500 gr altı	63	17
	2500 gr üzeri	98	71
Gravida P=0,000	1	30	18
	2 ve 3	102	45
	4 ve üzeri	19	25
Doğum Şekli P=0,013	Abortus	6	11
	Normal doğum	96	44
	Sezaryen	55	40
	Ektopik	2	4
	Ölü doğum	02	4
Doğum Haftası P=0,003	Abortus	6	11
	24-37 hafta	22	12
	37- 41	116	46
	41hafta üzeri	13	10

Tablo 1'de doğum ağırlığı ile yaş arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,32)

Yaş ile gravida arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p=0,000) . 35 yaşüzerinde gravidanın arttığı görülmüştür. Doğum şeklinin maternal yaşa göre değişiklik gösterdiği ve bu değişikliğin 0.013 anlamlılık düzeyinde önemli olduğu tespit edilmiştir. Abortus'un 35 yaş ve üzerinde daha fazla olduğu bulunmuştur. Normal doğumun ise 35 yaş altındakilerde daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır.

Doğum haftasının gruplar arasında farklı olduğu saptanmıştır (p=0,003).

Doğum yaşları ile gebelik parametreleri arasındaki ilişkilerin önem düzeylerine göre belirlenebilmesi amacıyla korelasyon analizi yapılmıştır. Analizler sonucunda doğum yaşları ile gebelik parametreleri arsındaki ilişkiler belirlenmiş ve tablolar halinde gösterilmiştir. Analiz sonucunda bulunan korelasyon katsayıları aşağıdaki şekilde yorumlanarak değerlendirilmiştir.

Tablo 2. Maternal Yaşın 35'in Altında Olduğu Gebe Grubu için Korelasyonlar

Parametreler	Doğum haftası	Gravida	Doğum şekli	Doğum ağırlığı
Doğum haftası	1	,213	,745**	-,157
Canlı ölü doğum	-,284	,243	-,116	,804**
gravida	,213	1	,096	,168
Doğum şekli	,745**	,096	1	-,007
Doğum ağırlığı	-,157	,168	-,007	1

***. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).*

Korelasyon katsayısı;

± 0.00-0.25 ise "İlişki çok zayıf"

± 0.26-0.49 ise "İlişki zayıf"

± 0.50-0.69 ise "İlişki orta"

± 0.70-0.89 ise "İlişki yüksek"

± 0.90-1.00 ise "İlişki çok yüksek"

Tablo 2'ye göre; doğum haftası ile doğum şekli arasında pozitif yönde yüksek ilişki olduğu doğum haftası arttıkça doğum şeklinin sezaryene doğru kaydığı diğer parametreler arasında önemli bir ilişki olmadığı görülmüştür .

Tablo 3. Maternal Yaşın 35'in Üzerinde Olduğu Gebe Grubu için Korelasyon Analizi

Parametreler	Doğum haftası	gravida	Doğum şekli	Doğum ağırlığı
Doğum haftası	1	-,076	,626**	,173
Canlı ölü doğum	-,019	,357**	,166	,555**
Gravida	-,076	1	-,065	,267*
Doğum şekli	,626**	-,065	1	,176
Doğum ağırlığı	,173	,267*	,176	1

***. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).*

**. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).*

Korelasyon katsayısı;

± 0.00-0.25 ise "İlişki çok zayıf"

± 0.26-0.49 ise "İlişki zayıf"

± 0.50-0.69 ise "İlişki orta"

± 0.70-0.89 ise "İlişki yüksek"

± 0.90-1.00 ise "İlişki çok yüksek"

Tablo 3'e göre; doğum haftası ile doğum şekli arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki olduğu doğum haftası arttıkça doğum şeklinin sezaryen lehine arttığı belirlenmiştir.

TARTIŞMA

İleri maternal yaşta olan anneler obezite, diyabet, hipertansiyon ve buna bağlı obstetrik komplikasyonlar riski altındadırlar. Birleşik Krallık'ta ve ABD'de yapılan bazı yakın tarihli araştırmalar, genç annelerde erken doğum riskinin ikinci gravidası olanlarda ilk gravidası olanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (21,22). İngiltere'deki 51.225 tekil doğumun incelendiği çalışmada ≥ 35 yaşındaki kadınlarda elektif sezaryen prevalansının yüksek olduğu, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum riskinin artmış olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada maternal yaşa göre gebelik haftasına göre küçük doğum ağırlığının farklı olup olmadığı tesbit edilememiştir (23). Araştırmamızda maternal yaşı arttıkça 0.000 anlamlılık düzeyinde gravidanın arttığı sonucuna vardık.

İncelememizde anne yaşı ile doğum şekli arasında 0.003 anlamlılık düzeyinde ilişki tespit edilmiş olup; abortusun 35 yaş üzerinde arttığı görülmüştür.. Normal doğumun en fazla 35 yaş altındaki grupta olduğu tespit edilmiştir. Weissmann ve arkadaşlarının 2004-2008 yılları arasındaki tekil doğumları içeren retrospektif olarak maternal yaş, doğumdaki gebelik haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, fetüs cinsiyeti ve maternal ve neonatal komplikasyonların incelendiği çalışmada; gebelik yaşı büyük olan gebeliklerde sezaryen ve bazı gebelik komplikasyonlarının arttığı vurgulanmıştır (24). 405 kadının incelendiği çalışmada; ≥40 yaş kadınlarda önceden var olan kronik hastalıklar tedavi edilirse, düzenli tıbbi kontrol sağlanırsa, gebeliğe bağlı morbidite düzenli olarak izlenir, gebelik sırasında sağlıklı yaşam tarzı oluşturulursa ve doğum iyi bir merkezde gerçekleştirilirse primer sezaryen oranı ve yenidoğan mortalitesi, morbiditesi genç yaş grubundan farklı olmadığı anlaşılmıştır (25). İlk doğumda yükselen maternal yaşın normal doğum dışındaki müdahaleli doğum ve sezaryen oranındaki artışa büyük katkısının olduğu Avusturalya 'daki çalışmada bildirilmiştir (26).

Çalışmamızda sezaryenin 35 yaş üzerinde fazla olduğu bulunmuştur. 12.326 yenidoğanın incelendiği retrospektif çalışmada maternal yaş arttıkça sezaryen doğum oranının yüksek olduğu, ancak prematür yenidoğanlardaki komplikasyonların anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (27). Araştırmamızda maternal yaşla doğum ağırlığı arasında ilişki tespit edilmemiştir.

Geçirilmiş sezaryenin ayrıca incelenmemesi, gelir düzeylerinin benzer olması, isteğe bağlı sezaryenin sorgulanmaması araştırmamızı sınırlamıştır. Sonuç olarak maternal yaşın gebelik süreci ve doğum üzerine etkileri olabilmektedir. Farklı gelir gruplarında ve daha fazla hasta sayısıyla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

21. Kanungo J, James A, McMillan D. et al. Advanced maternal age and the outcomes of preterm neonates: a social paradox? Obstet Gynecol. 2011;118:872–877. [PubMed]

Baghurst P1, Robson S, Antoniou G, Scheil W, Bryce R. Aust N Z J The association between increasing maternal age at first birth and decreased rates of spontaneous vaginal birth in South Australia from 1991 to 2009. Obstet Gynaecol. 2014 Jun;54(3):237-43. doi: 10.1111/ajo.12182. Epub 2014 Feb 8.

Bertram H, Bujard M, Rösler W. Rush-hour des Lebens: Geburtenaufschub, Einkommensverläufe und familienpolitische Perspektiven. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie. 2011;8:91–99.)

Bianco A, Stone J, Lynch L. et al. Pregnancy outcome at age 40 and older. Obstet Gynecol. 1996;87:917–922. [PubMed]

Borja J, Adair LS. Assessing the net effect of young maternal age on birth weight. Am J Hum Biol. 2003;15:733–740. [PubMed]

Breart G. Delayed childbearing. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 1997;75:71–73. [PubMed]

Carolan M, Frankowska D. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome; a review of the evidence. Midwifery. 2011;27:793–801. [PubMed]

Carolan M, Frankowska D. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome; a review of the evidence. Midwifery. 2011;27:793–801. [PubMed]

Chen XK, Wen SW, Fleming N, Demissie K, Rhoads GG, Walker M. Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study. International Journal of Epidemiology. 2007;36:368–373. [PubMed

Cnattingius S, Lambe M. Trends in smoking and overweight during pregnancy: prevalence, risks of pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes. Semin Perinatol. 2002;26:286–295. [PubMed]

Dietl A1, Cupisti S2, Beckmann MW2, Schwab M3, Zollner U3. Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015 Aug;75(8):827-832.

Huang L, Sauve R, Birkett N. et al. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. CMAJ. 2008;178:165–172. [PMC free article] [PubMed]

Joseph K S, Allen A C, Dodds L. et al. The perinatal effects of delayed childbearing. Obstet Gynecol. 2005;105:1410–1418. [PubMed]

Kanungo J1, James A, McMillan D, Lodha A, Faucher D, Lee SK, Shah PS; Canadian Neonatal Network. Advanced maternal age and the outcomes of preterm neonates: a social paradox? Obstet Gynecol. 2011 Oct;118(4):872-7. doi: 10.1097/AOG.0b013e31822add60

Lawlor DA, Mortensen L, Andersen AM. Mechanisms underlying the associations of maternal age with adverse perinatal outcomes: a sibling study of 264 695 Danish women and their firstborn offspring. International Journal of Epidemiology. 2011;40:1205–1214. [PubMed]

LeGrand TK, Mbacke CS. Teenage pregnancy and child health in the urban Sahel. Stud Fam Plann. 1993;24:137–149. [PubMed

Newburn-Cook C V, Onyskiw J E. Is older maternal age a risk factor for preterm birth and fetal growth restriction? A systematic review. Health Care Women Int. 2005;26:852–875. [PubMed]

Newburn-Cook CV, Onyskiw JE. Is older maternal age a risk factor for pre-term birth and fetal growth restriction; a systematic review. Health Care Women Int. 2005;26:852–875. [PubMed]

Newburn-Cook CV, Onyskiw JE. Is older maternal age a risk factor for pre-term birth and fetal growth restriction; a systematic review. Health Care Women Int. 2005;26:852–875. [PubMed]

Oakley L1, Penn N2, Pipi M3, Oteng-Ntim E3, Doyle P1.. Risk of Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes by Maternal Age: Quantifying Individual and Population Level Risk Using Routine UK Maternity Data. PLoS One. 2016 Oct 7;11(10):e0164462. doi: 10.1371/journal.pone.0164462. eCollection 2016

Paranjothy S, Broughton H, Adappa R, Fone D. Teenage pregnancy: who suffers? Arch Dis Child. 2009;94:239–245. [PubMed]

Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Tomasi E, Medeiros RS, Domingues MR, et al. Mothers and their pregnancies: a comparison of three population-based cohorts in Southern Brazil. Cadernos de Saude Publica. 2008;24(Suppl. 3):S381–S389. [PubMed]

Tough S C, Newburn-Cook C, Johnston D W. et al. Delayed childbearing and its impact on population rate changes in lower birth weight, multiple birth, and preterm delivery. Pediatrics. 2002;109:399–403. [PubMed])

United Nations; Dept of Economic and Social Affairs. Population Division World Fertility Patterns. 2009. http://www.un.org/esa/population/publications/worldfertility2009/worldfertility2009.htm (accessed Jan 19, 2014).

Wambach KA, Cole C. Breastfeeding and adolescents. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2000;29:282–294. [PubMed]

Wang Y, Tanbo T, Abyholm T. et al. The impact of advanced maternal age and parity on obstetric and perinatal outcomes in singleton gestations. Arch Gynecol Obstet. 2011;284:31–37. [PMC free article] [PubMed]

Weissmann-Brenner A1, Simchen MJ, Zilberberg E, Kalter A, Weisz B, Achiron R, Dulitzky M. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012 Jul;91(7):844-9. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01412.x. Epub 2012 Apr 30.

YAŞLILARDA KARDİYOVASKÜLER CERRAHİ

Dr ÖğR Üyesi Özlem ÇAKIRKÖSE
Giresun Üniversitesi

ÖZET:

Amaç: Yaşlılarda kardiyovasküler cerrahiden en iyi fayda elde edebilmek için en uygun yolu belirlemek

Yöntem: Kliniğimizde 2019 da yıllık >65 yaş açık kalp operasyonu yapılan 87 hastayı değerlendirmeye aldık. Bu hastaların preoperatif klinik fizyolojik durumlarıyla postoperatif durumlarını karşılaştırdık. By pass operasyonunun vücut sistemlerine etkisini, mortalite ve morbiditeyi değerlendirdik.

Bulgular: Kliniğimizde yaşlı hastalarda by pass operasyonu sonrası en sık etkilenen solunum sistemiydi. Özellikle 80 yaş üstü hastalarda atelektazi, pnömoni, tekrarlayan entübasyon ve sonuçta mortalite en sık sebeplerdi. Nörolojik, kardiyovasküler, hematolojik, gastrointestinal, renal sistemlerle ilgili sonuçlar literatürle uyumlu belirlenmişti. Operasyonun cinsi, acil operasyona alınma gibi bazı faktörler de sonuç üzerine etkili olmuştu. Preoperatif diyabetin de mortalite ve morbidite üzerine direk etkili faktörlerden biri olduğu tespit edilmişti.

Sonuç: Komorbidite olasılığının artması nedeniyle, yaşlı hastalarda majör cerrahinin morbidite ve mortaliteyi etkileyen daha yüksek postoperatif komplikasyon oranına sahip olduğu sonucuna varıldı. Buna göre yaşlılığın fizyolojik etkilerinin ve mevcut vücut yapısına kardiyopulmoner by pass ın etkilerinin değerlendirilmesinin direk sonucu belirlediği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: kardiyopulmoner by pass, yaşlılık, mortalite, medikasyon.

Cardiovascular Surgery in the Elderly

ABSTRACT:

Objective: To determine the most appropriate way to get the best benefit from cardiovascular surgery in the elderly.

Method: We evaluated 87 patients who underwent open heart surgery at the age of> 65 years in our clinic in 2019. We compared the preoperative clinical physiological and postoperative conditions of these patients. We evaluated the effect of bypass operation on body systems, mortality and morbidity.

Results: Respiratory system was the most frequently affected after by-pass operation in elderly patients in our clinic. Especially in patients over 80 years of age, atelectasis, pneumonia, recurrent intubation and ultimately mortality were the most common causes. Results related to neurological, cardiovascular, hematological, gastrointestinal and renal systems were determined in accordance with the literature. Some factors such as the type of the operation and emergency operation had also affected the outcome. Preoperative diabetes was also found to be one of the factors that directly affect mortality and morbidity.

Conclusion: It was concluded that major surgery has a higher rate of postoperative complications in elderly patients, affecting morbidity and mortality, due to the increased likelihood of comorbidity. Accordingly, it was determined that the physiological effects of old age and the effects of cardiopulmonary bypass on the existing body structure determined the direct result.

Keywords: cardiopulmonary bypass, old age, mortality, medication.

Giriş

Yaşlı tanımı toplumdan topluma değişmekle birlikte genel anlamda biz bu yazıda 65 yaş ve üstünü değerlendirdik.

Kardiyovasküler cerrahi ile ilgili ateroskleroz, dejeneratif kapak hastalıkları, disritmiler vb yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Yaşlılara ait kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde bazı ilkeler göz önünde bulundurulmalıdır; 1)Yaşlılarda cerrahi problemlerin klinik sunumu genel populasyondan farklı olabilir bu da tanıda gecikmeye neden olur 2)Yaşlılar stresi iyi idare ederler ,ancak rezerv eksikliği sebebiyle strese maruz kalamazlar 3)Preoperatif hazırlık ve detaylara dikkat edilmesi çok önemlidir; bunlar eksik olduğunda acil cerrahide olduğu gibi risk önemli ölçüde artar 4) Yaşlılarda elektif cerrahi sonuçları iyidir ve ileri yaş olanlara karşı önyargıyı desteklemez 5)Yaşlılar komplikasyonları kötü tolore ettiği için intraoperatif ve perioperatif olarak detaylara dikkat edilmesi büyük fayda sağlar.

Komorbidite olasılığının artması nedeniyle, yaşlı hastalar majör cerrahiyi takiben morbidite ve mortaliteyi etkileyen daha yüksek postoperatif komplikasyon oranına sahiptir. Buna göre yaşlılığın fizyolojik etkileri ve mevcut vücut yapısına kardiyopulmoner by pass ın etkilerinin değerlendirilmesi direk sonucu belirler.

Normalde yaşlılarda bilişsel işlevde bozukluk yaygındır ve 70 yaş üstü kişilerin 1/3 ünü etkiler[1]. Post operatif dönemde yoğun bakım ünitesinde sık görülen bilişsel bozukluk deliryumdur. Deliryum, tercihen yaşlıları etkileyen akut bir değişikliktir. Kalp cerrahisi sonrası anestezi, emboli, hipotansiyon, inflamasyon, triptofan salınımı, vb[2] deliryumu tetikleyebilir. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda vasküler risk faktörlerinden etkilenen alzheimer

hastalığı da sık olabilir[3]. Yaşlılarda demansın en yaygın nedeni olan alzheimer hastalığı; sinsi ve ilerleyicidir. Kolayca gözden kaçabilir. Demans hastalarının deliryuma daha yatkın oldukları ve majör cerrahi sonrası uyanmada daha zorluk yaşayabildikleri gözlenmiştir. Ayrıca koroner arter hastalığı olan yaşlı hastaların beraberinde sık rastlanan karotis arter hastalığına bağlı cerrahi sonrası serebral dolaşım bozukluğu ve tromboembolik komplikasyonlar da sık görülebilmektedir. Buna bağlı post operatif uyanmada gecikme, ajite uyanma vb olabilmektedir. Özellikle cerrahi sonrası serebral frontal lob iskemisine bağlı ajite uyanma görülebilmektedir.

Kardiyotorasik cerrahi sonrası sık rastlanan durumlardan biri de ağrıdır. Operasyon yeri ağrısı ya da tüp dren giriş yerlerinin ağrısı vb şeklinde olabilir. Ağrıya duyarlılık yaşlılarda gençlerden pek farklı değildir. Ancak yaşlılar analjezik ve adjuvanlarının yan etkilerine karşı daha hassastırlar. Bu da titrasyonu daha zor hale getirir. Özellikle posterolateral torakotomi, ağrı ve buna bağlı solunum fonksiyon bozukluğu nedeniyle cerrahi sonrası iyileşmede problem yaratır[4]. Yetersiz ağrı kontrolünden kaynaklanan korku ve kaygı; uyku ve rehabilitasyonu bozabilir. Post operatif ağrıya bağlı yüzeysel solunum atelektaziye, hipoksik belirtilere ve pnömoniye yol açabilir.

Yaşlılarda hematolojik açıdan; cerrahi sonrası anemi artan mortalite ve morbidite ile ilişkilidir[5]. Trombosit disfonksiyonu, anti-trombosit ilaçların yanı sıra miyelodisplazi gibi bozukluklar nedeniyle de yaygındır. Koagülasyon parametreleri yaşlılarda değişmezken, koagülasyon problemlerine bağlı kanama komplikasyonları yaygındır. Karaciğer yetmezliği, antikoagülan kullanımı, edinilmiş faktör inhibitörleri yaşlı hastaları kanama riskine sokar. Tromboz yaşlılarda yaygındır. Venöz tromboembolizm riski yaşla birlikte artar, ancak cerrahi, sepsis, kalça kırıkları, kanser ve hareketsizlik gibi çeşitli klinik faktörlerle de artar. Hemostatik sistemlerin yaşlanmayla değişmediği görülmüş[6]. Bununla birlikte, pıhtılaşma bozuklukları yaşlılarda karaciğer fonksiyon bozukluğu, antikoagülan tedavi, sepsis ve edinilmiş faktör inhibitörleri nedeniyle yaygındır. Venöz tromboemboli görülme sıklığının yaşlanmayla dramatik arttığı belirlenmiştir[7]. Venöz tromboemboli sonrası sağ kalım yaşlılarda genç hastalara göre daha düşüktür ve pulmoner emboli sonrası sağ kalım sadece derin ven trombozu sonrası olduğundan daha kötüdür[8]. Tromboembolik olaylarda kullanılan antikoagulan-antiagregan ilaçlar hastane içi ve dışı önemli advers ilaç etkileşimine neden olur ve kanama komplikasyonuna da sık rastlanır[9].

Nedeni; yaşlı endotel disfonksiyonu ve IL-6 gibi inflamatuvar faktörlere bağlı tromboembolik olaylara yatkınlık artmasıdır[10]. Yaşa bağlı bazı değişiklikler; pıhtılaşma faktörlerindeki değişiklikler, trombosit yapışkanlığı ve trombolitik aktivitede azalma dahil olmak üzere trombofilik durumu arttırır[10].

Kardiyovasküler hastalıkların oluşumu açısından yaş endotel disfonksiyonu için bağımsız bir risk faktörüdür[11]. Yetmiş yaş ve üstü bireylerde, atriyal mikrovasküler dilatasyon olduğu belirlenmiş[12]. Endotel progenitör hücreler damar duvarının yenilenmesine ve onarımına katkıda bulunarak vasküler homeostazı korur. Yaşlılarda endotel progenitör hücrelerin işlevsiz olduğu ve daha düşük sağ kalım oranları, daha düşük göç kapasitesi ve daha düşük proliferatif potansiyel sergilediği bulunmuştur[13]. Bu cerrahi sonrası revaskülarizasyonun geleceğini etkileyen önemli bir durumdur.

Cerrahi öncesi pulmoner sistemin değerlendirilmesi cerrahi sonrası sağ kalım, mortalite, yoğun bakımda kalış süreleri vb açısından oldukça önemlidir. Fizyolojik olarak yaşlılarda pulmoner sistemle ilgili; vital kapasite(VC), zorlu expiratuvar volüm(FEV1), FEV1\VC, karbon monoksitin difüzyon kapasitesi, maximum oksijen tüketimi azalır, total akciğer kapasitesi değişmez, fonksiyonel rezidüel kapasite, rezidüel volüm, alveoler arteriyel oksijen gradiyenti, pulmoner arter sistolik basıncı artar[14]. Yaşlanma ile gaz değişimindeki değişiklikler; alveolar yapı ve yüzey alanındaki değişiklikler, pulmoner vaskülatürdeki değişiklik, kan akışının dağılımındaki değişiklikler ve akciğerin mekanik özelliklerindeki değişikliklerle ilişkilendirilebilir. Cerrahi sonrası mekanik ventilatörden ayrılma ve servis takiplerinde solunum rehabilitasyonunun başarıyla sağlanabilmesinde bu faktörler oldukça önemlidir.

Yaşlılarda meydana gelen kardiyak değişiklikler; ventriküllerde miyosit sayısında azalma, duvar kalınlaşması ve dilatasyonu, ileti sisteminde hücre sayısında azalma, majör vasküler yapılarda elastikiyetin bozulması şeklinde olabilir[15]. Yaşlılarda kardiyovasküler fonksiyon, yaşlanma sürecinin kendisinden ve yaşla daha yaygın olan kardiyovasküler sistemin edinilmiş hastalıklarından önemli ölçüde etkilenir. Yaşlı kişilerde daha sık görülen kardiyovasküler bozuklukların bazıları hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, sol atriyal genişleme, anormal LVEF(sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu), atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı, iskemik ve tromboembolik inme, periferik arter hastalığı, ekstrakraniyal karotis arteriyel hastalık, aort darlığı, aort yetersizliği, mitral yetersizliği, mitral annüler kalsifikasyon, hipertrofik kardiyomiyopati ve kalp pili ritmi. Bu fizyolojik ve patolojik değişiklikler, cerrahi prosedürler ve genel anestezi yapılması gereken yaşlı hastaların klinik değerlendirmesi ve yönetimi sırasında dikkate alınmalıdır.

Yaşlılarda kardiyovasküler cerrahi öncesi renal sistemin de değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Yaşa bağlı bir takım değişiklikler ve kardiyopulmoner by pass ve genel anestezinin etkileri post op direk yaşam kalitesini etkiler. Yaşlı böbreklerin %50 sinden fazlası normal görünümdedir. Yaklaşık %14 ünde kortikal bozulmalar görülür[16]. Böbrek ağırlığı 30 yaşında 400 gr dan itibaren azalmaya başlar ve 90 yaşından sonra 300 gr ın altına iner. Boyu da 2 cm azalır. Renal korteks medulladan daha fazla incelir, interstisyel dokuda artış gözlenir, buna fibroz ve renal sinüs seviyesinde yağlanma eşlik eder. Yaşla birlikte tübüler hücrelerde bazal membran düzensizlikleri ve yağlı değişiklikler olur[17]. Genel anlamda yaşlanmayla böbrekte

6 önemli değişiklik olur:1)Glomeruler filtrasyon hızı azalır(senil hipofiltrasyon)2) renovasküler değişiklikler 3)Tübüler disfonksiyon 4)Medulla hipotonikliği 5)Tübüler kırılganlık 6)Obstrüktif üropati. Kardiyopulmoner by pass ın mevcut renal duruma etkisi; kardiyopulmoner by pass esnasında; hemoglobin konsantrasyonunda düşüklük, oksijen doygunluğundaki azlık, kan akışının azalması oksijen dağılımında bozukluğa yol açar. Bu da cerrahi sonrası erken dönemde karşımıza çıkar. Kalp cerrahisi görülen hastaların %40 ında görülebilir ve %1-5 böbrek için nakil gerektirir[18].

Gastrointestinal sistem ve karaciğere ait değişiklikler yaşla birlikte hem mekanik hem nörojenik bileşenleri içerir. özofagusun; yaşlı hastalarda daha fazla non-progulsif kasılma, üçüncül kasılma, özofagus dilatasyonu ve gecikmiş özofageal boşalmaya sahip olduğunu iddia edilmiş[19]. Bu durum klinikte yaşlılarda yutma güçlüğü ve hava yolu aspirasyonunu açıklayabilir. İnce bağırsak, yaşlılarda mimarisini korur. Yüzey alanında, villöz yükseklik, derinlik, kript / villus oranı, fırça bordürü, enterositler veya brunner bezlerinde değişiklik görülmez[20]. Kolonda ise divertiküler hastalığa yatkınlık artar. Sebebi; bağırsak sisteminin motilitesi nöro-hormonal mekanizmalar tarafından düzenlenir. Yaşa bağlı inhibitör yanıtta kayıp olduğu gösterilmiştir[21]. Yaşlı hastalar çeşitli kolit formları açısından da artmış risk altındadır. Özellikle ülseratif kolit ve chron hastalığı açısından NSAID, heparin vb ilaçlar kanama, ülserasyon, perforasyona yol açabilir. Kabızlık prevalansı yaşla birlikte artar: 65-74 yaş arası %4,5 iken, 75 yaş ve üstü %10,2'ye çıkar. Kardiyovasküler cerrahi öncesi durum, kullanılan ilaçlar ve cerrahi sonrası immobiliteye bağlı gastrik komplikasyonlarda artış beklenebilir. Yaşlılarda hepatik fonksiyonlarla ilgili karaciğer boyutu, hepatosit sayısı, hepatik kan akımı azalır. Hepatik kan akımı azalmasına bağlı karaciğer fonksiyon testleri minimal azalır. Metabolik fonksiyonlarda önemli değişiklik olmaz[22]. Safra kesesinde; safra kanalı boyutu, kolesistokinin plazma seviyeleri, kolelitiazis insidansı, safra kolesterol doygunluğu artar. Safra kesesi kolesistokinin duyarlılığı azalır. Safra kesesi kasılması ve emme kapasitesinde değişiklik olmaz. Pankreasta duktal boyut, pankreas litiazisi, glukagon seviyeleri, pankreas polipeptit düzeyleri artar. Organ büyüklüğü , glikoz toleransı , asinar bezler azalır. Ekzokrin fonksiyonda değişiklik olmaz[22]. Klinikte yaşlılarda glukoz intoleransı giderek bozulur. Çalışmalar yaşla birlikte her on yılda bir kan şekerinin 1-2gr/dl arttığını göstermektedir[23]. Halen 65 yaş üstü bireylerin %20 sinden fazlasının diyabetik olduğu düşünülürse cerrahi sonrası diyabet ve ona ait komplikasyonlar; hastanın cerrahi yara iyileşmesi, yoğun bakımda kalış süresi, cerrahi revaskülarizasyonun geleceği vb ile ilgili pek çok problemi de beraberinde getirecektir. Kardiyopulmoner by pass sonrası gastro intestinal sistemde heparine bağlı sık rastlanan komplikasyon kanamadır. Yine hipoperfüzyona bağlı karaciğer fonksiyonlarında artış da gözlenebilmektedir.

Yaşa bağlı hormonal değişiklikler(büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1, kortizol, tiroid hormonları vb); kardiyovasküler cerrahiye bağlı stres genellikle genç erişkinlerde olduğundan daha derin bir katabolik duruma yol açabilir. Ameliyat sonrası yaşlı popülasyonda gözlenen bu savunmasız durum yakın zamanda akut postoperatif kırılganlık olarak tanımlanmıştır. Cerrahi strese hormonal cevabın doğru yorumlanması son derece önemlidir

Kardiyopulmoner by pass(KPB); kompleman aktivasyonu, sitokin salınımı ve hücresel aktivasyon ile ilişkili karmaşık sistemik enflamatuar yanıtın bir nedeni olarak kabul edilmiştir. Enflamatuar sitokinler, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak hücresel tepkiyi indükler.

ROS artışı, yerel antioksidan savunmayı zorlayabilir ve DNA, lipitler ve proteinler gibi biyolojik moleküllere zarar verebilir.

Sonuç

Kliniğimizde 2019 da yıllık >65 yaş açık kalp operasyonu yapılan 87 hastadır. 12 hasta acil şartlarda operasyona alınmış. Bunların 8 i aort diseksiyonu , 4 ü CABG sebebiyle operasyona alınmıştır. Aort diseksiyonu sebebiyle acil opere edilen 1(%1.1) hasta, CABG yapılan 2 (2.2)hasta ex olmuştur. Bu oranlar literatürle uyumlu bulunmuştur.

Literatürde deliryum cerrahi sonrası %2-73 arasında belirlenmiştir[25]. Kliniğimizde bu oran %3 civarındadır. Yeni anestezi tekniklerin uygulanması, kısa cerrahi süreye dikkat edilmesi, pre op hasta değerlendirilmesi ve hastaya göre uygun cerrahi teknik kullanılması yoğun bakımda deliryum görülme oranını azaltmıştır.

Kardiyak cerrahi sonrası ağrı sıktır. Cerrahi insizyon; median sternotomi, minimal invaziv/mini torakotomi, torakotomi olabilir. Hastalar genellikle insizyon yeri, tüp dren giriş yeri, kol ve bacakta arter giriş yeri ve göğüste ağrı, yanma, basınç hisseder. Median sternotomiden sonra hemen her hastada ağrı tespit ettik. Cerrahiden 1 yıl sonra olan ağrının ise daha çok interkostal dolaşım bozulmasına bağlı kronik ağrı olduğu belirledik.

Hematolojik olarak kardiyovasküler cerrahi sonrası anemiye; cerrahiye bağlı kanama komplikasyonu sebebiyle rastladığımız gibi, kardiyopulmoner by pass a bağlı dilüsyonel olarak da rastlayabiliriz. Preoperatif olarak hematokrit düzeyleri 30 un altında olan hastalarda kardiyopulmoner by pass riskli olabileceğinden zaten tedavi edildikten sonra operasyona alınmaktadırlar. Post operatif olarak ise özellikle yaşlılarda anemiye bağlı hemodinami hızlı bozulabileceğinden oldukça mortaldir, bir an önce tedavi edilmelidir. Yaşlı böbrek hastalarında da anemiye sık rastlıyoruz.

Yaşlı hastalarda preoperatif ve post operatif en önemli durum solunumsal problemlerdir. Kliniğimizde yaşlı hastalarda gerek önceki hasarlı akciğer varlığı, rezerv azlığı, gerek sigara içiminin devam ediyor olması tedaviye harcanan süre sebebiyle cerrahi zamanını geciktirmektedir. Cerrahi sonrası da 80 yaş üstü hastalarda atelektazi, pnömoni, tekrarlayan entübasyon ve sonuçta mortalite en sık sebeplerdir.

Seksen yaş üstü hastalarda endotel disfonksiyonuna bağlı kanama cerrahi sonrası antikoagulan-antiagregan kullanımına bağlı sık rastladığımız bir komplikasyondur.

Cerrahi öncesi kardiyak durum cerrahinin sonuçlarını değerlendirme açısından önemlidir. Kliniğimizde 1 yılda 65 yaş üzeri opere edilen hastaların 2 sine MVR, 3 üne AVR, 8 ine aort diseksiyonu, 2 sine benthal operasyonu, 72 sine CABG operasyonları yapılmış. Toplam 3(%3.4) hasta ex olmuştur.

Cerrahi sonrası yaşlı hastalarda renal yetmezlik kliniğimizde %4 oranında görüldü. Ex olan hastaların %33 ünde renal yetmezlik sebebiyle ölüme rastlandı. Bu durumun literatürle uyumlu olduğunu belirledik.

Kliniğimizde kardiyopulmoner by pass a bağlı gastrointestinal kanama sık rastlanan bir durum değildir. Bunda cerrahi öncesi-sonrası değerlendirme ve yaşlı hastalarda fazla ilaç kullanımı sebebiyle verilen proflaktik tedavinin rolü vardır.

Diyabet de cerrahi sonrası yoğun bakımda sık rastlanan bir klinik problemdir. Diyabet ve komplikasyonlarının tedavisi mortalite ve morbiditeyi etkiler. Özellikle diyabete bağlı yara iyileşmesinin gecikmesi hastanın hastanede kalış süresini uzatmakta, yaşlı hastalarda bu süreç ve takibi daha zor hale getirmektedir. Kliniğimizde açık kalıp cerrahisi sonrası ex olan hastaların %33 kadarında diyabet mevcuttur. %35 sebeple diyabete bağlı komplikasyonlar sebebiyle hasta kaybedilmiştir. Cerrahi öncesi oral antidiyabetik kullanan hastaların ilaçları kesilip insüline geçilmiş. Post op dönemde de kan şekeri regülasyonu insülinle sağlanmıştır.

Cerrahi sonrası deliryum sık görülen bir klinik tablodur. Yaşın kendisi deliryuma neden olmaz. Ancak yaşla ilişkili pek çok faktör deliryum riskini artırabilir(görme , işitme bozuklukları vb)[26]. Yaşla birlikte artan inme, geçici iskemik atak vb de hastayı deliryum gelişimine yatkın hale getirmiştir[27]. Kliniğimizde deliryumla ilişkili ajitasyon tedavisinde literatürle[28] uyumlu olarak antipsikotikleri ilk tercih kullandık. 0.5-1.0 mg'lık bir dozda haloperidolle de etki elde edebildik. 1 saat içinde yanıt alamazsak, tekrar bir doz uyguladık. Yoğun bakımda cerrahi sonrası sık rastladığımız bir başka durum uyku bozukluklarıydı. Bunun için de kardiyak depresan etkileri sebebiyle diazepam türevlerinden uzaklaştık. Ketiapin etken maddeli antipsikotikleri ve opipramol dihidroklorür türevi ilaçları tercih ettik.

Yaşlılarda perioperatif ağrıya bağlı stres sonuçları tehlikeli olabilir[29]. Ağrıyı gidermek için standart bendodiazepam türevi analjeziklerden solunum depresyonu, kusma, periferal vazodilatasyon vb yaptığı için uzaklaştık. Öncelikle oral/parenteral parasetamol kullandık. Daha sonraki basamak olarak da programlanabilir bir infüzyon cihazı kullanarak küçük dozlarda opioidleri (morfin, fentanil vb) intravenöz uyguladık. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar , COX-2 inhibitörleri ve asetaminofen organ toksisitesine sebep olduğu için yaşlılarda özellikle pek tercih etmedik. Ağrıyı gidermede torasik epidural kateter ve / veya paravertebral kateter vb ile de uygulayarak analjezik etkinliği artırmaya çalıştık.

Kardiyovasküler cerrahi sonrası erken dönemde anemi ve trombositopeni kan ve kan ürünleri kullanılarak tedavi edilebilmektedir. Cerrahide yüksek doz heparine maruz kalındığı için kanama ve tromboz riski mutka göz önünde bulundurulmalı. Ayrıca heparine bağlı trombositopeni (HITT) yüksek mortalitesi sebebiyle özellikle önemlidir. Yaşlılarda tromboembolik komplikasyonların daha fazla olabileceği düşünülerek hipertansiyondan korunma , immobiliteye bağlı tromboz riskine karşı da erken dönem düşük molekül ağırlıklı heparinle proflaksi yapılmalıdır. Yaşlılarda yüksek doz heparini temkinli şekilde kullandık.

Solunumsal şikayetleri cerrahi öncesi sigaranın mutlaka bıraktırılması, inhaler steroid, beta agonist kullanımı ve solunum egzersizleriyle rehabilitasyon şeklinde tedavi ettik. Cerrahi sonrası mekanik ventilatörden ayrıldıktan sonra medikal tedavi yanında postural drenaj, mobilizasyonun sağlanması, sıvı yüklenmesinden kaçınılmasına dikkat ettik.

Kardiyovasküler cerrahi geçirecek ya da geçirmiş olan hastaları mutlaka arteriyel ve venöz tromboembolik komplikasyonlar açısından düşük molekül ağırlıklı heparin proflaksisine aldık.

Kardiyak cerrahinin cinsi, süresi yaşlı hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktördür. Özellikle kapak cerrahisi sonrası varfarin kullanma zorunluluğu, diğer antikoagulan antiagregan ilaç etkileşimleri ve buna bağlı komplikasyonları göz önünde bulundurduk.

Kardiyopulmoner by pass(KPB) a bağlı enflamatuvar süreçten korunmak, zararlı etkileri azaltmak için off pump KPB uygulaması son yıllarda giderek yaygınlaşmaktadır. Pompanın yaratacağı tüm bu zararlı etkilerden yaşlıları korumak için off pump KPB a yönelinmektedir. Biz de bu prosedürü göz önünde bulundurarak cerrahi planımızı yaptık. Uygun endikasyonda off pump KPB ı yaşlılar için öncelikli tercih ettik.

Referanslar

Alkhaldy AA, Aljahdli ES, Mosli MH et al. Adherence to the Saudi Dietary Guidelines and Its Relation to Colorectal Polyps: A University Hospital-Based Study. J Taibah Univ Med Sci. 2019 Nov 29;15(1):25-31.

Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, et al. Approach to the Diagnosis and Management of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. Transfus Med Rev. 2013 Jul;27(3):137-45. doi: 10.1016/j.tmrv.2013.05.005. Epub 2013 Jul 8.

Bolli R, Anversa P. Stem cells and cardiac aging. In: Leri A, Anversa P, Frishman WH, editors. Cardiovascular regeneration and stem cell therapy. Oxford, UK: Blackwell/Futura; 2007. p. 171–81

Burry L, Mehta S, Perreault MM. Antipsychotics for Treatment of Delirium in Hospitalised non-ICU Patients. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun 18;6(6):CD005594.

Campbell NL, Perkins AJ, Khan BA et al. Deprescribing in the Pharmacologic Management of Delirium: A Randomized Trial in the Intensive Care Unit. J Am Geriatr Soc. 2019 Apr;67(4):695-702.

Cipriani G, Danti S, Nuti A et al. A Complication of Coronavirus Disease 2019: Delirium. Acta Neurol Belg. 2020 Jun 10:1-6.

de Toledo Ferraz Alves TC, Ferreira LK, Wajngarten M, et al. Cardiac disorders as risk factors for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2010;20(3):749–63.

Holder SM, Brislane Á, Dawson EA, et al. Relationship Between Endothelial Function and the Eliciting Shear Stress Stimulus in Women: Changes Across the Lifespan Differ to Men. J Am Heart Assoc. 2019 Feb 19;8(4):e010994.

Johnell K. Inappropriate Drug Use in People With Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review. Curr Clin Pharmacol. 2015;10(3):178-84.

K.A. Hawkins and R. Kalhan. Pulmonary Changes in the Elderly. Chapter 20. Sf276. Chardiothoracic surgery in the elderly.

Kim MH, Jun KW, Hwang JK, et al. Incidence and Outcome of Isolated Distal Deep Vein Thrombosis in Kidney Transplant Recipients. Ann Surg Treat Res. 2020 Jun;98(6):324-331.

Levesque J, Lamarche B. The Metabolic Syndrome: Definitions, Prevalence and Management. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2008;1(3):100-8.

Liu T, Mukosera GT, BloodAB. The Role of Gasotransmitters in Neonatal PhysiologyNitric Oxide. 2020 Feb 1;95:29-44.

Macías Nuñez JF. The normal ageing kidney-morphology and physiology. Rev Clin Gerontol. 2008;18:175–97.

Michaels AD, Spinler SA, Leeper B, et al. Medication errors in acute cardiovascular and stroke patients: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010;121(14):1664–82.

Patel P, Patel P, Bhatt M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes in Patients With Suspected Deep Vein Thrombosis. Blood Adv. 2020 Jun 23;4(12):2779-2788.

Postoperatif kalp hastalarında deliryum: bir gözden geçirme. J Card Surg. 2005; 20 (6): 560-7

Sherman V, Brunicardi FC. Hepatobiliary and pancreatic function: physiologic changes. In: Rosenthal RE, Katlic MR, Zenilman ME, editors. Principles and practice of geriatric surgery, 2e. New York: Springer; 2010.

Skubas N, Lichman A, Sharma A, et al. Postoperative pain management, chapter 31. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. Anesthesia for cardiac surgery. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Stafford-Smith M. McLoughlin T. In: Hensley F, Martin D, Gravlee G, editors. A practical approach to cardiac anesthesia. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008. p. 741–56.

Tousian H, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Looking for Immortality: Review of Phytotherapy for Stem Cell Senescence. Iran J Basic Med Sci. 2020 Feb;23(2):154-166.

Ungvari Z, Tarantini S, Kiss T et al. Endothelial Dysfunction and Angiogenesis Impairment in the Ageing Vasculature. Nat Rev Cardiol. 2018 Sep;15(9):555-565.

van Zuylen ML, Hermanides J, Ten Hoope W et al. Registration of Attentional Function as a Predictor of Incident Delirium (The RAPID Study). Alzheimers Dement (N Y). 2020 Jun 16;6(1):e12031.

Venturini W, Olate-Briones A, Valenzuela C, et al. Platelet Activation Is Triggered by Factors Secreted by Senescent Endothelial HMEC-1 Cells In Vitro. Int J Mol Sci. 2020 May 6;21(9):3287. doi: 10.3390/ijms21093287.

Wang Y, Liao Y, Yue J. Research on the Mechanism of Delirium Based on Related Serum Biomarkers of the Delirium. Review>Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi 2017 Jun 1;34(3):465-470.

Wu CY, Hu HY, Chou YJ, et al. What Constitutes Normal Hemoglobin Concentrations in Community-Dwelling Older Adults?J Am Geriatr Soc. 2016 Jun;64(6):1233-41. doi: 10.1111/jgs.14170.

Yang JJ, Lei WH, Hu P et al. Preoperative Serum Fibrinogen Is Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Valve Replacement Surgery. Sci Rep. 2020 Apr 14;10(1):6403.

Zheng C, Hu X, Zhao L et al. Clinical and Pharmacological Hallmarks of Rifapentine's Use in Diabetes Patients With Active and Latent Tuberculosis: Do We Know Enough?.Drug Des Devel Ther. 2017 Oct 11;11:2957-2968.

Zhou X, Laszik Z, Silva F. Anatomical changes in the aging kidney. In: Macías Núñez JF, Cameron S, Oreopoulos D, editors. The aging kidney in health and disease. New York: Springer; 2008. p. 40–54.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARININ ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Doç. Dr. Çiğdem ARABACI
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Doç. Dr. Berrin UZUN
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

ÖZET: Bu çalışmada, Ocak 2016- Kasım 2019 tarihleri arasında, laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda 100 Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) ve 100 Metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) suşunun vankomisin, teikoplanin, linezolide duyarlılıkların belirlenmesi için gradiyent test şeritleri kullanılmış, diğer antibiyotiklerin duyarlılıkları ise otomatize sistemle belirlenmiş ve EUCAST rehberine göre değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan MRSA suşlarının %75'i yatan, MSSA suşlarının %66'sı yatan hastalara ait örneklerden izole edilmiş olup MRSA suşlarının %40'ı, MSSA suşlarının %21'i en sıklıkla yoğun bakım kökenlidir. Suşların izole edildiği klinik örnekler sıklık sırasıyla doku-apse (%41,5), kan (%38), steril vücut sıvısı (%7), derin trakeal aspirat ve balgam (%7,5), idrar (5,5), kateter ucu (0,5) şeklinde izole edildiği örneklerdir. Çalışmamızda vankomisine, teikoplanine ve linezolide dirençli *S.aureus* suşuna rastlanmamıştır. Vankomisin, teikoplanin ve linezolid için sırasıyla MİK50/MİK90 değerleri, MSSA suşlarında 1/1,5 µg/ml, 0,75/1.5 µg/mL, 0,75/1 µg/mL ve MRSA suşlarında ise 1,5/2 µg/mL, 1,5/2 µg/mL, 0,75/1,5 µg/mL olarak bulunmuştur. $MİK_{90}$ değerleri esas alındığında MRSA suşlarında linezolid, vankomisine göre 1, 3, teikoplanine göre 2 kat daha etkin; MSSA suşlarında ise linezolid, vankomisine ve teikoplanine göre 1, 5'ar kat daha etkin bulunmuştur. MRSA suşlarında daptomisin, tigesiklin, kotrimoksazol ve kısmen fusidik asit dışındaki tüm ajanlara karşı yüksek direnç oranları saptanmıştır. MSSA suşlarında ise tüm antibiyotiklerin oldukça etkin olduğu izlenmiştir. Sonuç olarak glikopeptidlere karşı MSSA izolatlarının belirlenen MİK değerlerinin, MRSA izolatlarının MİK değerlerine yakın değerlerde saptanması gelecekte direnç gelişimi olasılığının artacağını düşündürmüştür. $MİK_{90}$ değerlerine göre linezolid glikopeptid ajanlardan daha etkin bulunmuştur. MSSA suşlarında tüm antibiyotikler oldukça etkin iken MRSA suşlarında antibiyotiklerin daha dikkatli kullanılması gerektiği, kısıtlı antibiyotik politikalarının daha sıkı uygulanması gerektiği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: *Staphylococcus aureus*, Gradient Test, Vankomisin, Teikoplanin, Linezolid

Evaluation of the Susceptibility of Staphylococcus Aureus Strains to Various Antibiotics

ABSTRACT: The aim of this study was to determine the susceptibility to various antibiotics of 100 methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) and 100 methicillin susceptible *S. aureus* (MSSA) strains isolated from various clinical samples sent to our laboratory between January 2016 and November 2019. Gradient test strips were used for the susceptibilities of isolates to vancomycin, teicoplanin, linezolid, and the sensitivity of other antibiotics were determined by automated system and evaluated based on EUCAST recommendations. Seventy five percent of MRSA strains and 66% of MSSA strains included in the study were isolated from inpatients and 40% of MRSA and 21% of MSSA strains were obtained from intensive care patients. Isolates were frequently obtained from tissue-abscess, blood, sterile body fluid, deep tracheal aspirate and sputum, urine, and catheter tip, respectively. In our study, S. aureus resistance to vancomycin, teicoplanin and linezolid were not detected. Vancomycin, teicoplanin and linezolid MIC50 / MIC90 values for MSSA strains were found to be 1/1.5 µg/ml, 0.75/1.5 µg/mL, 0.75/1 µg/mL and 1.5/2 µg/mL, 1.5/2 µg/mL, 0.75/1.5 µg/mL for MRSA strains, respectively. Based on MIC90 values, linezolid was 1.3 times more effective than vancomycin and 2 times more effective than teicoplanin in MRSA strains; linezolid was 1.5 times more effective than vancomycin and teicoplanin in MSSA strains. MRSA strains showed high resistance rates to all antibiotics, except daptomycin, tigecycline, cotrimaxazole and partially fusidic acid. All antibiotics were found to be highly effective in MSSA strains. In conclusion, MIC values of glycopeptides in MSSA isolates were found to be close to MIC values of MRSA isolates, suggesting that the possibility of resistance development may increase in the future. Regarding the MIC90 values, linezolid was found to be more effective than glycopeptides. All other antibiotics were highly effective in MSSA strains. It was observed that antibiotics should be used more carefully in MRSA strains and restricted antibiotic policies should be applied more strictly.

Key words: Staphylococcus aureus, Gradient Test, Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid

GİRİŞ

Staphylococcus aureus, bakteriyemi, infektif endokardit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının ve osteoartriküler enfeksiyonların başlıca etkeni olup; hem toplum kaynaklı hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açabilmektedir (1). Bu bakteri modern antibiyotik çağının başından bu yana antistafilokokal ilaçların tümüne karşı ilerleyici bir direnç geliştirme yeteneği sergilemiştir (2,3). Stafilokokların metisilin ve diğer penisilinaza dirençli penisilinlerin kullanımını takiben birçok antimikrobiyale karşı zamanla çoklu ilaç direnci kazanması, stafilokok enfeksiyonlarının tedavi seçeneklerini daraltmaktadır (4).

Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları, tüm beta-laktamlara dirençli olmasının yanı sıra makrolidler, kinolonlar, tetrasiklinler, linkozamidler ve aminoglikozidlere de direnç gösterebilmektedir (5,6). MRSA'nın etken olduğu invazif enfeksiyonların tedavisinde glikopeptid grubu antibiyotiklerin, özellikle vankomisinin sık kullanımı sonucunda; vankomisine orta düzeyde duyarlı (VISA), heterojen orta düzeyde duyarlı (hVISA) ve dirençli (VRSA) *S. aureus* suşlarının ortaya çıktığı bildirilmektedir (7). Diğer yandan, teikoplanin direncinin vankomisine göre daha çabuk geliştiği, disk difüzyon yöntemiyle yeterince saptanamadığı ve dolayısıyla minimal inhibitor konsantrasyonu (MİK) belirlemenin gerekliliği de ortaya çıkmıştır (8).

Oksazolidinon grubunun üyesi olan linezolid, ribozomun 50S alt ünitesine bağlanarak protein sentezinin başlamasını inhibe etmekte ve Gram-pozitif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (9). Bu yaygın kullanımla birlikte linezolide karşı etkinlik azalması ve/veya direnç gelişimi, buna bağlı olarak da tedavi başarısızlıkları bildirilmektedir (10).

Çalışmamızda özellikle MRSA enfeksiyonlarında başlıca tedavi ajanı olan vankomisin, teikoplanin ve linezolidin minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinin belirlenmesi, hastanemiz klinik örneklerinden soyutlanan *S. aureus* izolatlarının antimikrobiyal ajanlara karşı *invitro* etkinliklerinin saptanarak hastanemizde *S. aureus*'un etken olduğu enfeksiyonlarda uygulanacak tedavi yaklaşımına yardımcı olunması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2016- Kasım 2019 tarihleri arasında hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, yatarak ve ayaktan tedavi edilen hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen MRSA ve metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) suşları çalışmaya dahil edilmiştir. Örnek sayısı daha fazla olmasına rağmen, gradient test yöntemi 100 MRSA ve 100 MSSA suşları olmak üzere toplam 200 hastada çalışılabilmiş ve hastaya ait sadece bir suş çalışmaya dahil edilmiştir.

Kan kültürleri BACTEC 9240 (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, ABD) tam otomatik kan kültür cihazında çalışılmıştır. Otomatize kan kültür cihazında üreme saptanan şişelerden Mac Conkey agar, çukulatamsı agar ve % 5 koyun kanlı agara pasaj yapılmıştır. İdrar, derin trakeal aspirat, balgam, doku-apse, kateter ucu, steril sıvıların kültürleri materyaline göre ve usulüne uygun olarak standart mikrobiyolojik teknikler kullanılarak değerlendirilmiştir (11). Koyun kanlı agarda, *S.aureus* olduğu düşünülen beta hemoliz oluşturan kolonilerden, katalaz ve koagülaz (Plasmatec Rapid Latex Test, UK) pozitif olanlar işleme alınmış ve otomatik identifikasyon sistemi (Phoenix™-100, Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, ABD) ile kesin tanımlama yapılmıştır. *S. aureus* suşlarında

vankomisin, teikoplanin, linezolid duyarlılıkları, üretici firmanın önerileri doğrultusunda gradiyent test şeritleri (E-Test® bioMerieux, Fransa) kullanılarak çalışılmıştır. Bu amaçla tüm suşların koyun kanlı agardaki pasajlarından 0.5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonları hazırlanmış ve Mueller-Hinton agara (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) yayılarak besiyeri üzerine E-test şeritleri yerleştirilmiştir. 35°C'de 24 saat inkübasyon sonrasında inhibisyon zonlarının E-test şeridini kestiği noktadaki MİK değerleri kaydedilmiş; elde edilen MİK değerleri European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)'ın *Staphylococcus* spp. için önerdiği sınır değerler kullanılarak yorumlanmıştır (12). Diğer antibiyotiklerin duyarlılıkları otomatize sistemle yapılmış ve EUCAST önerilerine göre değerlendirilmiştir. Kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 29213 kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan MRSA suşlarının %75'i ve MSSA suşlarının %66'sı yatan hastalara ait örneklerden izole edilmiştir. MRSA izolatlarının %43'ü kadın, %57'si erkek; MSSA izolatlarının %46'si kadın, %54'ü erkek hastalardan soyutlanmıştır. Klinik örneklerinden MRSA ve MSSA izole edilen kadın hastaların yaş ortalaması sırasıyla 42.78 ile 48.08; erkek hastaların yaş ortalaması 41,50 ile 45,13 olarak saptanmıştır. Çocuk kliniği (%16,5) dışında gelen örnekler erişkin hastalara aittir (Tablo 1). İzolatlar sıklıkla yatan hastalardan izole edilmiş olup MRSA suşlarının %40'ı, MSSA suşlarının ise %21'i yoğun bakım kökenlidir. MRSA ve MSSA suşlarının izole edildikleri bölümlere göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir. Kökenlerin izole edildiği örneklerin sıklıkla doku-apse (% 41,5) ve kan (% 38) örneği olduğu saptanmıştır. MRSA ve MSSA suşlarının izole edildikleri örneklere göre dağılımı tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1: MRSA ve MSSA suşlarının izole edildikleri bölümlere göre dağılımı

	MRSA		**MSSA**		**Toplam**	
	Yatan hasta	**Poliklinik**	Yatan hasta		n	%
Yoğun Bakım Ünitesi Ünitesi	30	-	14	-	44	22
Ortopedi Kliniği	10	4	11	11	36	18
Çocuk Kliniği	10	10	9	4	33	16,5
Genel Cerrahi	8	4	3	11	26	13
Dahiliye Kliniği	10	-	7	-	17	8,5

Hematoloji-Onkoloji Kliniği	3	-	7	-	10	5
Enfeksiyon Kliniği	1	-	7	2	10	5
Üroloji Kliniği	-	-	3	4	7	3,5
Dermatoloji Kliniği	-	2	1	1	4	2
Kadın Doğum Kliniği	-	2	2	-	4	2
Kulak Burun Boğaz Kliniği	1	1	-	1	3	1,5
Nöroloji Kliniği	-	-	2	-	2	1
Göğüs Hastalıkları Kliniği	1	1	-	-	2	1
Göz Kliniği	1	1	-	-	2	1
Toplam	75	25	66	34	200	100

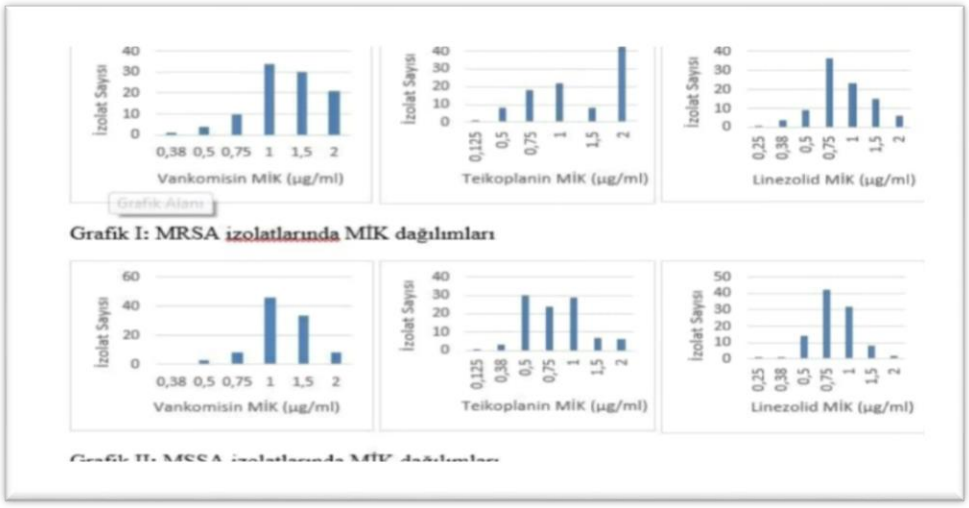
Tablo 2: MRSA ve MSSA suşların izole edildikleri örneklere göre dağılımı

	MRSA	MSSA
Klinik örnek	n (%)	n (%)
Doku-Apse	40 (40)	43 (43)
Kan	37 (37)	39 (39)
Steril Vücut Sıvısı	10 (10)	4 (4)
Solunum (Derin Trakeal Aspirat ve Balgam)	8 (8)	7 (7)
İdrar	4 (4)	7 (7)
Katater Ucu	1 (1)	-
Toplam	100 (100)	100 (100)

Çalışmamızda gradient test ile vankomisin, teikoplanin ve linezolid dirençli *S.aureus* suşuna rastlanmamıştır. Otomatize sistem ile 7 MRSA izolatında teikoplanin dirençli bulunmuş, ancak gradient test ile duyarlı saptanmıştır. Vankomisin, teikoplanin ve linezolid için $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri tablo 3'de belirtilmiştir. MRSA ve MSSA izolatlarının vankomisin, teikoplanin ve linezolid MİK değeri dağılımları grafik I ve grafik II'de gösterilmiştir. $MİK_{90}$ değerleri esas alındığında MRSA suşlarında linezolid vankomisine göre 1,3, teikoplanine göre 2 kat daha etkin; MSSA suşlarında ise linezolid vankomisine ve teikoplanine göre 1,5'ar kat daha etkin olduğu bulunmuştur. Diğer antibiyotiklerin etkinliğine bakıldığında (Tablo 4); MRSA suşlarında daptomisin, tigesiklin, kotrimaksazol ve kısmen fusidik asit dışındaki tüm ajanlara karşı yüksek direnç oranları saptanmıştır. MSSA suşlarında ise tüm antibiyotiklerin oldukça etkin olduğu izlenmiştir.

Tablo 3: *S. aureus* suşları için belirlenen MİK değerleri (µg/ml)

Mikroorganizma (n)	Antibiyotik	Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) (µg/ml)			Duyarlılık %
		$MİK_{50}$ (µg/ml)	$MİK_{90}$ (µg/ml)	MİK Aralığı (µg/ml)	
MRSA (n=100)	Vankomisin	1.5	2	0.38-2	100
	Teikoplanin	1.5	2	0.125-2	100
	Linezolid	0.75	1.5	0.25-2	100
MSSA (n=100)	Vankomisin	1	1.5	0.38-2	100
	Teikoplanin	0.75	1.5	0.125-2	100
	Linezolid	0.75	1	0.25-2	100



Grafik I: MRSA izolatlarında MİK dağılımları

Tablo 4: *S. aureus* suşlarının diğer antibiyotiklere karşı direnç durumları

Antibiyotikler	**MRSA** (n, %)	**MSSA** (n, %)
Eritromisin	60 (60)	12 (12)
Klindamisin	39 (39)	3 (3)
Tetrasiklin	65 (65)	11 (11)
Trimetoprim/Sulfametoksazol	11 (11)	2 (2)
Gentamisin	54 (54)	13 (13)
Levofloksasin	57 (57)	9 (9)
Siprofloksasin	36 (36)	3 (3)
Tigesiklin	9 (9)	0
Rifampisin	43 (43)	5 (5)
Quinupristin/Dalfopristin	4 (8)	0
Daptomisin	3 (3)	0
Fusidik Asit	20 (20)	5 (5)

TARTIŞMA

Günümüzde *S. aureus*, tüm dünyada başlıca hastane kaynaklı patojenler arasında yer almaktadır. Özellikle de MRSA suşları, MSSA suşları ile karşılaştırıldığında daha uzun hastanede yatış süresi ve daha yüksek mortalite ile seyreden enfeksiyonlara yol açmaları sebebiyle önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (1). Çalışmamıza dahil edilen *S. aureus* suşları sıklıkla yatan hastalardan izole edilmiş olup MRSA suşlarının %40'ı, MSSA suşlarının %21'i yoğun bakım kökenlidir. Uzun süreli hastanede yatış, ileri yaş, altta yatan hastalıklar, malignite, önceden antibiyotik kullanımı ve en önemlisi uygulanan invaziv işlemler bu bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda başlıca risk faktörleridir (2). Literatür bilgileriyle uyumlu olarak çalışmamızda *S. aureus* izolasyonları yatan hastalarda, ayaktan hastalardakine oranla yüksek oranda görülmüş ve girişimsel işlem yapılan servislerde yatan hastalarda daha sıklıkla *S. aureus* izole edilmiştir. Çalışmamızda ülkemizdeki çalışmalarla benzer şekilde, hem MRSA hem de MSSA suşları en sıklıkla yara (% 41,5) ve kan (% 38) kaynaklı örneklerden oluşmuştur (14-16).

Metisiline direncin yaygınlaşmasıyla birlikte MRSA'ya bağlı invaziv enfeksiyonlu hastaların tedavisinde vankomisin sıklıkla kullanılmaya başlamıştır. Buna bağlı olarak son yıllarda dünyanın değişik bölgelerinden ve ülkemizden giderek artan oranlarda VISA/hVISA izolatları rapor edilmektedir(5,16,17). Çalışmamızda, MRSA ve MSSA izolatlarında vankomisin direnci saptanmamış olup $MİK_{50}$, $MİK_{90}$ değerleri ve MİK aralıkları sırasıyla MRSA için 1,5/2, 0,38-2 µg/ml; MSSA için 1/1,5, 0,38-2 µg/ml şeklinde izlenmiştir. Çelikbilek ve ark. (18)'nın Ankara'dan bildirdikleri çalışmalarında MRSA suşlarında $MİK_{50}$, $MİK_{90}$ değerlerini ve MİK aralıklarını vankomisin için 1/1,5 ve 0,25-3,00 µg/ml; Hoşbul ve ark. (4) sırasıyla 1,5/2, 0.5-3 µg/ml şeklinde bildirmişlerdir. Yenişehirli ve ark. (14) Tokat'tan sırasıyla 1,5/1, 0,5-2 şeklinde; Bayındır Bilman ve ark. (19) İzmir'den 0,25/ 0,5, 0.125-1 şeklinde belirlemişlerdir. Çıkman ve ark. (20) çok merkezli çalışmalarında 1,5/2, 0.38-4 µg/ml şeklinde saptamışlardır. Çalışmamızda da $MİK_{50}$/ $MİK_{90}$ değerleri çok merkezli çalışmalarla benzer ama son yıllarda bildirilen çalışmalardan yüksek bulunmuştur. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) 2016 ve Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) 2019 verilerinde ülkemizde MRSA suşlarında vankomisin direnci bildirilmemiştir (21, 22). $MİK_{50}$, $MİK_{90}$ değerleri ve MİK aralıkları farklı bölgelerde, farklı hastanelerde ve farklı zamanlarda farklı bulunabilmektedir. Fakat çalışmamızdan farklı olarak ülkemizde MRSA izolatında % 21,3 gibi oranlarda heterojen vankomisine orta duyarlı *S. aureus* (hVISA) varlığı tespit edilen çalışmalar da bildirilmeye devam etmektedir (23). Bu izolatlarının rutin antimikrobiyal duyarlılık testleri ile belirlenememesi ve vankomisinin oldukça yaygın kullanılması, ülkemizde belirli aralıklarla azalmış vankomisin duyarlılığının araştırılmasını gerekli kılmaktadır (23). Çalışmamızda MSSA izolatlarında saptanan $MİK_{50}$/$MİK_{90}$ değerlerinin (1 µg/ml/1,5 µg/ml) MRSA değerlerine yakın bulunması, MİK

aralığının MRSA için bulunanlarla eşit saptanması (0,38-2 µg/ml) ve MSSA izolatlarının MİK 1µg/ml ve 1,5 µg/ml değerlerinde yoğunlaşması metisilin duyarlı izolatlarda MİK değerlerinin yükseldiğini göstermektedir. Vankomisin MİK değerleri yüksek suşlarla enfekte hastaların tedavi başarılarının düşük olduğu ve mortalitenin yükseldiği bilinmektedir Ayrıca VISA suşlarının vankomisin tedavisi sırasında ortaya çıkabildiği unutulmamalıdır (13). Vankomisin MİK değerlerinde saptanan yükselmenin hastanemiz için gelecekte sorun olabileceği düşünülmektedir.

Teikoplanin, etki mekanizması olarak vankomisine benzemesi ve düşük yan etki göstermesi ile vankomisine alternatif olarak kullanılan bir glikopeptiddir. MRSA tedavisinde uzun süreli kullanım durumunda teikoplanine direnç gelişebildiğine dair yayınlar vardır (8). Çalışmamızda ülkemiz surveyans verileriyle uyumlu olarak teikoplanine direnç saptanmamıştır (22). Teikoplanin $MİK_{50}$, $MİK_{90}$ değerleri ve MİK aralıkları sırasıyla MRSA için 1,5/2, 0,125-2 µg/ml; MSSA için 0,75/1,5, 0,125-2 µg/ml saptanmıştır. Bu değerler Yenişehirli ve ark. (14) çalışmalarıyla benzer bulunurken Çelikbilek ve ark. (18), Hoşbul ve ark. (4) ve Çıkman ve ark. (20) çalışmalarından düşük bulunmuştur. Bu değerler hastanemizde teikoplaninin vankomisine nazaran daha az kullanılmasına bağlı olabileceğiyle ilişkilendirilmiştir.

Linezolid, özellikle MRSA kaynaklı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının ve toplum/hastane kökenli pnömoni enfeksiyonlarının tedavisinde farklı etki mekanizmasıyla, kısa süreli güvenli kullanımıyla vankomisin direncinin artmasını engelleme amacıyla kullanılabilen bir ajandır (15). Her ne kadar günümüzde yurt dışındaki bazı çalışmalarda linezolide dirençli MRSA suşları gösterilmişse de (24), ülkemizde ve bizim çalışmamızda MRSA suşlarında linezolid direncine rastlanmamıştır (10,15,21). Çalışmamızda linezolid $MİK_{50}$/$MİK_{90}$ değerleri MRSA için 0,75/1,5 µg/ml, MSSA için 0,75/1 µg/ml; MİK değer aralıkları 0,25-2 µg/ml olarak bulunmuştur. Ülkemizden bildirilen 2011 yılındaki çalışmada (18) bulunan $MİK_{50}$/$MİK_{90}$ değerleri oldukça düşük iken yıllar içerisinde bildirilen çalışmalarda bu değerlerin değişen oranlarda ama daha yüksek bulunduğu, MİK aralığının ise değişebildiği gözlemlenmiştir (4,13,20). Çalışmamızda MRSA ve MSSA'larda aynı MİK aralığının saptanması ve MSSA izolatlarının MRSA izolatlarında olduğu gibi aynı MİK değerlerinde yoğunlaşması izolatlarımızın linezolid MİK artışının metisilin direncinden bağımsız olarak yükselebildiğini düşündürmüştür. Ülkemizdeki çeşitli çalışmalarda çalışmamıza benzer şekilde linezolid direnci saptanmamıştır (13,20,25,26). Ulusal sürveyans verilerimizde ve CAESAR 2019 verilerinde de ülkemizde MRSA suşlarında linezolid direnci bildirilmemiştir (21,22). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde gerçekleştirilen geniş çaplı bir sürveyans çalışmasında MSSAsuşlarında linezolid direncine rastlanmazken MRSA suşlarında % 0,1 oranında direnç tespit edilmiştir (27). European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

(EARS-Net) 2015 raporunda Avrupa ülkelerinde de benzer şekilde *S. aureus* suşlarında linezolid direnci % 0,1 olarak bildirilmiştir (28).

Daptomisin, hem üreme fazındaki, hem de durağan fazdaki Gram-pozitif bakterilere etkili siklik bir lipopeptiddir (18). Çalışmamızda MRSA izolatlarında daptomisin direnci % 3 ve quinupristin/dalfopristin direnci % 4 olarak saptanmış, glikopeptidler ve linezolidden sonraki en etkili antibiyotikler olarak tespit edilmişlerdir. Uluslararası çalışmalarda daptomisin direncine bağlı tedavi başarısızlığı bildirilmeye başlamıştır (29) Yenişehirli ve ark daptomisine direnci % 2 olarak bildirirken diğer çalışmalarda direnç bildirilmemiştir (18,20,30,31). Ülkemizde klinik kullanımı olmayan quinupristin/dalfopristin direncine rastlanmamıştır (13,15,20).

Çalışmamızda ko-trimoksazol direnç oranları MRSA izolatlarında %11, MSSA izolatlarında % 2 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda MRSA için % 4-74, MSSA için % 1-89 arasında bildirilmiştir (25,26,30,32). MRSA izolatları için bile saptanan düşük oranlardaki direnç, yaşamsal risk taşımayan *S. aureus* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde kotrimoksazolün alternatif bir antibiyotik olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Fusidik asit, *S. aureus*'ların etken olduğu özellikle deri, yumuşak doku, kemik ve eklem enfeksiyonlarında glikopeptidlere alternatif olarak kullanılabilen bir antibiyotiktir (26). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, fusidik asit direnci MRSA izolatları için % 3-20, MSSA için % 3-7 arasında bildirilmiştir (15,26,30). Çalışmamızda saptanan fusidik asit direnci MRSA suşlarında %20 ile ülkemiz çalışmalarından daha yüksek iken, MSSA suşlarında %5 ile benzer bulunmuştur. Bu nedenle glikopeptid direncinin önlenmesi için kullanılan fusidik asitin MRSA enfeksiyonlarında daha dikkatli kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Tigecycline Evaluation and Surveillance (TEST) çalışmasında tigesiklinin hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakteriler için çok yüksek antibakteriyel etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (33). Çalışmamızda MSSA suşlarında tigesikline direnç saptanmazken MRSA suşlarında %9 direnç saptanmıştır. Ülkemizde tigesiklinin kullanıma girdiği ilk yıllarda, hastalarda kullanım söz konusu olmadığı durumlarda da direnç bildirimi olmuştur (31). Son yıllardaki çalışmalarda, direnç saptanmayan çalışmalar olmakla birlikte farklı oranlarda direnç bildirilen çalışmalar da mevcuttur. (5,14,30,34) Çalışmamızdaki yüksek tigesiklin direnci, bu ajanın hastanemizdeki kullanımında dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Kinolonlar geniş antibakteriyel spektrumları, gastrointestinal sistemden iyi emilimi ve iyi doku dağılımı nedeniyle geniş bir kullanım alanına sahiptir (25). Çalışmamızda MRSA suşlarında siprofloksasin ve levofloksasin direnci %36 ve %57, MSSA suşlarında ise %3 ve %9 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda siprofloksasin direnci MRSA suşlarında %35-70, MSSA suşlarında %4-7 olarak bildirilmiştir (15,25,26). MRSA suşlarında

ulusal sürveyans verilerimizde %14,5, CAESAR 2019 verilerinde ise ülkemizde %14 florokinolon direnci bildirilmiştir (21,22). Hastanemizde kinolonlar MSSA izolatlarında iyi bir alternatif iken MRSA izolatlarında oldukça dirençli bulunduğundan kullanılması önerilmemektedir. Ayrıca çalışmamızdaki MRSA izolatlarında gentamisin, rifampisin, eritromisin, klindamisin ve tetrasikline karşı oldukça yüksek direnç oranları saptanması nedeniyle bu suşlarda kullanılması önerilmemekte, MSSA suşlarında ise bu ajanlar hala iyi bir alternatif olarak gözükmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda vankomisin, teikoplanin, linezolide karşı MRSA ve MSSA izolatlarında direnç saptanmamıştır. Ancak, MSSA izolatlarının glikopeptidlere karşı belirlenen MİK değerlerinin, MRSA izolatlarının MİK değerlerine yakın değerlerde saptanması gelecekte direnç gelişimi olasılığının artacağını düşündürmüş, MİK değerlerinin düzenli olarak takip edilmesinin gerekliliğini göstermiştir. Linezolid $MİK_{90}$ değerlerine göre glikopeptid ajanlardan daha etkin bulunmuştur. Ancak linezolide karşı MİK yükselmesine dikkat edilmesi gerekmektedir. Ayrıca diğer antibiyotikler MSSA suşlarında oldukça etkin iken MRSA suşlarında daha dikkatli kullanılması gerektiği düşünülmektedir. Otomatize sistemler ile glikopeptid veya linezolid dirençli saptanan *S. aureus* izolatları mutlaka referans bir yöntemle doğrulanmalıdır. Gerekli enfeksiyon kontrol önlemleriyle birlikte hastane direnç profillerinin düzenli olarak takip edilmesi, tedavi seçeneklerinin güncellenmesi ve hastanelerin kısıtlı antibiyotik kullanım politikalarının daha sıkı uygulanması vurgulanmaktadır.

KAYNAKLAR

Antonelli A, D'Andrea MM, Galano A, et al. Linezolid-resistant cfr-positive MRSA, Italy. J Antimicrob Chemother. 2016; 71(8): 2349-51.

Arıcı N, Aksaray S. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının metisilin direncinin belirlenmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması ANKEM Derg 2019;33(2):70-76.

Bayındır Bilman F, Çiçek B. Kan kültürlerinden izole edilmiş Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve kuagülaz negatif Stafilakok suşlarının seftarolin, linezolid ve vankomisin in vitro duyarlılığının değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg 2019;49(1):35-40.

Baysallar M, Kilic A, Aydogan H, Cilli F, Doganci L. Linezolid and quinupristin/dalfopristin resistance in vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant Staphylococcus aureus prior to clinical use in Turkey, Int J Antimicrob Agents 2004;23(5):510-2.

Bouchillon SK, Iredell JR, Barkham T, Lee K, Dowzicky MJ. Comparative activity of tigecycline and other antimicrobial against Gram negative and Gram positive organisms collected from Asia Pacific Rim as part of the Tigecyline Evaluation and Surveillance Trial (TEST), Int J Antimicrob Agents 2009;33(2):130-6.

Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance 2019. Annual Report 2019. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/386161/52238-WHO-CAESAR-AR-2018_low_V7_web-2.pdf?ua=1

Cepeda J, Hayman S, Whitehouse T, et al. Teicoplanin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care unit. J Antimicrob Chemother 2003; 52(3): 533-4.

Cesur S, Irmak H, Şimşek H ve ark. Türkiye'de Yedi İldeki Hastanelerin Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen MRSA Suşlarında VISA-VRSA Araştırılması ve Antibiyotik Duyarlılık Durumlarının Saptanması. Mikrobiyol Bul 2012; 46(3): 352-358

Clinical Microbiology Procedures Handbook 3rd ed. / Third Edition and 2007 update, Lynne S. Garcia. ISBN- 13: 978-1-5558 1-527-1

Coşkun MV, Alper Y, Uyanık MH, Yazgı H. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik asid ve diğer β-lactam dışı antibiyotiklere duyarlılığı. Klimik Derg. 2019;32(1):52-6.

Çelikbilek N, Özdem B, Gürelik FC, Güvenman S, Güner HR, Açikgöz ZC. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine in vitro duyarlılıkları. Mikrobiyol Bül. 2011; 45(3): 512-8.

Çıkman A, Aydın M, Gülhan B, et al. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının antibiyotik direnci ve azalmış vankomisin duyarlılığının araştırılması: Çok merkezli bir çalışma. Mikrobiyol Bul. 2015;49(2):240-8.

Dilworth TJ, Sliwinski J, Ryan K, Dodd M, Mercier RC. Evaluation of vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or oxacillin against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates and vancomycin-intermediate *S.aureus* isolates in vitro. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(2): 1028-33.

EUCAST Clinical Breakpoint Table Version 6.0,Valid From 2016-01-01. Basel: EUCAST, 2016. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.

European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; (2017). doi 10.2900/6928.

Flamm RK, Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, Ross JE, Jones RN. Linezolid Surveillance Results for the United States (LEADER Surveillance Program 2014). Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(4):2273-80.

Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. J Clin Invest 2014; 124(7): 2836-40

Güngör S, Karaayak Uzun B, Gül Yurtsever S, Baran N. Kan kültürlerinden izole edilen Staphyloccocusaureussuşlarında antibiyotiklere direnç, ANKEM Derg 2012;26(4):171-5

Hoşbul T, Bektöre B, Yalçın B, Selek B, Özyurt M. Yatan hastalardan izole edilen MRSA suşlarında vankomisin, teikoplanin ve linezolid antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyonu değerlerinin E-test yöntemi ile araştırılması. FLORA 2012;17(2):68-74.

Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan elde edilen Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması. Med Bull Haseki 2017; 555:52-5.

Lakhundi S, Zhang K. Methicillin resistant Staphylococcus aureus: molecular characterization, evolution and epidemiology. Clin Microbiol Rev. 2018;31(4): e00020-18.

Michael Z. David, Robert S. Daum. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic, Clin Microbiol Rev 2010;23(3):616-87.

Mirza HC, Sancak B, Gur D. The prevalence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* and heterogeneous VISA among methicillin-resistant strains isolated from pediatric population in a Turkish University Hospital. Microbial Drug Resistance. 2015;21(5):537-44.

Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilokok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in-vitro duyarlılık sonuçları. ANKEM Derg 2009;23(2):71-77.

Öksüz L, Gürler N. Susceptibility of clinical methicillin-resistant Staphylococci isolates to new antibiotics. J Infect Dev Ctries 2013; 7(11): 825-31.

Özel Y, Büyükzengin KB, Yavuz MT. Klinik örneklerden izole edilen Metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik direnç profilinin araştırılması. ANKEM Derg 2017;31(2):41-47

Park HJ, Kim SH, Kim MJ, et al. Efficacy of linezolid-based salvage therapy compared with glycopeptide based therapy in patients with persistent methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Infect.2012;65(6):505-12.

Tarai B, Das P, Kumar D. Recurrent challenges for clinicians: emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin resistance, and current treatment options. J Lab Physicians 2013; 5(2): 71-8.

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Ankara. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Mikrobiyoloji_Referans_Laboratuvarlari_ve_Biyolojik_Urunler_DB/uamdss/yillik_raporlar/UAM-DSS_2016_Rapor.pdf

Uzun B, Güngör S, Pektaş B et al. Stafilakok İzolatlarında Makrolid–Linkozamid-Streptogramin B (MLSB) Direnç Fenotipleri ve Telitromisin Etkinliğinin Araştırılması. Mikrobiyol Bul 2014; 48(3): 469-476

Uzun B, Şener AG, Güngör S, Afşar İ, Ergin Ö, Demirci M. *Staphylococcus aureus* Suşlarındaki Metisilin Direncinin Belirlenmesinde Sefoksitin Disk Difüzyon Testi, Otomatize Sistem ve Kromojenik Besiyerinin Karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul 2013;47(1):11-18

Van Hal SJ, Paterson DL, Gosbell IB. Emergence of daptomycin resistance following vancomycin unresponsive *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a daptomycin-naïve patient--a review of the literature, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30(5): 603-10. http://dx.doi.org/10.1007/s10096-010-1128-3

Yenişehirli G, Yenişehirli A, Bulut Y, Bulut N. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid, kinupristin-dalfopristin ve daptomisine in vitro duyarlılıkları. ANKEM Derg 2015;29(1):21-25.

Yüksekkaya Ş, Opuş A, Güvenç Hİ, et al. 2009-2013 yılları arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan kültüründen izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının antimikrobiyal ajanlara duyarlılıklarının değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2017;31(1):1-6.

TAM İDRAR ANALİZİ İLE İNFEKSİYON BELİRTEÇLERİNİN ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONU TANISINDAKİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Doç. Dr. Çiğdem ARABACI
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Uzm. Dr. Çiğdem MOROĞLU
Çankırı Devlet Hastanesi

Uzm. Dr. Eren VURGUN
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Uzm. Dr. Kenan AK
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

ÖZET: Üriner sistem infeksiyonu tanısında altın standart yöntem olan idrar kültürü ile tanıyı destekleyici laboratuvar testleri olarak tam idrar tetkiki (TİT) ve beyaz küre sayımı (WBC), ortalama trombosit hacmi (MPV), C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon hızı (ESR) gibi infeksiyon belirteçleri kullanılabilmektedir. Çalışmamızda bu testlerin idrar kültürü sonuçları ile karşılaştırılarak tanısal duyarlılık ve özgüllük oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. TİT, tam kan sayımı, CRP, ESR ve idrar kültürü istemi yapılmış olan 604 hastaya ait veriler hastanemiz kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya %36,7'si çocuk, %63,3'ü erişkin olmak üzere toplam 604 hasta dahil edildi. Toplam 103 hastanın (%17) idrar kültüründe üreme vardı. Çocuklarda tam idrar analizinde lökosit esteraz, nitrit pozitifliği ve mikroskopide lökosit varlığı idrar kültüründe üreme olanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, lökositoz, ESR ve CRP yüksekliği açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Erişkin hastalarada ise idrar kültüründe üreme olan grupta tam idrar analizinde bakılan lökosit esteraz, nitrit, protein ve mikroskopik lökositüri değerlerinden hepsi istatistiksel olarak anlamlı saptandı. WBC yüksekliği açısından anlamlı fark saptanmazken, CRP ve ESR kültürde üreme olan grupta daha yüksek saptandı. MPV değeri hastaların hiçbirinde yüksek saptanmadığından değerlendirilmeye alınmadı. Üriner sistem infeksiyonu tanısında altın standart olarak kullanılan idrar kültür sonucunu öngörmede ve sonuçlar alınıncaya kadar, tam idrar analizi ve erişkinlerde diğer infeksiyon belirteçleri kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Tam idrar analizi, idrar kültürü; enfeksiyon belirteçleri; ÜSE

The Efficiency of Infection Markers and Urine Analysis in the Diagnosis of Urinary Tract Infections

ABSTRACT: For the urinary tract infection (UTI) diagnosis, urine culture is the gold standard method as well as other supporting diagnostic tests such as full urinalysis and white blood cell count (WBC), mean platelet volume (MPV), C-reactive protein (CRP) and the erythrocyte sedimentation rate (ESR). The aim of our study was to determine the diagnostic sensitivity and specificity rates of these tests compared to the results of urine culture. From our hospital records, the full urinalysis, complete blood count, CRP, ESR and urine culture data of 604 patients were examined retrospectively. A total of 604 patients, 36.7% of whom were children and 63.3% were adults, were included in the study. A total of 103 patients (17%) showed growth in their urine culture. Our data showed that in children, there was a statistically significant correlation between the growth in the urine culture and leukocyte esterase, nitrite positivity and presence of leukocytes in full urinalysis, while there was no statistically significant correlation between the growth in the urine culture and leukocytosis, ESR and CRP height. In adult patients which showed growth in their urine culture, all of the leukocyte esterase, nitrite, protein and microscopic leukocyturia values were found to be statistically significant. While there was no significant difference in WBC height, CRP and ESR were higher in the culture group with growth. The MPV value was not evaluated because it was not high in any of the patients. The urine can be used as a gold standard for the diagnosis of urinary tract infection and the results of whole urine analysis and other infection markers in adults can be used until the results are obtained.

Keywords: Urine analysis; urine culture; infection markers; UTI

GİRİŞ

Üriner sistemin herhangi bir bölgesine çok sayıda mikroorganizmanın yerleşmesi ile oluşan hastalık tablosu genel olarak üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ) olarak ifade edilir 1. Escherichia coli akut infeksiyonda en sık saptanan mikroorganizmadır. Tekrarlayan üriner sistem infeksiyonlarında, özellikle yapısal anomalilerin (obstrüktif üropati, kongenital anomaliler, nörojenik mesane, fistülizasyon vb.) varlığında Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter, Enterococcus ve Staphylococcus türlerinin görülme sıklığı artmaktadır 2. Bazı yayınlarda, koagülaz negatif stafilokokların üriner sistem infeksiyonlarında sık görülen bir etken olduğu bildirilmektedir. Staphylococcus saprophyticus seksüel aktif genç kadınlarda görülen akut sistit ataklarının %5-15'inden sorumludur 3. Üriner sistem enfeksiyonlarının %95'inden fazlasında tek bir bakteri türü sorumludur. Buna karşılık gerek kadınlarda gerekse erkeklerde distal üretra ve deriyi, kadınlarda vajinayı sıkça kolonize eden Staphylococcus epidermidis, difteroidler, laktobasiller, Gardnerella vaginalis ve çeşitli anaeroplar üriner sistem enfeksiyonu etyolojisinde rol almazlar. Bu nedenle kültürde birden fazla bakteri türü ya

da böyle kolonizan bakterilerden biri üretilmişse idrar örneğinin kontaminasyona uğradığı kabul edilmelidir 4. Üriner sistem infeksiyonunun laboratuvar tanısında ilk adım idrarın mikroskobik incelemesidir. Piyüri taze, santrifüj edilmemiş orta akım idrarında lökosit kamarasıyla yapılan incelemede en az 10 lökosit/mm3 sayılmasıdır. İdrar 5 dakika 2000 devir/dk'da santrifüj edildikten sonra idrar sedimenti büyük büyütmede (x40) incelendiğinde, her sahada 5-10'dan fazla lökosit görülmesi de piyüri karşılığıdır. Piyüri nonspesifik bir bulgudur, infeksiyon olmadan piyüri varlığı sıktır. Dipstik lökosit esteraz testi de piyürinin saptanmasında kullanılabilir. Duyarlılık ve özgüllüğü mikroskobiden daha düşüktür (%75-96 ve %94-98). Lökosit esterazı negatif olan semptomatik hastalarda idrar mikroskobisi bakılmalı veya idrar kültürü alınmalıdır5. Üriner sistem infeksiyonlarının çoğunda (< 2g/24 saat) proteinüri, mikroskobik ve bazen makroskopik hematüri görülebilir. İdrar örneğinin bakteri varlığı açısından incelenmesi, ÜSİ tanısında en fazla kullanılan testlerdendir. İdrar preperatı (santrifüjlü veya santrifüjsüz) gram veya metilen mavisi ile boyandıktan sonra değerlendirilir. Boyalı idrarda, boyasız idrara göre ve santrifüjlü idrarda, santrifüjsüz idrara göre daha çok sayıda bakteri görülebilir. Santrifüjsüz orta akım idrarının gram boyasında 1x1000 büyütmede en az bir bakterinin görülmesi, ≥105 koloni/ml bakteri üremesi ile uyumludur. Bakteriürinin saptanmasında hızlı indirek bir metod ise idrarda nitrit varlığının gösterilmesidir. Bakteri tarafından nitratın redüklenmesi ile oluşturulur. Özellikle düşük oranda bakteriüri varsa (102 -103 /ml) yanlış negatiflik sık görülür.Üriner sistem infeksiyonu olan hastaların idrarında en az 105 koloni/ml bakteri mevcuttur. Semptomatik infeksiyonu olan genç kadınların 1/3'ünde 105 koloni/ml'den daha az bakteri saptanır. "Infectious Disease Society of America" (IDSA) tanımlamalarına göre sistit için idrarda ≥103 koloni/ml (duyarlılık %80, özgüllük %90), piyelonefrit için ≥104 koloni/ml (duyarlılık %90, özgüllük %95) bakteri bulunmalıdır 6. Son yayınlanan rehberlere göre sistit tanısı için ≥102 koloni/ml mikroorganizma yeterlidir 7. Asemptomatik kadın hastanın orta akım idrarında ≥105 koloni/ml bakteri varlığı %80 bakteriüri göstergesidir. Eğer iki idrar örneğinde en az 105 koloni/ml aynı bakteri varsa bakteriüri oranı %95'e çıkar. Tanıyı desteklemek için iki idrar örneği alınmalıdır. Asemptomatik kadın hastada 104 -105 koloni/ml bakteri varlığı, %95 oranında kontaminasyonu gösterir. Erkeklerde kontaminasyon daha nadir olup ≥103 koloni/ml bakteri varlığı infeksiyon göstergesidir 8. Bu çalışmada ÜSİ tanısında kullanılan laboratuvar testlerinin tanı değerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi servis ve polikliniklerinden, 15/02/2014–15/12/2015 tarihleri arasında, eş zamanlı olarak istenip laboratuvarımızda çalı-

şılmış idrar kültürü, TİT, WBC, eritrosit ESR, CRP tetkikleri olan hastaların sonuçları laboratuvar yazılım sisteminden retrospektif olarak tarandı. 222 çocuk (<18 yaş) ve 382 erişkin (≥18) hastanın yazılım sisteminden elde edilen sonuçları değerlendirildi. İdrar kültürü kontamine olarak sonuçlanmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İdrar kültürü: Kültür için steril kapta gelen idrar, 0,001 ml öze ile ChroMagarTMOrientation (CHROMagar, France) besiyerine sayım plağı şeklinde ekildi. Ekim plağı 37◦C'de, 18-24 saat inkübe edildi. Kültürde 105 ve üzeri üreme ÜSE açısından anlamlı kabul edilerek tanımlama işlemine geçildi. Poliklinik hastalarında ChroMagardaki renk değişimine göre, servis hastalarında ise Phonex (BD, USA) tam otomatik bakteri tanımlama cihazı ile mikroorganizmaların identifikasyonu yapıldı.

Tam idrar tetkiki: İdrarın kimyasal ve mikroskobik analizleri, DIRUI H-800/FUS-200 idrar otoanalizöründe (DIRUI IndustrialCo. Ltd, China) çalışıldı. İdrar stribi olarak DIRUI H10-800 (DIRUI IndustrialCo.,Ltd, China) kullanılmış olup, strip analizinde protein (Protein-S) < 0.3 g/L olan değerler negatif kabul edilirken, bu değerin üzerindeki sonuçlar pozitif kabul edildi. Strip reaksiyonlarından lökosit esteraz (LE-S) ve nitrit (Nitrit-S) test sonuçları negatif/pozitif olarak verildi. Mikroskopide lökosit (Lökosit-M) analizi için >5/hpf pozitif kabul edildi.

Lökosit sayısı: XE-2100 (Sysmex, USA) analizöründe floresans akış sitometrisi yöntemi ile ölçüldü. WBC > 10000 hücre/µl olan sonuçlar yüksek olarak değerlendirildi.

Eritrosit sedimentasyon hızı: ALS 100 (Alaris, Türkiye) analizöründe Westergren metodu ile ölçüldü. Çocuklarda ESR > 10 mm/sa, 50 yaşından küçük erkeklerde ESR > 15 mm/sa ve kadınlarda ESR > 20 mm/sa, 50 yaşından büyük erkeklerde ESR > 20 mm/sa ve kadınlarda ESR >30 mm/sa olan sonuçlar yüksek olarak değerlendirildi.

C-reaktif protein: BN-II (Siemens, Germany) analizöründe nefelometrik yöntem ile ölçülmüş idi. CRP > 5 mg/L olan sonuçlar yüksek olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz: Tam idrar tetkiki parametreleri (LE-S, Protein-S, Nitrit-S, Lökosit-M) negatif/pozitif olarak; WBC, ESR ve CRP ise normal/yüksek olarak kategorilendirildi. Kültür negatif ve pozitif grupların karşılaştırmalarında Ki-kare testi kullanıldı. Kültür negatif ve pozitif gruplar arasında anlamlı farklı bulunan parametreler için, kültür sonuçları referans kabul edilerek, tanısal duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Bütün istatistiksel testler SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)'da yapıldı ve tüm testlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışmanın niteliği ve tasarımından dolayı etik kurul onayı gerekli değildi.

BULGULAR:

Çalışmaya toplam 604 hasta dahil edildi. Hastaların 222 (%36,7)'si 18 yaş altı, 382 (% 63,3)'si 18 yaş ve üzerindeydi. Erişkin hastaların yaş ortalaması 51 ± 18, % 24'ü erkek (91), % 76'sı kadındı (291). Çocuk hastaların yaş ortalaması 9 ± 4, % 21'i erkek (46), % 79'u kızdı (176). Hastaların % 93,3'ü poliklinik hastasıydı. 77'si erişkin (%74,7), 26'sı çocuk (%25,3) olmak üzere toplam 103 hastanın (%17) idrar kültüründe üreme vardı, 501 kişide (%83) üreme yoktu. En sık izole edilen etkenler ise sırasıyla E. coli, Klebsiella spp., Enterococcus spp., Proteus spp., Candida spp., Pseudomonas spp., Acinetobacter spp. olarak bulundu.

Çocuklarda tam idrar analizinda lökosit esteraz, nitrit pozitifliği ve mikroskopide lökosit varlığı idrar kültüründe üreme olanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Lökositoz, sedimentasyon hızı ve CRP yüksekliği açısından ise anlamlı bir fark saptanmadı. Elde edilen değerler Tablo-1 de belirtilmiştir.

Tablo-1: Kültür sonuçlarına göre TİT ve WBC, ESR, CRP değerleri

Tam idrar tetkiki parametreleri	Kültür Negatif		Kültür Pozitif		P
	Negatif/Normal	**Pozitif/Yüksek**	**Negatif/Normal**	**Pozitif/Yüksek**	
LE-S	149(76)	47(24)	15(57,7)	11(42,3)	<0,05[a*]
Protein-S	185(94,4)	11(5,6)	25(96,2)	1(3,8)	0,578[b]
Nitrit-S	193(98,5)	3(1,5)	18(69,2)	8(30,8)	<0,001[b*]
Lökosit-M	164(83,7)	32(16,3)	11(42,3)	15(57,7)	<0,001[a*]
WBC	172(87,8)	24(12,2)	21(80,8)	5(19,2)	0,351[b]
ESR	75(38,3)	121(61,7)	7(26,9)	19(73,1)	0,260[a]
CRP	145(74)	51(26)	18(69,2)	8(30,8)	0,607[a]

Erişkin hastalarada ise idrar kültüründe üreme olan grupta tam idrar analizinde bakılan lökosit esteraz, nitrit, protein ve mikroskopik lökositüri değerlerinden hepsi istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Beyaz küre yüksekliği açısından anlamlı fark saptanmazken CRP ve sedimentasyon hızı daha yüksek saptandı. Tablo-2 de gösterilmiştir.

Tablo-2: Kültür sonuçlarına göre TİT ve WBC, ESR, CRP değerleri

Tam idrar tetkiki parametreleri	Kültür Negatif		Kültür Pozitif		p
	Negatif/Normal n (%)	**Pozitif/Yüksek n (%)**	**Negatif/Normal n (%)**	**Pozitif/Yüksek n (%)**	
LE-S	202(66,2)	103(33,8)	29(37,7)	48(62,3)	<0,001[a]*
Protein-S	276(90,5)	29(9,5)	50(64,9)	27(35,1)	<0,001[a]*
Nitrit-S	297(97,4)	8(2,6)	49(63,6)	28(36,4)	<0,001[a]*
Lökosit-M	226(74,1)	79(25,9)	21(27,3)	56(72,7)	<0,001[a]*
WBC	269(88,2)	36(11,8)	62(80,5)	15(19,5)	0,077[a]
ESR	198(64,9)	107(35,1)	38(49,4)	39(50,6)	0,012[a*]
CRP	180(59)	125(41)	29(37,7)	48(62,3)	0,001[a*]

MPV değeri hastaların hiçbirinde yüksek saptanmadığından değerlendirilmeye alınmadı. Çocuklarda; idrarda strip ile lökosit esteraz tespitinin spesifite ve negatif prediktif değeri, nitrit tespitinin spesifite, negatif ve pozitif prediktif değeri ile mikroskobik incelemede lökosit görülmesinin spesifite ve negatif prediktif değerleri yüksek bulundu. Erişkinlerde ise mikroskobide lökosit görülmesinin sensitivitesi yüksek saptananırken, striple protein ve nitrit tespitinin spesifitesi diğer testlere göre daha yüksek bulundu. Strip ile nitrit varlığının pozitif prediktif değeri yüksek saptanırken; striple lökosit esteraz, protein, nitrit tespiti, mikroskobik incelemede lökosit görülmesi ve CRP ile ESR yüksekliğinin negatif prediktif değerleri diğer testlere göre yüksek saptandı. Bu testlerin her iki hasta grubundaki sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri tablo 3 ve 4 de özetlenmiştir.

Tablo-3: Çocuklarda anlamlı olanların tanısal doğruluğu

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif prediktif değer (%)	Negatif prediktif değer (%)
LE-S	42,3	76,0	19,0	90,9
Nitrit-S	30,8	98,5	72,7	91,5
Lökosit-M	57,7	83,7	31,9	93,7

LE-S + Nitrit-S	19,2	99,0	71,4	90,2
LE-S + Lökosit-M	30,8	87,2	24,2	90,5
Nitrit-S + Lökosit-M	19,2	100	100	90,3
LE-S + Nitrit-S + Lökosit-M	15,4	100	100	89,9

Tablo-4: Erişkinlerde anlamlı olanların tanısal doğruluğu

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif prediktif değer (%)	Negatif prediktif değer (%)
LE-S	62,3	66,2	31,8	87,4
Protein-S	35,1	90,5	48,2	84,7
Nitrit-S	36,4	97,4	77,8	85,8
Lökosit-M	72,7	74,1	41,5	91,5
ESR	50,6	64,9	26,7	83,9
CRP	62,3	59,0	27,7	86,1
Lökosit-M + Nitrit-S	33,8	99,0	89,7	85,6
LE-S + Lökosit-M	54,5	82,3	43,8	87,8
LE-S + Lökosit-M + Nitrit-S	26,0	99,0	87,0	84,1
Lökosit-M + Nitrit-S + CRP	19,5	99,3	88,2	83,0
LE-S + Lökosit-M + CRP	37,7	90,8	50,9	85,2
LE-S + Lökosit-M + Nitrit-S + CRP	16,9	99,3	86,7	82,6

TARTIŞMA:

ÜSİ, bakteriyel infeksiyonların en sık görülen sebebi olup her iki cins ve tüm yaş gruplarında görülebilmektedir 9.Klinik tipleri asemptomatik bakteriüriden sepsise kadar değişmektedir. Bu infeksiyonlar kadınlarda hayat boyu erkeklerden daha sık görülmekte ve kadınların yaklaşık yarısının yaşamlarının herhangi bir döneminde ÜSİ geçirdiği bildirilmektedir 10. Çalışmamızda da olguların çoğunluğunu bayan cinsiyetin oluşturduğunu gözlemledik. Üriner sistem enfeksiyonunda en sık izole edilen ajan E.coli'dir (% 70-90). Daha az sıklıkla Klebsiella, Proteus ve Pseudomonas da bu tip enfeksiyonlarda saptanabilmektedir 9,11. Bizim hastalarımızda da E.coli üreme sıklığı çocuklarda %70, erişkinlerde % 61 oranıyla ilk sıradaydı. Tanı için öykü, semptomlar, klinik bulgular, hemogram, tam idrar analizi, idrar ve kan kültürü, gerekirse endoskopik ve radyolojik araştırmalar yapılmalıdır 3,10. Pyelonefriti

olan hastalarda lökositoz, sedimentasyon ve CRP yüksekliği ile idrarda lökosit silendiri saptanmaktadır 12. Tanıda altın standart olarak kullanılan idrar kültürü geç sonuçlandığı için tedaviye başlamada kültür sonucu alınıncaya kadar tam idrar analizi ve diğer belirtilen parametrelerden yararlanılmaktadır. Bu nedenle bu testlerin tanısal etkinlikleri önem kazanmaktadır. Çalışmamızda bu testlerin çocuk ve erişkin yaş grubunda farklı duyarlılık ve özgüllükte olduğu sonucuna vardık. Bu konu ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda tam idrar tetkiki parametrelerinin duyarlılık ve özgüllükleri irdelenmiş ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. Gülcan ve ark. 13 erişkin hasta grubu ile yaptıkları bir çalışmada lökosit esteraz, nitrit, proteinüri ve piyüri testlerinin ÜSİ tanısı için duyarlılık oranlarını sırasıyla %89,3, %42,6, %54,6, %96; özgüllük oranlarını %18,2, %86,3, %33,3, %3 olarak, Özer ve ark. 14 duyarlılık oranlarını sırasıyla %64,4, %35,6, %32,2, %67,8; özgüllük oranlarını %82,8, %99, %87,5, %79,7 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmalarda bizim çalışmamızla benzer şekilde, duyarlılığı en yüksek test olarak mikroskobik piyüri (%72,7), özgüllüğü en yüksek test olarak nitrit pozitifliği (%97,4) saptanmış. Çalışkan ve ark. 15 ise lökosit esteraz, nitrit ve piyüri testlerinin duyarlıklarını sırasıyla %88,1, %40,1, %78,8; özgüllüklerini %34,1, %95,8, %81,5 tespit etmişlerdir, diğer çalışmalardan farklı olarak lökosit esteraz testinin duyarlılığını pyüriden yüksek saptamışlardır. Çalışmamızda çocuk hastalarda tam idrar tetkikinde değerlendirilen parametrelerden; lökosit esteraz, nitrit ve mikroskobik incelemede lökositüri varlığı ile kültür arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken, erişkinlerden farklı olarak proteinüri varlığı ile kültür arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Erişkin yaş grubuyla benzer şekilde, lökositüri varlığının duyarlılığı (%57,7) diğerlerine göre daha yüksek, nitrit pozitifliğinin ise özgüllüğü (%98,5) daha yüksek saptandı. Her iki testin birlikte değerlendirilmesiyle özgüllük oranı ve pozitif prediktif değeri %100 bulundu. Lökosit esteraz testinin ise duyarlığı %42,2, özgüllüğü %76 saptandı. Çocuk hasta grubu ile yapılan bazı çalışmalarda, Tekin ve ark. 16 lökosit esteraz, nitrit ve piyüri testlerinin duyarlılık oranlarını sırasıyla %98,1, %45,2, %91,8; özgüllük oranlarını %54,6, %100, %54,9 olarak, Tunga ve ark. 17 ise duyarlılıklarını %65, %28, %62; özgüllüklerini %76, %100, %80 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmalarda striple bakılan lökosit esteraz testi ile mikroskobik incelemede lökosit varlığının tanısal duyarlılık ve özgüllükleri benzer oranda saptanmışken bizim çalışmamızda mikroskobik lökositürinin duyarlılık ve özgüllüğü lökosit esteraz pozitifliğine göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda lökosit esteraz testinin duyarlılığı çok düşük bulunmuştur. Bu sonuç bize bu testin yanlış negatifliğinin yüksek olduğunu ve lökosit esterazı negatif saptanan semptomatik hastalardan idrarın mikroskobik incelemesi ve idrar kültürü istenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Çocuk hastalarda erişkinlerde olduğu gibi beyaz küre yüksekliği ile kültür pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmazken, erişkinlerden farklı olarak CRP ve sedimentasyon hızı yüksekliği ile de anlamlı fark saptanmadı. Yıldırım ve ark. nın 18 çocuk yaş gubuyla yaptığı bir çalışmada ise CRP yüksekliği ile kültür pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmazken

beyaz küre yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu durum, çocuk hastalardan kültür için steril şartlarda idrar örneği alımının güçlüğünden dolayı kontaminasyon riskinin daha yüksek olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda 604 hastaya ait kültür sonuçlarının büyük çoğunluğunun (%83) negatif olduğu bulunmuştur. Yüksel ve ark., Kayaalp ve ark., Okada ve ark. ve Matinez ve ark. nın yapıtığı çalışmalarda sırasıyla; %65,7, %97,7, %68,3, %52 oranında negatif kültür sonuçları bildirilmiştir 19,20,21,22. Bu çalışmalarda da kültür istemlerinin çoğunluğunun negatif sonuçlandığı görülmektedir. Öncesinde antibiyotik kullanımı, kültürde 105'in altındaki üremelerin değerlendirilmeye alınmaması ya da ÜSİ düşünülen hastalardan tam idrar tetkiki sonucunu görmeden aynı anda idrar kültürü istenmesi bu duruma yol açmış olabilir. Artan maliyet ve iş gücü kaybını önlemek açısından kültür istemi yapmadan önce tam idrar analizi ile erişkin hastalarda diğer infeksiyon belirteçleri etkin bir şekilde değerlendirilmelidir

KAYNAKLAR:

Berti, F., Attardo, T. M., Piras, et al. Short versus long course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adults: a systematic review and meta-analysis. Italian Journal of Medicine 2018; 12(1): 39-50.

Çalışkan E, Şahin İ, Öztürk CE, et al. Üriner Sistem İnfeksiyonlarının Tanısında Kullanılan Mikrobiyolojik Yöntemlerin Karşılaştırılması. Klimik Dergisi 2013; 26: 9-12.

Gülcan A, Çelik G, Gülcan E, et al. İdrar Yolu Enfeksiyonu Şüpheli Hastalarda Tam İdrar Analizi ve Kültür Sonuçlarının Performans Değerlendirmesi. Abant Med J. 2012;1(2):61- 64

Hellerstein H. Urinary tract infections. Oldand New Concepts. Pediatr Clin North Am. 1995; 42:1433-57.

İpekçi T, Çelik O, Aydoğdu Ö. et al. Current Approachfor Urinary Tract İnfections. The Cystoscope. 2014;1:73- 81.

Kayalp D, Dogan K, Ceylan G, et al. Can routine automated urinalysis reduce culture requests? ClinBiochem 2013;46:1285-1289.

M. Grabe, R. Bartoletti, T. E. Bjerklund-Johansen et al., EAU Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology,Arnhem,TheNetherlands, 2015, http://uroweb.org/wpcontent/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-v2.pdf.

Martinez MHM, Bottini PV, Levy CE, et al. UriSed as a screening tool for presumptive diagnosis of urinary tract infection. ClinChimActa 2013;425:77–79.

Okada H, Sakai Y, Miyazaki S, et al. Detection of Significant Bacteriuria by Automated Urinalysis Using Flow Cytometry. J ClinMicrobiol 2000;38:2870-2872.

Özer B, Söğüt S, Duran N, et al. Üriner sistem infeksiyonlarında laboratuvar testlerinin tanı değerleri. Turk Mikrobiyol Cem Derg 2007; 37: 152-156

Özsüt H, İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi No: 31, Kasım 2002; s. 225-232

Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, et al. Evaluation of new anti- infective drugs for thetreatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. ClinInfectDis 1992; 15(1): 216.

Saltık N, İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi No: 61, Şubat 2008; s. 139-150

Stamm WE, Norrby RS. Urinary tract infections: Disease panorama andchallenges. J Infect Dis 2001; 183: 1-4.

Talan DA, Krishnadasan A, Abrahamian FM, et al. Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole and fluoroquinolone-resistant Escherichia coli infection among emergency department patients with pyelonephritis. ClinInfectDis 2008; 47: 1150-8.

Taşova Y. Üriner Sistem İnfeksiyonları. In: Köksal İ, Çakar N, Arman D (eds). Yoğun Bakım İnfeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp. 2005: 733-42.

Tekin M, Konca Ç, Almış H, et al. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonu tanısında tam idrar tetkikinin tanısal etkinliğinin irdelenmesi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2015; 5(2): 88- 94.

Tunga M, Şen TA, Aktepe, OC, et al. Üriner sistem enfeksiyon şüphesi olan çocuklarda tanımlayıcı laboratvuar testlerinin idrar kültür sonuçları ile karşılaştırılması. Türk Pediatri Arşivi 2002 37: 150-155.

Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). ClinInfectDis 1999; 29: 745- 58.

Yıldırım İ, Gedikbaşı A, Açıkgöz Ö, et al. Üriner sistem enfeksiyon şüphesi olan çocuklarda tanımlayıcı laboratuvar testleri ile kültür antibiyogram sonuçlarının değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Dergisi, 2008; 4(3): 48-52.

Yıldız A. Tam idrar tahlininin infeksiyon hastalıklarının tanı ve izlemine katkısı. Ankem Derg 2005; 19(Ek 2): 85-6.

Yüksel H, Kaplan İ, Dal T, et al. İdrar kültürü testi gerekliliğini öngörmede tam otomatik idrar analizi sonuçlarının performansı. Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014; 5(2): 286-289.

MEME KANSERİ HASTALARINDA p21 KODON31, MDM2 SNP309 VE p53 KODON72 GEN POLİMORFİZMLERİNİN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER VE SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ

Ümit TURAN
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET:

Amaç: p53 yolağı kanser gelişiminde çok önemlidir. MDM2 ve p21, p53 yolağında kritik role sahiptirler. p53, MDM2 ve p21'deki gen polimorfizmleri ile birçok kanser arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada amaç p53 kodon72, MDM2 Snp309 ve p21 kodon31 polimorfizmlerinin meme kanseri klinikopatolojik parametreleriyle ilişkisini araştırmak ve bu polimorfizmlerin sağkalıma olan etkisini belirlemektir.

Materyaal Metod: Çalışmamıza meme kanseri tanısı alan 125 kadın hasta alındı. Hastalardan alınan kan örneklerinde p53 kodon72, MDM2 Snp309 ve p21 kodon31 polimorfizmleri çalışıldı. Bu polimorfizmlerin, meme kanseri klinikopatolojik parametreleri ve sağkalımla olan ilişkisi SPSS 16.0.0 programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: p21 kodon31' de Arg aleline sahip bireylerde hastalıksız ve toplam sağkalım daha kötü olarak bulundu. Aynı zamanda Arg aleli olanlarda perinöral invazyon daha sıktı. MDM2 SNP309'da G/G aleline sahip bireylerde tanı sırasında uzak metastaz daha sık iken takipte lokal nüks daha az oranda görülmekteydi. MDM2 SNP309 ve p53 kodon72 gen polimorfizmleri ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Elde etmiş olduğumuz bulgular meme kanseri hastalarında p21 kodon31'de Arg alelinin kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir ve Arg aleli kötü prognostik faktör olarak kullanılabilir. Ayrıca MDM2 SNP309 G/G genotipi ileri evre ve tanı sırasında uzak metastazla ilişkili olup, kötü bir prediktif faktör olarak kabul edilebilir.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, Sağkalım, Tek nükleotid polimorfizmi, p53 kodon72, MDM2 SNP309, p21 kodon31

p21 Codon31, MDM2 SNP309 and p53 Codon72 Gene Polymorphisms Relation with Clinicopathologic Parameters and Survival in Breast Cancer Patients

ABSTRACT:

Backgrounds and aims: The p53 pathway is very important in cancer development. MDM2 and p21 play a critical role in p53 pathway. Single nucleotid polymorphisms of p53, MDM2 and p21 was reported to be related with human cancers. The aim of this study is to determine the relation p53 codon72, MDM2 SNP309 and p21 codon31 polymorphisms with the breast cancer clinicopathologic parameters and survival.

Materials and Methods: 125 woman with breast cancer were included in this study. The blood samples were obtained from the patients and p53 codon72, MDM2 SNP309 and p21 codon 31 polymorphisms were tested. The relation with these polymorphisms and the breast cancer clinicopatologic parameters and survival was analized by SPSS 16.0.0 statistical software program.

Results: The patients who have Arg allele at p21 codon31 have poor disease free and overall survival. The patients whom have Arg allele had also much more perineural invasion. Although MDM2 SNP309 G/G genotype have more distant metastasis at the initial diagnosis, they have less local recurrens during the follow up. There is no relation with the p53 codon72, MDM2 SNP309 and survival.

Conclusions: Our findings suggest that Arg allele at p21 codon31 is related with poor prognosis in breast cancer patients and can be used as a prognostic marker. Furthermore MDM2 SNP309 G/G genotype is related with the advanced stage and the distant metastasis at the diagnosis so it can be used as predictive factor.

Keywords: Breast cancer, Survival, Single nucleotid polymorphism, p53 kodon72, MDM2 SNP309, p21 kodon31

GİRİŞ

Meme kanserlerini herediter, ailesel ve sporadik olmak üzere gruplandırmak mümkündür. Meme kanserinde yaş, ırk, aksiller lenf nodu tutulumu, tümör boyutu, tümör grade'i, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü gibi pek çok prognostik faktör tanımlanmıştır. Ancak etyolojide genetik faktörler çok önemli bir yere sahiptir.

Bir tümör supresör gen olan p53 geni, hücresel stres durumunda aktive olur.[1] Kodladığı protein ile p53 geni hücre döngüsünü durdurarak, apoptozisi uyararak, DNA bütünlüğünü koruyarak, anjiogenezisi ve hücre yaşlanmasını engelleyerek hücreyi korur.[2] p53 gen mutasyonlarında hücreler bölünmeye devam ederken tümör baskılayıcı fonksiyonlarda kayıp olur ve onkojenik fonksiyon ortaya çıkabilir.[3] p53 geni kodon72 exon 4'de iki yaygın polimorfizm

tanımlanmıştır. Bu polimorfizmler 72. aminoasit pozisyonunda ya prolin ya da arjininin bulunmasıdır.[4] Bu polimorfizm p53 genin apoptozisle ilgili olan prolince zengin bölümünde bulunduğu için, p53 proteininin aktivitesini değiştirerek onkojenik etki yaratabilir.[5]

İnsan Murine Double Minute-2 (MDM2) proteini p53 geninin regulasyonunda anahtar bir role sahiptir. MDM2, p53 genine direkt olarak bağlanarak, p53 geninin fonksiyonlarını inhibe eder. MDM2 geninin birinci intronu içerisinde ve p53'e yanıt veren bölgede lokalize olan 309 T>G tek nükleotid polimorfizmi, Situmulatör protein-1 (Sp1) transkripsiyon faktörünün bağlanma bölgesini ve bunu takiben MDM2 protein düzeyini artırdığı gözlemlenmiştir.[6] MDM2'deki bu artışın p53'ün transkripsiyonel aktivitesinin direkt inhibisyonuna ve bununla birlikte hasara uğramış hücrelerin hücre döngüsü kontrol noktalarından kaçışına ve karsinojenik hale gelmesine neden olabileceği ileri sürülmektedir.[7]

p21 geni (aynı zamanda Waf1/Cip1 olarak da bilinir) DNA hasarı meydana geldiğinde, artmış olan p53 expresyonu ile p21 gen transkripsiyonu uyarılır ve bu genden salgılanan protein, siklin/siklin bağımlı kinaz kompleksini inhibe ederek, hücre siklusunu durdurur.[8] Genel populasyonda p21 kodon31'de 2 polimorfizm tanımlanmıştır. Bu polimorfizmler 31. kodonda ya serine ya da arjininin bulunmasıdır.[9] Yapılan çalışmalarda p21 kodon31'de arjinin aleli ve serine aleli ile ilişkili pek çok kanser tanımlanmıştır.[9]

Bu çalışmada amaç p53 kodon72 polimorfizmi, MDM2 Snp309 polimorfizmi ve p21 kodon31 polimorfizmi ile meme kanseri klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini araştırmak ve bu polimorfizmlerin sağkalıma olan etkisini belirlemektir.

MATERYAL-METOD

Bu çalışma, Ekim 1991–Ekim 2003 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniği'nde, retrospektif değerlendirme ile, prospektif izlem ve analizde yapılmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden; klinik, radyolojik ve patolojik bulgularıyla meme kanseri tanısı ile opere edilen 125 kadın hastanın alındığı bir çalışmadır.

Olguların tanı anındaki yaşı, öğrenim durumu, obstetrik öykü (menarş-menapoz yaşı, çocuk sayısı, ilk doğum yaşı), oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, aile hikayesi, sigara-alkol kullanımı, Vücut Kitle İndeksi (BMI), tümör lokalizasyonu, uygulanan operasyon tipi, histopatolojik tanı, spesimendeki ek patolojik bulgular, patolojik tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, patolojik evreleme, tümör grade'i, östrojen ve progesteron reseptör durumu, vasküler, lenfatik ve nöral invazyon durumu, tüm meme kanseri hastalarına uygulandığı gibi standart bir hasta kayıt prosedürü ile kaydedildi. Preoperatif olarak hastalardan alınan kan örneklerinde p53 kodon72, MDM2 SNP309, p21 kodon31 polimorfizmleri

çalışıldı. Hastalar Ocak 2010'a kadar takip edildi ve takip sırasında sekonder malignite gelişmesi, lokal nüks, uzak metastaz, ölüm ve hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım kaydedildi

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

p53, MDM2 ve p21 genotip dağılımdaki farklılıklar ile hastaların klinik ve patolojik parametreleri arasindaki ilişkiyi belirlemek için Fisher's Exact Testi, Pearson'un Ki-Kare Testi ve bağımsız gruplarda T-Testi kullanıldı. Sağkalım grafikleri Kaplan-Meier metoduna göre hesaplandı ve genotipik gruplar arasındaki sağkalım farkını değerlendirmek için Log-rank Testi kullanıldı. Bütün istatistiksel yöntemler SPSS 16.0.0 istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 49,26 ± 12,34 idi. Hastaların ortalama takip süresi 98,6 aydı. Hastalıksız sağkalım 90,30±49,59 ay, toplam sağkalım ise 98,92±43,36 aydı. Takip esnasında 5 hastada sekonder malignite saptandı. Bu kanserler mide, kolon, tiroid, beyin ve cilt kanseri idi.

Hastalara ait p53, MDM2 ve p21 polimorfizmlerinin genotip frekansları tablo-1 de verilmiştir. Toplam 125 hastanın 96'sında p53 polimorfizmi, 107 hastada MDM2 polimorfizmi, 107 hastada p21 polimorfizmi, 75 hastada ise 3 gen polimorfizmi birlikte çalışılmıştır.

Toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım süresine etkili olan klinikopatolojik faktörler incelendiğinde ise p21 genotipi, tümör boyutu, aksiller lenf nodu metastazı olması, patolojik evre ve perinöral invazyon sağkalım sürelerini etkileyen faktörler olarak saptandı.

p21 kodon31 Arg/Ser polimorfizmi ile takip parametreleri sağkalım süreleri ve klinikopatolojik parametreler açısından karşılaştırıldığında hastalıksız sağkalım, toplam sağkalım süreleri, uzak metastaz, ölüm görülüp görülmemesi ve nöral invazyon açısından üç genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Diğer parametrelerde anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo–2). Arg aleli bulunan hastalarla, bulunmayan hastaların takip parametreleri ve sağkalım süreleri karşılaştırıldığında ise Arg aleli içeren grupta daha kötü sağkalım parametreleri mevcuttu ($p<0,05$) (Tablo–3).

MDM2 SNP309 ile takip parametreleri sağkalım süreleri ve klinikopatolojik parametreler açısından karşılaştırıldığında ise lokal nüks ve patolojik evre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). G/G genotipine sahip hastaların evreleri daha ileriydi Diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$)

p53 kodon72 tek gen polimorfizmi ile takip parametreleri, sağkalım süreleri ve klinikopatolojik parametreler açısından karşılaştırıldığında ise üç genotip arasında fark saptanmadı. ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada meme kanserinde p53, MDM2 ve p21 gen polimorfizmlerinin klinikopatolojik parametreler ve sağkalımla ilişkisi incelenmiştir. p21 gen polimorfizminin sağkalım üzerine etkili olabileceği saptanmıştır. Çalışmamızda p21 kodon31 polimorfizmi için araştırılan üç genotip (Arg/Arg, Arg/Ser, Ser/Ser) birbiriyle karşılaştırıldığında Arg/Arg içeren grupta uzak metastazın istatistiksel olarak anlamlı derecede diğer genotiplere göre fazla görüldüğü saptandı ($p=0,018$). Yine Arg/Arg genotipinin bulunmasının hastalıksız sağkalımı ve toplam sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kötü etkilediği saptandı ($p<0,05$). Arg/Arg genotipine sahip hasta sayısı diğer genotiplere göre daha azdı. Ancak Arg aleli bulunan ve bulunmayan (Arg/Arg+Arg/Ser, Ser/Ser) hasta grupları birbiriyle karşılaştırıldığında, Arg aleli bulunan grupta patolojik evrenin daha ileri olduğu bulundu. Aynı zamanda Arg aleli taşıyan grupta uzak metastaz görülmesi daha sıktı ve hastalıksız-toplam sağkalım açısından da bu grubun daha kötü prognoza sahip olduğu saptandı. Li-Xin ve ark. 2010 yılında yaptıkları 51236 olguyu içeren bir meta analiz çalışmasında, p21 kodon31 polimorfizmi ile meme kanseri riski arasında ilişki saptanamamıştır. Ancak etnik subgruplar incelendiğinde beyaz ırkta Arg aleli içeren grupta risk artışı olduğu saptanmıştır.[10] Çalışmamız Li-Xin ve ark. çalışmasını destekler niteliktedir. Ancak biz risk artışını değil Arg aleli bulunmasının kötü prognostik olduğunu saptadık. Jinyun Chen ve ark. pankreas kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada Arg aleli içeren hastalarda hastalığa yakalanma yaşının daha erken olduğunu bildirmişlerdir.[11] Bizim çalışmamızda da yaş ile ilişki saptanmasada Arg alelinin sağkalımı ve uzak metastazı kötü yönde etkilemesi diğer araştırmacıların bulgularını destekler niteliktedir.

Azzato ve ark. İngiliz populasyonunda yaptıkları çalışmada meme kanserinde p21 kodon31 polimorfizmi ile survey arasında ilişki saptayamamışlardır.[12] Bizim çalışmamızdaki farklılığın sebebi, Türk populasyonunun farklı genetik altyapı, çevresel ve sosyal faktörler içermesi olabilir. Ayrıca bu polimorfizm bizim hasta grubumuzda daha başka genetik fonksiyonel varyantlarla birlikte etki gösteriyor olabilir. Ancak bunları değerlendirmek için daha büyük hasta gruplarında analize ihtiyaç vardır.

MDM2 geninin promotor bölgesindeki SNP309 olarak adlandırılan polimorfizm Timin bazının, Guanin bazı ile değişmesiyle oluşur. G/G genotipi transkripsiyon faktör Sp1' in MDM2 promotor bölgesine afinitesini arttırır ve böylece MDM2 protein seviyesi daha yüksek olur, bunun sonucunda da p53 inhibisyonu artar ve p53' ün stres cevabı azalır. MDM2 geninin

promotor bölgesine aynı zamanda östrojen hormonu da bağlanır ve MDM2 transkripsiyonunu uyarır. Bu promotor bölgenin G alelinde, T aleline göre östrojen afinitesi daha fazla olduğu için duyarlılığı artar. Bunun sonucu olarak genç kadınlarda meme kanseri daha erken yaşta ortaya çıkabilmektedir.[13] Bu hipotezi destekleyen çalışmalar olduğu gibi, MDM2 SNP309 ile meme kanseri gelişme riski ve görülme yaşının bir ilişkisi olmadığına dair çalışmalar da mevcuttur.[13,14] Çalışmamızda MDM2 SNP309 ile hastalığın görülme yaşı arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Ancak bizim çalışmamızda G/G aleline sahip bireylerde meme kanseri, ilk başvuru anında ileri evredeydi ve G/G aleline sahip bireylerde tanı esnasında metastaz görülme oranı daha yüksekti. Bu durumun prognozla ilişkisi incelendiğinde üç genotipin de sağkalım süreleri ve takip parametrelerinde farklılık yaratmadığı saptandı. Paulin ve ark. İskoç populasyonunda G/G genotipi ile yüksek grade ve aksiler lenf nodu tutulumu arasında korelasyonu göstermişler ve dolayısıyla G/G alelinin kötü prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir.[15] Brenda ve ark ise SNP309'un p53'ü modifiye ederek sağkalımı etkilediğini göstermişlerdir.[16]

Hücre siklusunda çok önemli fonksiyonu olan p53 geni ise tümör supresör genlerin en iyi bilinenlerinden biridir. Meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanser gibi birçok malignite de p53 gen mutasyonu varlığı bildirilmiştir.[17] Meme kanseri hastalarının yaklaşık %30-50'sinde p53 mutasyonu olduğu ve bu mutasyonun kötü prognoza yol açtığı çalışmalarda gösterilmiştir.[18] Mutasyonlara ek olarak tek nükleotid gen polimorfizmleri de p53 fonksiyonlarını etkiler. En iyi bilinen p53 gen polimorfizmi ekzon 4 kodon72 deki Arjinin ve Prolin kodlayan polimorfizmdir. İn vitro çalışmalarda Arg/Arg genotipinin Pro/Pro genotipine göre apoptozisi daha hızlı indüklediği gösterilmiştir.[19] Dolayısıyla Prolin içeren varyantlarda kanser gelişim riski artar. Arg alelinin mesane ve mide kanseri riskini arttırdığı, Pro alelinin ise tiroid, akciğer ve prostat kanseri riskini artırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur.[13,20] Bizim çalışmamızda da hastalığın saptanma yaşı ve meme kanseri prognostik faktörleriyle p53 kodon72 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p<0,05$).

Meme kanserinde p53 kodon72 gen polimorfizminin prognoz üzerine etkisi net değildir. Tommiska ve ark. yaptıkları çalışmada Pro/Pro alelinin meme kanseri hastalarında kötü prognozla birlikte olduğu ve bir prognostik marker olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.[19] Vieira ve ark. da çalışmalarında p53 kodon72 polimorfizmi ile meme kanseri klinikopatolojik parametreleri arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir.[21] Bizim çalışmamızda ise p53 gen polimorfizmi ile hem hastalıksız hem de toplam sağkalım arasında ilişki saptanamadı. Aynı zamanda meme kanseri için bilinen prognostik göstergeler olan aksiller lenf tutulumu, evre, grade, östrojen ve progesteron reseptörleri ile de p53 gen polimorfizmi arasında herhangi bir ilişki saptayamadık.

MDM2 G/G genotipine sahip meme kanseri hastaları ileri evrede ve tanı anında metastatik olarak bulunmuştur. MDM2 G/G aleli kötü bir prediktif faktör olarak kabul edilebilir. Ayrıca çalışmada p21 kodon31 polimorfizmi ile sağkalım arasında kötü bir ilişki saptanmıştır. Arg aleline sahip olmak literatürde belirtilen meme kanseri riskini arttırması yanında sağkalımı da kötü etkilemektedir. Arg aleli bu anlamda meme kanserinde kötü bir prognostik faktör olarak kullanılabilir.

KAYNAKÇA

Levine, A. J. (1997). p53, the cellular gatekeeper for growth and division. Cell 88:323–331.

Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. Nat Med. 2004 Aug;10(8):789-99

Flatt PM, Pietenpol JA. Mechanisms of cell-cycle checkpoints: at the crossroads of carcinogenesis and drug discovery. Drug Metab Rev. 2000 Aug-Nov;32(3-4):283-305

Marin MC, Jost CA, Brooks LA, et al A common polymorphism acts as an intragenic modifier of mutant p53 behaviour. Nat Genet. 2000 May;25(1):47-54.

Buchman VL, Chumakov PM, Ninkina NN, Samarina OP, Georgiev GP. A variation in the structure of the protein-coding region of the human p53 gene. A variation in the structure of the protein-coding region of the human p53 gene. Gene. 1988 Oct 30;70(2):245-52

Bougeard G, Baert Desurmont S, Tournier I, et al. Impact of the MDM2 SNP309 and p53 Arg72Pro polymorphism on age of tumour onset in Li-Fraumeni syndrome. J.Med. Genet. 2006; 43:531-533.

Zhang X, Miao X, Guo Y et al. Genetic polymorphisms in cell cycle regulatory genes MDM2 and TP53 are associated with susceptibility to lung cancer. Hum.Mutat. 2006;27:110-117

Xiong Y, Hannon GJ, Zhang H, Casso D, Kobayashi R, Beach D. p21 is a universal inhibitor of cyclin kinases. Nature. 1993 Dec 16;366(6456):701-4.

Chedid M, Michieli P, Lengel C, Huppi K, Givol D. A single nucleotide substitution at codon 31 (Ser/Arg) defines a polymorphism in a highly conserved region of the p53-inducible gene WAF1/CIP1. Oncogene. 1994 Oct;9(10):3021-4.

Qiu LX, Zhang J, Zhu XD, et al. The p21 Ser31Arg polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis involving 51,236 subjects. Breast Cancer Res Treat. 2010 Mar 27

Chen J, Killary AM, Sen S, et al. Polymorphisms of p21 and p27 jointly contribute to an earlier age at diagnosis of pancreatic cancer. Polymorphisms of p21 and p27 jointly contribute to an earlier age at diagnosis of pancreatic cancer. Cancer Lett. 2008 Dec 8;272(1):32-9.

Azzato EM, Driver KE, Lesueur F, et al.. Effects of common germline genetic variation in cell cycle control genes on breast cancer survival: results from a population-based cohort. Breast Cancer Res. 2008;10(3):R47

Bond GL, Hu W, Bond EE. et al A single nucleotide polymorphism in the MDM2 promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans. Cell. 2004 Nov 24;119(5):591-602

Wilkening S, Bermejo JL, Hemminki K. MDM2 SNP309 and cancer risk: a combined analysis. Carcinogenesis. 2007 Nov;28(11):2262-7

Paulin FE, O'Neill M, McGregor G. et al. MDM2 SNP309 is associated with high grade node positive breast tumours and is in linkage disequilibrium with a novel MDM2 intron 1 polymorphism. BMC Cancer. 2008 Oct 1;8:281.

Boersma BJ, Howe TM, Goodman JE, et al. Association of breast cancer outcome with status of p53 and MDM2 SNP309. J Natl Cancer Inst. 2006 Jul 5;98(13):911-9.

Vousden KH, Lu X. Live or let die: the cell's response to p53. Nat Rev Cancer. 2002 Aug;2(8):594-604.

Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B et al (1991) p53 mutations in human cancers. Science 253:49–53

Tommiska J, Eerola H, Heinonen M. et al.. Breast cancer patients with p53 Pro72 homozygous genotype have a poorer survival. Clin Cancer Res. 2005 Jul 15;11(14):5098-103.

Breast Cancer Association Consortium. Commonly studied single-nucleotide polymorphisms and breast cancer: results from the Breast Cancer Association Consortium. J Natl Cancer Inst. 2006 Oct 4;98(19):1382-96. Erratum in: J Natl Cancer Inst. 2007 May

Vieira JO, da Silva ID, Higo PE, Nogueira-de-Souza NC, Gebrim LH. Study of p53 codon 72 polymorphism in patients with breast cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2008;29(4):364-7.

TABLOLAR

Tablo-1 p53, MDM2 ve p21 polimorfizmlerinin genotipik frekansları (R; Arjinin, P; Prolin, S; Serin amino asiti kodlayan gen polimorfizmleri. G; Guanin, T; Timin baz değişiklikleri ile olan gen polimorfizmleri)

	Hasta sayısı (n) yüzde (%)
p53 Kodon72	
R/R	45 (46,9)
R/P	45(46,9)
P/P	6(6,3)
Toplam	96
MDM2 SNP309	
G/G	28 (26,2)
G/T	60 (56,1)
T/T	19 (17,8)
Toplam	107
p21 Kodon31	
S/S	86 (80,4)
S/R	19(17,8)
R/R	2 (1,9)
Toplam	107

Tablo–2: p21 kodon31 polimorfizmi ile takip parametrelerinin ve sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

	Arg/Arg n (%)	**Arg/Ser n (%)**	**Ser /Ser n (%)**	**p**
Lokal nüks				
Var	0	2 (10,5)	7 (8,1)	0,860
Yok	2 (100)	17 (89,5)	79 (91,9)	
Uzak metastaz				
Var	2 (100)	9 (47,4)	22 (25,6)	**0,018**
Yok	0	10 (52,6)	64 (74,4)	
Sekonder Malignite				
Var	0	1 (5,3)	4 (4,7)	0,945
Yok	2 (100)	18 (94,7)	82 (95,3)	
Ölüm				
Var	2 (100)	9 (47,4)	22 (25,6)	**0,018**
Yok	0	10 (52,6)	64 (74,4)	
Hastalıksız sağkalım ay ± SD	41,00 ± 43,84	72,79 ± 51,82	91,42 ± 46,15	**0,01**
Toplam sağkalım ay ± SD	51,00 ± 41,01	81,26 ±44,85	99,69 ± 39,00	**0,002**

Tablo–3: Arg aleli bulunması ile takip parametreleri ve sağkalım süreleri karşılaştırılması

	Arg/Arg + Arg/Ser n (%)	**Ser /Ser n (%)**	**p**
Lokal nüks			
Var	2 (9,5)	7 (8,1)	1,000
Yok	19 (90,5)	79 (91,9)	
Uzak metastaz			
Var	11 (52,4)	22 (25,6)	**0,017**
Yok	10 (47,6)	64 (74,4)	
Sekonder Malignite			
Var	1 (4,8)	4 (4,7)	1,000
Yok	20 (95,2)	82 (95,3)	
Ölüm			
Var	11 (52,4)	22 (25,6)	**0,017**
Yok	10 (47,6)	64 (74,4)	
Hastalıksız sağkalım ay ± SD	69,76 ± 51,03	91,42 ± 46,15	**0,028**
Toplam sağkalım ay ± SD	78,38 ± 44,47	99,69 ± 39,00	**0,007**

ÇÖLYAK HASTALARINDA VİTAMİN-MİNERAL DÜZEYLERİ VE TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİNİN SAĞLIKLI KONTROL GRUBU VERİLERİYLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Öğretim Üyesi Şükrü GÜNGÖR
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

GİRİŞ

AMAÇ: Çöliyak hastalığı (CD) genetik olarak yatkın bireylerde arpa, buğday ve çavdar gibi gıdalarda bulunan glütene karşı gelişen otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalığın altta yatan ana patolojisi ince bağırsakta meydana gelen inflamasyondur. Patogenezinde inflamasyon olan, inflamatuvar bağırsak hastalığı, akut pankreatit gibi hastalıklarda inflamatuvar belirteç olarak ortalama trombosit hacmi (MPV) araştırılmıştır. (1,2) Bazı çalışmalar MPV ile inflamatuvar aktivite arasında negatif korelasyon olduğunu belirtirken bazıları ise artmış MPV ile hastalığın şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğunu öne sürmüştür. (3) Aynı zamanda Purnak ve arkadaşları (3) CD hastalarında yüksek MPV değerlerinin bağırsak iltihabının bir göstergesi olabileceğini ve diğer taraftan daha düşük bir maliyetle hastaların diyete uyumunun takip etmede faydalı bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır. Çöliyak hastalarında artan majör inflamatuvar stokinin IL-6 olduğu gösterilmiştir. (4) IL-6'nın megakaryosit ploidisini uyararak daha reaktif, daha büyük trombosit üretimine yol açabileceği ve MPV değerlerinde artışa neden olabileceği düşünülmektedir. (5) Çöliyak hastalarında IL-6'nın tetiklediği bu reaktif ve daha büyük trombosit üretimi durumunda Platelet Crit (PCT) değerindeki değişimi gösteren bir çalışma hali hazırda yoktur. Bu nedenle pediatrik çöliyak hastalarının tanı anında bakılan MPV ve PCT değerlerini ve vitamin-mineral düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslamayı ve elde ettiğimiz sonuçları literatürle paylaşmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD

Bu çalışma Temmuz 2017- Aralık 2018 tarihleri arasında iki farklı merkezde CD tanısı alan 80 pediatrik CD'nin klinik, laboratuvar verileri ve aynı dönemde gelen herhangi bir şikayeti ve hastalığı olmayan benzer yaş grubundan 42 sağlıklı pediatrik hastaların dosya verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışma Helsinki İlkeleri Deklerasyonuna uygun olarak yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce Eğitim araştırma hastanesi ve üçüncü basamak üniversite hastanesi etik kurul komitesinden onay alındı. Etik kurul tarihi: 24.10.2018, Oturum: 2018/19, Protokol no: 418.

Çöliyak hastalığı tanısı 2012 yayınlanan Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneğinin (ESPGHAN) önerileri doğrultusunda konuldu. (6)

Dışlama kriterleri: Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, obezite, akut koroner sendrom, kalp yetmezliği, kanser, hematolojik hastalıklar, diyabet, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, akut veya kronik enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Evaluation of nutritional status:

In children less than 2 years of age, height was measured with the aid of an infantometer, the children were placed in a supine position on a flat surface. Their head and knees were fixed by a second person. Children older than two years of age were measured with socks and shoes removed and using a vertical portable stadiometer calibrated to the nearest millimeter. Participants' weights were measured with a digital electronic scale calibrated to the nearest decimal fraction of one kilogram. Weight Z score, height Z score, body mass index (BMI) Z score for age and gender were calculated using World Health Organization (WHO) data. Patients with any of the parameters of body weight, height and BMI Z score below -2 were considered undernourished.

Laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi

Demir eksikliği: Ferritin < 30 ng/mL (7)

Folat eksikliği: Folat < 4 ng/mL (8)

Vitamin B12 eksikliği: < 200 pg/mL (9)

Vitamin D eksikliği: <20 ng/mL (10)

Anemi: Yaş ve cinsiyete göre normalden düşük hemoglobin seviyesi anemi olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler:

İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences for Windows (SPSS Inc., Chicago) 22 yazılım paketi kullanıldı. Çalışma değişkenleri sayı (n) - yüzde (%), ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. Değişkenlerin normal dağılımı Kolmogrov Smirnov

testi kullanılarak test edildi. Normal olarak dağıtılan parametreler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) veya Student t testi ile değerlendirildi; Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için Kruskal Wallis veya Mann Whitney-U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılığı değerlendirmek için Student's t testi, Mann Whitney-U testi veya ki-kare testi kullanıldı. 0.05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastalar demografik özelliklerine göre değerlendirildiğinde hastaların yaş ortalaması kontrol grubunda 8.68±5.16, CD grubunda ise 9.51±4.76 idi. Yaş ve cinsiyete göre gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p=0.383, p=0.462). (Table 1)

Hastalar antropometrik ölçümlerine göre değerlendirildiğinde; CD'de kilo, boy ve VKİ z skorları kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu (p<0.001). Malnütrisyon kontrol grubunda hiç görülmezken, CD grubunda 29 hastada (36.3%) tespit edildi. Bu fark istatiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). (Table 1)

Anemi kontrol grubunda 2 hastada (4.8%), CD grubunda ise 24 hastada (30%) tespit ettik. Vitamin B12 eksikliği CD'de grubunda 8 hastada (12.7%), kontrol grubunda 1 hastada (2.4%) görüldü. Folat eksikliği CD'de 7 hastada (11.1%) görülürken kontrol grubunda folat eksikliği yoktu. Demir eksikliği CD'de 53 hastada (66.3%), kontrol grubunda ise 20 hastada (47.6%) görüldü. Vitamin D eksikliği CD'de 41 hastada (59.4%), kontrol grubunda ise 9 hastada (21.4%) görüldü. Anemi, folat, demir ve vitamin D eksikliği CD grubunda kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek oran görüldü (sırasıyla p=0.001, p=0.027, p<0.001, p<0.001). Vitamin B12 eksikliği CD grubunda daha yüksek oranda görülse de bu yükseklik istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.064). (Table 1)

Hastalar tam kan sayımı ve vitamin-mineral düzeylerine göre değerlendirildiğinde; Hemoglobin (Hb), mean corpuscular volüme (MCV), ferritin ve vitamin D düzeyleri CD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi (sırasıyla p<0.001, p=0.026, p<0.00, p=0.001). Platelet (PLT), platelet crit (PCT), mean platelet volüm (MPV) düzeyleri ise CD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (sırasıyla p=0.010, p<0.001, p<0.001). White blood cell (WBC), mean corpuscular hemoglobin (MCH), Mentzer İndexi, vitamin B12 ve folat düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p=0.399, p=0.705, p=0.647, p=0.833, p=0.131). (Table 2)

Çöliyak hastalarında patolojik Marsh sınıflamasının derecesi ile hematolojik parametreler ve vitamin-mineral düzeyleri arasında korelasyon değerlendirildiğinde Hb, MPV, PCT,

vitamin B12 ve folat düzeyleri ile March sınıflamasının derecesi arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Ancak vitamin D düzeyi ile March sınıflamasının derecesi arasında zayıfta olsa anlamlı negatif korelasyon tespit ettik (r:-0.273, p=0.023).

TARTIŞMA

Bu çalışma CD ile sağlıklı kontrol grubu arasında hematolojik parametreleri ve vitamin-mineral düzeylerini ayrıntılı değerlendiren nadir çalışmalardan biridir. Wierdsma ve ark. CD'lerin %20'sinde folat eksikliği, %19'unda vitamin B12 eksikliği, %46'sında ferritin eksikliği bildirmişlerdir. (11) Başka çalışmalarda folat eksikliği yaklaşık 11-12%, vitamin B12 eksikliğini 8-41% demir eksikliği 8-93% bulunmuştur. (12-14) Biz de çalışmamızda folat eksikliği, B12 eksikliği ve demir eksikliği oranlarını literatürle uyumlu bulduk.

CD'de demir eksikliği anemi (DEA) prevelansı değişik coğrafik bölgelerde ve farklı yaş gruplarında oldukça değişkendir. Gelişmiş ülkelerde (5-40%) gelişmekte olan ülkelere (>80%) göre daha yüksektir. (15,16) Yakın zamanda Hindistan'da yapılan bir çalışmada CD'de anemi prevelansının (93.2%), Avrupa'da yapılan bir çalışmada 21,6%, Amerika kohortlarında 8-40%, Orta Doğu ve Kuzey Afrika popülasyonunda 50%'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir. (12,17-20)

Bizim çalışmamızda anemi sıklığını gelişmiş ülkelerin oranları ile benzer bulduk. Bu oran (30%) kontrol grubu hastalarından anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.001). Çöliyak hastalığında DEA ana mekanizması malabsorbsiyondur. CD'de anemiye neden olan tek faktör demir eksikliği değildir. Vitamin B12, folik asit eksiklikleri de megaloblastik anemiye sebep olarak anemiyi derinleştirebilir. Berry ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada karışık besin eksikliklerinin (vitamin B12, folat, demir, vitamin B6, çinko, vitamin A) anemi sıklığını artırabileceği vurgulanmıştır. (12) Bizim çalışmamızda Çinko, A vitamini ve vitamin B6 hiçbir hastada bakılmamış idi. Ancak iki hastada (2.5%) demir, folat ve vitamin B12 eksikliği, 6 hastada (7.5%) folat ve demir eksikliği, 7 hastada (8.75%) vitamin B12 ve demir eksikliği birlikteliği mevcut idi. Bu nedenle biz de litaratürde bahsedildiği gibi demir takviyesine rağmen düzelmeyen anemi varlığında diğer nutrient eksiklikleri araştırılmasını önermekteyiz.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar villöz atrofinin şiddeti ve anti doku transglutaminaz (DTG) seviyeleri artıkça anemi sıklığının ve tedaviye direncin daha fazla olduğu vurgulanmaktadır. (12,21,22) Bizim çalışmamız da villöz atrofinin derecesi ve DTG düzeyleri ile ferritin, vitamin B12 ve folat düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulmadık. Ancak vitamin D düzeyi ile villöz atrofinin derecesi arasında zayıfta olsa anlamlı negatif korelasyon tespit ettik (r:-0.273, p=0.023). Bu farklılığın çalışmamızda March tip 3a ve üzeri sınıflamaya sahip CD oranının 86.3% gibi yüksek olmasına bağladık. Ayrıca bu hastaların CD tanısı öncesinde beslenme şekli ve içeri ile ilgili bir bilgiye sahip değildik.

Çalışmamızda bulduğumuz vitamin D düzeyi ile villöz atrofinin şiddeti arasında zayıf anlamlı negatif korelasyon bildiğimiz kadarıyla daha önce herhangi bir çalışmada vurgulanmamıştır. Tanpowpong ve Camargo, (23) erken yaşlarda D vitamini eksikliğinin çocukluk çağı başlangıçlı (<15 yaş) çölyak hastalığında önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmüştür. D vitamini eksikliği, Genetik olarak yatkın kişilerde, glütene ve mikroplara karşı gelişen bağışıklık tepkisi sonucu intestinal epitel bariyerinde bozulmayı daha da kötüleştirerek düzensiz bir bağırsak bağışıklık tepkisine neden olabilir. Bu bozulmuş bağışıklık tepkisi, akut gastrointestinal enfeksiyona karşı artan duyarlılıkla sonuçlanabilir. Bu mekanizmalar, çocukluk çağında başlayan çölyak hastalığının gelişmesine zemin hazırlayabileceği vurgulanmıştır. (24) Vitamin D'nin kemik sağlığında ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. CD'li çocuklarda düşük seviyelerde kemik mineral yoğunluğu (KMY) bildirilmiştir (24). Bu nedenle ACG, BSG ve NASPGHAN, İtalyan Pediatri Dernekleri de CD'de D vitamini durumunun değerlendirilmesini önermektedir (25-28). Glutensiz diyet sırasında D vitamini desteğinin daha fazla kemik kaybını önlediği, osteomalazi ile ilişkili semptomları iyileştirdiği ve kalsiyum seviyelerini normalleştirdiği gösterilmiştir. (29) Ahlawat ve ark. (30) yapmış oldukları çalışmada ise vitamin D düzeylerinin CD'lerde kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu vurgulasa da çalışmaya katılan CD hastalarının süt-süt ürünleri ve multivitamin preperatlarından aldıkları vitamin D oranlarının da benzer şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Bu durumu tahmini D vitamini alım oranlarının fazlalığı ile ilişkilendirmişlerdir. Biz de çalışmamızda diğer birçok çalışma (31-34) ile uyumlu olarak vitamin D düzeylerini CD sahip hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak (p=0.001) (Tablo 2) daha düşük bulduk.

Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu MPV ve PCT değerlerini CD grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde tespit etmemizdir. Literatürde MPV ve CD ilişkisi birkaç çalışmada vurgulansa da PCT ve MPV değerlerini CD'de birlikte değerlendiren ve kontrol grubu ile kıyaslayan bildiğimiz tek çalışmadır. Literatürde MPV düzeyleri miyokart infarktüsü, inme, diyabet, ülseratif kolit, kronik hepatit B ve akut pankteratit gibi hastalıklarda araştırma konusu olmuştur. Hastalık şiddeti ile MPV'nin ilişkisi olabileceği vurgulanmıştır. CD ile MPV ilişkisine değinen ilk çalışmada CD'li hastalarda daha yüksek MPV değerlerinin olduğu bildirilmiştir. (35) Bir başka çalışmada ise yeni tanı konmuş CD'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre MPV'nin arttığını ve bu ortalama MPV değerlerinin diyete uyan hastalarda zamanla normalleştiği bildirilmiştir. Hatta diyete uyumun değerlendirmesinde biyomarker olarak kullanılması önerilmiştir. (3) Çalışmamızda MPV ve PCT ile CD diyet uyumu arasındaki ilişkiye bakamasak da CD hastalarında PCT ve MPV'nin yüksekliği diğer çalışmalarla uyumlu görünmektedir. Golwala ve ark. (36) MPV ve PCT düzeylerinin mortalitenin öngörücüleri olabileceğini ve ölümlerin 65% ila 67%'sini doğru bir şekilde tahmin edebileceğini belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada PCT değerlerinin şiddetli preeklampsi vakalarında hafif preeklampsi vakalarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamız CD ve PCT arasındaki ilişkiyi

sağlıklı kontrollere göre kıyaslayan tek çalışmadır. Sağlıklı kontrol grubuna göre CD hastalarında PCT ve PLT değerlerini anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Ancak PLT ve PCT düzeyi ile CD serolojisi ve histolojik hasar şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Bu ilişkinin daha güvenilir ve ayrıntılı analizi için prospektif randomize kontrollü geniş serilere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması, hastaların geriye dönük beslenme hikayelerinin ve güneş ışına maruziyet oranlarının bilinmemesi, glütensiz diyet sonrası verilerin tekrar değerlendirilmemesi, demir eksikliğine eşlik edebilecek megaloblastik anemi, kronik hastalık anemisi gibi hastalıkların varlığı ile ilgili bilgilerin elde edilememesi çalışmamızın kısıtlı yönleridir.

Bunun yanında MPV, PCT değerlerini CD ve sağlıklı kontrollerle kıyaslayan nadir bir çalışma olması ve vitamin D düzeyi ile March sınıflamasının derecesi arasında negatif korelasyonu gösteren tek çalışma olması bu makaleyi değerli kılmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamız CD hastalarında MPV, PCT değerlerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek, Hb, folat, demir ve vitamin D düzeylerinin ise daha düşük olduğunu göstermektedir. Ayrıca CD hastalarında karışık vitamin-mineral eksikliklerinin eşlik edebileceğini bu nedenle tedaviye dirençli anemilerde demir eksikliğinin yanında diğer nutrientlerin de araştırılmasını gerektiğini önermekteyiz. Bulmuş olduğumuz Vitamin D düzeyi ile histolojik hasar derecesi arasındaki zayıf negatif korelasyonun ise yeni araştırmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

REFERENCES

Abu Daya H, Lebwohl B, Lewis SK, Green PH. Celiac disease patients presenting with anemia have more severe disease than those presenting with diarrhea. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 11: 1472–7.

Ahlawat R, Weinstein T, Markowitz J, Kohn N, Pettei MJ. Should We Assess Vitamin D Status in Pediatric Patients With Celiac Disease? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019 Oct;69(4):449-454. doi: 10.1097/MPG.0000000000002417. PMID: 31219934.

Ahlawat R, Weinstein T, Pettei MJ. Vitamin D in pediatric gastrointestinal disease. Curr Opin Pediatr. 2017 Feb;29(1):122-127. doi: 10.1097/MOP.0000000000000451. PMID: 27930380.)

Berry N, Basha J, Varma N, Varma S, Prasad KK, Vaiphei K, Dhaka N, Sinha SK, Kochhar R. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India. JGH Open. 2018 Aug 2;2(5):196-200. doi: 10.1002/jgh3.12073.

Caruso R, Pallone F, Stasi E, et al. Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. Ann Med 2013;45:522–31.

Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96: 745–50.

Debili N, Masse JM, Katz A, Guichard J, Breton-Gorius J, Vainchenker W. Effects of the recombinant hematopoietic growth factors interleukin-3, interleukin-6, stem cell factor, and leukemia inhibitory factor on the megakaryocytic differentiation of CD34s cells. Blood. 1993;82:84–95.

Demir H, Yuce A, Kocak N, Ozen H, Gurakan F. Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. Pediatr. Int. 2000; 42: 483–7.

Di Nardo G, Villa MP, Conti L, Ranucci G, Pacchiarotti C, Principessa L, Raucci U, Parisi P. Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review. Nutrients. 2019 Jul 13;11(7):1588. doi: 10.3390/nu11071588.

Dickey W. Low serum vitamin B12 is common in coeliac disease and is not due to autoimmune gastritis. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2002; 14: 425–7.

Erdem T, Ferat C¸ , Nurdan YA, et al. Vitamin and mineral deficiency in children newly diagnosed with celiac disease. Turk J Med Sci 2015;45:833–6.

Golwala ZM, Shah H, Gupta N, Sreenivas V, Puliyel JM. Mean Platelet Volume (MPV), Platelet Distribution Width (PDW), Platelet Count and Plateletcrit (PCT) as predictors of in-hospital paediatric mortality: a case-control Study. Afr Health Sci. 2016 Jun;16(2):356-62. doi: 10.4314/ahs.v16i2.3.

Haapalahti M, Kulmala P, Karttunen TJ, et al. Nutritional status in adolescents and young adults with screen-detected celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:566–70.

Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. Am. J. Hematol. 2007; 82: 996–1000.

Hill I, Fasano A, Guandalini S, et al. NASPGHAN clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;66:156–65.

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54: 136-60.

Kang SS, Wong PW, Norusis M. Homocysteinemia due to folate deficiency. Metabolism. 1987; 36: 458–62.

Kapoor A, Patwari AK, Kumar P, Jain A, Narayan S. Serum soluble interleukin-2 receptor, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as markers of celiac disease activity. Indian J Pediatr. 2013;80:108–13.

Kochhar R, Jain K, Thapa BR et al. Clinical presentation of celiac disease among pediatric compared to adolescent and adult patients. Indian J. Gastroenterol. 2012; 31: 116–20.

Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. Dig. Dis. Sci. 2003; 48: 395–8.

Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al., BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut 2014;63:1210–28.

Masjedizadeh R, Hajiani E, Hashemi J, Shayesteh AA, Moula K, Rajabi T. Celiac disease in South-West of Iran. World J. Gastroenterol. 2006; 12: 4416–9.

Mimidis K, Papadopoulos V, Kotsianidis J, Filippou D, Spanoudakis E, Bourikas G, et al. Alterations of platelet function, number and indexes during acute pancreatitis. Pancreatology. 2004;4:22–7.

O'Grady JG, Harding B, Stevens FM, Egan EL, McCarthy CF. Influence of splenectomy and the functional hyposplenism of coeliac disease on platelet count and volume. Scand J Haematol. 1985;34:425–8.

Purnak T, Beyazit Y, Efe C, Ozaslan E, Yuksel O, Altiparmak E. Authors' reply: 'Mean platelet volume could be a promising biomarker to monitor dietary compliance in celiac disease'. Ups J Med Sci. 2013 Aug;118(3):208. doi:10.3109/03009734.2013.806617.

Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. American College of Gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013;108:656–77.

Saggese G, Vierucci F, Prodam F, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. Ital J Pediatr 2018;44:51.

Sanseviero MT, Mazza GA, Pullano MN et al. Iron deficiency anemia in newly diagnosed celiac disease in children. Minerva Pediatr. 2016; 68: 1–4.

Singh P, Arora S, Makharia GK. Presence of anemia in patients with celiac disease suggests more severe disease. Indian J. Gastroenterol. 2014; 33: 161–4.

Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. Blood. 1990; 76: 871–81.)

Tanpowpong P, Camargo CA. Early-life vitamin D deficiency and childhoodonset coeliac disease. Public Health Nutr 2014; 17:823–826

Theurl I. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. Blood. 2006; 107: 4142–8.

Wierdsma N, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Berkenpas M, Mulder CJ, van Bodegraven A. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. Nutrients. 2013; 5: 3975–92.

Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Berkenpas M, et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. Nutrients 2013;5:3975–92.

Yao Y, Fu S, Zhang H, Li N, Zhu Q, Zhang F, et al. The prevalence of depressive symptoms in Chinese longevous persons and its correlation with vitamin D status. BMC Geriatr. 2018;18(1):198

Yuksel O, Helvaci K, Basar O, Koklu S, Caner S, Helvaci N, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. Platelets. 2009;20:277–81

İNTRAVENÖZ İMMUN GLOBULİN İNFÜZYONU SIRASINDA ANAFLAKTİK ŞOK GELİŞEN BİR YENİDOĞAN: OLGU SUNUMU

Dr Öğretim Üyesi Şebnem KADER
Karadeniz Teknik Üniversitesi

ÖZET: İntravenöz İmmun Globulin (İVİG), sağlıklı insan plazmasından elde edilen havuzlanmış IgG moleküllerinden oluşan bir kan ürünüdür (1). Başlangıçta immün yetmezlik tanısı olan hastalara verilmek için üretilmiş olsa da, çeşitli otoimmün ve kronik inflamatuar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Neonatoloji alanındaki en sık kullanım alanlarından birisi de, yenidoğanın izoimmun hemolitik hastalığıdır. İzoimmun hemolitik hastalıklar yenidoğanda sıklıkla patolojik hiperbilirubinemiye neden olurlar. İzoimmünizasyon en fazla Rhesus (Rh); A, B, AB ve O (ABO) kan grup uyuşmazlığı nedeniyle meydana gelmektedir. Minör kan grubu uyumsuzlukları (Kell, Duffy, MNS, P ve Diego) ve Rh subgrup uyuşmazlıkları da hemolizle seyrederek yenidoğanın izoimmun hemolitik hastalığına neden olabilmektedir. Ciddi neonatal hiperbilirubinemili olgularda yoğun fototerapi, İVİG uygulaması ve kan değişimi ile bilirubinin düşürülmesi ve kernikterus gelişiminin önlenmesi hedeflenmektedir. Yoğun fototerapiye yeterince yanıt vermeyen ve kan değişimi sınırına yakın hiperbilurubinemisi olan izoimmün hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda İVİG kullanımı önerilmektedir. İVİG' e karşı yan etki reaksiyonlarının tüm IVIG infüzyonlarının % 5- 15' inde meydana geldiği ve İVİG alan bireylerin % 20-50'sini etkilediği bildirilmektedir (2, 3).Yan etkilerin çoğu minör ve geçicidir. Bununla birlikte, % 2-6 oranında çeşitli ciddi sistemik reaksiyonlar meydana gelebilmektedir (4). Bu ciddi yan etkiler trombotik, renal, hematolojik ve nörolojik komplikasyonlar ve nadir olarak da anaflaktik reaksiyonlar şeklinde olabilir.

Bu olgu sunumunda, izoimmun hemolitik hastalığa neden olan Rh uyuşmazlığı nedeniyle kan değişimi yapılan ve işlem sonrasında İVİG infüzyonu uygulanan bir yenidoğan olguda infüzyon sırasında yan etki olarak gelişen anaflaktik şok tablosu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: *İntravenöz İmmun Globulin, yenidoğan, anaflaksi*

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Birimi, sebnem_kader@yahoo.com

A Newborn Developing Anaphylactic Shock During Intravenous Immune Globulin Infusion: A Case Report

SUMMARY: Intravenous Immune Globulin (IVIG) is a blood product consisting of pooled IgG molecules obtained from healthy human plasma (1). Although initially produced to be given to patients diagnosed with immunodeficiency, it is used in the treatment of various autoimmune and chronic inflammatory diseases. One of the most common areas of use in neonatology is the isoimmune hemolytic disease of the newborn.

Isoimmune hemolytic diseases often cause pathological hyperbilirubinemia in the newborn. Isoimmunization mostly occurs due to Rhesus (Rh) and A, B, AB and O (ABO) blood group incompatibility. Minor blood group incompatibilities (Kell, Duffy, MNS, P, and Diego) and Rh subgroup incompatibilities may also progress with hemolysis and cause isoimmune hemolytic disease of the newborn.

In cases with severe neonatal hyperbilirubinemia, intensive phototherapy, IVIG application and exchange transfusion are used to reduce bilirubin and it is aimed to prevent the development of kernicterus. IVIG use is recommended in newborns with isoimmune hemolytic disease who do not respond adequately to intensive phototherapy and have hyperbilurubinemia near the exchange border. It has been reported that adverse effects of IVIG therapy occur in 5-15% of all IVIG infusions and affect 20-50% of individuals treated with IVIG (2, 3).

Most of the adverse effects are minor and temporary. However, 2-6% of various serious systemic reactions may occur (4). These serious adverse effects can be in the form of thrombotic, renal, hematological and neurological complications and rarely in the form of anaphylactic reactions.

In this case report, a newborn who developed anaphylactic shock as an adverse effect during IVIG therapy after performing exchange transfusion due to affected Rh incompatibility is presented.

Key words: *Intravenous Immune Globulin, newborn, anaphylaxis*

VAKA

24 yaşındaki G1P1, A Rh negatif, İndirek Coombs testi negatif anneden 37 haftalık gebeliği takiben NSVD ile doğumu gerçekleşen erkek bebek kordon kanından çalışılan tetkiklerinde total/direk bilirubin: 8.5/1.1 mg/dL, beyaz küre sayısı: 38.000/uL, retikülosit: %14.9, Hb:10.2 gr/dL, periferik yayma: polikromazi ve bol normoblastları mevcut, kan grubu: A Rh pozitif ve Direk Coombs testinin pozitif olması nedeniyle izoimmünizasyonla giden Rh uyuşmazlığına bağlı patolojik hiperbilirubinemi tanısıyla kan değişimi yapılması planlanarak Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırıldı. Yoğun Fototerapi başlanan hastaya çift volüm ile kan değişimi uygulandı. İzoimmun hemolitik hastalığı bulunması ve Direk Co-

ombs testinin pozitif olması nedeniyle kan değişimi sonrasında hastaya 0.8 gr/kg/dozdan olacak şekilde İVİG (5 gr/100 cc flakon) birinci 15 dakikada 0.01 mL/kg/dk, ikinci 15 dakikada 0.02 mL/kg/dk, üçüncü 15 dakikada 0.03 mL/kg/dk, dördüncü 15 dakikada 0.04 mL/kg/dk hızında olacak şekilde infüzyonun ilk birinci saatinde kademeli olarak artış sağlanarak verilmesi ve kalan miktarın da 0.06 mL/kg/dk olacak şekilde 4 saatte gidecek şekilde toplam 5 saatte infüzyonun tamamlanması planlanarak order edildi. Alt ve üst limit vital parametre değerleri belirtilerek, ilk 1 saat 15 dakika aralarla yakın vital takibi alınması, ardından da saatlik vital bulguların alınmaya devam edilmesi order edildi.

İnfüzyonun 40. dakikasında flushing gelişen hastanın hemen İVİG infüzyonu durduruldu, vital parametreleri kontrol edildi. Tansiyon değeri gestasyonel haftasına göre 5. persantil değeri altında olması nedeniyle hastaya hipotansiyon tanısıyla, 20 cc/kg/dozdan serum fizyolojik (SF) yükleme yapılarak kontrol tansiyon değeri alındı. Bu esnada solunum sıkıntısı ve bronkospazmı gelişen ve desaturasyonu olan hastaya noninvaziv mekanik ventilasyon desteği başlandı. Öncelikle, hastaya anaflaktik şok tanısı ile 0.01 mg/kg/doz adrenalin intramuskuler (İM) olarak yapıldı. Bronkospazmına yönelik olarak salbutamol nebulize olacak şekilde 0.15 mg/kg/dozdan verildi. Kontrol tansiyon değeri de hipotansif olarak değerlendirilen hastaya 2. kez SF yükleme yapıldı. Ardından halen hipotansiyonu devam eden hastaya dopamin 5 mcg/kg/dk dozundan infüzyonla başlandı. Anaflaktik şokun 30. dakikasında total triptaz aktivitesi gönderildi. H1 antihistaminik olarak difenhidramin 1 mg/kg/dozdan ve H2 antihistaminik olarak ranitidin 2 mg /kg/dozdan verildi. 1 mg/kg/dozdan metilpredinizolon intravenöz uygulandı. Monitorize halde takip edilen hastaya yakın vital ve aldığı çıkardığı takibi yapıldı. İzleminde tansiyon değerleri inotrop desteği ile normal sınırlarda seyreden hasta klinik olarak düzelerek 6. saatte mekanik ventilatörden ayrıldı. 8. saatinde inotrop desteği kesildi. 10. saatte oksijen desteği kesildi. Anaflaktik şokun 24. saatinde yeniden triptaz aktivitesi gönderildi. Anaflaktik şokun ilk 30. dakikasında alınan triptaz aktivitesi 3.8 ng/ml olan hastanın 24. saatte bakılan triptaz aktivitesi 1.4 ng/ml olarak saptandı. Olası immunglobulin A (Ig A) eksikliği açısından bakılan Ig A seviyesi: 600 mg/dL olarak normal aralıkta saptandı. İzleminde hiperbilurubinemiye yönelik tedavisi tamamlanan hasta yedi günlük yenidoğan yoğun bakım ünitesi izleminin ardından oral H1, H2 blokör kullanımı, otoenjektörde adrenalin kullanım eğitimi ve Pediatrik Alerji poliklinik kontrol önerisi ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

İntravenöz immun globulin uygulaması sırasında gelişebilecek olan anaflaksi oldukça nadir ancak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur (5, 6). Anaflaksi, jeneralize ürtiker, kaşıntı veya kızarıklık, anjiyoödem, solunum yetmezliği, bulantı/kusma veya hipotansiyonun kombinasyonu ile karakterize sistemik bir reaksiyondur. Teşhis, klinik belirti ve semptomlara göre yapılır.

Aşağıdaki üç kriterden herhangi biri karşılandığında hastada anaflaksi olasılığı yüksektir (7);

1. ***Derinin, mukozal dokunun veya her ikisinin de (örn. Jeneralize ürtiker, kaşıntı veya kızarıklık, şişmiş dudaklar-dil-uvula) tutulduğu akut hastalık başlangıcı (dakikalar ile birkaç saat),***

ve aşağıdakilerden en az birinin olması;

A) Solunum yetmezliği (ör. Dispne, hırıltı-bronkospazm, stridor, azalmış pik ekspiratuar akım (PEF) , hipoksemi)

B) Kan basıncında azalma veya ilişkili end organ disfonksiyon semptomları (örn. Hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans)

VEYA

2. ***Olası bir alerjene maruz kaldıktan sonra hızla meydana gelen aşağıdakilerden ikisi veya daha fazlası (dakikalar ile birkaç saat içinde)***

A) Deri-mukozal doku tutulumu (örneğin, yaygın ürtiker, kaşıntı-kızarıklık, şişmiş dudaklar-dil-uvula)

B) Solunum yetmezliği (ör. Dispne, hırıltı-bronkospazm, stridor, azalmış PEF, hipoksemi)

C) Kan basıncının düşmesi veya ilişkili semptomlar (örneğin, hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans)

D) Persistan gastrointestinal semptomlar (örn. Kramplı karın ağrısı, kusma)

VEYA

3. ***Bilinen alerjene maruz kaldıktan sonra kan basıncının düşmesi (dakikalar ile birkaç saat arasında)***

A) Bebekler ve çocuklar: Düşük sistolik kan basıncı (yaşa özel) veya sistolik kan basıncında % 30'dan fazla azalma,

B) Yetişkinler: 90 mm Hg'den az sistolik kan basıncı veya o kişinin taban kan basıncına göre % 30'dan fazla azalma olması.

İnfüzyonun 40. dakikasında flushing, hipotansiyon, ani solunum bulguları (desturasyon, bronkospazmve nazal modda mekanik ventilasyon gereksinimi) gelişen hastamızda bu kriterlere göre anaflaksi tanısı konuldu.

Anaflaksi tedavisinde yapılacak ilk girişimler (7);

1. Hava yolu, solunum, dolaşım ve bilinç değerlendirilmeli,

2. Epinefrin uygulaması. 1/1000'lik adrenalin 0.01 mg/kg, infantlarda maksimum 0.3 mg intramusküler verilmelidir. Bu doz semptom kontrolü ve kan basıncına göre beş dakika arayla tekrarlanmalı,

Adrenalin Yanıtına Göre Düzenlenecek Diğer Tedaviler

1. Hastanın bacakları yükseltilmeli,

2. Hava yolu açıklığı sağlanmalı,

3. Oksijen desteği verilmeli,

4. Damar yolu açılarak serum fizyolojik desteği yapılmalı,

5. H1 ve H2 antihistaminikler anafilaksi tedavisinde destekleyici olarak verilmeli,

6. Erken dönemde verilen epinefrine rağmen bronkospazm sürüyorsa beta-agonist tedavi nebulize olarak uygulanmalı,.

7. Adrenalin ve sıvı yüklemesine rağmen hipotansiyonun sürdüğü durumlarda vazopresör ilaçlar uygulanmalı,

8. Sistemik steroid verilmesi düşünülmelidir

Biz de hastamıza algoritmik olarak bu tedavileri uyguladık.

İntravenöz immun globüline karşı yan etki reaksiyonlarının tüm İVİG infüzyonlarının % 5- 15' inde meydana geldiği ve İVİG alan bireylerin % 20-50'sini etkilediği bildirilmektedir (2, 6). Yan etki reaksiyonların çoğu, baş ağrısı, titreme veya kızarma gibi hafif, geçici, geri döndürülebilir olaylardır. Hastaların % 2-6' sında potansiyel olarak ciddi reaksiyonlar meydana gelir (4).

Çocuklarda, yan etki insidansının incelendiği ve 58 çocuğa uygulanan 345 İVİG infüzyonun prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada (33 immün yetmezlik ve 25 immünomodülasyon; medyan yaş, dört yıl); hastaların % 40' ında yan etki gözlendiği, infüzyonların %3.5' inde ani, %20.9' unda ise gecikmiş reaksiyonlar görüldüğü, baş ağrısının en yaygın reaksiyon (hastaların % 24' ü, infüzyonların % 13' ü) olduğu ve çoğu zaman gecikmiş bir reaksiyon olarak ortaya çıktığı belirtilmiştir (8).

Yenidoğan yoğun bakımda izoimmün neonatal trombositopeni tanısıyla izlenen ve yüksek doz İVİG verilen bir yenidoğan vakada, İVİG uygulamasından 3 gün sonra nekrotizan enterekoliti (NEK) bildirilmiş ve bu İVİG solüsyonunun hiperviskozitesinin bir sonucu olarak ortaya çıkan trombotik etkiye bağlanmıştır (9).

Görülme sıklığına göre İVİG yan etkilerini değerlendirdiğimizde baş ağrısı, miyalji, sırt ağrısı, artralji, titreme, halsizlik, yorgunluk, kaygı, ateş; kızarıklık, bulantı kusma, infüzyon bölgesinde ağrı / şişlik, eritem, hipo- veya hipertansiyon, taşikardi ve volüm yüklenme

bulgularının sık görüldüğü; göğüs ağrısı veya sıkışması, nefes darlığı, şiddetli baş ağrısı, aseptik menenjit, kaşıntı, ürtiker, tromboembolik (serebral iskemi, felç, miyokardiyal enfarktüs, derin ven trombozu, pulmoner emboli, renal toksisite), Rh veya diğer kan gruplarına izoaglutininlere bağlı hemolitik reaksiyonlar, anafilaktik / anafilaktoid reaksiyonların daha az sıklıkla izlendiği; immünoglobulin ürünündeki IgA'ya karşı IgE veya IgG antikorlarına bağlı anaflaksi, ilerleyen nörodejenerasyon, artrit, kalp ritmi anormallikleri, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı, nötropeni, psödohiponatremi, üveit, hepatit, hipotermi, lenfositik plevral efüzyon, deri (lökositoklastik vaskülit, eritema multiforme, ürtiker, dishidrotik egzama, makulopapüler veya ekzematöz döküntüler, alopesi) gibi etkilerin ise nadiren görüldüğü bildirilmektedir (4).

Yan etki reaksiyonu görülme riski genellikle her kürdeki İVİG dozu ve infüzyon hızı ile ilişkilidir. Reaksiyonların yarısından fazlasının, infüzyon sırasında veya infüzyondan sonraki birkaç saat içinde, özellikle ilk infüzyonda veya İVİG ürünlerinin değiştirilmesinden sonra meydana geldiği belirtilmektedir (6). Bizim hastamızda da ilk İVİG infüzyonu sırasında meydana gelen anaflaksi tablosu mevcut idi.

Ciddi yan etkilerin gözlendiği hastalarda etyopatogenezde suçlanan risk faktörlerine bakıldığında Ig A eksikliği, hiperviskozite durumları, altta yatan organ disfonksiyonu, protrombotik uyaranlar(santral venöz katater gibi), koroner arter hastalığı, hipertansiyon, hiperlipidemi, sepsis, immobilite ve nefrotoksik ajan kullanımı yer almaktadır. Bununla birlikte, bu faktörlerin eşlik etmediği kişilerde de yan etki meydana gelebilmektedir. Bizim hastamıza da kan değişimi için umblikal ven katateri yerleştirilmişti. Olası Ig A ekskikliği açısından bakılan Ig A düzeyi normal referans aralığında saptanmıştı.

Serum triptaz seviyesi, anaflaksi tanısını doğrulamak veya dışlamak için kullanılamaz; ancak olay anında elde edilen numunelerden alınan laboratuvar sonuçları, reaksiyonun anaflaksi olup olmadığını geriye dönük olarak belirlemeye yardımcı olabilir ve gelecekteki tedavilere rehberlik etmek için yararlı olabilir.

Bazal total triptaz seviyelerinin 1 ile 11.4 ng / mL, ortalama 3 ile 5 ng / mL arasında olduğu belirtilmektedir (9). 0-1 yaş grubu için yapılan çalışmalarda total triptaz seviyesi tüm hastalar için, ortalama 4.67 ng / mL [4.04-6.39 ng / mL]; erkekler için ortalama 5.34 ng / mL [4.04-6.39 ng / mL]; kızlariçin ortalama 4.48 ng / mL [3.23-16.26 ng / mL]) olarak belirtilmiştir (9). Bununla birlikte klinik olarak anlamlı olduğu düşünülen akut total triptaz seviyesinin minimum yükselmesinin ng/mL biriminde ≥ (2 + 1.2 x başlangıç triptaz seviyeleri) olduğu da öne sürülmektedir (10). Bu değerlere göre hastamızın serum total triptaz düzeyi anlamlı derecede yüksek idi.

Sonuç olarak; immünoglobülinin potansiyel riskleri göz önüne alındığında, endikasyonlarının ve uygulamasının dikkatlice değerlendirilmesi gerektiğine ve ilaç uygulaması sırasında yakın vital takibi yapılmasının ciddi yan etkilerin gelişimine ait bulguları yakalamadaki önemine vurgu yapmak için bu olgu sunulmuştur.

Referanslar

Duhem C, Dicato MA, Ries F. Side-effects of intravenous immune globulins. Clin Exp Immunol. 1994;97 Suppl 1(Suppl 1):79-83.

Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. Front Immunol. 2018;9:1299.

Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. N Engl J Med. 2001;345(10):747-55.

McCluskey DR, Boyd NA. Anaphylaxis with intravenous gammaglobulin. Lancet (London, England). 1990;336(8719):874.

Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(3s):S1-s46.

Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Tuncer A, et al. Serum basal tryptase levels in healthy children: correlation between age and gender. Allergy Asthma Proc. 2014;35(5):404-8.

Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. World Allergy Organ J. 2011;4(2):13-37.

Singh-Grewal D, Kemp A, Wong M. A prospective study of the immediate and delayed adverse events following intravenous immunoglobulin infusions. Arch Dis Child. 2006;91(8):651-4.

Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. Transfus Med Rev. 2013;27(3):171-8.

Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. Int Arch Allergy Immunol. 2012;157(3):215-25

WARFARİN KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN İZOLE MEME HEMATOMU

Op. Dr. Abdulkadir ÜNSAL
SBÜ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Op. Dr. Veysel Barış TURHAN
SBÜ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET: Diğer antikoagülanlarda olduğu gibi warfarin kullanımı sonrası hematom gelişebilir. Hayatı tehtit eden tromboembolik olayları önlemek amacı ile kullanılan warfarin vucudun herhangi bir yerinde kanama ve buna bağlı hematom geliğimine neden olabilir. Fakat warfarin kullanımına bağlı izole meme hematomi oldukça nadir olarak görülür. Bu durum memede nekroza ilerleyen hemorajiye sebep olabilir. Bu konuda nadir görülen bir durum olması nedeniyle bir memede ödeme neden olan her iki memeyi tutan vaka sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Warfarin, Meme, Hematom

İsolated Hematoma in Breast Developing After Warfarin Use

ABSTRACT: As with other anticoagulants, hematoma may develop after warfarin use. Warfarin, which is used to prevent life-threatening thromboembolic events, can cause bleeding in any part of the body and related hematoma. However, isolated breast hematoma due to warfarin use is extremely rare. This situation may cause hemorrhage that progresses to necrosis in the breast. Since it is a rare condition in this regard, a case involving both breasts causing edema in one breast is presented.

Keywords: Warfarin, Breast, Hematoma

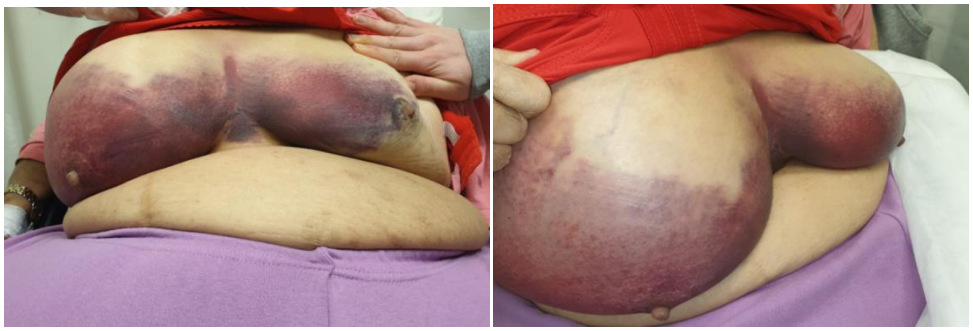
GİRİŞ

Hemorajik komplikasyonlar antikoagülan kullanımının en önemli komplikasyonlarıdır[1]. Özellikle 60 ve 70 yaş aralığında geriatrik popülasyonda ilaç yan etkileri daha fazla görülmektedir[2]. Hematom oluşma riski warfarin gibi antikoagülan kullanımı sonrası artar. Genellikle deride, rektus kılıfında, abdomende, bacaklarda ve nadiren memede prezente olur[3].Bu yazıda warfarine bağlı nadir görülen meme hematomu prezente edildi

OLGU SUNUMU

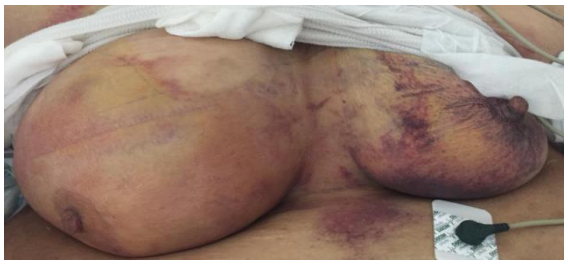
67 yaşında kadın hasta bilinen kronik kalp yetmezliği öyküsü ve yeni tanı pulmoner emboli nedeniyle dış merkezde takip edilirken warfarin başlanmış. Hasta 1 hafta önce nefes darlığı şikayeti ile dış merkezde takip edilirken D-dimer yüksekliği, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi sonucu ile pulmoner emboli danısıyla warfarin başlanmış. İlk gün 5mg warfarin ve düşük molekül ağırlıklı clexane verilmiş. İkinci gün warfarin 10mg ve DMAH tekrar edilmiş. Üçüncü gün sağ memenin tamamına yakını ve sağ aksiler bölgeyi içine alacak şekilde lateralde sağ skapula lateraline uzanan hematom izlenmesi üzerine tarafımıza sevk edildi (RESİM 1).

Resim 1: Tedavi Öncesi 1. Gün



Laboratuar testleri: INR:2.2; Hb:8,1g/dL; WBC:11.03/mm^3; platelet count: 188x10^3/mm^3 . Hasta servisimize yatırılarak takibe alındı. Warfarin kesildi. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlandı. K vitamini ve toplamda 4 ünite taze donmuş plazma ve 5 ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Hospitalisazyondan 3 gün sonra memedeki ödem ve hematom geriledi (RESİM 2). Hemoglobin düşüşü olmadı. Hasta önerilerle taburcu edildi.

Resim 2. Tedavi Sonrası 3. gün



3.ay kontrolünde memedeki hematomun tamamen rezorbe olduğu ve nekroz gelişmediği görüldü.

TARTIŞMA

Warfarin karaciğerde K-vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerini inhibe ederek etki gösterir ve en önemli komplikasyonu aşırı kanamadır[4]. Memede izole hematom görülmesi de oldukça nadirdir.

Hematom riskinin yaş ile birlikte arttığı birçok makalede söylenmektedir[5]. Bizim olgumuzda da 67 yaşındadır.

Cilt ve subkutan dokunun nekrozu warfarinin nadir komplikasyonudur ve % 0,1-0.01 arası görülür[6]. İzole meme hematomu nadir görülse de nekroza ilerleme riski olduğu için dikkat edilmesi gerekir[7]. Bizim olgumuzda her iki meme etkilenmesine rağmen vücudun geri kalan kısmında hematom görülmedi ve nekroza gidiş izlenmedi.

Etiyolojisi multifaktoriel olmakla birlikte Protein C, Protein S, faktör 7 defekti, hipersensitivite ve direk toksik etki hematoma gidişi hızlandıra bilir. Bunun dışında lokal travma, ısı ve lokal perfüzyon azlığı da predispozan faktörler arasında gösterilebilir. Bunun dışında bu faktörler olmadan da hematom gelişebilir[8].

Risk durumlarında düşük molekül ağırlıklı heparin başlanıp warfarinin kesilmesi, K vitamini, taze donmuş plazma ve gerektiğinde eritrosit süspansiyonu verilerek nekroz gelişimi olabileceğinden hastanın hospitalize edilerek takip edilmesi tedavisinin ana planını oluşturmaktadır[9]. Bunun dışında konservatif tedavi dışında drenajın gerektiği olgularda mevcuttur[3,10,11].

Sonuç olarak warfarin kullanımına bağlı izole meme hematomu nadir olarak görülen bir komplikasyon olmakla birlikte yaşlı hastalarda görülmesi, hemodinamiyi bozabilmesi ve bazı durumlarda drenaj gerekmesi nedeniyle yakın takip gerektiren bir durumdur. Nekroz gelişen olgular bildirildiğinden dikkatli olunması gerekir.

REFERANSLAR

Denard PJ, Fetter JC, Zacharski LR. Rectus sheath hematoma complicating low-molecular weight heparin therapy. Int J Lab Hematol 2007;29:190-4.

Arai, H., Akishita, M., Teramoto et al. Incidence of adverse drug reactions in geriatric units of university hospitals. *Geriatrics & Gerontology International*, 2005: *5*(4), 293-297.

Khalid K. Varfarin-induced necrosis of the breast. J Postgrad Med 2004;50:268-9.

Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. Am J Med 1993; 95:315–28

MacMahan DA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH. Risk of Major Hemorrhage for Outpatients Treated with Warfarin. J Gen Intern Med 1998;13:311-6.

Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. Br J Surg. 2000;87(3):266-72

Khalid, Kamran. Warfarin-induced necrosis of the breast: case report. *Journal of postgraduate medicine* 2004: 50.04, 268.

Taheri AR, Abdali H. Warfarin induced massive and bilateral skin necrosis of the breasts: a case report and review of the literature. Acta Med Iran.2005;43:303Y305.

Yılmaz, Edip Erdal, et al. Warfarin Kullanımı Sonrası Gelişen İzole Sol Meme Hematomu. *Abant Tıp Dergisi* 2017: 5.1: 64-66.

Sklar, Lindsay R., and Anne Messman. An Atypical Case of Warfarin-Induced Skin Necrosis. *Clinical practice and cases in emergency medicine* 2017: 1.4 : 359.

Gündeş, Ebubekir, et al. Anticoagulant-induced breast hematoma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2017: 23.1: 72-73.

DİYABETİK AYAK HASTALARININ ACİL KALABALIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Afşın İPEKCİ
İstanbul Üniversitesi

ÖZET:

Giriş: Non-travmatik amputasyonların %50-70i diyabetik hastalarda gerçekleşmektedir. Alt ekstremite amputasyon riski diyabetiklerde, diyabetik olmayanlardan 15 kat daha fazladır. Çalışmamızda acil servise başvuran diyabetik ayak olgularının acil serviste kalış sürelerini, acil servis kalabalığına etkilerini, ek hastalıklarını ve sonlanımlarını inceledik. **Materyal ve Metod:** 01 Ocak-31 Aralık 2019 tarihleri arasında acil servise başvuran ve plastik cerrahi, ortopedi, enfeksiyon hastalıkları, kalp damar cerrahisi veya dahiliye bölümlerinden herhangi birinden konsültasyon istenen hastaların dosyaları geriye dönük taranarak diyabetik ayak tanılı hastalara çalışmaya dahil edildi. Hastaların acil servisten diğer servislere yatışı yapılan hastaların, yer olmadığı için diğer servislere yatırılamayıp acil servis gözlem odalarında yatırılıp taburcu edilen hastaların ve acil serviste tedavisi tamamlanıp taburcu edilen hastaların acil serviste kalış süreleri kayıt ve analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 132 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortancası 64.50 (27-92) yıl ve %62.1' erkekti. Hastaların %64.4'ünde 2 ve daha fazla ek hastalık mevcuttu. Hastalardan konsültasyon istenen bölüm sayısının ortanca değeri 3 (1-8) iken, hastaların acil serviste kaldığı sürece istenen konsültasyon sayısının ortanca değeri 4 (1-40) idi. Hastaların acil serviste kalış süreleri 3.16±2.70 (1-15) gün olarak tespit edildi. Hastaların %64.4'ü servislere ve acil gözlem servisine yatırılmıştır.

Sonuç: Multidisipliner bir yaklaşım gerektiren diyabetik ayak olgularının takip ve tedavisi için hastanelerde özel diyabetik ayak servisleri ve polikliniki oluşturulması acil servis gibi iş yükünün çok fazla olduğu ve enfeksiyona yatkın bir ortamda diyabetik ayak hastalarının sirkülasyonunu kolaylaştırabilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ayak, Acil Servis, Kalış süresi

Effect of Diabetıc Foot Patients on Emergency Room Overcrowding

ABSTRACT:

Introduction: 50-70% of non-traumatic amputations occur in diabetic patients. The risk of lower limb amputation is 15 times higher in diabetics than non-diabetics. In our study, we investigated the duration of stay in the emergency room, its effects on the emergency room crowd, comorbidities and outcomes of diabetic foot cases admitted to the emergency department.

Material and method: The files of the patients who applied to the emergency department between January 1, and December 31, 2019 and requested consultation from any of the departments of plastic surgery, orthopedics, infectious diseases, cardiovascular surgery or internal medicine were retrospectively scanned. Patients with the diagnosis of diabetic foot were included. The duration of stay in the emergency department of the patients who were hospitalized from the emergency department to other services, those who were hospitalized and discharged in the emergency department observation rooms because of lack of space, and the patients who were discharged from the emergency department were recorded and analyzed.

Results: A total of 132 patients were included in the study. The median age of the patients was 64.50 (27-92) years and 62.1% were male. 64.4% of the patients had 2 or more additional diseases. The median value of the number of departments for which consultation was requested from patients was 3 (1-8), while the median value of the number of consultations requested was 4 (1-40) while the patients were in the emergency department. The duration of the patients' stay in the emergency service was determined as 3.16 ± 2.70 (1-15) days. 64.4% of the patients were admitted to services and emergency observation services.

Conclusion: Establishing special diabetic foot services and outpatient clinics in hospitals for the follow-up and treatment of diabetic foot cases that require a multidisciplinary approach can facilitate the circulation of diabetic foot patients in an environment where the workload is too high and is prone to infection, such as the emergency service.

Key Words: Diabetic foot, Emergency room, Lenght of stay

1. GİRİŞ

Diyabet Dünya'da 400 milyon kişiyi etkilemektedir ve insidansı giderek artmaktadır (1). Diyabetik ayak lezyonları yüksek mortalite ve morbiditesi olan, alt extremiteyi ve hayatı tehdit eden bir durumdur 2). Diyabetli hastaların yaklaşık olarak %2'sinde diyabetik ayak komplikasyonu görülür (3). Non-travmatik amputasyonların %50-70'i diyabetik hastalarda gerçekleşmektedir. Alt ekstremite amputasyon riski diyabetiklerde, diyabetik olmayanlardan

15 kat daha fazladır. Diyabetik ayak yarası gelişmesinin pek çok nedeni olmakla birlikte başlıca neden diyabetle ilişkili damarsal hastalık ve kontrolsüz şeker regülasyonudur (2). Diğer nedenler dışlandıktan sonra, ayak lezyonunda kızarıklık, sıcaklık artışı, şişlik, duyarlılık veya ağrı gibi inflamasyonun klasik bulgularından en az ikisinin varlığında ya da pürulan akıntı söz konusu olduğunda diyabetik ayak düşünülmelidir (4). DAİ tanısı konulan hastalar öncelikle yaranın derinlik ve genişliği, infeksiyonun sistemik bulgularının olup olmaması gibi ölcütlere dayanılarak infeksiyon şiddeti acısından hafif, orta derece veya şiddetli infeksiyon olarak sınıflandırılır. On yılı aşkın suredir diyabeti olan hastalarda yara gelişmesi ya da amputasyon riski artmaktadır (5). Diyabetik ayak sorunları diyabetin eğitimle önlenebilir tek komplikasyonudur.

Çalışmamızda acil servise başvuran diyabetik ayak olgularının acil serviste kalış sürelerini, acil servis kalabalığına etkilerini, ek hastalıklarını ve sonlanımlarını inceledik.

2. MATERYAL ve METHOD

01 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında acil servise başvuran ve plastik cerrahi, ortopedi, enfeksiyon hastalıkları, kalp damar cerrahisi veya dahiliye bölümlerinden herhangi birinden konsültasyon istenen hastaların dosyaları geriye dönük tarandı ve diyabetik ayak tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları kayıt ve analiz edildi. Hastaların acil serviste kaldıkları sürece konsültasyon istenen bölüm sayıları, toplam konsültasyon sayıları kayıt ve analiz edildi. Acil servisten diğer servislere yatışı yapılan hastaların, yer olmadığı için diğer servislere yatırılamayıp acil servis gözlem odalarında yatırılıp taburcu edilen hastaların ve acil serviste tedavisi tamamlanıp taburcu edilen hastaların acil serviste kalış süreleri kayıt ve analiz edildi.

2.1 İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS 21 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sayı (n), yüzde (%), ortalama±standant deviyasyon (ort±SD), ortanca ve minimum-maksimum (min-maks) değerleri kullanıldı. Verilenin normal dağılımına uygunluğu için Kolmogorov-Simirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan verilerde iki grup karşılaştırılmasında Student-t Testi, ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerde iki grup karşılaştırılmasında Mann Whitney U, ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arası korelasyonun analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya toplam 132 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortancası 64.50 (27-92) yıl ve %62.1' erkekti. Hastaların %64.4'ünde 2 ve daha fazla ek hastalık mevcuttu. Hastalardan konsültasyon istenen bölüm sayısının ortanca değeri 3 (1-8) iken, hastaların acil serviste kaldığı sürece istenen konsültasyon sayısının ortanca değeri 4 (1-40) idi. Hastaların acil serviste kalış süreleri 3.16±2.70 (1-15) gün olarak tespit edildi. Hastaların %64.4'ü diğer servislere ve acil gözlem servisine yatırılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

	n	**%**	**Ort±SD** **Ortanca, (Min-Maks)**
Yaş, yıl			65.52±13.04 64.50 (27-92)
Cinsiyet			
Erkek	82	62.1	
Kadın	50	32.9	
Ek hastalık sayısı			2.09±1,18 2 (1-6)
1	47	35.6	
2	42	31.8	
3	27	20.5	
≥4	16	12.1	
Konsültason istenen bölüm sayısı			3.20±2.32 3 (1-8)
1	24	18.3	
2	37	28	
3	25	18.9	

4	23	17.4	
≥5	23	17.4	
İstenen konsültasyon sayısı*			6.30±6.32
			4 (1-40)
Sonlanım			
Servis Yatışı	48	36.4	
Acil Gözlem Yatışı	37	28	
Taburcu	47	35.6	
Acil serviste kalış süresi, gün			3.16±2.71
			2 (1-15)

*, Bölümlerden birden fazla konsültasyon istenmiştir.

Hastaların yaş ortancalarında sonlanımlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken diğer parametrelerde taburcu olan hastaların verileri diğer servislere yatırılan veya acil gözlem servisine yatırılan hastaların verilerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı idi (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların sonlanımlarına göre verilerinin karşılaştırılması

	Servislere Yatış **Ort±SD** **Ortanca (min-maks)**	**Acil Gözlem Yatışı** **Ort±SD** **Ortanca (min-maks)**	**Tabucu** **Ort±SD** **Ortanca (min-maks)**	**p**
Yaş, yıl	66.77±12.50 65 (43-92)	65.00±12.49 64 (46-90)	64.66±14.15 65 (27-91)	0.734
EHS	2.42±1.18 2 (1-5)	2.35±1.16 2 (1-6)	1.66±0.84 1 (1-5)	0.001*
KİBS	3.83±1.74 4 (1-7)	3.38±1.32 3 (2-8)	1.89±1.04 2 (1-4)	<0.0001*
İKS	9.02±7.57 7 (1-40)	8.22±5.55 7 (2-26)	2.00±1.25 2 (1-5)	<0.0001*
ASKS, gün	4.1±2.76 3.5 (1-12)	4.68±2.80 4 (2-15)	1.11±0.312 1 (1-2)	<0.0001*

*, Taburcu ile yatış ve acil gözlem arasındaki fark arasındaki fark, EHS, Ek hastalık sayısı; KİBS, Konsültasyon istenen bölüm sayısı; İKS, İstenen konsültasyon sayısı; ASKS, Acil serviste kalış süresi

Hastaların ek hastalık sayıları, istenen konsültasyon sayısı ve konsültasyon istenen bölüm sayısı ile acil serviste kalış süreleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların acil serviste kalış süreleri ile ek hastalık, konsültasyon sayısı ve konsültasyon istenen bölüm sayısı ile arasındaki korelasyon

	Acil Serviste Kalış Süresi	
	Korelayon Katsayısı	**p**
Ek hastalık sayısı	0.372	<0.0001
Konsültasyon istenen bölüm sayısı	0.649	<0.0001
İstenen konsültasyon sayısı	0.853	<0.0001

4. TARTIŞMA

Acil servisler ülkemizde sağlık hizmetinin en yoğun ve kaotik şekilde verildiği birimlerdir ve acil servis kalabalığı çok önemli bir sorundur.

Çalışmamızda diyabetik ayak hastalarının acil serviste ortalama kalış süreleri ortalama 3.16±2.71 gün olarak bulundu. Aydın ve arkadaşlarının yaptıkları acil servise başvuran tüm hastaları içeren çalışmada hastaların acil serviste kalış süresi 143,07 dakika (6), Kılıçaslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama kalış süresi 120 dakika (7), Oktay ve arkadaşlarının çalışmasında ise ortalama kalış süresi 210 dakika olarak bulunmuştur (8). Bu sonuçlar bize diyabetik ayak hastalarının acil servislerde çok uzun süre kaldıklarını göstermektedir. Bunun nedeni hastaların yatırılacağı özellikli diyabetik ayak servislerinin olmaması, diyabetik ayak bakımının multidisipliner bir yaklaşım gerektirmesi ve hiçbir branşın tek başına diyabetik ayak hastalarını sahiplenmek istememesi olarak gösterilebilir.

Aydın ve arkadaşalrının yaptığı çalışmada acil servise başvuran 3000 hastadan toplam 1364 konsültasyon istenmiştir ve konsültasyon istenme oranı 0.45/hasta olarak tespit edilmiştir (9). Ceyhan'ın yaptığı çalışmada taburcu olan hastalardan istenen konsültasyon sayısı 0.40/hasta iken yatış endikasyonu konan hastalardan istenen konsültasyon sayısı 1.21/hasta tespit edilmiştir (10). Çalışmamızda ise konsültasyon istenme oranı 6.3/hasta olarak tespit edilmiştir. Bunun nedeni diyabet hastalarındaki ek hastalık oranının fazla olması ve servislerde yer olmadığı için yatırılamayan hastalardan yatış için her gün tekrar konsültasyon istenmesidir.

Çalışmamızdaki korelasyon analizlerini incelediğimizde hastalardaki ek hastalık sayıları, istenen konsültasyon sayısı ve konsültasyon istenen bölüm sayısı arttıkça hastaların acil serviste kalış sürelerinin ile korele bir şekilde uzadığını görmekteyiz. Bu sonuçlar bize çoklu

hastalığı olan diyabetik ayak hastalarının hiçbir klinik tarafından sahiplenilmediğini ve konsültasyon cevaplama ve öneride bulunma şeklinde acil serviste tedavi tamamla eğiliminde olunduğunu göstermektedir.

Çalışmamızdaki yatış endikasyonu olan 85 hastanın 48 tanesi diğer servislere yatırılırken 37 tanesi ise diğer servislere yatırılamadığı için acil gözlem servisinde takip ve altına alınmış olup yatması gereken servislere yatışı yapılamadan tedavisi tamamlanarak acil serviten taburcu edilmiştir.

5. SONUÇ

Sonuç olarak multidisipliner bir yaklaşım gerektiren diyabetik ayak olgularının takip ve tedavisi için hastanelerde özel diyabetik ayak servisleri ve poliklinikleri oluşturulmalıdır. Bu klinikler yara bakım servisi adı altında hizmet verebilir. Acil servis gibi iş yükünün çok fazla olduğu ve enfeksiyona yatkın bir ortamda diyabetik ayak hastaları en kısa sürede acil servisten uzaklaştırılarak ilgili bölüme yatış yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

Armstrong DG, Fiorito JL, Leykum BJ, Mills JL. Clinical efficacy of the pan metatarsal head resection as a curative procedure in patients with diabetes mellitus and neuropathic forefoot wounds. Foot Ankle Spec. 2012;5(4):235-40.

Aydın T. UÜTF Hastanesi acil servisine başvuran hastaların demografik özellikleri (Uzmanlık Tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2008.

Aydın T, Aydın ŞA, Köksal Ö, Özdemir F, Kulaç S, Bulut M. Evaluation of Features of Patients Attending the Emergency Department of Uludag University Medicine Faculty Hospital and Emergency Department Practices. JAEM. 2010:163-8.

Ceyhan MA. Acil serviste hastaların uzun bekleme sürelerine etki eden faktörler (Uzmanlık Tezi). Kayseri: Erciyes Üniversitesi; 2007.

Kılıçaslan İ, Bozan H, Oktay C, Göksu E. Türkiye'de acil servise başvuran hastaların demografik özellikleri. Türkiye Acil Tıp Dergisi. 2005;5:5–13.

Oktay C. Acil servis başvurularının aciliyet yönünden değerlendirilmesi ve acil servis kullanım özellikleri. Acil Tıp Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, 1999.

Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169-80.

Stanaway S, Johnson D, Moulik P, Gill G. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolation from diabetic foot ulcers correlates with nasal MRSA carriage. Diabetes Res Clin Pract. 2007;75(1):47-50.

Skrepnek GH, Mills JL, Sr, Armstrong DG. A Diabetic Emergency One Million Feet Long: Disparities and Burdens of Illness among Diabetic Foot Ulcer Cases within Emergency Departments in the United States, 2006–2010. PLoS ONE. 2015;10(8):e0134914.

Zimmet P, Alberti KG, Magliano DJ, Bennett PH. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. Nat Rev Endocrinol. 2016;12:616-622.

BİLECİK İL MERKEZİNDE BULUNAN ÇEŞME SULARININ BAZI KİMYASAL ve FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Öğr. Üyesi Alper Kürşat DEMİRKAYA
Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi

Nurşah GÜLÖKSÜZ ŞAHİN
Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi

Gökçe YILDIRIM
Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi

ÖZET: Bu çalışmada, Bilecik il merkezinde bulunan çeşme sularında 12 ay süresince bazı kimyasal ve fizikokimyasal özellikleri pH, amonyum (mg/L), nitrit (mg/L), iletkenlik (nS/cm) ve bulanıklık (NTU)) değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgularda, referans olarak Türk Standartları TS266 İnsani Tüketim Amaçlı Sular Standardı kullanılmıştır. Su örneklerinin pH, amonyum (mg/L), nitrit (mg/L), iletkenlik (nS/cm) ve bulanıklık (NTU) ortalama değerleri sırasıyla 6.701 0.016, 0.23 0.026 mg/L, 0.04 0.04 mg/L, 1411.39 14.224 nS/cm, 0.058 5.706 NTU olarak bulunmuştur. Elde edilen bulgulara göre ekim, kasım ve aralık aylarında bulanıklık değerleri TS266 İnsani Tüketim Amaçlı Sular Standardına uygun olmadığı belirlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışma Bilecik ilinde çeşme sularında bulanıklık parametresinin aylara göre değişkenlik gösterdiğini ve belirlenen diğer parametrelerin istenen limitleri aşmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Bilecik, Çeşme suyu, Kimyasal özellik, Su kalitesi

Evaluation of Some Chemical and Physicchemical Characteristics of Fountain Waters in Bilecik City Center

ABSTRACT: In this study, some chemical and physicochemical properties of pH, ammonium (mg/L), nitrite (mg/L), conductivity (nS/cm) and turbidity (NTU) were evaluated during 12 months in the fountain waters in the city center of Bilecik. In the findings obtained, Turkish Standards TS 266 Water Intended for Human Consumption Standard was used as a reference. Average values of pH, ammonium (mg/L), nitrite (mg/L), conductivity (nS/cm) and turbidity (NTU) of water samples are 6.701 0.016, 0.23 0.026 mg/L, 0.04 0.04 mg/L, 1411.39 14.224 nS/cm, 0.058 5.706 NTU, respectively. According to the findings, it was determined that the turbidity values in October, November and December are not in accordance with the TS 266 Water Intended for

Human Consumption Standard. As a result, this study has shown that the turbidity parameter of the fountain waters in Bilecik province varies according to months and other parameters determined do not exceed the desired limits.

Keywords: Bilecik, Chemical property, Fountain water, Water quality

GİRİŞ

İnsan sağlığı açısından kritik öneme sahip olan su, en hayati ihtiyaçtır. Bazı canlılar için bir yaşam ortamı olan su, bazı canlılar içinse yaşam ortamının oluşmasında en önemli etkendir. Hayat döngüsü için kritik olan suyun kalitesi de kritik öneme sahiptir.21

İçme suyu, insan sağlığına zararlı mikrobiyolojik ve kimyasal maddeleri içermeyen ve su kalite standartlarına uygun olan sudur.8 Su, yalnızca içme suyu olarak değil ayrıca yemek ve temizlik esnasında kullanılmakta olduğu için hijyen kriterlerini taşıması önem arz etmektedir.11 İçme suyu ve kullanma suyunun özellikleri aynı olmalı, fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik açıdan sağlığa uygun olması gerekmektedir.9 İçilebilir özellikte olan su, renksiz ve kokusuz olmalı, bulanıklık barındırmamalı, pH değeri nötr veya hafif alkali değerde, organik madde içeriği düşük, mineral dağılımı dengeli olmalı, pestisit kalıntıları ve ağır metal içermemelidir.8,12

İçme suyunun özellikleri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için ortak bir sorundur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde görülen hastalıkların % 80'i içme sularından kaynaklanmaktadır. Su kaynaklı hastalıklardan virüsler, bakteriler, protozoalar ve intestinal parazitler sorumludur.3,13 Ayrıca içme suyunda bulunan element konsantrasyonu da önem arz etmektedir. İyonik formda bulunan bu elementler gastrointestinal sistemden emilime uğramasından ötürü doğrudan sağlık ile ilişkilendirilebilmektedir.10 Dolayısıyla içme suları kalite koşullarını sağlamak zorundadır. Uluslararası kuruluşlarca belirlenen içme ve kullanma sularıyla ilgili standartlar ile ülkemizdeki yönetmelik ve standartlar uyumlu hale getirilerek özellikle büyükşehir su şebeke sistemleri mikrobiyolojik ve fiziksel olarak daha sık ve düzenli denetlenir olmuştur.21

Bu sebeplerden dolayı, halk sağlığını korumak ve yaşam standardını yükseltmek için sağlıklı su tüketimi gereklidir. Suyun kalitesi belirlenirken, fiziksel ve kimyasal olarak değerlendirilmesi için periyodik olarak çeşme sularının analizlerinin yapılması gerekmektedir. Bu kapsamda yapılan çalışmanın amacı, Bilecik ilinde bulunan çeşme sularının bazı kimyasal ve fizikokimyasal özellikleri belirlenerek çeşme sularının standartlara uygunluğu ile halk sağlığı açısından öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

Bilecik ili şebeke suyuna bağlı olan musluklardan alınan örnekler steril numune kaplarına Devlet Su İşleri'nin yayınlamış olduğu "Numunelerin Kontrol, Kabul, Muhafaza Edilmesi ve Elden Çıkarılması Talimatı" na uygun olarak alınarak analize tabii tutuldu.

2.2. Metot

İletkenlik analizi EC TS 9748 EN 27888 standardında belirtilen kriterlere göre ohaus starter300c marka cihaz ile yapıldı. pH ölçümleri TS EN ISO 10523 standardında belirtilen kriterlere uyularak WTW inoLab pH7110 marka cihaz ile ölçüldü. Bulanıklık ölçümü Hanna HI83134 marka türbidimetre ile TS EN ISO 7027-1:2016 standardına uyularak ölçüldü. Nitrit ve amonyum seviyesi ölçümü Jenway 7315 marka spektrofotometre ile TSE- TS EN ISO 14911 standardına uyularak yapıldı.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

Yürütülen bu çalışmada, Bilecik il merkezinde bulunan çeşme sularından 12 ay boyunca temin edilmiş olan çeşme sularının pH, amonyum (mg/L), nitrit (mg/L), iletkenlik (nS/cm) ve bulanıklık (NTU) değerleri analiz edilmiştir. Referans olarak, Türk Standartları TS266 "Sular-İnsani Tüketim Amaçlı Sular Standardı" kullanılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre Bilecik il merkezindeki çeşme sularının fiziksel ve fizikokimyasal özelliklerinin ortalama değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Analiz sonuçlarının ortalama değerleri sırasıyla, 6.701□0.016, 0.23□0.026 mg/L, 0.04□0.04 mg/L, 1411.39□14.224 nS/cm, 0.058□5.706 NTU olarak bulunmuştur. Elde edilen bulgulara göre Ekim, Kasım ve Aralık aylarında bulanıklık değerleri TS266 İnsani Tüketim Amaçlı Sular Standardına uygun olmadığı belirlenmiştir. Bulanıklık değeri standarda göre (TS 266), en fazla 5 NFU olarak belirlenmiştir. Belirlenen diğer parametrelerin istenen limitleri aşmadığını göstermiştir.

Tablo 1. Çeşme Sularının Fiziksel ve Fizikokimyasal Özellikleri

Bulanıklık	**n**	**Min**	**Max**	**Avarage**	**Std.dev.**
	12	0.000	14.725	0.058	5.706
Nitrit	**n**	**Min**	**Max**	**Avarage**	**Std.dev.**
	12	0.000	0.013	0.004	0.004

pH	**n**	**Min**	**Max**	**Avarage**	**Std.dev.**
	12	6.679	6.731	6.701	0.016
İletkenlik	**n**	**Min**	**Max**	**Avarage**	**Std.dev.**
	12	1396.000	1448.000	1411.393	14.224
Amonyum	**n**	**Min**	**Max**	**Avarage**	**Std.dev.**
	12	0.000	0.071	0.023	0.026

n: ay/örnek, **avarage:** ortalama, **std.dev:** standart hata

pH değerinin alkalilik derecesi suyun kalitesini gösteren faktörlerden biridir. TS 266 Sular -İnsanî Tüketim Amaçlı Sular standardına göre pH değeri 6.5-9.5 arasında belirtilmiştir. Çalışmamızda elde edilen pH değerleri standarda uygun olarak bulunmuştur. Çalışmamızda tespit edilen pH değerleri bazı araştırmalara göre daha düşük çıkmışken2, 8, 15, 17-19, 28-30 bazı araştırmacılara göre ise daha yüksek çıkmıştır.20

TS 266 Sular- İnsanî Tüketim Amaçlı Sular standardına göre amonyum en fazla 0.50 mg/L olmalıdır. Çalışmamızda tespit edilen çeşme sularının amonyum değeri standarda uygun bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalara göre daha yüksek çıkmıştır.8, 18, 28 Nitrit, organik maddelerin parçalanması sonucu oluşur. Bu maddelerin suda tespit edilmesi, sudaki bakteriyel kontaminasyonu belirtmektedir.1 TS 266 Sular- İnsanî Tüketim Amaçlı Sular standardına göre nitrit miktarı en fazla 0.50 mg/L olmalıdır. Çalışmamızda tespit edilen çeşme sularının ortalama nitrit miktarı standarda uygundur ve bazı çalışmalara göre daha düşük çıkmıştır.2, 7, 8, 17 Kimi araştırmacılardan da daha yüksek sonuçlar elde edilmiştir.5, 15 16 Bazı çalışmalara göre benzer sonuçlar elde edilmiştir.1, 20

Suyun iletkenlik değeri, su içerisindeki içerdiği minerallerin miktarını ifade etmektedir. Suda bulunan mineral madde içeriği miktarı fazla ise sahip ise o kadar da iletkenliği artacaktır.30 TS 266 Sular- İnsanî Tüketim Amaçlı Sular standardına göre iletkenlik değeri en fazla 2500 nS/cm olmalıdır. Çalışmamızda elde edilen çeşme sularına ait iletkenlik değeri standarda uygun bulunmuştur. Bazı çalışmalara göre yüksek çıkmışken2,6, bazı çalışmalara göre de düşük çıkmıştır.18, 28

Sudaki bulanıklık arzu edilmeyen bir görüntü ortaya çıkarır. Bunun yanı sıra, hastalık yapan mikroorganizmalar, bazı pestisit ve ağır metaller de içerebilmektedir. Ayrıca atık su ile

karışmış olabileceğini göstermektedir. 28 TS 266 Sular- İnsanî Tüketim Amaçlı Sular standardına göre bulanıklık en fazla 5 NTU olmalıdır. Çalışmamızda tespit edilen ortalama bulanıklık değeri ise standarda göre yüksek bulunmuştur. Buna göre Ekim, Kasım ve Aralık aylarında bulanıklık değerleri TS266 İnsani Tüketim Amaçlı Sular Standardına uygun olmadığı belirlenmiştir. Araştırmacı, çalışmasında bulanıklığı normal olarak tespit etmiştir. Bazı araştırmacıların yapmış olduğu çalışmada bulanıklık 0.2-1.56 NTU değerleri arasında tespit edilmiştir.16 Bazı araştırmacıların yapmış olduğu çalışmada ise su örneklerinin ortalama bulanıklık değerini 0.43 NTU olarak tespit edilmiştir.5

4. SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmada Bilecik il merkezinde 12 ay süresince incelenen çeşme suyu örneklerinin kimyasal ve fizikokimyasal özelliklerinin genel olarak standarda uygun olduğu tespit edilmiştir. Bulanıklık ise aylara göre farklılık göstermektedir ve standarda uygun olmadığı tespit edilmiştir. Çeşme suları doğrudan insani tüketime sunulduğu için fiziksel arıtma ve sürekli olarak kalite parametrelerinin takibinin yapılması gerekmektedir. Bu çalışmamız yapılacak olan çalışmalar için bir temel oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

Agaoglu, S., Alisarlı, M., Alemdar, S., Dede, S. Van Bölgesi İçme ve Kullanma Sularında Nitrat ve Nitrit Düzeylerinin Araştırılması. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2007;18(2):17-24.

Akarca, G., Tomar, O., İstek, Ö. Determination of the Hygienic Quality of Tap Waters of Afyonkarahisar Province. Kocatepe Veteriner Dergisi, 2020;13(2):1-1.

Alişarlı, M., Agaoglu, S., Alemdar, S. Van Bölgesi İçme ve Kullanma Sularının Mikrobiyolojik Kalitesinin Halk Sağlığı Yönünden İncelenmesi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2007;18(1): 67-77.

Anonim. (2005). İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik. Resmî Gazete Tarihi: 17.02.2005 Resmî Gazete Sayısı: 25730.

Atıcı, A. A., Gültekin, A., Şen, F., Mahmut, E. Erciş (Van) İlçesi İçme Sularının Su Kalitesi Özellikleri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi, 2016;26(4):517-528.

Bilgin, M. Niğde İli İçme Sularının Fiziksel, Kimyasal ve Mikrobiyolojik Olarak İncelenmesi [Doktora Tezi]. Niğde, Türkiye. Niğde Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2003.

Büyükyörük, L. Ankara Bölgesi Askeri Birliklerinin İçme ve Kullanma Sularında Nitrat ve Nitrit Miktarlarının Saptanması [Doktora Tezi]. Ankara, Türkiye. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1995.

Çavuş, A., Atıcı, A. A., Şen, F. Van-Merkez İçme Sularının Su Kalite Kriterlerinin İncelenmesi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi, 2017;27(3):326-336.

Çiçek Girgin, M. Üniversite Yerleşkesinde Bulunan Binalara Ait Su Depolarının Uygunluğu ve İçme Suyunun Mikrobiyolojik Kalitesinin Değerlendirilmesi. [Yüksek Lisans Tezi] Diyarbakır, Türkiye. Dicle Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019.

Çetin, İ., Nazik, A., Nalbantçılar, M. T., Tosun, K. İçme Sularındaki Mikro Element Düzeylerinin Adölesan Vücut Kompozisyonlarına Etkisi. Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi, 2017;7(2): 91-96.

Dedekayoğulları, H., Önal, A. Çevre-İnsan Sağlığı İlişkisi Açısından Su ve Su Analizinin Önemi. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, 2009;72(2):65-70.

Doğar, M. M. Adana İlinde İçilen İçme Sularının Alüminyum Düzeylerinin Belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara, Türkiye. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018.

Elal Muş, T., Çetinkaya, F. Bursa'da İçme ve Kullanma Sularında İndikatör ve Bazı Patojen Bakterilerin Varlığının Araştırılması. Toprak Su Dergisi, 2017;6(1):1-6

Ertaş, S., Sarımehmetoğlu, B. Su Güvenliği. Journal of Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2019;16(2).

Esen, D. Samsun Şehir İçme Suyu Fiziksel ve Kimyasal Analizleri [Yüksek Lisans Tezi]. Samsun, Türkiye. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 1990.

Gemci, E., Akarsu, S., Zıba, C. A., Dolaz, M. Kahramanmaraş'taki Ayvalı Yüzey Suyu, Pınarbaşı ve Karasu Kaynaklarının İçme Suyu Kalitesinin Araştırılması. KSU Mühendislik Bilimleri Dergisi, 2016;19(1):21-24.

Gökçen, H., Atasever, M. Erzurum Bölgesindeki İçme Sularının Kalitesinin Belirlenmesi. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 2019;14(2):159-169.

Gürbüz, S., Güngör, A. Ç. Physical and Chemical Properties of Drinking and Usage Waters of Mardin. Veteriner Hekimler Derneği Dergisi, 2019;90(2):76-82.

Kanca, M. Trabzon İçme Sularında Bazı Kalite Parametrelerinin Araştırılması [Doktora Tezi]. Trabzon, Türkiye. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 1995.

Koçak, Ö. Erzurum İl Merkezindeki İçme ve Kullanma Sularının Kimyasal, Fiziksel ve Mikrobiyolojik Kalitesi [Doktora Tezi]. Konya, Türkiye. Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2007.

Şahin, F. Kilis İçme Suyu Kaynaklarında Fekal Koliform Düzeyinin Belirlenmesi ve Çoklu Antibiyotik Dirençliliği. Kilis, Türkiye. Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2018.

Şekerci, P. Erzurum İli Çeşme Sularının Mikrobiyolojik, Fiziksel, Kimyasal Analizi ve İzole Edilen Escherichia coli Suşlarının Moleküler Tiplendirilmesi [Doktora Tezi]. Erzurum, Türkiye. Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2012.

TS EN ISO 10523, 2012. Su Kalitesi – Ph Tayini (Iso 10523:2008).

TS EN ISO 7027-1:2016. Su Kalitesi – Bulanıklık Tayini.

TSE - TS EN ISO 14911. Su Kalitesi – Nitrit ve Amonyum Tayini.

TSE TS 266 İnsani Tüketim Amaçlı Sular Standardı.

TS 9748 EN 27888, 1996. Su Kalitesi – Elektriksel İletkenlik Tayini.

Tuluk, B., Orhan, F. K., Kaşali, K. Erzurum İli Şebeke Sularının Fiziksel, Kimyasal ve Mikrobiyolojik Kaliteleri Üzerine Bir Araştırma. Journal of Turgut Ozal Medical Center, 2017;24(1).

Yalçın, S., Tekinşen, O., C., Nizamlıoğlu, M. Konya İl Merkezindeki İçme ve Kullanma Sularının Hijyenik Kalitesi. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 1989;4(1):83-89.

Yelekçi, S., Acemioğlu, B., Avcı, H. Kilis İl Merkezi İçme Sularının Kullanılabilirliğinin Araştırılması. Research Journal Of Biology Sciences, 2012;5(2):77-81.

ACUTE PSYCHOTIC EPISODE RELATED TO THE REPLACEMENT OF IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILLATOR BATTERY: A CASE REPORT

Dr. Abdullah Arif YILMAZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Dr. Mehmet Fatih ÜSTÜNDAĞ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Doç.Dr. Halil ÖZCAN
Erzurum Üniversitesi

ABSTRACT: Implantable cardioverter defibrillators (ICDs) are used for the treatment of tachycardia, fibrillation and heart failure. Psychiatric symptoms such as anxiety, depression are often detected in patients after ICD implantation. This is a case report about a patient diagnosed with acute psychosis after changing the battery of his ICD. No such incidence has been reported in the literature up to this date. Therefore, we will discuss the possible pathophysiologic mechanisms that might lead to the psychiatric illnesses in patients with ICD.

Key words: psychosis, implantable cardioverter defibrillator

Introduction:

Acute psychotic disorder is a psychiatric disorder characterized by an acute onset, relatively short episodes less than one month- and complete recovery (1). Implantable cardioverter defibrillators (ICDs) are electronic devices constantly monitoring heart rate and rhythm (2). ICD was developed to detect ventricular tachycardia or fibrillation and deliver automatically a defibrillating shock, restoring sinus or basal rhythm (3). In some ICD recipients, substantial rates of psychiatric symptoms like anxiety and depression have been described (4). Up to 67% of patients with ICDs experience disturbed sleep (9). Patients with ICDs experience self-reported cognitive disturbance (10). The patients with appropriate ICD therapy have objective cognitive deficits across a wide range of tasks (11). However, any psychotic symptoms or psychotic disorder related to ICD implantation/or replacement of ICD battery have not been reported in literature up to this date. This case report is about a patient who developed psychotic symptoms following the replacement of his ICD battery.

Case Description:

Our case is a 25 years old male graduated from primary school, currently unemployed. He has been living with an ICD due to congenital hypertrophic cardiomyopathy for six years. It was found out that he did not have any previous psychiatric disorder or a family history of pschiatric illness. He was admitted to the inpatient clinic of cardiology for the replacement of his ICD battery. Following the replacement of the battery of his ICD, he developed psychotic symptoms like thoughts of the replaced ICD battery being fake and that people are laughing at him for the fake ICD, and the healthcare staff was talking about his fake ICD, etc. A psychiatric consultation was requested due to patient having strong unreal thoughts,. In his mental examination, he was fully conscious, oriented, his cooperation was normal, his self care was normal, he had a careless attitude, his affect was blunted, his mood was euthymic and perception abilities were normal. As far as the thought content was concerned, he had reference delusions and an unreal belief about his replaced ICD battery being fake. He had no insight into his psychotic symptoms. These findings, indicated an acute psychotic disorder possibly due to a medical condition (possibly due to the replacement of the ICD battery and the psychological processes about ICD procedure) was diagnosed. Initially, Paliperidone 3mg/day was started. Upon his discharge from the cardiology clinic, it was suggested that he should be transferred to the inpatient psychiatry clinic. However, this suggestion was rejected by him and his family members. He was discharged with paliperidone 3 mg/day treatment and clinical follow-ups were recommended. Ten days after patient's discharge, he was taken to emergency department by his father and brother with complaints of agitation, aggression, trying to hurt himself, and still having a strong belief that his ICD battery was fake and that people are aware of it. The patient also had a strong desire of getting married with their neighbours ten year old girl. He reported insomnia and had irrational thinking and talking. His family indicated that he did not use the paliperidone treatment at home. He was hospitalized in inpatient psychiatry clinic. The patient scored 49 on Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and 70 on Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) at admisson. His intelligence quotient (IQ) score was 55, meaning having mild mental retardation. He was diagnosed with acute psychotic episode. Paliperidone 3 mg/day and lorazepam 1 mg/day was started upon admission. After 11 days of hospitalization, psychiatric symptoms such as irrational thoughts and talking as well as reference delusions related to the ICD battery, agitation, agression, insomnia substantially decreased. BPRS and PANSS score decreased to 11 and 43 during respectively. He was discharged with paliperidone 3 mg/day and patient and his family was told to follow-up at the hospital's outpatient psychiatry clinic. At the 1 month follow up, the patient appeared to have no no delusions, irrational thoughts, agitation, agression or insomnia.

Discussion:

Inspite of its vital function on saving lives, ICD implantation may cause signs and symptoms of depression, anxiety and poor quality of life in 30% of the patients (5). Possible etiologies for explaining psychiatric symptoms in patients with ICD have been hypothesized. The discharges of the ICD is limited in cardiac myocard. Clinically, it is accepted that it may not have an impact on other organs including brain, however, the patients generally feel the discharge. Also, the replacement of the ICD battery is performed under local anesthesia that does not lead to anesthetic drug side effects including psychiatric symptoms. Some patients with ICD may have fatal dysrhythmia because of their cardiac problems, so that depression and/or anxiety symptoms could be the result of such near death experiences. The procedure of implantation of ICD and also the battery replacement may be perceived as the change of ICD itself and this might cause a substantial stress which would trigger psychiatric symptoms. Also, the discharges of the device or the fear of such a discharge could lead to a stress on patients (4). Psychosocial stress was found to cause a significant release of dopamine in the ventral striatum and it has been suggested that dopamine dysregulation may be implicated in the development of psychosis (6). One of our patients developed treatment resistant mania after ICD implantation, (in review process as a case report in a scientific journal). It is known that stress may lead to an imbalance between noradrenergic and cholinergic system, this imbalance may be important in mania. Therefore, mania and psychosis may share a common neurobiology (7). Also, we think that the psychogenic stress associated with the operation (or having a foreign object put into someone's body) might have psychological effects and trigger the psychotic process through various ways especially changes on the sympathetic and/or catecholaminergic activity. This situation should be explored with patients having medical devices in/on their body such as aneurysm clips, prostheses and orthesis, etc. As we mentioned before, also the discharges of the ICD might lead to stress and psychiatric symptoms in patients. However, in the case of our patient, it was indicated in ICD reports and the patient reported himself that some discharges were given to the old battery but the new ICD had not discharged yet. So ,we think that this may not be the reason of psychosis in our patient. In our case we believe that, ICD battery replacement itself and the hospitalization may have created stress and lead to psychotic symptoms. It is interesting that, the patient did not develop any psychiatric symptoms after the first ICD implantation, but developed these symptoms after the replacement of the ICD battery. We think that ICD implantation might trigger psychosis and mania in some vulnerable patients among other frequent psychiatric illnesses such as depression, anxiety, etc. In addition, it is also possible that the low mental capacity of the patient may have contributed to these psychiatric symptoms which might have affected the patient’s -perceptions. We think that cardiologists and psychiatrists should be aware of these rare but possible psychiatric conditions in patients with ICD.

References:

Amiaz R, Asher E, Rozen G, Czerniak E, Glikson M, Weiser M. Do implantable cardioverter defibrillators contribute to new depression or anxiety symptoms? A retrospective study.Int J Psychiatry Clin Pract. 2016 Jun;20(2):101-5. doi: 10.3109/13651501.2016.1161055. Epub 2016 Apr 7.

Berg SK, Higgins M, Reilly CM, Langberg JJ, Dunbar SB. Sleep quality and sleepiness in persons with implantable cardioverter defibrillators: outcome from a clinical randomized longitudinal trial. Pacing Clin Electrophysiol. 2012 Apr;35(4):431-43. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03328.x. Epub 2012 Feb 3.

Crow SJ1, Collins J, Justic M, Goetz R, Adler S. Psychopathology following cardioverter defibrillator implantation. Psychosomatics. 1998 Jul-Aug;39(4):305-10.

Curtis AF, Roth AJ, Sears SF, Conti JB, Berry RB, Dzierzewski JM, Rathinakumar H, McCrae CS. Cognitive performance in patients with implantable cardioverter defibrillators: Associations with objective sleep duration, age and anxiety. J Sleep Res. 2019 Aug;28(4):e12810. doi: 10.1111/jsr.12810. Epub 2018 Dec 13.

de Ornelas Maia AC1, Soares-Filho G, Pereira V, Nardi AE, Silva AC. Psychiatric disorders and quality of life in patients with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. Prim Care Companion CNS Disord. 2013;15(2). pii: PCC.12r01456. doi: 10.4088/PCC.12r01456. Epub 2013 Apr 18.

Hałas K, Krzyżanowski K, Krzyżanowska E, Smurzyński P, Ryczek R, Michałkiewicz D, Orski Z, Makowski K, Wierzbowski R, Gielerak G. Cognitive impairment after appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy for ventricular fibrillation. Kardiol Pol. 2014;72(2):134-9. doi: 10.5603/KP.a2013.0215. Epub 2013 Aug 30.

Jacq F, Foulldrin G, Savouré A, Anselme F, Baguelin-Pinaud A, Cribier A, Thibaut F. A comparison of anxiety, depression and quality of life between device shock and nonshock groups in implantable cardioverter defibrillator recipients. Gen Hosp Psychiatry. 2009 May-Jun;31(3):266-73. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2009.01.003. Epub 2009 Mar 19.

Kamphuis HC, Verhoeven NW, Leeuw R, Derksen R, Hauer RN, Winnubst JA. ICD: a qualitative study of patient experience the first year after implantation. J Clin Nurs. 2004 Nov;13(8):1008-16.

Rajkumar RP. Acute polymorphic psychotic disorder: Differences from other acute and transient psychoses. Asia Pac Psychiatry. 2016 Mar;8(1):102-3. doi: 10.1111/appy.12224.

van Winkel R1, Stefanis NC, Myin-Germeys I. Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene stress interaction. Schizophr Bull. 2008 Nov;34(6):1095-105. doi: 10.1093/schbul/sbn101. Epub 2008 Aug 20.

Young JW& Dulcis D. Investigating the mechanism(s) underlying switching between states in bipolar disorder. Eur J Pharmacol 2015; 15: 151-62.

DIYASTOLİK DISFONKSİYON VE OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU OLAN HASTALARDA POZİTİF HAVA YOLU BASINCI TEDAVİSİNİN ETKİSİ

Uzm.Dr. Aslıhan Banu ER
Uşak Üniversitesi

Dr. Öğr.Üyesi Okan ER
Uşak Üniversitesi

Prof. Dr. Duygu ÖZOL
Uşak Üniversitesi

ÖZET: Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), toplumda sık görülen, uyku sırasında tekrarlayan nefes durmaları sonucu intermitant hipoksemi, artmış sempatik aktivite ve inflamasyona yol açarak kardiyak mortaliteyi arttırdığı gösterilmiş önemli bir hastalıktır. OSAS tedavisinin yapılmaması da birçok vasküler ve sistemik hastalığın ortaya çıkışına ve ilerlemesine yol açabilmektedir. Diyastolik disfonksiyon (DD), korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY)'nin öncülüdür. OSAS için artmış risk oluşturan hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), obezite ve yaş gibi riskli hasta gruplarında DD, sık izlenen bir ekokardiyografik (EKO) bulgudur.

Bu çalışmada DD ve OSAS'ı olan hastalarda pozitif basınçlı hava yolu (PAP) tedavisinin EKO parametreleri ve diyastolik disfonksiyon üzerindeki etkilerini araştırdık.Kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalardan EKO değerlendirmesi sonucunda DD saptananları uyku laboratuvarına yatırdık. Hafif, orta ve ağır OSAS saptadığımız hastalara devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisi önerdik. Tedaviyi kabul eden 21 kişiyi cihaz kullanan hasta grubu, kabul etmeyen 21 kişiyi ise cihaz kullanmayan hasta grubu olarak iki gruba ayırdık. Tüm çalışma hastalarına (n=42) çalışmanın başında ve 12 ay sonra EKO ve serum tetkikleri tekrarlandı.

Sonuçta; aylık 80 saat (haftada 5 gün, günde 4 saat) ve üzeri PAP tedavisi alan grupta DD evrelerinde, New York Heart Association (NYHA)'a göre bakılan dispne skalasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyileşmeler gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Obstruktif Uyku Apne Sendromu, Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu, Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi

The Effect of Positive Airway Pressure Therapy on Patients With Diastolic Dysfunction and Obstructive Sleep Apne Syndrome

ABSTRACT: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a frequently encountered important sleep related breathing disease in public health and associated with increased cardiac mortality due to intermit ant hypoxemia, increased sympathetic activity and inflammation as a result of sleep related apnea. Untreated OSAS can give rise to development or progression of many vascular and systemic illnesses. The diastolic dysfunction (DD) is the initiating pathological mechanism of "preserved ejection fraction heart failure" (PEF-HF). It is a common echocardiyographic finding in patients with increased risk factor for OSAS among hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), aging and obesity.

The study aims to evaluate the effect of positive airway pressure (PAP) treatment on echocardiographic parameters in patients with OSAS.In this study, we enrolled patients admitted to our hospital's outpatient cardiology clinic who all had DD, DD detected by ECHO. They were hospitalized overnight in our sleep study disorders laboratory. The patients with mild, moderate, and heavy OSAS were offered PAP therapy. The 21 of them who accepted PAP therapy were defined as a device (+) patient group, while the other 21 people who did not accept PAP therapy were defined as a device (-) patient group. At the beginning of the study and twelve months later, all of the patients (n=42) were evaluated by ECHO measurements and blood samples.

In conclusion, in the treatment group, we found statistically significant recovery for the stages of DD, the stages of classification based on the dyspnea scale of New York Heart Association (NYHA), especially in the patient group that was treated with PAP for over 80 hours per month (at least 4 hours per day and at least 5 days for per week).

Keywords: Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Left Ventricular Diastolic Dysfunction, Continuous Positive Airway Pressure

Ana Metin

Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının en sık görüleni obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)'dur. OSAS; uyku sırasında tekrarlayıcı, kısmi veya tam üst solunum yolu obstrüksiyonuyla karakterize bir sendromdur. OSAS'lı hastalarda; uyanıkken uyku atakları, gündüz uykululuk hali, dinlendirici olmayan uyku, uykusuzluk veya aşırı yorgunluk izlenir. Hastaların uykuda nefesinin durması, gürültülü soluması, boğulma hissi, öksürükle uyanması ve/veya bu durumlara şahit olan yakınının olması OSAS'ı düşündürür.

Hastalığın prevalansı, OSAS tanımında alınan ölçütlere göre değişmektedir. Apne hipopne indeks (AHI) değeri 5'in üzerindeki değere göre OSAS prevalansı erişkin erkeklerde

ortalama %24, kadınlarda %9'dur. AHI değeri 15 ve üzeri alındığında, OSAS prevalansı erişkin erkeklerde ortalama %8, kadınlarda ise %3 bulunmuştur[1-9]. Tanıda altın standart polisomnografidir (PSG). PSG'de apne ve hipopneler sonucu kronik intermitant hipoksemi saptanabilir. Arousallar sonucu uyku kalitesi bozulmuştur. Göğüs kafesindeki apne sırasında artan intra torasik negatif basınca bağlı olarak sempatik aktivite artışı, sistemik inflamasyonda artış ve oksidatif streste yükselme olmaktadır. Bu da endotel disfonksiyonu ile beraber hastalarda ciddi kardiyak sorunlara yol açmaktadır.

DD, toplumda sık görülen ve KEF-KY'nin öncülü olduğu düşünülen EKO parametreleri ile tanı konulan bir durumdur. İlerleyici ve geri dönüşlü olabilir. Tedavisinde ve mortalite üzerine etkisi ispatlanan bir ajan henüz saptanmamıştır.

OSAS'ın tedavisi multidisipliner bir yaklaşım ile sebebe yönelik olmalıdır. İlk olarak kilo verme, alkol ve sedatiflerden kaçınma, uykuda pozisyon tedavisi ve eşlik eden hastalıkların tedavisi yapılır. Sonra üst solunum yolu obstrüksiyonuna yol açan hastalıklar ve varsa cerrahi tedavisi için kulak burun boğaz uzman değerlendirmesi gerekir. Tedavide altın standart yöntem CPAP ve benzeri non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisidir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY)'de faydası gösterilen pozitif hava yolu basıncının bu hasta grubunda da faydalı olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur.

Biz bu çalışmada benzer etyopatogenezi olan OSAS ve DD'nin ilişkisini ve hastaların aldığı CPAP tedavisinin; klinik, EKO ve laboratuvar parametreleri üzerindeki etkisini tayin etmeyi amaçladık.

Prospektif olarak planlanan çalışmaya, Ağustos 2012 ile Şubat 2013 tarihleri arasında Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kardiyoloji polikliniklerinde yapılan EKO'da DD saptanan, horlama yakınması olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 55 hastaya PSG uygulandı. Hastalardan çalışma başlangıcında ve çalışmanın sonunda kanlar alındı. Hastalar 6 ay aralar ile kontrole çağrıldı. 13 hasta kontrole gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. 12. ayda hastalara tekrar Philips IE33 ultrason cihazı kullanarak ekokardiyografi yapıldı. Hastaların kontrol kanları EDTA içeren tüplere alındı ve santrifüj edilip serumları -80 C'de saklandı. CPAP tedavisinin dispne skalası, EKO parametreleri üzerine etkisi araştırıldı. Gebeler, GFR<30'un altındaki hastalar, pulmoner arteryel hipertansiyonu olanlar, konjenital kalp hastalığı ve ciddi kapak hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya EKO'leri yapılan ve DD saptanan hastalar dahil edildi. Bu EKO, hastaların ilk EKO'ları olarak kabul edildi. Hastaların 12. ayda kontrol EKO'ları yapıldı. Hastaların mitral kapağından geçen kan akımına ait E/e', A/a' değerleri ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (LVEF) ve diğer rutin ölçümleri yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen her hastaya PSG yapıldı. Ayrıca OSAS tanısı alanlar ikinci kez CPAP titrasyonu için tekrar uyku laboratuvarına yatırıldı. Titrasyon sonucuna göre cihaz kullanmayı kabul eden 21 hastanın 6 ay sonra kontrole geldiklerinde cihaz uyumları sorgulandı. Cihazların hafıza kartları kontrol edildi. Hastalara 12 ay sonra kontrol PSG uygulandı. Hastalar düzenli cihaz kullanımına göre iki gruba ayrıldı. OSAS tanısı alan ve 1 yıl süreyle düzenli CPAP tedavisini kullanan 21 hasta Grup-1 (cihaz kullanan); DD saptanıp CPAP tedavisi almayan toplam 21 hasta Grup-2 (cihaz kullanmayan) olarak kabul edildi.

Grup-1'in ortalama yaşı 59.43±13.93, Grup-2'nin ortalama yaşı 57.38±12.69 idi. Grup-1'in %61,9'u (n=13); Grup-2'nin %66,6'sı erkek cinsiyetinde idi. Gruplar arasında yaş, boy, kilo, BMI, cinsiyet, DM varlığı açısından fark saptanmazken; Grup-1'de HT görülme sıklığı daha fazlaydı. Grupların %78,6'sında (n=33) HT, %40,5'inde (n=17) DM, %4,8'inde (n=2) AF, %7,1'inde (n=3) astım, %9,5'inde (n=4) KOAH, %14,3'ünde (n=6) guatr hastalığı vardı. Grupların %21,4'ü (n=9) halen sigara içiyor, %33,3'ü (n=14) sigarayı bırakmış, %45,2'si (n=19) sigara kullanmamıştı (Tablo 1). Her iki grubun rutin biyokimyasal değerleri benzer bulundu.

Gruplar arasında AHI, oksijen desaturasyon indeksi (ODI), apne arousal indeksi (ARI), en düşük O2 satürasyon düzeyi (MİNO2) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ancak gruplar arasında uykuda hipoksik geçirilen sürenin total uyku süresine oranı (DESAT) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 2).

Gruplar arasında e', LVEF ve NHYA düzeyleri açısından başlangıçta istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ancak başlangıçta E/e' düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı (Tablo 3).

Hasta grubunun CPAP tedavisi öncesi ve sonrası PSG değerleri AHI, ODI, ARI, DESAT, MİNO2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 4).

Cihaz kullanan hasta grubunda e' ve LVEF düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmışken, cihaz kullanmayan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak E/e' düzeyi açısından her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

	GRUP-1	GRUP-2	P değeri
YAŞ	59.43 ± 13.93	57.38 ± 12.69	0.621
BOY	1.64 ± 0.08	1.67 ± 0.07	0.253
KİLO	94.3 ± 18.0	88.1 ± 14.4	0.227
BMI	34.9 ± 7.4	31.3 ± 4.3	0.059
CİNSİYET ERKEK KADIN	 13 8	 14 7	0.286
EK HASTALIK DM (-) DM (+)	 10 11	 15 6	0,454
HT(-) HT(+)	2 19	7 14	**0.004**

Tablo 2: Grupların ilk polisomnografi değerleri

	GRUP-1	GRUP-2	*P değeri*
AHI	24.62±34.23	18.38±7.01	0.09
ODI	26.14±0.35	16.86±0.15	0.20
ARI	23.90±11.19	19.10±8.00	0.20
DESAT	25.90±11.67	17.10±10.09	**0.02**
MİNO2	71.76±10.77	75.15±14.18	0.38

Tablo 3: Grupların başlangıç ekokardiyografik değerleri

	GRUP-1	GRUP-2	*P değeri*
e'	7.50±1.41	7.94±1.05	0.26
E/e'	10.57±4.13	7.78±1.66	0.03
LVEF	59.81±5.98	62.57±8.39	0.22
NHYA	1.38±0.59	1.10±0.30	0.06

Tablo 4: Tedavi Öncesi Sonrası PSG değerleri

	GRUP-1		
	ÖNCESİ	SONRASI	P değeri
AHI	38.13±20.47	5.05±3.84	**<0.001**
ODI	30.90±17.50	6.60±8.13	**<0.001**
ARI	26.90±20.57	7.84±4.62	**<0.001**
MİNO2	71.77±10.78	84.29±10.84	**0.001**

Tablo 5: Grupların öncesi sonrası ekokardiyografik ölçümleri

EKO PARAMETRE	GRUP-1			GRUP-2		
	ÖNCESİ	SONRASI	PDEĞERİ	ÖNCESİ	SONRASI	PDEĞERİ
e'	7.50±1.42	9.12±1.61	**<0.001**	7.94±1.05	8.27±1.16	0.159
E/e'	10.58±4.14	9.06±2.19	0.159	7.78±1.66	8.28±1.66	0.212
LVEF	59.81±5.99	61.00±5.55	**0.037**	62.57±8.39	62.43±7.80	0.754

OSAS'ın ciddiyetinin kalbin DD ağırlığı üzerine etkisini ölçmek için DD ile OSAS evreleri arasında farkı araştırdık ve anlamlı bir ilişki saptamadık. PAP kullanan hastaların; ayda 80 saatin altında cihaz kullanan hasta ve kontrol grupları arasında e' ve E/e' değerleri açışından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Ayda 80 saatin altında cihaz kullanan hasta grubunda E/e' değişmez iken, ayda 80 saatin üstünde cihaz kullanan hasta grubunda ise e' değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p< 0.001$) (Tablo-6).

Tablo 6: PAP kullanım süresi ve EKO bulguları

PAP KULLANIMI H/AY	e'			E/e'		
	ÖNCESİ	SONRASI	P değeri	ÖNCESİ	SONRASI	P değeri
≤80 SAAT	7.27±1.07	7.67±1.35	0.296	9.21±1.49	8.75±1.91	0.377
>80 SAAT	7.61±1.58	9.83±1.20	**<0.001**	11.25±4.87	9.21±2.35	0.136

PAP kullanan hastaların; ayda 80 saatin altında cihaz kullanan hasta grubunda sadece 1 hastada evre 2 DD, evre 1 DD'ye gerilemiştir. Ayda 80 saatin üstünde cihaz kullanan grubunda ise 9 hasta evre DD'dan normal diyastolik fonksiyona, 3 hasta evre 2 DD'den evre 1 DD'ye ve 2 hastada evre 3 DD'den evre 2 DD'ye gerileme olduğu gözlenmiştir.

Sonuç

Çalışmamızda, DD ve beraberinde OSAS tanısı olan hastalarda, düzenli bir yıllık PAP tedavisinin EKO parametreleri üzerine etkisinin ölçülmesi amaçlandı. Kontrol EKO parametrelerinde düzelme tespit edilmiş ve bunun hastanın fonksiyonel kapasitesine de olumlu etkilediği bulunmuştur. PAP'ın uygun süre ve dozdaki tedavisi ile KEF-KY'nin öncülü olduğu bilinen DD'da düzelme sağlanması; KY tedavisinde eşlik eden OSAS varlığında PAP tedavisinin önemli olduğunu düşündürmektedir.

OSAS 40-65 yaş arası erkeklerde daha sık görülmektedir[10]. Çalışmamızda hasta grubundakilerin yaş ortalaması 59 iken, kontrol grubundakilerin yaş ortalaması 57 idi. Hasta grubunun yaklaşık %62'si ve kontrol grubunun yaklaşık %66'sı erkek cinsiyetinde idi. Gruplar arasında sosyo-demografik özellikler, rutin biyokimyasal testler, LVEF ve DD açısından fark yoktu. Uyku laboratuvarı parametreleri yönünden; uykuda geçirilen desaturasyon yüzdesi hariç, fark izlemedik.

OSAS çeşitli hastalıkların öncülü veya sebebi olmakta; solunum sistemi hastalıkları ve uyku bozuklukları dışında kardiyovasküler sistem hastalıklarına da neden olmaktadır [11-16]. OSAS ile birliktelik gösteren HT, DM, atriyal fibrilasyon ve koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklar da KY etyopatogenezinde rol almaktadır. KEF-KY'li hstalar, DEF-KY'li olan hastalara göre daha ileri yaşta, sıklıkla kadın cinsiyette ve daha obezdirler. 4022 erişkin hastanın ortalama 8,7 yıl boyunca takibi neticesinde erkek cinsiyetli OSAS'lı hastalarda KY riskinde artış izlenirken, bayanlarda artış izlenmemiştir [17]. Her ne kadar KEF-KY hastalarının prognozu, DEF-KY olanlardan daha iyi olsa da normal toplumdaki insanlardan 4 kat yüksek mortalite oranına sahiptir. Epidemiyolojik çalışmalarda, KY hastalarının yaklaşık yarısında sol LVEF'nin normal olduğu gösterilmiştir. Daha önceleri KEF-KY olan hastaların sağ kalımlarının daha iyi olduğu düşünülse dahi, yapılan çalışmalarda DEF-KY olan hastalar ile ölüm oranlarının benzer olduğunu görülmektedir. KEF-KY tanısı alan hastalar ilk hastaneye yatışının sonrasındaki 1 yıl içerisinde %29 ölüm oranına sahiptir. 5 yıl içerisinde ise bu hastaların %65'i ölmektedir.

Türk erişkin nüfusunda kalp yetmezliği prevalansını inceleyen bir çalışmada DD sıklığı %9 bulunmuştur. Evre-1 DD %3,8, Evre-2 DD %4,9 ve Evre-3 DD %0,3'tür. KEF-KY

sıklığı ise %3,7'dir. Evre-1 DD %1,7, Evre-2 DD %1,9 ve Evre-3 DD %0,1 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada LV sistolik disfonksiyonu prevalansı %1,7, DEF-KY prevalansı ise %0,8 olarak izlenmiştir [18.] DD, KEF-KY öncülü olan basitçe ifade edilecek olursa kalp kasının gevşemesindeki patolojiyi tanımlar. OSAS ile benzer şekilde DD; ileri yaş, HT, DM ve obez popülasyonda daha sık görülmektedir. Günümüzde KEF-KY olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığını gösteren ikna edici bir kanıt yoktur. DD'nin günümüzde tedavisi etyolojiye yöneliktir. Kılavuzlarda gündüz aşırı uykululuğu bulunan KY hastalarında semptomları rahatlatmak için güçlü öneri olarak; AF gibi aritmiye sebep olan hastalarda ise zayıf öneri olarak CPAP tedavisi tavsiye edilmektedir[19]. Çalışmamız DD ve OSAS birlikteliği gösteren ve bir yıl boyunca haftalık 80 saatin üzerinde PAP tedavisi alanlar üzerinde DD evrelerini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda PAP tedavisinin bir yıl boyunca etkin şekilde (en az haftada beş gün, günde 4 saat) ayda 80 saat ve üzeri kullanıldığında DD evresini %100 oranında gerilediği görüldü. Cihaz tedavisinin ayda 80 saatten az alındığında bu gerileme %14 oranında kaldı. Bu bize DD tedavisinde PAP cihazlarının kullanımı kadar etkin süre kullanımının da önemli olduğunu gösterdi.

Uyku laboratuvarı öncesinde hastalara rutin EKO değerlendirmesi tavsiye edilebilir. DD tespit edilenlerin, cihaz tedavisi sonrası EKO kontrollerinin yapılması sağlanmalıdır. Ayda 80 saatten az cihaz kullanan grup ile cihaz kullanmayanlar arasında e' ve E/e' değerleri açısından anlamlı bir fark izlenmedi. Ayda 80 saatin üstünde cihaz kullanan hasta grubunda ise E/e' değişmez iken, e' değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0,001$). Bu artış DD ile normal diyastolik fonksiyonların arasındaki lateral e' nün cut off değeri olan 10'a çok yakındır (Lateral e'=9.83). Bir başka deyişle DD, PAP tedavisi ile gerilemekte ve hatta normal diyastolik fonksiyon izlenebilmektedir.

Ayda 80 saatten az cihaz kullanan hasta grubunda sadece 1 hastada evre II DD, evre I DD'a gerilemiştir. Ayda 80 saatin üstünde cihaz kullanan hasta grubunda ise 9 hastada evre I DD'dan normal diyastolik fonksiyona, 3 hastada evre II DD'dan evre I DD'a ve 2 hastada ise evre III DD'dan evre II DD'a gerileme olduğu gözlenmiştir. Cihaz kullanımının ayda 80 saatin üzerinde olan tüm hastalarda DD evrelerinde gerileme gözlenmesi -her nekadar hasta sayısı sınırlı olsa da- DD tedavisinin OSAS'lılarda mümkün olabileceği yönünde bir kanıt olması açısından çok değerlidir. Bu nedenle hastalara mutlaka cihaz kullanımının etkin süre ve şekilde olması koşulunda solunum, uyku ve kalp ile ilgili sağlık durumlarında iyileşmeler olacağı vurgulanmalıdır. Hastanın cihaz tedavisine uyumu arttırılmalı ve belirli aralıklarla cihaz titrasyonu için uyku laboratuvarına yatırılıp kontrollerinin yapılması sağlanmalıdır.

Bu çalışmanın eksiklikleri; sınırlı sayıda hasta içermesi ve uzun dönemde PAP tedavisinin DD veya KEF-KY'si bulunanlarda mortalite üzerine etkisinin bilinmemesidir.

OSAS sık görülen ancak tanı konulması için genellikle tanık gerektiren ve tanı yüzdesi düşük, birden fazla disiplinin ortak çalışmasına ihtiyaç duyulan bir hastalıktır. Bu nedenle biz hekimler OSAS'lı hastalar ile gerçek prevalansından daha düşük oranda karşılaşmaktayız. OSAS tanısının diğer pek çok hastalıkta olduğu gibi öncelikle hastalıktan şüphe edilerek konulacağı unutulmamalıdır. OSAS ve DD birlikteliğinin ve ilişkisinin daha iyi araştırılması birçok hastada klinik iyileşmeye katkı sunacaktır.

NOT: Bu çalışma Dr. Aslıhan Banu Er'e ait tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

Referanslar

Bearpark H,Elliott L,Grunstein R, et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. Am J Respir Crit Care MEd 1995; 151:1459-65.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalance of sleep disordered breathing in women: effects of gender. Am JRespir Crit Care Med 2001; 163:608-13.

Bloom J, Kaltenborn W, Quan S. Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. Chest1988; 93:678-83.

Calverley, P.M., Sleep-related breathing disorders. Sleep and breathing problems in general medicine. Thorax, 1995; 50: 1311-6.

Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006;27: 2338–2345.

Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol M.K., Eren M, Şahin M, Eroğlu E, Mutlu B, Kozan Ö. Heart failure prevalence and preddictors in Turkey: HAPPY study. Arch Turk Soc Cardiol 2012; 40(4):298-308.

Desai AS[1], Lewis EF, Li R, Solomon SD, Assmann SF, Boineau R, Clausell N, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, McKinlay S, O'Meara E,Shaburishvili T, Pitt B, Pfeffer MA. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with analdosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. Am Heart J. 2011 Dec;162(6):966-972.e10.

Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J respir Crit Care Med 2001; 163:685-9.

Ip MS, Lam B, Lauder IJ, et al. A community study of sleep disordered breathing in middle-age chinese men in Hong Kong. Chest 2001; 119:62-9.

Ip MS, Lam B, Tang LC, et al. A community study of sleep disordered breathing in middle-age chinese women in Hong Kong. Chest 2004; 125:127-34.

Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2003; 348:1233-1241.

Kim J, In K, Kim J, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in middle aged Korean men and women. Am J RespirCrit Care Med 2004; 170:1108-13.

Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2008; 359:2456–2467.

Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008; 5:136-43.

R.S.McKelvie, G.W. Moe, A.Cheung, J.Costigan, A. Ducharme, E. Estrella-Holder, J.A.Ezekowitz, J.Floras,N.Giannetti, A.Grzeslo, K.Harkness, G.A.Heckman, J.G. Howlett, S.Kouz, K. Leblanc, E. Mann, E.O'Meara, M.Rajda, V.Rao, J.Simon, E.Swiggum, S.Zieroth. The 2011 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: Focus on Sleep Apnea, Renal Dysfunction, Mechanical Circulatory Support, and Palliative Care. Canadian Journal of Cardiology 27 (2011) 319–338.

Ryan CM, Usui K, Floras JS, et al. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. Thorax 2005; 60:781-5.

Ryan CM, Usui K, Floras JS, et al. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. Thorax 2005; 60:781-5.

Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep disordered breathing and sleep apnea in middle aged urban Indian men. Am J Respir Crit Care med 2004; 169:168-73.

Usui K, Bradley TD, Spaak J, et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. J Am Coll Card 2005; 45: 2008-11. Med 2003;348:1233-41.

EK HASTALIK VARLIĞININ AKSİLLER BLOK OLUŞMA SÜRESİNE ETKİSİ - THE EFFECT OF ADDİTİONAL DİSEASE ON THE DURATİON OF AXİLLARY BLOCK

Uzm. Dr. Ayşe YILMAZ
Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET:

Giriş: Ameliyat süresi kısa olan el ve el bilek cerrahisinde aksiller blok tekniği gerek ameliyat anestezisi için gerek postoperative analjezi için tercih edilebilir bir yöntemdir Bu çalışmamızda amacımız anatomik özellikleri benzer kullanılan aksiller blok tekniği benzer olan hastaların blok başarısını ek hastalık varlığının etkileyip etkilemediğini incelemek istedik.

Materyal Metod: El ve el bilek cerrahisi olacak olan 60 gönüllü hasta iki gruba ayrıldı. Birinci grup (Grup 1) Ek hastalığı olan hastalar ve İkinci grup (Grup 2) :Ek hastalığı olmayan hastalar . Bütün hastalar standart monitörize edildi Hastalara 30 mlt standart lokal anestezik karışım ile ultrason eşliğinde periferik sinirstülatörü ile çoklu enjeksiyon tekniği kullanılarak aksiller blok oluşturuldu. Blok sonrası hastalar kör bir anestezi uzmanı tarafından motor ve duysal blok açısından değerlendirildi.

Sonuçlar: Araştırmamızda ek hastalık varlığında blok oluşma sürelerinde değişiklik olup olmadığını bizde inceledik. İstatistiksel olarak anlamlı bir uzama veya anlamlı bir kısalma olmadığını gördük. Ancak daha geniş hasta serilerinde bu sonuçların farklı olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Aksiler Blok, Ek Hastalık, Ultrasonografi, Perferik Sinir Stimülatörü

ABSTRACT:

İntroduction: Axillary block is a preferred method for both surgical and postoperative analgesia in hand and hand surgery, which has a short operation time. Our aim is to examine whether the block performance, whose anatomical features are similar to the axillary block used similarly, affects the presence of additional disease.

Material Method: Sixty volunteer patients who will undergo hand and wrist surgery were divided into two groups. First group (Group 1) P-patients with comorbid diseases and second group (Group 2): patients without comorbidities. Multiple injection axillary block was created in all patients with standard monitored patients with 30 ml of standard local anesthetic mixture with ultrasound-guided peripheral nerve stimulaor. After block, motor and sensory block were evaluated by a blind anesthesiologist.

Result: In our study, we examined whether there is a change in the duration of block in patients with comorbidities. We saw a statistically significant lengthening or a significant shortening, but we believe these results may differ in larger patient series.

Keywords: Axillary Block, Additional Disease, Ultrasonography, Perpheric Nerve Stimulator

GİRİŞ

Ameliyat süresi kısa olan el ve bilek cerrahisinde aksiller blok anestezi ve postoperative analjezi için tercih edilebilir bir yöntemdir. Yıllardır kulanılan aksiller blok uygulamasının tekniği zaman içerisinde gelişti. Sinir blokajı başarısı yada başarısızlığı farklı çalışmalar ile açıklanmaya çalışıldı [1]. Bu bağlamda amacımız anatomik özellikleri benzer kullanılan aksiller blok tekniği benzer olan hastaların blok başarısını ek hastalık varlığının etkileyip etkilemediğini incelemek istedik.

MATERYAL METOD

Ameliyathanemizde el ve bilek cerrahisi olacak olan 60 gönüllü hasta üzerinde gerçekleştirilmştir. Hastalar iki gruba ayrıldı.

Birinci grup (Grup 1): Ek hastalığı olan hastalar

İkinci grup (Grup 2): Ek hastalığı olmayan hastalar

Hastalardan çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler, gebeler, 18 yaş altı ve 80 yaş üstü olanlar, rejiyonal anestezi uygulamasına uygun olmayanlar (lokal anestezik allerjisi v. b) çalışmaya alınmadı.

Hasta Hazırlığı: Bütün hastalar monitörize edildi. Saturasyon, elektrokardiografi monitorizasyonu ile non invaziv tansiyon takibi yapıldı. Hastalara sedasyon amaçlı 2 gr midazolam intravenöz uygulandı. Hasta supin pozisyonda sedye yatırıldı. Hastaların işlem yapılmayan kolundan intravenöz damar yolu açıldı ve kristaloid infüzyonu yapıldı.

Blok Oluşturma: Hastanın işlem yapılacak kolu 90 derece abdüksiyon ve dirsekten 90 derece fleksiyon olacak şekilde (trafik polisi işareti) ayarlandı. Hastalara 30 mlt standart lokal anestezik karışım (10 mlt prilokain, 10 mlt % 2 lik lidokain ve 10 mlt serum fizyolojik) ile ultrason eşliğinde periferik sinirstülatörü ile çoklu enjeksiyon tekniği kullanılarak aksiller blok oluşturuldu. Nörostimulatör (Plexygon; Vygon) kullanılırken nörostimülatör iğnesi

(Plexygon; Vygon) olarak 22gauge ve 5 cm olanı tercih edildi. Sinir stümülatörü "pulse duration "0.15 ms, "current intensity "1 mA ve frekans 2 Hz olarak uygulamada kullanıldı. Ultrasonografi (Sonosite –Edge) işleminde ultrasonografi probu olarak 5 cm 8-13 MHz linear prob kullanıldı ve inplane teknik ile bloklar yapıldı.

Blok işlemi sonrası hastalar kör bir anestezi uzmanı tarafından motor ve duysal blok açısından değerlendirildi. Motor fonksiyonlar her bir sinir için ayrı ayrı değerlendirildi ve duyusal blok kontrolü ise pinpirick testi ile değerlendirildi. Duyusal bloğun başlama süresi her dermatome için ayrı ayrı, motor blok olup olmadığı da ayrı ayrı olmak üzere kayıt edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri incelendiğinde hastaların yaş, kilo, boy ve kol çapıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Gruplar arası hasta dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu. Tablo 1 de görülebilir.

Tablo 1: Hastaların gruplara göre dağılımı

	Grup 1(n:39) Median(Min- Max)	Grup 2 (n:21) Median(Min- Max)	P Değeri
Yaş (yıl)	39 (20-72)	38 (19-78)	0.416
Kilo(Kg)	71 (48-108)	77 (56-105)	0.856
Boy(cm)	174 (161-182)	170 (157-185)	0.786
Kol çapı(cm)	30 (25-47)	31 (24-61)	0.239

Ek hastalık varlığı olarak ayrılan iki grup arası motor ve duysal blok oluşma süreleri incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi Tablo 2 de görülebilir.

Tablo 2: Ek hastalık varlığına göre gruplara ayrılan hastaların aksiller blok ile sinirlerinin duysal ve motor blok oluşma süreleri

Parametre	Grup 1 (Ek hastalık var) (n:39/N:60) Blok oluşma süresi (dk) med (min-max)	Grup 2 (Ek hastalık yok) (n:21/N:60) Blok oluşma süresi (dk) med (min- max)	P
Radial Duyusal	3 (1-14)	3 (1-16)	0.570
Radial Motor	6 (1-22)	5 (1-19)	0.755
Median Duyusal	4 (2-16)	3 (1-11)	0.292
Median Motor	6 (3-25)	5 (2-17)	0.224
Ulnar Duyusal	3 (1-9)	2 (1-8)	0.349
Ulnar Motor	6 (3-20)	5 (2-12)	0.197
Muskulokuten Duysal	4 (1-11)	3 (1-8)	0.178
Muskülokuten Motor	7 (1-25)	5 (1-13)	0.149

Hastalarımızın radial, unlar, median ve muskulokuten sinirlerin blok oluşma sürelerinin ortanca değerleri alındı birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. (anlamlı sonuç: 00,5<p)

TARTIŞMA

Mian, 2014 den tarihte ilk kez W. Halsted tarafından kokain ile uygulanmış olduğunu görüyoruz. Aksiller blok kullanılmaya başladığından beri gelişme göstermiştir. Blok başarısının yüzde yüz olmaması nedeni ile araştırma ve gelişme çalışmaları başladı. Aksiller bölgede bir kılıf olduğu ve bu kılıfın özelliklerini incelendi. Winnie, 1979 perivasküler shealt yapısı nedeni ile lokal anestezik maddenin aksiller bölgede ayılımının zor olduğunu tanımlamışlardır. Aksiller bölgede bulunan sinirlere daha yakın enjeksiyon yapa bilme teknikleri incelendi ve periferik sinir stümülatörü geliştirildi.

Lavoie, 1992 priferik sinir stümülatörü ile sinirlerin tanımlanarak yapılan blokların daha başarılı olduğunu gösterebildi. Siniri tanımlamak lokal anestezik ajan dağılımı

göstermek bir blok yapabilme kalitesini arttıracağı fikri geliştirildi ve ultrasografinin anesteziye kazandırılmasını sağlamış oldu. Kapral, 1994 tarafından ultrasonografi sinir görüntülemesinde başarılı şekilde kullanılabileceğini bilmiştir. Ece, 2015 yaptığı incelemede aksiller blok hakkında hepsi farklı ultrason ve periferik sinir stimülatörü kullanımından diğer tekniklere kadar bir çok çalışma yapıldığı görülüyor.

Artan diğer çalışamalar ile birlikte şimdiki kullanılan haline ulaşan aksiler blok tekniğinde ki halen devam eden bazı yetersizlikler hasta kaynaklı araştırmaları arttırmıştır. Cuvillion P, 2013 yapmış olduğu bir çalışmada subguluteal siyatik blok uygulanan tip 2 diabetus mellitus hastalarında blok oluşma süresinde uzama olduğunu izlemiştir. Bu çalışmadan farklı sonuç veren çalışmalarda mevcuttur. Philippe, 2019 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, insulin kullanmayan diabetik hastalar ve böbrek yetmezliği olan hastalar ve sağlıklı hastalar arasında aksiller blok oluşma süreleri arasında fark olup olmadığını araştırmış ve sonuçta istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir.

Araştırmamızda ek hastalık varlığında blok oluşma sürelerinde değişiklik olup olmadığını bizde inceledik. İstatistiksel olarak anlamlı bir uzama veya anlamlı bir kısalma olmadığını gördük. Bu da bize ek hastalık varlığının genel anestezi altında yapılan opersyonlarda kısıtlayıcı faktör olmasına karşın periferik sinir blok uygulamalarında aynı şekilde etkin bir faktör olmadığını gösterdi. Ancak hasta sayısı arttırılarak yapılacak çalışmalarda diabet gibi nöropati ile giden hastalıkların aktif olarak etkilebileceğini düşünmekteyiz.

REFERANSLAR

Ece Aydın, Sanem Çakar Turhan, Fatma Feyhan Ökten Aksiller Blokta İdeal Doz Ne Olmalıdır? Anestezi Dergisi 2015; 23 (3): 113- 119.

Kapral S,Krafft P,Eibenberger K, Fitzgerald R Gosch M, Weinstabl C.Ultrasound-Guided Supraclavicular Aproach For Regional Anesthesia Of The Brachial Plexus. *Anesth Analg. 199478:507-13* .doi: 10.1213/00000539-199403000-00016.

Lavoie J, Martin R, Tétrault Jp, Côté Dj, Colas Mj. Axillary plexus block using a peripheral nerve stimulator: single or multiple injectionsCan J Anaesth 1992; 39: 583-6. doi: 10.1007/BF03008322.

Mian A1, Chaudhry I, Huang R, Rizk E, Tubbs Rs, Loukas M. Brachial Plexus Anesthesia: A Review Of The Relevant Anatomy, Complications, And Anatomical Variations. Clin Anat 2014; 27: 210-221 doi: 10.1002/ca.22254.

P. Cuvillon, V. Reubrecht, L. Zoric, L. Lemoine, M. Belin, O. Ducombs Et. Al. Comparison Of Subgluteal Sciatic Nerve Block Duration İn Type 2 Diabetic And Non-Diabetic Patients British Journal Of Anaesthesia 2013: 110 (5): 823–830 Doi:10.1093/Bja/Aes496

Philippe Cuvıllon, Melissa Casıer, Christophe Dematteı, Nathalie Bernard, Christophe Boısson, Nathalie Vıalles Et Al. Comparison Of Axillary Nerve Block Duration Using Mepivacaine İn Non-İnsulin Diabetic Or Renal İnsufficiency Patients: A Controlled Observational Matched Multicenter Trial. Minerva Anestesiologica 2019 February;85(2):124-32 Doı: 10.23736/S0375-9393.18.12322-4

Winnie Ap, Radonjic R, Akkineni Sr, Durrani Z, Factors Influencing Distribution Of Local Anesthetic Injected Into The Plexus Sheath. Anesth Analg 1979; 58: 225 – 234.

OBSTRÜKTİF ve NONOBSTRÜKTİF HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİDE SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Aycan ESEN ZENCİRCİ
Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tuna TEZEL
Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET:

Amaç: Doku Doppler görüntüleme hipertrofik kardiyomiyopatide sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Çalışmamızda doku Doppler görüntüleme tekniği kullanılarak obstrüktif ve nonobstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatide sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Asemptomatik 11 nonobstrüktif ve 25 obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati hastası ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. 33 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Doku Doppler kullanılarak sol ve sağ ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonları değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubu ile kıyaslandığında nonobstrüktif ve obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatide sağ ventrikül lateral anülus miyokardiyal erken diyastolik (Em) velositeleri ve anüler miyokardiyal erken diyastolik/miyokardiyal geç diyastolik velosite (Em/Am) oranı düşük saptandı (0.14±0.06, 0.13±0.09, 0.21±0.08, $p<0.01$, 1.35±0.4, 1.34±0.8, 2.3±0.8, $p<0.001$, sırasıyla). Sağ ventrikül lateral anülus Am velositesi yüksek saptandı (0.13±0.16, 0.12±0.20, 0.1±0.07, $p<0.01$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında nonobstrüktif ve obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatide sağ ventrikül lateral anülus sistolik miyokardiyal velositeleri (Sm) düşük saptandı (0.12±0.04, 0.13±0.06, 0.15±0.09, $p<0.01$). Ancak obstrüktif ve nonobstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati grupları arasında herhangi bir fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışma asemptomatik obstrüktif ve nonobstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatide sağ ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ve bu durumun sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonundan bağımsız olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: doku Doppler ekokardiyografi; hipertrofik kardiyomiyopati; ventrikül fonksiyonları

Comparison of Right VentricularFunctions with Tissue Doppler Imaging Technique Between Obstructive and Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

ABSTRACT:

Aim: Tissue Doppler imaging plays an important role in the evaluation of systolic and diastolic functions in hypertrophic cardiomyopathy. In our study, we aimed to evaluate right ventricular functions in obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy with tissue Doppler imaging technique.

Methods: Asymptomatic 11 non-obstructive and 25 obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients were consecutively enrolled in the study. 33 healthy volunteers were included in the study as a control group. Left and right ventricular diastolic and systolic functions were evaluated with tissue Doppler imaging.

Results: Right ventricular lateral annular myocardial early diastolic velocities (Em) and myocardial early diastolic velocity/myocardial late diastolic velocity (Em/Am) ratio were found to be lower in nonobstructive and obstructive hypertrophic cardiomyopathy compared to the control group. (0.14±0.06, 0.13±0.09, 0.21±0.08, $p<0.01$, 1.35±0.4, 1.34±0.8, 2.3±0.8, $p<0.001$, respectively). Right ventricular lateral annular Am velocity was found to be high (0.13±0.16, 0.12±0.20, 0.1±0.07, $p<0.01$). Right ventricular lateral annular systolic myocardial velocities (Sm) were found to be lower in nonobstructive and obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients compared to the control group (0.12±0.04, 0.13±0.06, 0.15±0.09, $p<0.01$). However, there was no difference between obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy groups.

Conclusion: This study showed right ventricular systolic and diastolic dysfunction in asymptomatic obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy which is independent of left ventricular outflow tract obstruction.

Keywords: tissue Doppler echocardiography; hypertrophic cardiomyopathy; ventricular functions

1. GİRİŞ

Hipertrofik kardiyomiyopatinin klinik ve patofizyolojik bulgularının önemli bir kısmı sol ventrikül disfonksiyonunun sonucudur.[1″] Hipertrofik kardiyomiyopatide sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendiren çalışmalar ise az sayıdadır.

Ekokardiyografi, hipertrofik kardiyomiyopati tanısında en değerli tanı yöntemlerinden biridir.[2″] Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ventriküler fonksiyonlarını, özellikle diyastolik fonksiyonu değerlendirmede yaygın olarak kullanılmakla beraber önyük bağımlı oldu-

ğundan çok güvenilir değildir. Doku Doppler görüntüleme ise miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde önyükten nispeten bağımsız olduğundan konvansiyonel ekokardiyografiye tamamlayıcı ve çok değerli bir yöntemdir.[3″]

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda doku Doppler görüntüleme tekniği kullanılarak obstrüktif ve nonobstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatide sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. MATERYAL ve METOD

2.1 Hasta seçimi

Hipertrofik kardiyomiyopati tanısı konmuş asemptomatik 11'i nonobstrüktif, 25'i obstrüktif olmak üzere toplam 36 ardışık hasta çalışmaya alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak ve yerel etik kurulu onayı alındıktan sonra yapıldı. Her hastadan çalışmaya dahil edilmeleri için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı.

Hipertrofik kardiyomiyopatinin ekokardiyografik tanı kriterleri:

1- interventriküler septum kalınlığı›15 mm,

2- septum/ posterior duvar kalınlığı oranı›1.3,

3- sol ventrikül çıkış yolunda 30 mmHg'nın üzerinde bazal sistolik gradiyent olması idi[3″]

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalar çalışma dışı bırakıldı. 33 sağlıklı gönüllüden kontrol grubu oluşturuldu.

2.2. Hasta verilerinin analizi

Her hastanın anamnezi alındı. Her hastanın yaş, cinsiyet, boy ve kilo verileri kaydedildi. Kalp hızları, sistolik ve diyastolik kan basınçları belirlendi.

2.3. Ekokardiyografik inceleme

Transtorasik ekokardiyografi inceleme, parasternal, apikal ve subkostal pencerelerden 1,5-3,7 MHz geniş-bantlı elektronik probe ile GE-Vingmed System 5 ve Vivid 7 ultrason sistemleri kullanılarak elde edildi. Hastaların tüm M-mod, 2-D, konvansiyonel Doppler ve doku Doppler verileri kılavuzlara uygun olarak eşzamanlı EKG kaydı ile ölçüldü[4, 5″]

2.4. İstatiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS program versiyonu 17 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı ve p değeri

≤0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sürekli veriler, ortalama ± standart sapma ve kategorik veriler yüzdelik olarak ifade edildi. Fisher's exact test ve Pearson ki-kare testi gruplar arasında kategorik değişkenlerin analizi için kullanıldı. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA testi ile araştırıldı.

3. BULGULAR

Gruplar araşında yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, kan basıncı ve kalp hızı bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0.05$). Hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda kontrol grubuna göre daha kalın duvar kalınlıkları ve daha yüksek sol ventrikül kitle indeksi saptandı ($p<0.001$). Obstrüktif kardiyomiyopatili hastalarda intraventriküler basınç gradiyentlerinin ortalaması 60±33 mmHg saptandı. Gruplar arasında sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu farkı yoktu ($p>0.05$).

Hipertrofik kardiyomiyopati grubunda kontrol grubuna göre transmitral erken (E), geç (A) diyastolik velositeler ve mitral E/A oranı düşük ($p<0.01$, $p<0.01$ ve $p<0.001$, sırasıyla), deselerasyon ve izovolümik gevşeme zamanı uzun saptandı ($p<0.01$). Transtrikuspid E velositesi ve E/A oranı düşük saptandı ($p<0.05$).

Doku Doppler ekokardiyografi incelemesinde septal, sol ve sağ ventrikül lateral anülus sistolik ve diyastolik velositelerde obstrüktif ve nonobstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında hipertrofik kardiyomiyopatide septal ve sol ventrikül lateral anülus miyokardiyal erken diyastolik (Em) velositeleri ve Em/miyokardiyal geç diyasyolik (Am) oranı düşük saptandı ($p<0.01$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında hipertrofik kardiyomiyopatide sağ ventrikül lateral anülus Em velositesi ve Em/Am oranı da düşük saptandı ($p<0.01$ ve $p<0.001$, sırasıyla). Sağ ventrikül lateral anülus Am velositesi yüksek saptandı ($p<0.01$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında hipertrofik kardiyomiyopatide septal, sol ve sağ ventrikül lateral anülus sistolik miyokardiyal velosite (Sm) düşük saptandı ($p<0.01$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve ekokardiyografik bulguları

	OHKMP (n=25)	**NOHKMP (n= 11)**	**Kontrol (n= 33)**	***p***
Yaş	47±12	40±14	35±11	>0.05
Cinsiyet (K/E)	10/15	6/5	9/24	>0.05
VYA (m^2)	1.78±0.26	1.79±0.14	1.80±0.30	>0.05
Kalp hızı (atım/dk)	68±13	71±8	68±10	>0.05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	144±51	121±29	115±25	>0.05
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	82±27	70±11	65±10	>0.05

Sol VÇY zirve gradyenti (mmHg)	60±33			
Septal duvar kalınlığı (mm)	25±6	23±6	10±1	**<0.001**
Sol V posteriyor duvar kalınlığı (mm)	14±4	14±6	9±1	**<0.001**
Sol V end-diyastolik çap (mm)	42±4	41±6	43±3	>0.05
Sol V end-sistolik çap (mm)	27±5	24±5	25±2	>0.05
Sol V ejeksiyon fraksiyonu (%)	64±4	65±4	65±5	>0.05
Sol V stroke volume (mL)	69±11	75±10	67±10	>0.05
Sol V kitle endeksi (g/m^2)	283±110	239±121	112±15	**<0.001**
Mitral E velositesi (m/sn)	0.62±0.24	0.68±0.30	0.89±0.24	**<0.01**
Mitral A velositesi (m/sn)	0.70±0.27	0.68±0.21	0.78±0.15	**<0.01**
Mitral E/A oranı	1.01±0.3	1.07±0.4	1.3±0.6	**<0.001**
Mitral deselerasyon zamanı (ms)	229±94	231±77	195±30	**<0.05**
Mitral IVGZ (ms)	131±26	110±17	78±20	**<0.05**
Sağ V serbest duvar kalınlığı (mm)	4.2±0.5	4.1±0.7	4.0±0.9	>0.05
TAPSE (mm)	20.2±2.4	21.3±3.3	22.1±2.7	>0.05
Triküspid E velositesi (m/sn)	0.53±0.4	0.58±0.4	0.66±0.2	**<0.05**
Tricuspid A velositesi (m/sn)	0.42±0.1	0.44±0.2	0.48±0.3	>0.05
Tricuspid E/A oranı	1.1±0.2	1.2±0.1	1.44±0.5	**<0.05**
Triküspit deselerasyon zamanı (ms)	126.6±7	127±9.3	125±8.5	>0.05
Triküspit IVGZ (ms)	77.8±10	78.9±11.3	76.4±9.6	>0.05
Doku Doppler bulguları				
Septal anulus				
S_m (m/sn)	0.1±0.03	0.09±0.06	0.12±0.05	**<0.01**
E_m (m/sn)	0.11±0.07	0.12±0.08	0.15±0.08	**<0.01**
A_m (m/sn)	0.11±0.09	0.10±0.05	0.11±0.02	>0.05
E_m /A_m oranı	1.36±0.7	1.37±0.5	1.5±0.6	**<0.01**
Sol ventrikül lateral anülüs				
S_m (m/sn)	0.11±0.03	0.10±0.04	0.13±0.05	**<0.01**
E_m (m/sn)	0.16±0.06	0.15±0.07	0.18±0.04	**<0.01**
A_m (m/sn)	0.11±0.04	0.10±0.05	0.12±0.03	>0.05
E_m /A_m oranı	1.47±0.7	1.41±0.9	1.6±0.7	**<0.01**

Sağ ventrikül lateral anülüs				
S_m (m/sn)	0.12±0.04	0.13±0.06	0.15±0.09	**<0.01**
E_m (m/sn)	0.14±0.06	0.13±0.09	0.21±0.08	**<0.01**
A_m (m/sn)	0.13±0.16	0.12±0.20	0.1±0.07	**<0.01**
E_m /A_m oranı	1.35±0.4	1.34±0.8	2.3±0.8	**<0.001**

A: Geç diyastolik hız , Am: Miyokardiyal geç diyastolik hız, E: Erken diyastolik hız, Em: Miyokardiyal erken diyastolik hız, IVGZ: İzovolümetrik gevşeme hızı zamanı, NO-HKMP: Nonobstruktif hipertrofik kardiyomiyopati, OHKMP:Obstruktif hipertrofik kardiyomiyopati, Sm: Miyokardiyal sistolik hızı, TAPSE: Trikuspid anüler plan yerdeğiştirmesi, V: Ventrikül, VÇY: Ventrikül çıkış yolu, VYA: Vücut yüzey alanı.

4. TARTIŞMA

Bu çalışma asemptomatifk obstrüktif ve nonobstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati tanısı konan hastalarda doku Doppler ile ölçülen uzun eksen sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonların belirgin olarak bozulduğunu ve bu bozulmanın sol ventrikül çıkış yolu gradiyentinden bağımsız olduğunu göstermektedir.

Doku Doppler görüntüleme miyokardiyal hızların ölçümü ile önyükten nispeten bağımsız olarak sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesine imkan tanır. Hipertrofik kardiyomiyopatide sol sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının semptomlar gelişmeden erken dönemde etkilendiği gösterilmiştir.[3″] Asemptomatik dönemde doku Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül longutidinal kasılma fonksiyonunun sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azalmasından çok daha önce bozulduğu gösterilmiştir.[6,7″] Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun da semptomlar gelişmeden ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonundan bağımsız geliştiği gösterilmiştir.[8-11″] Benzer bulgular çalışmamızda da saptanmıştır.

Hem anatomik ve fonksiyonel özelliklerinden dolayı sol ve sağ ventrikülün biribiriyle olan dinamik ilişkisi, hem de hipertrofik kardiyomiyopatinin miyokardiyumu bir bütün olarak etkilemesinden dolayı sağ ventrikül fonksiyonları hipertrofik kardiyomiyopatide etkilenmektedir. Hipertrofik kardiyomiyopatide sağ ventrikül disfonksiyonu son zamanlarda yapılan çalışmalar ile daha iyi anlaşılmıştır. Okamoto ve arkadaşları[78] erken doluş dalgasının (E) yavaş deselerasyonunu, atriyal kontraksiyon dalga velositesinin (A) arttığını, triküspid E/A oranının azaldığını göstermişlerdir. . Severino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise triküspit akım A dalgası haricinde diğer triküspit akım Doppler ölçümlerinin bozulduğu saptanmıştır.[12″] Doku Doppler ekokardiyografi ile D'Andrea ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hipertrofik

kardiyomiyopatide sağ ventrikül Em hızının azaldığını ortaya konulmuştur.[13″] Cincin ve arkadaşları tarafından speckle tracking ekokardiyografi ile yapılan çalışmada hipertrofik kardiyomiyopatide sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının sol ventrikül çıkış yolundan bağımsız olarak bozulduğunu ortaya koymuştur.[14″] Tüm bu çalışmalar ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da obstrüktif ve nonobstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatide sağ ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonunu gösterilmiştir.

5. KISITLAMALAR

Çalışmamızdaki kısıtlamalardan en önemlisi hasta sayısının çok az olmasıdır. Bununla birlikte, miyokardiyal strain ve hemodinamik çalışmanın yapılamamış olması da çalışmaının önemli bir kısıtlamasıdır.

6. SONUÇ

Bu çalışma obstrüktif ve nonobstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatide sağ ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonun sol ventrikül disfonksiyonuna eşlik ettiği ve bu durumun sol ventrikül çıkış yolu gradiyentinden bağımsız olduğunu göstermektedir.

REFERANSLAR

Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. Circ Res. 2017;121:749-70.

Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. JAMA. 2002;287:1308-2.

Afonso LC, Bernal J, Bax JJ, Abraham TP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: the role of conventional and emerging technologies. JACC Cardiovasc Imaging. 2008;1:787-800.

Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol. 1986;57:450-8.

Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation. 2000;102:1788-94.

Kato TS, Noda A, Izawa H, et al. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. Circulation. 2004;110:3808-14.

Cardim N, Oliveira AG, Longo S, et al. Doppler tissue imaging: regional myocardial function in hypertrophic cardiomyopathy and in athlete's heart. J Am Soc Echocardiogr. 2003;16:223-32.

Maron BJ, Spirito P, Green KJ, Wesley YE, Bonow RO, Arce J. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1987;10:733-42.

Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH 3rd, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 1999;99:254-61.

Matsumura Y, Elliott PM, Virdee MS, Sorajja P, Doi Y, McKenna WJ. Left ventricular diastolic function assessed using Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity. Heart. 2002;87:247-51.

Araujo AQ, Arteaga E, Ianni BM, et al. Relationship between outflow obstruction and left ventricular functional impairment in hypertrophic cardiomyopathy: a Doppler echocardiographic study. Echocardiography. 2006;23:734-40.

Severino S, Caso P, Cicala S, et al. Involvement of right ventricle in left ventricular hypertrophic cardiomyopathy: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. Eur J Echocardiogr. 2000;1:281-8.

D'Andrea A, Caso P, Severino S, et al. Different involvement of right ventricular myocardial function in either physiologic or pathologic left ventricular hypertrophy: a Doppler tissue study. J Am Soc Echocardiogr. 2003;16:154-61.

Cincin A, Tigen K, Karaahmet T, et al. Right ventricular function in hypertrophic cardiomyopathy: A speckle tracking echocardiography study. Anatol J Cardiol. 2015;15:536-41.

COVID-19 PANDEMİSİ SÜRECİNDE ZORUNLU OLARAK TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNE UZAKTAN EĞİTİM YÖNTEMİ İLE ANLATILAN ANATOMİ DERSLERİNİN VERİMLİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Öğr. Üyesi Ayla Tekin ORHA
Kocaeli Üniversitesi

Hüma KAÇAR
Kocaeli Üniversitesi

Gamze Gaye ÖZ
Kocaeli Üniversitesi

Prof. Dr. Tuncay ÇOLAK
Kocaeli Üniversitesi

Prof. Dr. Belgin BAMAÇ
Kocaeli Üniversitesi

ÖZET: Giriş-Amaç**:** Covid-19 pandemisibütün dünyada ciddi sayıda insanı etkilemiş ve maalesef ki birçok insanın ölümüne neden olmuştur. Eğitimin devam etmesi adına ülkemizde online sistem üzerinden gerçekleştirilmiştir. Özellikle insan vücudunu ve organları tanımaya yönelik anatomidersindeki pratik eğitimi büyük ölçüde etkilenmiştir. Bu çalışmanın amacı; UZEM üzerinden verilen anatomi eğitiminin öğrenciler üzerindeki öğrenmeye etkisini ölçmektir. Yöntem**:** Fakültemizde pandemi sürecinde UZEM'den sürdürülen anatomi eğitimi hakkında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem I öğrencilerinden 23 sorudan oluşan bir anket yolu ile geri bildirimler alınmıştır. Anket teorik derslerin işlenişi, uzaktan eğitim sisteminin değerlendirilmesi, anatomi dersinin pratik olarak yapılamamasında dolayı oluşan sorunlar ve genel olarak sistemden memnuniyet düzeylerini ölçmüştür. Bulgular ve Sonuç**:** Öğrencilerin büyük bir kısmı anatomi ders sayısını, süresini yetersiz bulmakta ve takip etmede zorluk yaşadığını belirtmiştir. Pratik derslerin yapılamadığından dolayı öğrenciler konuların pekişmediğini ve mesleki anlamda eksik kaldıklarını düşünmektedirler. Bu çalışmadan hareketle Tıp Fakülteleri Anatomi eğitiminde ilerleyen dönemlerde tekrar uzaktan eğitim ile karşı karşıya gelinmesi durumunda Anatomi eğitimi ile ilgili dikkat etmemiz gereken noktalar ve önlem almamız gereken durumlar planlanabilir.

Anahtar kelimeler: Anatomi Eğitimi, Uzaktan Eğitim, Öğrenci Memnuniyeti, Covid-19

Evaluation of the Efficiency of Anatomy Courses Taught By Forced Distance Learning Method to Students of Medical Faculty During the of COVID-19 Pandemia Process

ABSTRACT: Objective: The Covid-19 pandemic, affected a serious number of people around the world. In order to continue the education, we carried out courses via the online system. Anatomy practice lesson which it recognizing the human body and organs has been greatly affected. The aim of this study was to measure the effect of anatomy education given through online system on students' learning. Method:Feedback was received from Kocaeli University Faculty of Medicine Term I students via a questionnaire consisting of 23 questions.The survey measured the processing of theoretical lessons, the evaluation of the online education system, the problems caused by the practical inability of the anatomy lessons, and the level of satisfaction with the system in general.Results: A large number of students found the number and duration of anatomy lessons insufficient and stated that they had difficulty to follow.Because there were no practical courses, students believe that the subjects are not reinforced and that they are insufficient in the professional subject. Based on this study, if medical schools will be faced with distance education again in later periods, we should pay attention to necessary points like practices and situations that we need to take measures can be planned.

Keywords: Anatomy Education, Distance Learning, Student Satisfaction, Covid-19

1. GİRİŞ

Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan COVID-19 salgını, çok kısa süre sonra Çin'in ardından tüm dünya ülkelerinin karşı karşıya kaldığı bir salgın haline gelmiştir. Bu salgının, ikinci dünya savaşından sonra dünyayı en fazla etkisi altına alan hatta en şiddetli olaylar arasında olduğu yönünde görüşler mevcuttur (1). COVID-19, bir koronavirüsün (SARS-CoV-2) neden olduğu şiddetli bir akut solunum sendromudur (2). Bütün dünyada ciddi sayıda insanı etkilemiş ve maalesef ki birçok insanın ölümüne neden olmuştur. Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19'u bir pandemi olarak sınıflandırdığını duyurmuştur. COVID-19 yayılmaya devam ederken, ülkeler daha fazla iletimi önlemek, salgının etkilerini azaltmak için birçok alanda önlemler almışlardır (3). Türkiye hızla uyguladığı tedbirlerle COVID-19 salgınını, diğer ülkelerden daha hazır bir şekilde karşılamıştır. Salgının yayılım hızının artacağı ve yaygınlaşacağı anlaşıldıktan sonra kendisinden önce salgınla mücadele etmek zorunda kalan diğer ülkelerin tedbirleri de uygulama noktasında değerlendirilmiştir (4). Bu bağlamda insan yaşamının her alanını etkilediği gibi başta toplu halde verilen eğitim-öğretim faaliyetlerini etkilemiştir (5).Eğitimin devam etmesi adına dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de üniversitelerde bahar yarıyılında yüz yüze eğitime ara verilmiş ve eğitimlerin online sistem üzerinden gerçekleştirileceği bildirilmiştir. Bu durum Tıp Fakülteleri gibi yüz yüze

eğitimin daha ağırlıklı ve önemli olduğu fakülteleri daha çok etkilemiştir. Özellikle insan vücudunu ve organları tanımaya yönelik anatomi dersindeki pratik eğitimi büyük ölçüde etkilenmiştir. Zorunluluktan kaynaklı Tıp Fakültesi öğrencilerine yönelik anatomi dersleri UZEM üzerinden tamamlanmıştır. Bu çalışmanın amacı UZEM üzerinden verilen anatomi eğitiminin öğrenciler üzerindeki öğrenmeye etkisini ölçmek; teorik derslerin işlenişi, uzaktan eğitim sisteminin değerlendirilmesi, anatomi dersinin pratik olarak yapılamayışından dolayı oluşan sorunlar ve genel olarak sistemden memnun olup olmadıkları hakkında geri bildirim almaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Araştırmanın Tipi

Bu çalışma Tıp Fakültesi Dönem 1 öğrencilerinin anatomi dersi uzaktan eğitimi hakkındaki tutumlarının araştırılması amacı ile tanımlayıcı türde planlanmıştır.

2.2 Araştırmanın Evreni Ve Örneklemi

Çalışmanın evrenini Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 1 öğrencileri oluşturmaktadır. Çalışmanın örneklemini ise bu çalışmaya katılmayı kabul eden 89 (50 Kadın 39 Erkek) öğrenci oluşturmaktadır.

2.3 Veri Toplama Araçları

Çalışmaya katılmayı kabul eden öğrencilere 'UZEM ile ANATOMİ EĞİTİMİ DEĞERLENDİRME ANKETİ'isimli anket uygulanmıştır. Anket 23 soruluk Likert tipi anket formudur.(Şeyda T.ve ark, Serkan Y. ve ark geliştirdiği anketlerden yararlanılarak anatomi için düzenlenmiştir). Ankette yaş, cinsiyet gibi demografik soruların yanında teorik derslerin işlenişi, uzaktan eğitim sisteminin değerlendirilmesi, anatomi dersinin pratik olarak yapılamayışından dolayı oluşan sorunlar ve genel olarak sistemden memnun olup olmadıkları hakkında çeşitli sorular yöneltilmiştir.

2.4 Veri Toplama

Anket, Google formlara yüklenmiş olup Anatomi Zoom dersi esnasında öğrencilere bilgi verilip, gönüllü katılmak isteyen öğrencilerelink gönderilmiştir.Anket soruları aşağıda yer almaktadır.

Tablo 1:Anket Soruları

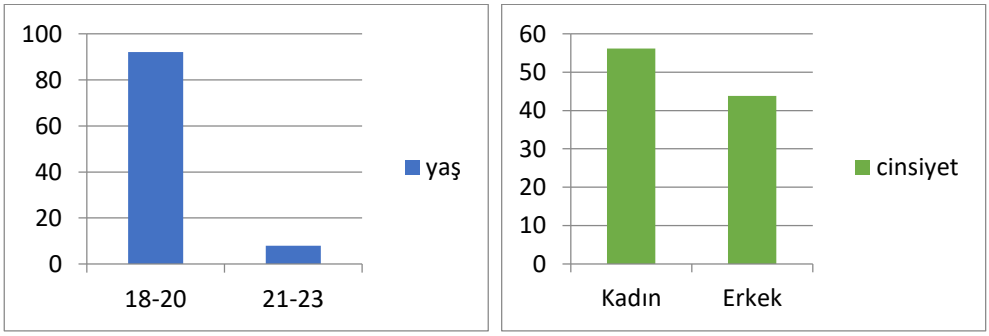
		Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle katılıyorum
1	UZEM 'de yapılan Anatomi ders sayısı ve süresi yeterlidir.					
2	Derste işlenilen kaynaklara UZEM üzerinden rahatça ulaşabiliyorum.					
3	UZEM derslerini takip etmede zorluk yaşamıyorum.					
4	Ders işleniş esnasında, sesli olarak katılım şeklinde öğrenciye söz hakkı verilmelidir.					
5	Anatomi dersini UZEM ile takip etmek öğrenmemi kolaylaştırıyor.					
6	UZEM ile anatomi çalışmak derse olan ilgimi arttırıyor.					
7	Teorik bilgiler, pratik olarak uygulanamadığı için pekişmiyor.					
8	Pratik ders yapılamadığı için mesleki anlamda eksik kaldığımı hissediyorum.					
9	Teorik dersi anlamak için sadece anlatılması yeterlidir.					
10	Laboratuar uygulamalarının önceden kameraya çekilip sisteme yüklenmesi yararlıdır.					
11	Kadavra görme konusunda endişelerim olduğu için uzaktan anatomi eğitiminden memnunum.					
12	Kadavra görmek ister miydiniz?					
13	Öğretim üyeleri ile derslerde rahatça iletişim kurabiliyorum.					
14	Sınıf ortamında olmak yerine evden dersi takip etmek konsantrasyonumu azaltıyor.					
15	İleri ki dönemler içinde anatominin UZEM'den yapılmasında bir sakınca görmüyorum.					

16	Uzaktan eğitim yaşam stilime uygundur.					
17	Uzaktan eğitim zaman kaybetmeksizin eğitim alabilmemi sağlamaktadır.					
18	Eğitim almak için üniversite kampüsüne gitmek benim için zordur.					
19	Uzaktan eğitim öğretim uygulamaları açısından öğrenciyi daha aktif hale getirir.					
20	Uzaktan eğitim geleneksel eğitimden etkilidir.					
21	Uzaktan eğitime nazaran geleneksel eğitimde fikirler, anında ve daha anlaşılır bir şekilde ifade edilmektedir.					
22	Verilen görevleri ertelemeyi alışkanlık haline getirmiş bir kişiyim					
23	Çoğunlukla verilen görevleri yarım bırakırım.					

3. BULGULAR

Araştırmaya katılan Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 1 öğrencilerinin özellikleri aşağıdaki grafiklerde gösterilmiştir. Çalışmaya katılan öğrencilerin % 56,2'si kadın,% 43,8'i erkektir. Öğrencilerin büyük çoğunluğu (% 92,1) 18-20 yaş aralığındadır.

Tablo 2-3: Öğrencilerin Demografik Verileri



Tablo 4: ‘Derste işlenilen kaynaklara UZEM üzerinden rahatça ulaşabiliyorum.’

Öğrenci cevapları	**%**
Kesinlikle Katılıyorum	15,7
Katılıyorum	53,9
Kararsızım	11,2
Katılmıyorum	13,5
Kesinlikle Katılmıyorum	5,6

Araştırmaya katılan öğrencilerin ‘Derste işlenilen kaynaklara UZEM üzerinden rahatça ulaşabiliyorum’ önermesine; %15,7 ‘Kesinlikle Katılıyorum’,%53,9 ‘Katılıyorum’, %11,2 ‘Kararsızım’, %13,5 ‘Katılmıyorum’, %5,6 ‘Kesinlikle Katılmıyorum’ cevabını vermiştir.Öğrencilerin büyük çoğunluğu (%69,9) UZEM üzerinden ders kaynaklarına ulaşmanın kolay olduğunu düşünmektedir.

Tablo 5: ‘Laboratuar uygulamalarının önceden kameraya çekilip sisteme yüklenmesi yararlıdır.’

Öğrenci cevapları	**%**
Kesinlikle Katılıyorum	41,6
Katılıyorum	27,0
Kararsızım	14,6
Katılmıyorum	13,5
Kesinlikle Katılmıyorum	3,4

Araştırmaya katılan öğrencilerin ‘Laboratuar uygulamalarının önceden kameraya çekilip sisteme yüklenmesi yararlıdır.’ önermesine; %41,6 ‘Kesinlikle Katılıyorum’,%27,0 ‘Katılıyorum’, %14,6 ‘Kararsızım’, %13,5 ‘Katılmıyorum’ , %3,4 ‘Kesinlikle Katılmıyorum’ cevabını vermiştir.

Tablo 6:‘Kadavra görmek ister miydiniz?’

Öğrenci cevapları	**%**
Kesinlikle Katılıyorum	66,3
Katılıyorum	25,8
Kararsızım	6,7
Katılmıyorum	0
Kesinlikle Katılmıyorum	1,1

Tablo 7:‘Kadavra görme konusunda endişelerim olduğu için uzaktan anatomi eğitiminden memnunum.’

Öğrenci cevapları	**%**
Kesinlikle Katılıyorum	1,1
Katılıyorum	1,1
Kararsızım	7,9
Katılmıyorum	31,5
Kesinlikle Katılmıyorum	58,4

Araştırmaya katılan öğrencilerin ‘Kadavra görmek ister miydiniz?’ sorusuna %91,5’i kadavra görmek istediklerini belirtirken, %6,7’si kararsız,%1,1 kadavra görmek istemediğini belirtmiştir. Bir başka benzer ‘Kadavra görme konusunda endişelerim olduğu için uzaktan anatomi eğitiminden memnunum’ önermesine %89,9’u katılmayıp,%7,9 kararsız,%2,2’si önermeye katılmaktadır. Bu cevaplardan hareketle öğrenciler; anatomi dersinde kadavra görmeyi ve derslerin kadavra ile işlenmesi gerektiğini düşünmektedirler.

Tablo 8: 'Öğretim üyeleri ile derslerde rahatça iletişim kurabiliyorum.'

Öğrenci Cevapları	**%**
Kesinlikle Katılıyorum	9,0
Katılıyorum	41,6
Kararsızım	36
Katılmıyorum	6,7
Kesinlikle Katılmıyorum	6,7

Araştırmaya katılan öğrencilerin'Öğretim üyeleri ile derslerde rahatça iletişim kurabiliyorum.' önermesine; %9,0 'Kesinlikle Katılıyorum', %41,6 'Katılıyorum', %36 'Kararsızım' , % 6,7 'Katılmıyorum' , % 6,7 'Kesinlikle Katılmıyorum' cevabını vermiştir. Öğrencilerin yarısından fazlası (%50,6) ders hocaları ile rahatça iletişim kurduklarını belirtmektedirler.

Tablo 9: 'İleriki dönemler içinde anatominin UZEM'den yapılmasında bir sakınca görmüyorum.'

Öğrenci Cevapları	**%**
Kesinlikle Katılıyorum	12,4
Katılıyorum	11,2
Kararsızım	18
Katılmıyorum	15,7
Kesinlikle Katılmıyorum	42,7

Araştırmaya katılan öğrencilerin 'İleriki dönemler içinde anatominin UZEM'den yapılmasında bir sakınca görmüyorum' önermesine; % 12,4 'Kesinlikle Katılıyorum',% 11,2 'Katılıyorum', % 18 'Kararsızım', %15,7 'Katılmıyorum', %42,7 'Kesinlikle Katılmıyorum' cevabını vermiştir. Öğrencilerin yarısından fazlası (%58,4) gelecek dönemler için anatomi dersinin uzaktan eğitim ile yapılmasına olumsuz bakmaktadır.

4. TARTIŞMA

11 Mart 2020 tarihinde Türkiye'de başlayan COVID-19 pandemisi ile beraber hayatımızda birçok değişiklik meydana geldi. Bu bağlamda başta eğitim olmak üzere birçok alanda aksaklıklar meydana gelmiştir. " COVID 19 pandemi sürecinde, yüz yüze eğitime ara verilmesi nedeniyle eğitim-öğretim sürecinin aksamaması adına hızlı bir şekilde uzaktan eğitim sürecine geçiş yapılmıştır.[6]"

"Uzaktan eğitimin geniş öğrenci kitlesine hitap etmesi, öğrenci merkezli olması, yaşam boyu öğrenmeyi desteklemesi, zaman ve mekan açısından esneklik sağlaması ve ekonomik olması bakımından avantaj sağlarken, etkileşim yetersizliği, uzaktan eğitimdeki karşılaşılan problemlerin anında çözülememesi (bağlantı, internet vb.), motivasyon eksikliği, sosyalleşmenin engellenmesi, planlama ve eş zamanlı koordinasyon konularında dezavantajlıdır.[7-11]".Yapılan çalışmada ders kaynaklarına UZEM üzerinden ulaşma konusunda öğrencilerin % 69,6'sının rahat ulaşabildiğini belirtirken,% 19,1 kaynaklara ulaşımda sıkıntı yaşadığını belirtmektedir. "Bir başka yapılan çalışmada öğrencilerin %63'ünün evinde internet bağlantısı olduğu, üçte birinin ise bilgisayar ve tableti olmadığı belirtilmiştir. Öğrencilerin dörtte birinin internetlerinin veya bilgisayar/tablet vb.olmaması nedeniyle eğitimlerini sürdüremediklerini ifade etmişlerdir.[12]". Bu sonuçlardan hareketle öğrencilerin bir kısmı gerek maddi sıkıntılardan gerek altyapı yetersizliği sebebiyle uzaktan eğitimde zorluk yaşamaktadırlar.

"Uzaktan eğitim hakkında Türkiye genelinde tutum araştırması yapmış olan Zırhlıoğlu (2006)'a göre %53,09 erkeklerin, %54,66 ise kadınların olumlu görüş bildirdiği belirtilmiştir.[13]". Çalışmamızda öğrencilerin % 58,4'ü UZEM anatomi eğitimi yapılmasında ileriki dönemler için sakınca görüp olumsuz görüş bildirmişlerdir. Öğrencilerin yarısından fazlası (% 56,1) uzaktan eğitim modelinin yerine yüz yüze eğitim modelini daha etkili bir öğrenme modeli olarak düşünmektedirler. "Bu sonuçla benzer olacak şekilde öğrencilerin neredeyse tamamının uzaktan eğitim yerine yüz-yüze eğitimin daha etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır.[6]".

COVID-19 salgını büyük olasılıkla mevcut anatomi öğrencilerinin etkilendiği ilk hastalık olsa da, uyum sağlamamıza ve eğitime devam etmemize yardımcı olmak için önceki krizlerden dersler ve deneyimler çıkarılabilir. "Örneğin, web tabanlı öğrenme 2003 salgınında öğrencilerin aldığı eğitimdeki azalmayı en aza indirmek için zaten başarıyla kullanılmıştır.[14-16]". Anatomi derslerinde teknolojinin kullanımı, öğrencilerin daha etkili öğrenmelerine olanak tanır. Özellikle pandemi sırasında kadavra üzerinde anatomi öğrenmeye alternatif olarak önemli ölçüde katkıda bulunabilir. "Eğitici diseksiyon videolarının eklenmesi, öğrencilerin doğrusunu önceden kaydedilmiş diseksiyonu izleyebilecekleri normalliğe giden yolun bir parçasıdır. [17]".Uygun "YouTube videolarına yönlendirmek bile öğrencilerin anatomik kav-

ramları anlamalarına yardımcı olabilir.[18]".Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim dalı da bu çalışmalara benzeri bir uygulama ile pratik derslere alternatif olarak diseksiyon videolarını sisteme yükleyip öğrenme kalıcı hale getirmeyi amaçlamışlardır. Anket çalışmamızda yapılan bu uygulamayı öğrencilerin % 68,6 sı yararlı gördüğünü belirtmişlerdir. "Genel olarak, öğrenciler video ile öğrenmeyi sevme eğilimindedir ve bunun öğrenmelerini katkı sağladığını bildirirler. [19-22] ".

"Kadavra diseksiyonu, 17. yüzyıldan beri tıp müfredatında anatomi öğretimi için "altın standart" olmuştur.[23]". "İnsan kadavra diseksiyon sürecinin, öğrencilerin anatomik yapılar arasındaki 3 boyutlu ilişkileri anlamasına yardımcı olduğu ders kitaplarının ve derslerin içeriğini pekiştirdiği yaygın olarak kabul edilmektedir. [24,25]". "Kadavra diseksiyonunun sadece anatomiyi öğrenmek için değil, aynı zamanda etik ve insanlığın çıkarları için de faydalı olduğu düşünülmektedir.[22,26]". Yaptığımız anket çalışmasında araştırmaya katılan öğrencilerin 'Kadavra görmek ister miydiniz?' sorusuna %91,5'i kadavra görmek istediklerini belirtmişlerdir. Aynı şekilde 'Kadavra görme konusunda endişelerim olduğu için uzaktan anatomi eğitiminden memnunum' önermesine %89,9'u katılmadığını belirtmiştir. Bu sonuçla öğrencilerin anatomi eğitimini daha önce geleneksel yöntem olan kadavra üzerinde pratik uygulaması şeklinde görmedikleri halde hekim olma yolunda değerli bir öğrenme yöntemi olduğunun farkındadırlar.

COVID-19 pandemisi nedeniyle yüz yüze iletişimin kalkması bizi teknolojik iletişime mecbur bırakmıştır. Öğrenciler yeni ve zorunlu olarak karşılaştıkları uzaktan eğitim metodunda ders işlenişteki sıkıntıları çözmeleri açısından ders hocalarıyla sağlıklı iletişimin yapılabilmesi önemlidir. "Fizyoterapi ve Rehabilitasyon öğrencilerine yapılan ankette pandemi döneminde öğrencilerin büyük çoğunluğu (% 61) kısa mesaj veya mail yoluyla ders hocaları ile etkileşim sağlamıştır.[27]". Buna paralel olarak çalışmamızda öğrencilerin yarısı (% 50,6) öğretim üyeleri ile derslerde rahatça iletişim kurabildiğini belirtmiştir.

"Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine (CDC) göre, COVID-19 salgını kimsenin henüz tahmin edemeyeceği kadar uzun süreli olabilir. [28]". Bu süreç, anatomistler için zorluklara rağmen dengeli yeni imkanlarsunar. "Anatomik müfredatta yapılan değişiklikler çoğunlukla onlarca yıl sürer. Fakat COVID-19, anatomistleri yeni teknolojilere hızla uyum sağlamaya ve kullanmaya teşvik etmektedir. İletişim teknolojilerinin benimsenmesi verimliliği artırabilir ve işbirliğini iki katına çıkarabilir. COVID-19 ile ilgili bu tür bir kesinti, modern iletişim araçlarının uzun süreli olarak benimsenmesine neden olabilir.[29]". Çalışmamızla beraber uzaktan eğitim sürecinde anatomi eğitiminin işlenişi hakkında öğrenci geri bildirimlerinin sürece dahiledilip ihtiyaçlar doğrultusunda teknolojiden daha fazla yararlanılmasının gerekli olduğu görüşündeyiz.

KAYNAKÇA

Alameddine, M. B.,Englesbe, M. J., &Waits, S. A. A video-based coaching intervention to improve surgical skill in fourth-year Medical students. Journal of surgical education 2018;75(6), 1475-1479.

Autry, A. M., Knight, S., Lester, F., Dubowitz, G., Byamugisha, J., Nsubuga, Y., &Korn, A. Teaching surgical skills using video internet communication in a resource-limited setting. Obstetrics & Gynecology 2013;122(1), 127-131.

Aziz, M. A.,Mckenzie, J. C., Wilson, J. S., Cowie, R. J., Ayeni, S. A., &Dunn, B. K. The human cadaver in the age of biomedical informatics. The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists 2002;269(1), 20-32.

Byrnes, K. G.,Kiely, P. A., Dunne, C. P., McDermott, K. W., &Coffey, J. C. Communication, collaboration and contagion:"Virtualisation" of anatomy during COVID-19. Clinical Anatomy.2020.

CDC. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Retrieved from https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/get-your-household-ready-for-COVID-19.html#:~:text=A%20COVID%2D19%20outbreak,spread%20of%20the%20disease(son erişim tarihi:05.12.2020)

Chen, C. M.,&Wu, C. H. Effects of different video lecture types on sustained attention, emotion, cognitiveload, and learning performance. Computers&Education, 2015;80, 108-121.

Covid-19 Sürecinde Mardin Artuklu Üniversitesi Uzaktan Eğitim Sistemi, Eğitim-Öğretim ile Araştırma Faaliyetlerinin Değerlendirilmesi. https://www.artuklu.edu.tr/upload/posterler/covid/covid_19_mau.pdf(son erişim tarihi: 03.12.2020)

Franchi, T. The Impact of the Covid-19 Pandemic on Current Anatomy Education and Future Careers: A Student's Perspective. Anatomical Sciences Education 2020;13(3), 312-315.

Genç, M. F. &Gümrükçüoğlu, S. Koronavirüs (Covıd-19) Sürecinde İlâhiyat Fakültesi Öğrencilerinin Uzaktan Eğitime Bakışları. Electronic Turkish Studies 2020;15(4).

Ghosh, S. K.Cadaveric dissection as an educational tool for anatomical sciences in the 21st century. Anatomical Sciences Education,2016, 10, 286– 299.

Hildebrandt, S. Lessons to be learned from the history of Anatomical teaching in the United States: The example of the University of Michigan. Anatomical Sciences education 2010;3(4), 202-212.

Iwanaga, J.,Loukas, M., Dumont, A. S., &Tubbs, R. S.A review of anatomy education During and after the COVID-19 pandemic: Revisiting traditional and modern methods to achieve Future innovation. Clinical Anatomy.2020.

Jaffar, A. A. YouTube: An emerging tool in anatomy education. Anatomical Sciences education 2012;5(3), 158-164.

Karadağ, E. & YUCEL, C. Yeni tip Koronavirüs pandemisi döneminde üniversitelerde uzaktan eğitim: Lisans öğrencileri kapsamında bir değerlendirme çalışması. Yükseköğretim Dergisi2020; 10(2), 181-192.

Karataş, S. Temel Kavramlar ve Kuramsal Temeller. İnternet Temelli Eğitim. Nobel Yayın Dağıtım. (2008).

Kaya, Z. Uzaktan Eğitim.Pegem A. Yay. (2002)

Keskin M, Özer Kaya D. COVID-19 Sürecinde Öğrencilerin Web Tabanlı Uzaktan Eğitime Yönelik Geri Bildirimlerinin Değerlendirilmesi. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2020; 5(2): 59-67.

Key Messagesand Actionsfor COVID-19 Preventionand Control in Schools. https://www.unicef.org/romania/documents/key-messages-and-actions-covid-19-prevention-and-control-schools(son erişim tarihi:01.12.2020)

Kovid-19 Sonrası Küresel Ekonomik Sistemde Neler Değişebilir? https://www.aa.com.tr/tr/analiz/kovid-19-sonrasi-kuresel-ekonomik-sistemde-neler-degisebilir/1795460 (Son Erişim Tarihi: 29.05.2020).

Langfield, T.,Colthorpe, K., &Ainscough, L. Online instructional Anatomy videos: Student usage, self-efficacy, and performance in upper limb regional anatomy assessment. Anatomical Sciences education 2018;11(5), 461-470.

Lassoued,Z.,Alhendawi,M.,&Bashitialshaaer,R. An Exploratory Study of the Obstacles for Achieving Quality in Distance Learning During the COVID-19 Pandemic. Education Sciences 2020;10(9), 232

Lim M. Educating despite the Covid-19 outbreak: Lessons from Singapore. Times Higher Education, 20 March 2020. THE World Universities Insights Limited, London, UK

Mayo Clinic. Corona Virüs Hastalığı 2019 (Covid19)https://www.mayoclinic.org/ar/diseasesconditions/coronavirus/symptomscauses/syc-20479963 (son erişim tarihi:17 Mayıs 2020).

Nizam, F. Eğitim-Öğretimde Kitle İletişim Araçlarının Kullanım Olanakları ve Avantajları. KATÜ Akademik Bilişim2004;1-17,

Patil, N. G.,& Chan Ho Yan, Y. SARS and its effect on Medical education in Hong Kong. Medical Education2003;**37**(12), 1127– 1128.

Souza, A. D.,Kotian, S. R., Pandey, A. K., Rao, P., &Kalthur, S. G. Cadaver as a firstteacher: A module to learn the ethics and values of Cadaveric dissection. Journal of Taibah University Medical Sciences 2020;15(2),94-101.

Uşun, S. Uzaktan Eğitim. Nobel Akademik Yay. (2006)

Yılmaz, N. A. Yükseköğretim Kurumlarında Covıd-19 Pandemisi Sürecinde Uygulanan Uzaktan Eğitim Durumu Hakkında Öğrencilerin Tutumlarının Araştırılması: Fizyoterapi Ve Rehabilitasyon Bölümü Örneği. Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2020;3(1), 15-20.

Zırhlıoğlu, Ç. Türkiye Genelinde ve Bölgeler Arasında Bilgisayar Kullanımı ve Uzaktan Eğitim İle İlgili İstatistiksel Analiz.(Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi),İstanbul: Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü:2006

ANORMAL UTERİN KANAMADA ENDOMETRIAL ÖRNEKLEMENİN ÖNEMİ

Aziz Hakkı CİVRİZ
Kocaeli Üniversitesi

Büşra Yaprak BAYRAK
Kocaeli Üniversitesi

ÖZET:

Giriş: Anormal uterin kanama (AUK), adet döngülerinin sıklığında, adet döngülerinin uzunluğunda düzensizlikler veya normal dışı zamanda, normalden fazla hacimde/sürede anormal kanamaların olduğu durumdur.Endometrial küretaj yapılmasındaki en önemli amaç malignite ekartasyonudur. Biz çalışmamızda AUK nedeniyle kliniğe başvurup örnekleme yapılan hastaların histopatolojik verilerini retrospektif olarak değerlendirmeyi, benign/malign oranını saptamayı, verilen tanıları klinik bulgularla analiz edip ilişkilendirmeyi amaçladık. **Yöntem:**2019-2020 arasında Patoloji Kliniği'mize gönderilen küretaj materyallerinin histopatolojik raporları retrospektif olarak incelendi, klinik verilerle tekrar değerlendirildi.730 olgu çalışmaya dahil edildi. **Bulgular:** Ortalama yaşı 47,8'di.AUK şikayetiyle gelen pre/perimenapozal 417 olgunun 202'sinde, endometrial siklus evreleri gözlemlendi. 120'sinde endometrial polip ile uyumlu bulgular izledik.75'inde gönderilen materyal tanısal nitelik ve yeterlilikte değildi.14 olgu benign hiperplazi,2'si endometrial intraepitelyal neoplazi,4'ü ise malign tümör tanısı aldı. Postmenapozal kanama semptomuyla başvuran 267 olgunun 90'ında tanısal anlamda yetersizdi.83 olguda benign tanılar verilirken; 63'ü endometrial polip,4'ü ise benign hiperplazi tanısı aldı. 2 olgu endometrial intraepitelyal neoplazi,25 olgu malign tümör olarak raporlandı.10'u malign epitelyal tümör tanısı aldı. Daha önceki küretaj sonucu benign endometrial hiperplazi olan ve kontrol amaçlı tekrar endometrial örnekleme yapılan 8 olguda normal endometrial bulgular,3'ünde tanısal açıdan yetersiz materyal,1'inde endometrial polip,1'inde ise benign endometrial hiperplazi izlendi. Daha önce endometrial intraepitelyal lezyon tanısı bulunan, tedavi sonrası kontrol küretaj materyalleri tarafımıza gönderilen 2 olguda endometrial polip saptandı. Meme karsinomu nedeniyle tamoksifen kullanan 31 olgumuzun hiçbirinde malignite saptanmadı. **Tartışma:**Klinisyenlerin sık karşılaştıkları AUK semptomu için yeni bir sınıflama sistemi oluşturulmaya çalışılmıştır.AUK nedenleri için kullanılan isimlendirmelerin standardizasyonunu sağlamak amacıyla üreme çağındaki kadınlarda, kısaltma niteliğindeki PALM-COEIN sınıflaması kabul edilmiştir.Endometriyal materyallerin tümünün örneklenmesi, malignite tanısı verirken,tümör tiplendirmesi ve grade belirtirken önemlidir.Endometrial maligniteler, kadın genital sisteminin en sık rastlanan malign tü-

mörleridir.Genellikle postmenapozal dönemde görülmekle birlikte;mikrosatellit instabilitesi bulunanlarda daha erken görülebilmektedir.Literatürde postmenapozal malignite oranı %5,8 -%8,2'dir.Çalışmamızdaki malignite oranımız %10,1'di.**Sonuç:**AUK, jinekoloji kliniğinin önemli bir semptomudur.Endometrial küretaj yapılan materyallerde histopatolojik inceleme, özellikle malign ve premalign sebeplerin dışlanabilmesi altın standart yöntemdir.AUK ile gelen hastada altta yatan neden bulunmalı, hasta tedavi yönetimi buna göre belirlenmelidir.

Anahtar Kelime: Anormal uterin kanama; endometrial örnekleme; histopatoloji; malignite

Giriş:

Anormal uterin kanama (AUK) veya disfonksiyonel uterin kanama (DUK), adet döngülerinin sıklığında, adet döngülerinin uzunluğunda düzensizlikler veya normal dışı zamanda (periyot arası veya menapoz sonrası), normalden fazla hacimde, normalden daha fazla sürede anormal kanamaların olduğu bir durumdur.[1,2]

Reprodüktif dönemdeki kadınların %14-25'ini etkileyen ve çoğu genellikle kolayca tedavi edilebilen benign nedenlere bağlı olan AUK, kadın doğum kliniklerine başvuru sebeplerinin başında gelmektedir. Çeşitli etiyolojik faktörler bu duruma sebep olabilmektedir.[2] Çoğu zaman, bu düzensizlikler, hormonal dengeyi etkileyebilecek stres (fiziksel veya duygusal), ilaçlar, hızlı kilo verme veya alma, doğum kontrol hapları ve rahim içi cihazlar gibi nedenlerle ortaya çıkar. Ancak benzer semptomlara neden olabilecek leiyomiyom, endometrial polip, endometriozis, diabet, tiroid hormon dengesizlikleri, böbrek kaynaklı nedenler, ektopik gebelik, polikistik over sendromu, kan pıhtılaşması ile ilgili sorunlar veya primer jinekolojik maligniteler gibi başka durumlar da vardır. Jinekolojik malignite görülme sıklığı menopoz sonrası artmakla birlikte her yaşta ortaya çıkabilir ve vakaların %7'si 50 yaşın altındadır. Artan obezite ve diyabet prevalansı ile malignite oranları artmaktadır.[1-3]

Endometrial küretaj, AUK nedeniyle uygulanan tanısal, bazı durumlarda da tedavi edici bir işlemdir. Bu işlemin yapılmasındaki en önemli amaç malignite ekartasyonudur.[4,5]

Biz bu çalışmamızda AUK nedeniyle kadın doğum kliniğine başvurup endometrial örnekleme yapılan hastaların histopatolojik verilerini retrospektif olarak değerlendirmek, benign/malign oranını saptamak, verilen tanıları klinik bulgularla analiz edip ilişkilendirmektir.

Yöntem:

Kasım 2019-Kasım 2020 arasında Patoloji Kliniği'mize gönderilen küretaj materyallerinin histopatolojik raporları retrospektif olarak incelendi ve klinik verilerle tekrar değerlendirildi. 730 olgu çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, klinik bulgular ve patolojik tanı gibi veriler kaydedildi. Gestasyonel hastalık şüphesi nedeniyle yapılan dilate-küretaj materyalleri çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen 22-87 yaş arasındaki hastaların ortalama yaşı 47,8 idi.

AUK şikayetiyle gelen pre ve perimenapozal 417 olgunun 202'sinde, sekresyon, proliferasyon gibi endometrial siklus evreleri gözlemlendi. 120 olguda endometrial polip ile uyumlu bulgular izledik. 75'inde (%17.9) gönderilen materyal tanısal nitelik ve yeterlilikte değildi. 14 olgu benign hiperplazi, 2'si endometrial intraepitelyal neoplazi, 4'ü ise malign tümör tanısı aldı. Malign tanılı olguların 3'ü endometroid adenokarsinom, 1'i serviksin skuamoz hücreli karsinom infiltrasyonu idi.

Postmenapozal kanama semptomuyla başvuran 267 olgunun 90'ında (%33,7) tanısal anlamda yetersiz materyal ile karşılaştık. 83 (%31,0) olguda atrofi, ovulatuvar disfonksiyon, endometrial nedenler, iatrojenik etkiler gibi benign tanılar verilirken; 63'ü endometrial polip (%23,5), 4'ü ise benign hiperplazi tanısı aldı. Bununla birlikte 2 olgu endometrial intraepitelyal neoplazi, 25 olgu malign tümör olarak raporlandı. Bu 25 olgunun 11'inde endometrioid adenokarsinom, 2'sinde seröz karsinom, 1'inde karsinosarkom, 1'inde serviksin skuamoz hücreli karsinom infiltrasyonu izlendi. 10'u morfolojik ve immünohistokimyasal inceleme sonuçları kesin tanı koydurucu nitelikte olmadığından malign epitelyal tümör tanısı aldı.

Daha önceki küretaj sonucu benign endometrial hiperplazi olan ve kontrol amaçlı tekrar endometrial örnekleme yapılan 8 olguda normal endometrial bulgular, 3'ünde tanısal açıdan yetersiz materyal, 1'inde endometrial polip, 1'inde ise benign endometrial hiperplazi izlendi. Daha önce endometrial intraepitelyal lezyon tanısı bulunan, tedavi sonrası kontrol küretaj materyalleri tarafımıza gönderilen 2 olguda endometrial polip saptandı.

Meme karsinomu nedeniyle tamoksifen kullanan 31 olgumuzun hiçbirinde premalign lezyon veya malignite saptanmadı. 14'ünde tanısal nitelik ve yeterlilikte materyal elde edilemezken; 7'sinde normal endometrial bulgular, 10'unda ise endometrial polip izlendi.

Bölümümüze gönderilen endometrial küretaj materyallerinin, genellikle tümü takibe alınmış olup ortalama kaset sayısı 1,4'tür. Gelen probe küretajların 594'ü tek kasette örnek-

lenmiştir. Örneklenen en büyük hacimdeki materyal 10 kasette takibe alınmış olup "karsinosarkom" olarak raporlanmıştır. Biyopsi sonucu malign olarak raporlanan 29 olguda ise ortalama kaset sayısı 2,5'tir.

Tartışma:

Klinisyenlerin sık karşılaştıkları AUK semptomu için yeni bir sınıflama sistemi oluşturulmaya çalışılmıştır. Amaç, AUK nedenini araştırmak, hekimler/araştırmacılar arasında bilgi alışverişinin kolay olabilmesini sağlamak ve böylece daha geniş kitleler üzerinde araştırma yapabilme kolaylığının elde edilmesini ve bu hastalar üzerindeki tedavi yönetimi konusunda ortak bir fikir birliği sağlamaktır.[1]

2011 yılında, AUK nedenleri için kullanılan isimlendirmelerin standardizasyonunu sağlamak amacıyla, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) ve Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği'nin (ACOG) desteği ile, "Mens Bozuklukları Grubu (FMDG)" tarafından gebe olmayan üreme çağındaki kadınlarda AUK için rahmin yapısal ve yapısal olmayan lezyonlarını içeren ve 9 ana kategoriden oluşan, kısaltma niteliğindeki PALM-COEIN sınıflaması (Polip, Adenomyozis, Leiomyom, Malignite/Hiperplazi, Koagulopati, Ovulatuvar disfonksiyon, Endometrial nedenler, İatrojenik, Sınıflandırılamayan) kabul edilmiştir.[1]

Endometriyal örnekleme yapılan olguların materyallerinin tümünün örneklenmesinin, malignite tanısı verirken, tümör tiplendirmesi ve grade belirtirken önem arz etmektedir. Tanı ve bazen tedavi amacıyla yapılan endometrial küretaj materyalleri, patoloji laboratuvarına gönderildiğinde önce %10 tamponlu formaldehit ile fiksasyon işlemi uygulanır. Daha sonra örnekleme işlemine geçilerek boyut, renk, kıvam ve dikkat çekici başka özellikleri varsa belirtilerek kasetlenir. Rutinde kullanılan kasetler 3x2x0,5 cm boyutlarında olup örnekleme yapılırken etkili bir takip ve parafinizasyon olması için kenarlarda 0,3 cm boşluk bırakılarak kasetlenir. Bu materyallerin genellikle tümü takibe alınır ve patoloji raporlarının makroskopi kısmında bu belirtilir. Kullanılan kasetler, maksimum 3x2x0.5 cm boyutunda materyalleri alabilmektedir. Bizim laboratuvarımıza gelen 730 olguda ortalama kaset sayısı 1,4'tür. Malign olarak raporlanan 29 olguda ise ortalama kaset sayısı 2,5'tir.

AUK nedenleri arasındaki endometrial maligniteler, kadın genital sisteminin en sık rastlanan malign tümörleridir.[2,4,5] Genellikle postmenapozal dönemde görülmekle birlikte mikrosatellit instabilitesi bulunan olgularda daha erken yaşlarda endometroid tip adenokarsinom tipinde de görülebilmektedir.[3,4] Mohanlal ve arkadaşlarının çalışmasında postmenapozal malignite oranı %8,2 olarak belirlenmiştir.[5] İnal ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına göre ise malignite oranı %5,8 olarak belirlenmiştir.[6] Bölümüzde incelenen 730 küretaj materyalinin 29'u malign tümör olarak raporlanmıştır. Bunların 27'si primer endometrium kaynaklıdır. Postmenapozal olgularda malignite oranımızı %10,1 olarak saptadık. Bu aradaki farkın oluşmasında kliniklerin

hasta seçimi olabilir. Ayrıca bizim çalışmayı yaptığımız bir yıllık zaman diliminin büyük çoğunluğu COVID-19 süreci ile çakışmaktadır. Bunun da hem klinisyenin hasta seçimini hem de hastaların başvurma sıklığını etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Postmenapozal dönemdeki hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada AUK nedeniyle endometrial küretaj yapılan hastaların %56,6'sı benign (sekretuar, proliferatif, atrofik vb) endometrium tanısı almış ve yetersiz materyal oranı %2 olarak sonuçlanmıştır.[5-7] Bizim çalışmamızda ise postmenapozal kadınlardaki benign endometrial tanısındaki oran %31; yetersiz materyal oranı ise %33,7 idi. Bu farkın ortaya çıkmasında yetersiz materyal oranının büyük etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Van Hanegem ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları bir meta-analizde körlemesine (histeroskopi dışı) yapılan bir işlem olan küretaj işleminde yetersiz materyal oranı %7 ile %76 arasında değişmektedir.[8] Aynı çalışmada histeroskopik biyopsilerde yetersizlik oranı %0 ile %54 olarak değişmektedir. Histeroskopik biyopsi içeren çalışmalarda %54 başarısızlık bulunduran Spicer ve arkadaşlarının çalışmaları dışında bu oran %0 ile %15 arasındadır.[8-10] Bu çalışmalar neticesinde histeroskopik biyopsi işlemi daha etkili bir biyopsi yöntemi olarak görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise premenapozal ve perimenapozal olgularda tanısal açıdan yetersiz materyal gelme oranı %17; postmenapozal olgularda ise %33 olarak değerlendirdik. Premenapozal, postmenapozal ve diğer nedenlerle alınan biyopsilerde yetersizlik oranımız %24 idi. Bölümümüze rutin olarak gönderilen materyallerin büyük çoğunluğu histeroskopik olarak alınmamıştır. Bu da yetersiz materyal oranımıza doğrudan yansımıştır.

Sonuç:

AUK, jinekoloji kliniğinin önemli bir semptomudur. AUK nedeniyle endometrial küretaj yapılan materyallerde histopatolojik inceleme, özellikle malign ve premalign sebeplerin dışlanabilmesi altın standart yöntemdir. AUK ile gelen hastada altta yatan neden bulunmalı ve hasta tedavi yönetimi buna göre belirlenmelidir.

Kaynaklar

Doulgeraki T, Vagios S, Kavoura E, Yiannou P, Messini I, Nonni A, Papadimitriou C, Vlachos A, Pavlakis K. Mismatch repair status in high-grade endometrial carcinomas of endometrioid and non-endometrioid type. J BUON. 2019 Sep-Oct;24(5):2020-2027. PMID: 31786870.

Inal, Z. O.; Inal, H. A.; Kucukosmanoglu, I.; Kucukkendirci, H. Assessment of Endometrial Sampling and Histopathological Results: Analysis of 4,247 Cases. Eurasian J. Med. 2017, 49 (1), 44–47. https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2017.16269.

Mohanlal, R. D. Endometrial Sampling at an Academic Hospital in South Africa: Histological Findings, Lessons Learnt and Interesting Surprises. Afr. J. Lab. Med. 2020, 9 (1). https://doi.org/10.4102/ajlm.v9i1.1038.

Munro, M. G.; Critchley, H. O. D.; Broder, M. S.; Fraser, I. S. FIGO Classification System (PALM-COEIN) for Causes of Abnormal Uterine Bleeding in Nongravid Women of Reproductive Age. Int. J. Gynecol. Obstet. 2011, 113 (1), 3–13. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011.

Narice, B. F.; Delaney, B.; Dickson, J. M. Endometrial Sampling in Low-Risk Patients with Abnormal Uterine Bleeding: A Systematic Review and Meta-Synthesis. BMC Fam. Pract. 2018, 19. https://doi.org/10.1186/s12875-018-0817-3.

Siegel, R.; Ma, J.; Zou, Z.; Jemal, A. Cancer Statistics, 2014. CA. Cancer J. Clin. 2014, 64 (1), 9–29. https://doi.org/10.3322/caac.21208.

Spicer, J. M.; Siebert, I.; Kruger, T. F. Postmenopausal Bleeding: A Diagnostic Approach for Both Private and Public Sectors. Gynecol. Obstet. Invest. 2006, 61 (3), 174–178. https://doi.org/10.1159/000091413.

van Hanegem N, Breijer MC, Slockers SA, Zafarmand MH, Geomini P, Catshoek R, Pijnenborg J, van der Voet LF, Dijkhuizen F, van Hoecke G, Reesink-Peters N, Veersema S, van Hooff M, van Kesteren P, Huirne JA, Opmeer BC, Bongers MY, Mol B, Timmermans A. Diagnostic workup for postmenopausal bleeding: a randomised controlled trial. BJOG. 2017 Jan;124(2):231-240. doi: 10.1111/1471-0528.14126. Epub 2016 May 26. PMID: 27225535.

van Hanegem, N.; Prins, M. M. C.; Bongers, M. Y.; Opmeer, B. C.; Sahota, D. S.; Mol, B. W. J.; Timmermans, A. The Accuracy of Endometrial Sampling in Women with Postmenopausal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016, 197, 147–155. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.12.008.

Visser, N. C. M.; Reijnen, C.; Massuger, L. F. A. G.; Nagtegaal, I. D.; Bulten, J.; Pijnenborg, J. M. A. Accuracy of Endometrial Sampling in Endometrial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet. Gynecol. 2017, 130 (4), 803. ttps://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002261.

MİDE KANSERİ HASTALARINDA YAŞA GÖRE KLİNİKOPATOLOJİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Aziz Serkan SENGER

Giriş

Mide kanseri, dünya çapında en yaygın ve ölümcül kanserlerden biri olmaya devam etmektedir. GLOBOCAN 2018 verilerine göre mide kanseri görülme sıklığı olarak 5. ve mortalitede ise 3. sıradadır(1).

Mide kanseri görülme sıklığı yaşla birlikte artmakla birlikte en yüksek insidansa 60-70 yaşında ulaşmaktadır(2). Ve gelişmesi açısından cinsiyet, ırk, sosyoekonomik durum ve beslenme alışkanlığı gibi çeşitli risk faktörleri olduğu bilinmektedir(3). Yapılan çalışmalarda bazı kanserlerde de yaşın bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür(4,5).

Yaş ve mide kanseri arasındaki ilişkinin netleştirilmesi, yaşın kanser prognozu üzerindeki etkisini ortaya çıkarabilir ve tedavi etkinliğini artırabilir(6).

Bu çalışmanın amacı tek bir merkezde mide kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastaların yaşa göre klinikopatolojik ve demografik özelliklerinin analiz edilmesidir.

Materyal Metod

Hastalar

Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniğinde Ocak 2007 ve Eylül 2019 yılları arasında mide kanseri nedeniyle ameliyat edilen 286 hasta retrospektif olarak incelendi. Mide adenokarsinomu tanısı olanlar, gastrektomi ve D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar çalışmaya dahil edilirken; acil olarak ameliyata alınanlar, palyatif cerrahi ameliyatı olan hastalar, peritoneal tutulumu ve uzak metastazı olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Hastalar 65 yaş altı ve 65 yaş üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. Demografik verileri, klinikopatolojik özellikleri, hastanede kalış süreleri ve komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri için Windows için SPSS (İstatistiksel Ürün ve Hizmet Çözümleri) yazılım sürümü 20 (SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) kullanılmıştır. Verilerin dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak gerçekleştirildi. Nitel veriler frekans ve yüzde olarak sunuldu. Yaş bakımından iki gruba ayrılan hastaların klinikopatolojik özellikleri Mann-Whitney-U testi Ki-kare veya fisher exact testi kullanılarak analiz edildi. Survi analizi kaplan-meier testi ile değerlendirilerek istatistiksel fark olup olmadığı long-rank test ile değerlendirildi. P değerinin 0.05'ten düşük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Mide kanseri nedeniyle ameliyat ettiğimiz hastaların % 57.7'si (165'i) 65 yaş ve üzerinde idi. 65 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayrılan hastaların klinikopatolojik özellikleri açısından cinsiyet, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, ameliyat tipi, bormann sınıflaması, T evresi, N evresi, vasküler invazyon, perinöral invazyon, toplam çıkarılan lenf nodu bakımından iki grup arasında bir fark yoktu(Tablo 1).

Postoperatif komplikasyon gelişimi ve hastanede kalış süresi bakımından da iki grup arasında istatistiksel farklılıklar mevcuttu (sırasıyla p=0.002,p=0.004). yaşlı grubunda komplikasyon gelişme oranı %35 olup, hastanede kalış süresi daha uzun olarak bulundu (sırasıyla 9-10 gün).

İki grup arasında yapılan sürvi karşılaştırmasında da istatististiksel bir farklılık mevcuttu (p=0.005). 65 yaş ve üzerinde olan hastaların ortalama yaşam süresi 51±4,6 ay iken, 65 yaş altı hastaların ise ortalaması 73±6 ay olarak bulundu. Genel sürvi tüm gruplarda 61±3,9 ay idi (Tablo 2, Figure 1).

Tartışma

Mide kanserinde prognozu belirleyen temel faktörler, tümörün histopatolojik özellikleri ve tanı anındaki TNM evresidir ve bunlar prognozu doğrudan etkilemektedir. Çalışmamızın amacı mide kanseri tanısı alan hastaların yaşa göre klinikopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi ve prognoza etkisinin belirlenmesidir.

Dünya nüfusu yaşlandıkça, mide kanseri yaşlı hastalarda daha yaygın bir kanser haline gelmiştir(7). Aynı zamanda alarm semptomlarının da geç dönemde görülmesi nedeniyle tanı genellikle lokal ileri yada metastatik evrede konulmaktadır. Çalışmamızda da istatistiksel anlam olmamakla birlikte 65 yaş ve üzeri hasta sayısı fazla idi.

Bununla birlikte iki grup arasında cinsiyet, tümör lokalizasyonu, ameliyat tipi, borrman sınıflaması, T ve N evresi, tümör çapı, perinöral ve lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak bir farklılık görülmedi.

Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak diffüz tip mide kanserinin genç hasta grubunda daha fazla olduğu görüldü (p =0.06)(8,9).

Literatür incelendiğinde bazı yazarlar yaşın mortalite ve morbiditeyi etkileyen bağımsız bir faktör olduğunu bildirmelerine rağmen(10,11); bazıları ise yaşlı hastalar için gastrektomiyi uygulanabilir ve güvenli olarak tanımlamıştır(12,13). Çalışmamızda ise komplikasyon gelişmesi (p=0.002) ve hastanede kalış süresi (p=0.004) 65 yaş ve üzeri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla idi. Bununla beraber genç hastalarda genel sağkalım oranı daha iyi idi. (p=0.005)

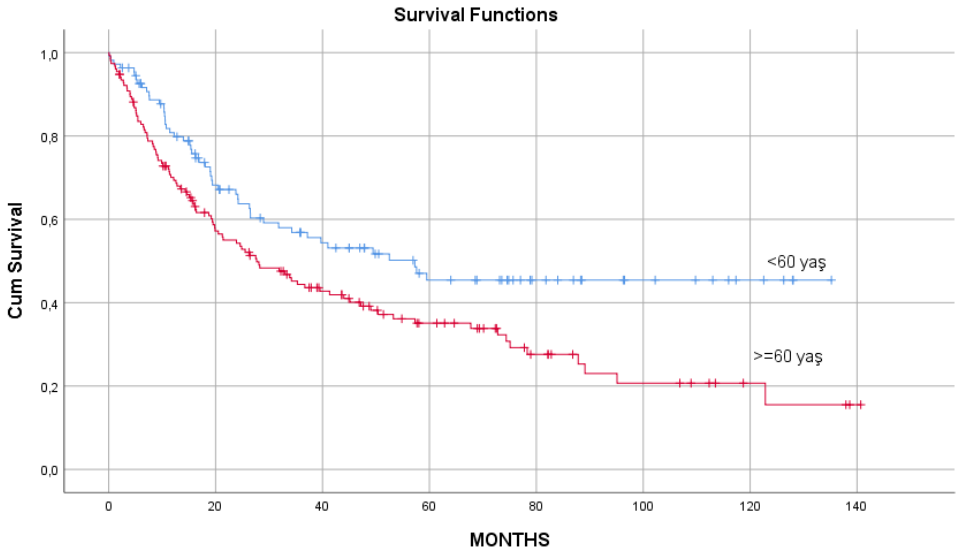
Sonuç olarak, ileri yaşta tanı konan mide kanseri hasta grubunda eşlik eden hastalıklar ve yaşa bağlı fizyolojik sorunların cerrahi tedavi sonrasında prognoza etki edeceğini düşünmekteyiz.

Tablo 1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri

		<65 yaş		≥65 yaş		P değeri
Değişkenler		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	82	67,8%	113	68,5%	0.898
	Kadın	39	32,2%	52	31,5%	
Tümör Lokalizasyonu	Üst 1/3	24	19,8%	43	26,1%	0.223
	Orta 1/3	37	30,6%	37	22,4%	
	Aşağı 1/3	60	49,6%	85	51,5%	
Ameliyat tipi	Subtotal Gastrektomi	60	49,6%	85	51,5%	0.747
	Total Gastrektomi	61	50,4%	80	48,5%	
Borrmann Sınıflaması	Polipoid	14	12,4%	18	11,5%	0.463
	Ülserovejetan	25	22,1%	45	28,8%	
	Ülseroinfiltran	74	65,5%	93	59,6%	

Lauren Sınıflaması	İntestinal tip	28	23,3%	64	38,8%	0.06
	Diffüz tip	92	76,7%	101	61,2%	
T Evre	T1	15	12,4%	19	11,5%	0.950
	T2	14	11,6%	16	9,7%	
	T3	50	41,3%	70	42,4%	
	T4	42	34,7%	60	36,4%	
N Evre	N0	48	39,7%	55	33,3%	0.805
	N1	21	17,4%	31	18,8%	
	N2	16	13,2%	27	16,4%	
	N3a	21	17,4%	33	20,0%	
	N3b	15	12,4%	19	11,5%	
Vasküler İnvazyon	Negatif	51	42,5%	61	37,0%	0.345
	Pozitif	69	57,5%	104	63,0%	
Perinöral İnvazyon	Negatif	40	33,3%	59	36,0%	0.644
	Pozitif	80	66,7%	105	64,0%	
Komplikasyon	Yok	99	81,8%	108	65,5%	**0.002***
	Var	22	18,2%	57	34,5%	
		Median	Min-Max	Median	Min-Max	
Tümör Çapı (cm)		4,0	1-14	5,0	0,5-18	0.057
Toplam Lenf Nodu Sayısı		25	8-73	23	6-74	0.353
Hastanede Kalış Süresi (Gün)		9	6-35	10	6-158	**0.004***

Figure 1: Yaş durumuna göre hastaların sağkalım karşılaştırması



Tablo 2. Yaş durumuna göre hastaların Kaplan Meier testi ile karşılaştırması

	Estimate	Std. Error	95% CI	p
<65 yaş	73,613	6,087	61,682-85,543	0.005*
≥65 yaş	51,662	4,688	42,474-60,849	
Sağkalım	61,562	3,938	53,843-69,281	

Kaynaklar

Baré M, Cabrol J, Real J, Navarro G, Campo R, Pericay C, et al. In-hospital mortality after stomach cancer surgery in Spain and relationship with hospital volume of interventions. BMC Public Health. 2009;9.

Braga-Neto MB, Carneiro JG, de Castro Barbosa AM, Silva IS, Maia DC, Maciel FS, et al. Clinical characteristics of distal gastric cancer in young adults from Northeastern Brazil. BMC Cancer. 2018;18(1):1–7.

Jeong O, Park YK, Ryu SY, Kim YJ. Effect of age on surgical outcomes of extended gastrectomy with D2 lymph node dissection in gastric carcinoma: Prospective cohort study. Ann Surg Oncol. 2010;17(6):1589–96.

Jie, Chen J, Xu Y, Long Z, Zhou Y, Zhu H, et al. Impact of age on the prognosis of operable gastric cancer patients an analysis based on SEER database. Med (United States). 2016;95(24):1–4.

Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014;23(5):700–13.

Li Q, Cai G, Li D, Wang Y, Zhuo C, Cai S. Better long-term survival in young patients with non-metastatic colorectal cancer after surgery, an analysis of 69,835 patients in SEER database. PLoS One. 2014;9(4):1–7.

Li X, Wang W, Ruan C, Wang Y, Wang H, Liang X, et al. Age-specific impact on the survival of gastric cancer patients with distant metastasis: An analysis of SEER database. Oncotarget. 2017;8(57):97090–100.

Park DJ, Lee HJ, Kim HH, Yang HK, Lee KU, Choe KJ. Predictors of operative morbidity and mortality in gastric cancer surgery. Br J Surg. 2005;92(9):1099–102.

Park HJ, Ahn JY, Jung HY, Lim H, Lee JH, Choi KS, et al. Clinical characteristics and outcomes for gastric cancer patients aged 18–30 years. Gastric Cancer. 2014;17(4):649–60.

Pisanu A, Montisci A, Piu S, Uccheddu A. Curative surgery for gastric cancer in the elderly: Treatment decisions, surgical morbidity, mortality, prognosis and quality of life. Tumori. 2007;93(5):478–84.

Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: Global trends, risk factors and prevention. Prz Gastroenterol. 2019;14(1):26–38.

Song P, Wu L, Jiang B, Liu Z, Cao K, Guan W. Age-specific effects on the prognosis after surgery for gastric cancer: A SEER population-based analysis. Oncotarget. 2016;7(30):48614–24.

Xu G, Feng F, Liu S, Wang F, Zheng G, Wang Q, et al. Clinicopathological features and prognosis in elderly gastric cancer patients: A retrospective cohort study. Onco Targets Ther. 2018;11:1353–62

KORDOMA OLGULARINDA HİSTOLOJİK VARYANT, REKÜRRENS VE SAĞ KALIMIN BRAKÜRİ EKSPRESYONU İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzman Dr. Büşra ERŞAN ERDEM
Ordu Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Umay KIRAZ
Ordu Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzman Dr. Seda DUMAN ÖZTÜRK
Ordu Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Çiğdem VURAL
Ordu Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Demir Kürşat YILDIZ
Ordu Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET: Braküri, notokord kökenli dokularda ve bu artıklardan köken alan tümör olan kordomalarda ekspresyonu izlenen bir transkripsiyon faktörüdür. Kordomalarda Braküri ekspresyonun prognoz ile ilişkisi tartışmalıdır. Çalışmamızda 19 klasik kordoma ile 6 kondroid kordoma vakasında Braküri ekspresyonu immünhistokimyasal olarak değerlendirildi. Olguların klinikopatolojik parametreleri (yaş, cinsiyet, hastaların başvuru şikayeti, tümörün yerleşim yeri, histopatolojik alt tipleri, rekkürrens, metastaz ve sağ kalım) incelendi. Braküri nükleer ekspresyonu 4 grupta kategorize edildi: 0, nükleer boyanma yok; 1, tümör hücrelerinin ≤%30'unda; 2, tümör hücrelerinin %31-60'ında; 3, tümör hücrelerinin %61-100'ünde boyanma. 1+ ekspresyonu Grup 1(zayıf ekspresyon); 2 ve 3+ ekspresyonu ise Grup 2(kuvvetli ekspresyon) olarak sınıflandırdık. Çalışmamızda; 18 vakada(%72) kuvvetli ekspresyon (13 vakada 3+, 5 vakada 2+); 7 vakada(%28) zayıf ekspresyon(7 vakada 1+) izlenmiştir. Grup 1 olgularının 4'ünde klasik, 3'ünde kondroid; Grup 2 olgularının 15'inde klasik, 3 tanesinde kondroid morfoloji izlenmiştir. Grup 1 olgularının 4'ünde; Grup 2 olgularının 6'sında rekürrens izlenmiştir. Grup 1 olgularının hiçbirinde metastaz saptanmamıştır. Grup 2 olgularının 1'inde metastaz izlenmiş olup 17 vakada metastaz yoktur. Ortalama 4 yıl(1-15 yıl) takip sonucunda, Grup 1 olgularının 2'si sağ, 5 vaka ex olmuştur. Grup 2 olgularınınsa 9'u sağ, 9'u ex olmuştur. Braküri ekspresyonu ile rekürrens(p=0,261), metastaz(p=0,72), survi(p=0,3) ve morfoloji(p=0,194) arasında istatiksel anlamlı fark izlenmemiştir.

Anahtar kelimeler: kordoma, Braküri, klasik, kondroid, sağkalım

Evaluation of the Relationship of Bracyury Expression with Histological Variant, Recurrence and Survival in Chordoma Cases

ABSTRACT: Brachyury is a transcription factor that is expressed in tissues of notochord origin and chordomas. The relation of Brachyury expression with prognosis in chordomas is controversial. In the present study, Brachyury expression was evaluated immunohistochemically in 19 classical chordomas and 6 chondroid chordoma cases. The clinicopathological parameters of the cases (age, gender, semptoms of patients, location of the tumor, histopathological subtypes, recurrence, metastasis and survival) were examined. Brachyury staining patterns were categorized into the following four groups, as previously described (13): 0, no nuclear staining; 1+, ≤30% staining of tumor cells; 2+, 31-60% staining of tumor cells; 3+, 61-100% staining of tumor cells. Brachyury was combined into two groups for analysis:1+ expression was classified as Group 1 (weak expression); 2 and 3+ expression as Group 2 (strong expression). In the present study; strong expression in 18 cases (72%) (3+ in 13 cases, 2+ in 5 cases); weak expression was observed in 7 cases (28%). 4 of Group 1 cases were in classical and 3 in chondroid; 15 of Group 2 cases were classical and 3 had chondroid morphology. Recurrence was observed in 4 cases of group 1 and 6 cases of Group 2. No metastasis was detected in any of the patients in Group 1. Metastasis was observed in 1 case of Group 2 and there was no metastasis in 17 cases. After a mean follow-up of 4 years (1-15 years), 2 cases of the Group 1 are alive and 5 cases died. In Group 2, 9 were alive and 9 were dead. There was no statistically significant difference between brachyury expression and recurrence (p=0.261), metastasis (p=0.72), survival (p=0.3) and morphology (p=0.194).

Key words: chordoma, Brachyury, classic, chondroid, survi

1.GİRİŞ:

Kordoma, aksiyel iskelet sistemindeki embriyolojik notokord artıklarından köken alan, nadir görülen, düşük dereceli malign kemik tümörüdür. Yavaş büyüme paternine sahip olmalarına rağmen, tümörün yerleşim yeri nedeniyle cerrahi rezeksiyonun zor olması ve tam olarak tümör kitlesinin çıkarılamaması nedeniyle lokal rekürrensleri sık olarak görülmektedir.[1] Kordomaların en sık görüldüğü lokalizasyonlar; kafatabanı, sakrum ve vertebra korpusudur. 3 histopatolojik varyantı mevcuttur: klasik, kondroid, dediferansiye. Klasik ve kondroid tip kordomalar, dediferansiye kordomalara göre daha sık görülürler ve daha iyi prognozludurlar.[2] Literatürde, kordomaların prognozuyla ilgili araştırmalar, T geninin 6q27 lokusunda yerleşmiş bir protein olan Braküri üzerine yoğunlaşmıştır.[3] Braküri ekspresyonu kordomalarda %75-100 oranında görülmektedir.[2] Yerleşim yeri ve histomorfolojik özellikleri nedeniyle kordomalarla ayırıcı tanıya giren çoğu tümörde ise (özellikle kondrosarkomlara ve

metastatik tümörler), Braküri ekspresyonu izlenmemiştir.[4] Bu nedenle, Braküri ekspresyonunun kordomalarda tanısal önemliliği aşikar olup, prognostik değeri ile iligili çeşitli araştırmalar mevcuttur. Literatürdeki çalışmaların bulguları sakral, spinal ve kafatabanı yerleşimli kordomalarda Braküri ekspresyonun prognostik bir belirteç olmadığına dairdir.[2,5,6] Biz de çalışmamızda 19 klasik kordoma ile 6 kondroid kordoma vakasında Braküri ekspresyonunun morfolojik alt tip, rekürrens, metastaz ve sağ kalım ile ilişkisini inceledik.

2.GEREÇ-YÖNTEM:

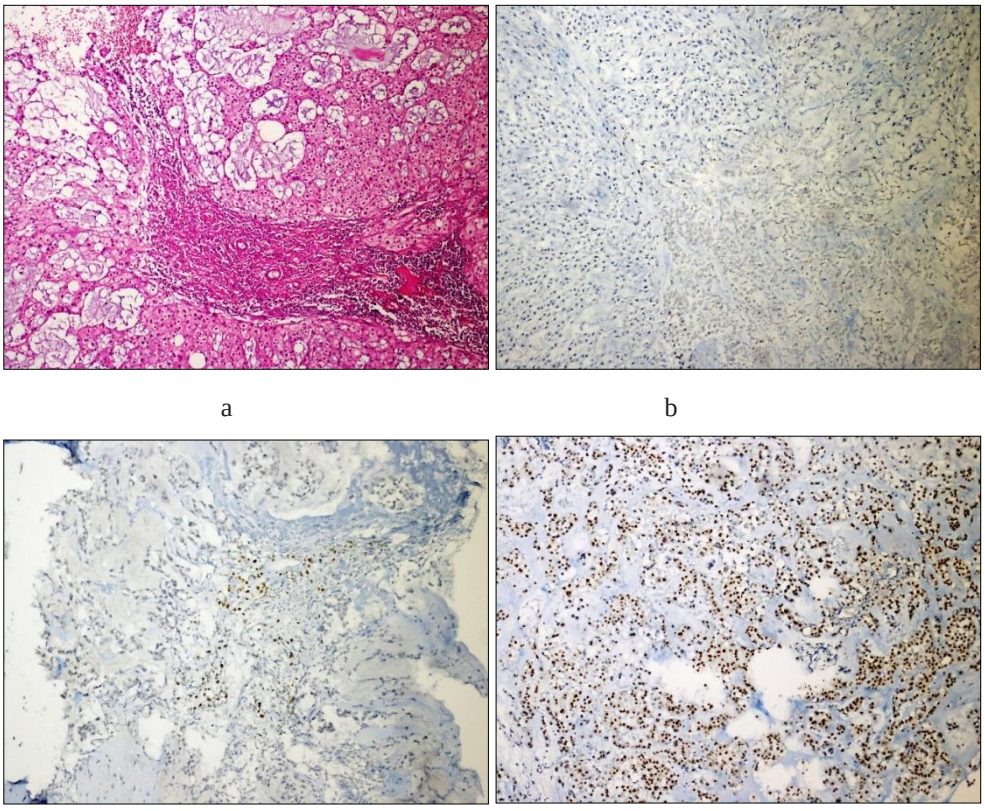
2.1.Vaka Grubunun Tanımlanması

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü'nde 2003 Ocak ile 2018 Şubat ayları arasında Kordoma tanısı almış 27 vaka tespit edildi. Örnekler, histopatolojik olarak tekrar incelendi. Kondrosarkom/kordoma ayırıcı tanısı kesin olarak yapılamamış 1 olgu ile dediferansiye kordoma tanısı alan 1 olgunun sonradan leiomiyosarkom metastazı ile uyumlu olarak değerlendirilmesi nedeniyle, bu 2 olgu çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya toplam 25 kordoma vakası alındı. Bu vakalara ait demografik özellikler (yaş,cinsiyet), hastanın başvuru şikayeti, tümörün yerleşim yeri, tümörün histopatolojik alt tipi, Braküri ekspresyonu, cerrahi rezeksiyon tipi (total, subtotal), adjuvan tedavisi, rekürrensi, metastazı ve hastanın sağ kalım durumu ile ilgili bilgiler toplandı.

Parafinize dokudan 3 µm kalınlığında kesitler alındı. Primer Braküri antikoru (SC-20 109; Santa Cruz, CA, USA) ile immünhistokimyasal çalışma için boyama yapıldı. Braküri nükleer ekspresyonunu 4 grupta değerlendirildi: 0-boyanma yok; 1-tümör hücrelerinin ≤%30'unda; 2-tümör hücrelerinin %31-60'ında; 3-tümör hücrelerinin %61-100'ünde boyanma. Bu skorlamadan sonra 1+ ekspresyonu Grup 1 (zayıf ekspresyon); 2 ve 3+ ekspresyonu ise Grup 2 (kuvvetli ekspresyon) olarak sınıflandırıldı (Tablo 1)(Şekil 1).

Tablo 1. Braküri Ekspresyonun Kategori Şeması

Tümör hücrelerinde boyanma yok	Tümör hücrelerinde ≤%30'unda boyanma	Tümör hücrelerinde %31-60'ında boyanma	Tümör hücrelerinde %61-100'ünde boyanma: Skor 3
Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Negatif	Grup 1:Zayıf ekspresyon	Grup 2:Kuvvetli ekspresyon	Grup 2:Kuvvetli ekspresyon



a b

c d

Şekil 1: a)Ekstrasellüler matriks içinde yerleşmiş eozinofilik-şeffaf vakuolize sitoplazmalı-fizaliforus-epiteloid hücrelerden oluşan kordoma klasik alt tipe ait mikroskopik fotoğraf (Hematoksilen& Eozinx200), b)Braküri 1+ ekspresyon (İmmünhistokimya x200), c)Braküri 2+ ekspresyon (İmmünhistokimya x100), c) Braküri 3+ ekspresyon (İmmünhistokimya x200)

2.2.İstatistiksel Analiz:

Çalışmamızda istatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics for Windows version 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA kullanıldı. Sağ kalım analizinde ise Kaplan-Meier methodu ile değerlendirme yapıldı. İstatistiksel anlamlılık olarak $P < 0.05$ değeri kabul edildi.

3.BULGULAR:

3.1.Demografik özellikler

Çalışmaya dahil edilen toplam 25 vakanın 14'ü (%56) erkek, 11'i (%44) kadın idi. Yaş aralığı 16-74 arasında olup, ortalama yaş 48 idi(Tablo 2).

3.2.Tümörün yerleşim yeri ve başvuru semptomları

Vakaların 12'si (%48) kafatabanı, 7'si (%28) sella, 2'si (%8) sakrokoksiks, 2'si (%8) servikal vertebra, 1'i (%4) nazofarenks, 1'i (%4) abdominoperineal yerleşimliydi.

Kafatabanı yerleşimli kordomalarda en sık görülen semptom baş ağrısı olup 12 vakanın 6'sında izlenmiştir. Diğer 3 hastada görme kaybı, 1 hastada diplopi, 1 hatada vertigo ve 1 hastada ise boyun ağrısı şikayeti olmuştur.

Sella yerleşimli olanlarda ise 4 hastada baş ağrısı, 3 hastada bulanık görme şikayeti izlendi.

Servikal vertebra yerleşimli 2 vakanın birisinde boyun ağrısı, diğerinde vücutta uyuşma şikayeti vardı.

Nazofarengeal kordomalı 1 olguda baş ağrısı, abdominoperineal yerleşimli vakada ise bel ağrısı şikayeti olmuştu.

Çalışmamızdaki 2 sakrokoksigeal kordoma tanılı hastada da sırt ağrısı izlemişti(Tablo 2).

3.3.Histopatolojik alt tip ve Braküri ekspresyonu

Kordomalar histolojik olarak klasik, kondroid ve dediferansiye olmak üzere 3 ana alt tipte sınıflandırılmakta olup çalışmamızdaki 25 vakanın 19 tanesi klasik kordoma iken 6 tanesi kondroid kordoma morfolojisine sahipti(Tablo 2).

Braküri ekspresyonu değerlendirildiğinde, vakaların tamamında ekspresyon izlendi. 25 vakanın 18'inde (%72) kuvvetli ekspresyon (Grup 2) görüldü. 18 vakanın 13'ünde 3+, 5 vakada ise 2+ ekspresyon tespit edildi. Kalan 7 vakada (%28) ise 1+ yani zayıf ekspresyon (Grup 1) izlendi(Tablo 2).

Braküri ekspresyon grubuna göre sınıflandırılırsa, Grup 1 olgularının 4'ünde klasik morfoloji izlenmişken 3 tanesi kondroid morfolojiye sahiptir. Grup 2 olgularının 15'inde klasik, 3 tanesinde kondroid morfoloji izlenmiştir. İstatistiksel olan bakıldığında, Braküri ekspresyonu ve histolojik 2 alt tip (klasik/kondroid) arasında anlamlı fark izlenmemiştir($p=0,194$).

3.4.Cerrahi rezeksiyon ve adjuvan tedavi

Toplam 7 Grup 1 olgusunun 2'sinde total, 5'inde subtotal rezeksiyon; 18 Grup 2 olgusunun ise 5'inde total, 13'inde subtotal cerrahi rezeksiyon yapılmış olduğu tespit edildi. Yapılan incelemelerr sonucunda; 12 vaka adjuvan tedavi (kemoterapi ve/veya radyoterapi) almış olduğu 13 vakanın ise adjuvan tedavi görmediği tespit edildi(Tablo 2).

3.5.Rekürrens, metastaz ve sağkalım durumu

Olgular ortalama 4 yıl (1-15 yıl) takip edilmiş olup, Grup 1:Zayıf Braküri ekspresyonu tespit edilen olgularının 4'ünde rekürrens izlenmişken, 3 vakada rekürrens izlenmedi(Tablo 2). Grup 2: Kuvvetli Braküri ekspresyonu izlenen olguların ise 7'sinde rekürrens mevcut olup 11 vakada rekürrens görülmedi. Braküri ekspresyonu ve rekürrens arasında anlamlı fark izlenmedi(p=0,261).

Grup 1 olgularının hiçbirinde metastaz saptanmamıştır. Grup 2 olgularının 1'inde metastaz izlenmiş olup 17 vakada metastaz yoktu(Tablo 2). Braküri ekspresyonu ve metastaz arasında anlamlı fark izlenmedi(p=0,72).

Grup 1 olgularından 5 tanesi takip sürecinde ex olmuş olup 7'si sağdır. Grup 2 olgularından ise 9'u ex, 18'i sağdır(Tablo 2). Braküri ekspresyonu ve sağkalım arasında istatistiksel anlamlılık görülmedi(p=0,3).

Tablo 2. Kordoma Vakalarının Demografik Özellikleri, Klinik ve Patolojik Bulguları

Vaka sayısı	Yaş, y/cinsiyet	Semptom	Yerleşim yeri	Histopatoljik alt tip	Braküri ekspresyonu	Rezeksiyon tipi	Adjuvan tedavi	Rekürrens	Metastaz
1	53/K	boyun ağrısı	SV	Klasik	3+	total	yok	var	yok
2	16/E	boyun ağrısı	KT	Kondroid	3+	subtotal	yok	yok	yok
3	59/E	baş ağrısı	KT	Kondroid	3+	subtotal	RT	var	yok
4	69/K	baş ağrısı	KT	Klasik	3+	subtotal	yok	yok	yok
5	29/K	bulanık görme	S	Klasik	2+	total	RT	var	yok
6	74/K	baş ağrısı	KT	Klasik	2+	subtotal	yok	yok	yok

7	56/E	baş ağrısı	KT	Klasik	2+	total	RT	var	yok
8	71/E	vücutta uyuşma	SV	Kondroid	1+	subtotal	yok	var	yok
9	52/K	vertigo	KT	Klasik	3+	subtotal	yok	var	yok
10	61/K	bulanık görme	S	Klasik	3+	subtotal	RT	yok	yok
11	50/E	baş ağrısı	S	Klasik	1+	subtotal	RT	var	yok
12	47/K	görme kaybı	KT	Klasik	3+	subtotal	RT	yok	yok
13	46/E	diplopi	KT	Klasik	1+	subtotal	yok	yok	yok
14	30/E	baş ağrısı	KT	Klasik	3+	total	yok	yok	yok
15	39/K	baş ağrısı	S	Klasik	3+	subtotal	yok	yok	yok
16	41/E	görme kaybı	KT	Kondroid	3+	subtotal	yok	yok	yok
17	45/K	görme kaybı	KT	Klasik	3+	subtotal	yok	yok	yok
18	41/E	baş ağrısı	KT	Klasik	2+	subtotal	RT	yok	yok
19	53/E	sırt ağrısı	SK	Klasik	3+	subtotal	RT	var	var
20	34/E	baş ağrısı	NF	Klasik	2+	subtotal	RT	var	yok
21	31/E	baş ağrısı	S	Klasik	3+	total	RT	yok	yok
22	73/K	sırt ağrısı	AP	Klasik	1+	total	RT	var	yok
23	63/E	sırt ağrısı	SK	Klasik	1+	subtotal	RT	var	yok
24	47/E	baş ağrısı	S	Kondroid	1+	subtotal	yok	yok	yok
25	28/K	bulanık görme	S	Kondroid	1+	total	yok	yok	yok

E:Erkek,K:Kadın,SV:Servikal vertebra,KT:Kafa tabanı,S:Sella,SK:Sakrokoksiks,NF:Nazofarenks,AP:Abdomino-perineal,RT:Radyoterapi

4.TARTIŞMA:

Kordoma, tüm kemik tümörlerinin yaklaşık %4'ünü oluşturan yavaş ancak lokal agresif gelişim paterni gösteren malign kemik tümörüdür.[7]

Histopatolojik olarak 3 alt tipi mevcuttur: klasik, kondroid ve dediferansiye. Klasik (konvansiyonel) kordomalar; kartilajenöz ve mezenkimal komponent içermeyen bir kordoma alt tipi olup, mikroskopik olarak ekstrasellüler matriks içinde yerleşmiş eozinofilik-şeffaf vakuolize sitoplazmalı-fizaliforus-epiteloid hücrelerden oluşurlar (Şekil 1). Klasik alt tip, tüm kordomaların yaklaşık %75-80'ini oluşturmaktadır. Kondroid tip kordomalar, fokal veya yaygın olarak kondroid matriks ile karakterizedir. Tüm kordomaların ise yaklaşık %5-15'ini oluştururlar. En nadir olarak görülen ve kordomaların %2-8'ini oluşturan dediferansiye alt tipte ise klasik kordoma alanlarına eşlik eden yüksek dereceli sarkomatöz odaklar izlenmektedir. Bu 3 grup arasında dediferansiye alt tipin daha agresif seyirli ve metastatik seyretme eğiliminde olduğu bilinmektedir.[2]

Kordomaların prognozunda, en önemli etkiyi cerrahi rezeksiyonun başarısı oluşturmaktadır. Tümör çoğunlukla cerrahi açıdan ulaşılması zor bir yerleşim yerinde lokalize olmaktadır. Tümörün lokalizasyonu nedeniyle de kitlenin temiz-sağlam sınırlarla çıkarılması hemen herzaman mümkün olamamaktadır. Yapılan çalışmalar, tam olarak rezeke edilemeyen tümörlerin rekürrenslerinin daha sık, metastaz risklerinin daha yüksek ve bunlara bağlı olarak da prognozlarının daha kötü olduğunu göstermektedir.[6] Genel olarak, olguların %40'dan fazlası lokal rekürrens ile seyrederken, yaklaşık %10-50'sinde ise metastaz izlenmektedir. Tedavide cerrahi harici uygulanan kemoterapiye ve radyoterapiye tümörün çoğunlukla dirençli olması da rezeksiyonun önemini bir kat daha arttırmaktadır.[2]

Braküri, T geninin 6q27 lokusunda bulunan bir transkripsiyon faktörü olup embriyolojik dönemdeki mesoderm gelişimini sağlamaktadır.[8] Embriyolojik notokord artıklarında nükleer Braküri ekspresyonu izlenmektedir.[3] Ayrıca kordomalarda da %75-100 oranında nükleer ekspresyonunun izlenmesi, Brakürinin tanısal bir belirteç olarak kullanılmasına yol açmıştır. Kondroid alt tipinin çoğu zaman kondrosarkom ile, dediferansiye alt tipinin ise metastatik sarkomlar ile morfolojik olarak karışabilmesi nedeniyle ayırıcı tanıda Braküri ekspresyonu sıklıkla kullanılmaktadır. Çünkü kordoma harici diğer tümörlerde sıklıkla ekspresyonun bulunmaması, kordomalardaki Barküri ekspresyonun tanısal değerini artırmaktadır.[4]

Kordoma olgularında Braküri ekspresyonun prognostik önemi üzerine yapılan çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Otani ve ark.[25] yaptığı çalışmada pozitif Braküri ekspresyonu ile hastalıksız sağ kalım süreleri arasında ters orantı olduğu ve Brakürinin kötü prognostik belirteç olduğuna dair bulgular elde edilmiştir. Bu çalışmanın tam aksine diğer birçok yayının sonuçları ise Braküri ekspresyonun kordomaların prognozuyla ilişkili

olmadığı yönündedir.[2,5,6,10,11] Bizim çalışmamızda, literatür bulgularını destekler şeklilde 25 vakanın tamamında Braküri ekspresyonu izlenmiştir. Ancak bu vakalardaki Braküri ekspresyonun yoğunluğu ve şiddeti farklılık göstermekte olup düşük ve kuvvetli ekspresyon olarak gruplandırıldı. 18 vakada (%72) kuvvetli ekspresyon:Grup 1 (13 vakada 3+, 5 vakada 2+); 7 vakada ise (%28) zayıf ekspresyon:Grup 2 izlendi. Vaka grubumuzda kordomaların en sık görülen 2 alt tipi (klasik ve kondroid) ile Braküri ekspresyonları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0,194).

Bunun yanısıra çalışmamızın diğer bulgularını incelediğimizde Braküri ekspresyonu ile rekürrens(p=0,261), metastaz(p=0,72) ve sağ kalım(p=0,3) arasında istatiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Bu açıdan değerlendirildiğinde bizim çalışma sonuçlarımız da, kordomalarda Braküri ekspresyonun yaygın olarak görüldüğünü ancak, histolojik alt tip ve prognoz konusunda bizi uyaracak bir belirteç olmadığı kanısına varılmıştır.

5.SONUÇ:

Sonuç olarak; vaka sayımız sınırlı olmakla birlikte, kordomaların morfolojik 2 alt tipi (klasik, kondroid) arasında Braküri ekspresyonu açısından fark bulunmadığı tespit edilmiş olup literatür bulgularını destekler şekilde, Braküri ekspresyonun kordomalarda prognostik bir belirteç olmadığını göstermiştir.

KAYNAKÇA:

George B, Bresson D, Herman P, Froelich S. Chordomas: A Review. *Neurosurg Clin N Am*. 2015;26(3):437-452.

Miettinen M, Wang Z, Lasota J, Heery C, Schlom J, Palena C. Nuclear Brachyury Expression Is Consistent in Chordoma, Common in Germ Cell Tumors and Small Cell Carcinomas, and Rare in Other Carcinomas and Sarcomas: An Immunohistochemical Study of 5229 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(10):1305-1312.

Otani R, Mukasa A, Shin M, et al. Brachyury gene copy number gain and activation of the PI3K/Akt pathway: association with upregulation of oncogenic Brachyury expression in skull base chordoma. *J Neurosurg*. 2018;128(5):1428-1437.

Stacchiotti S, Casali PG, Lo Vullo S, et al. Chordoma of the mobile spine and sacrum: a retrospective analysis of a series of patients surgically treated at two referral centers. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(1):211-219.

Sun HI, Guduk M, Gucyetmez B, Yapicier O, Pamir MN. Chordoma: Immunohistochemical Analysis of Brachury. *Turk Neurosurg*. 2018;28(2):174-178.

Tsukamoto S, Vanel D, Righi A, Donati DM, Errani C. Parosteal extra-axial chordoma of the second metacarpal bone: a case report with literature review. *Skeletal Radiol*. 2018;47(4):579-585.

Wang K, Tian K, Wang L, et al. Brachyury: A sensitive marker, but not a prognostic factor, for skull base chordomas. *Mol Med Rep*. 2015;12(3):4298-4304.

Zhai Y, Bai J, Gao H, et al. Clinical Features and Prognostic Factors of Children and Adolescents with Clival Chordomas. *World Neurosurg*. 2017;98:323-328.

Zhang L, Guo S, Schwab JH, et al. Tissue microarray immunohistochemical detection of brachyury is not a prognostic indicator in chordoma. *PLoS One*. 2013;8(9):e75851. Published 2013 Sep 23.

Zhong H, Zhou Z, Lv GH, Li J, Zou MX. Letter to the Editor. Brachyury as prognostic biomarker in chordoma. *J Neurosurg*. 2018;129(1):273-275.

Zhu J, Kwan KM, Mackem S. Putative oncogene Brachyury (T) is essential to specify cell fate but dispensable for notochord progenitor proliferation and EMT. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(14):3820-3825.

COVID-19 PANDEMİSİ'NİN GLOKOM BİRİMİ'NE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Berna YÜCE
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ÖZET:

Amaç: COVID-19 pandemisinin ve bunun gerektirdiği kısıtlamaların Glokom Birimi'miz üzerindeki etkilerini incelemek.

Yöntem: Glokom Birimi'mizde 2019 ve 2020 yıllarında yapılan muayene ve girişimsel işlemler hastanemizin otomasyon sistemi üzerinden geriye dönük olarak tarandı. Kısıtlama sürecinde görme kaybı gelişen hastaların klinik özellikleri incelendi.

Bulgular: Glokom Birimi'mizde 2019 yılının Mart-Mayıs döneminde yapılan toplam muayene sayımız 1698 iken, 2020 Mart-Mayıs dönemi için 305'tir. Toplam glokom cerrahisi sayımız 2019 yılı için 13 iken 2020 Ocak-Ekim dönemi için 6'dır. Kısıtlama ile geçen sürede 3 hastamızda göz içi basıncında yükselme ve kalıcı görme kaybı geliştiği görülmüştür.

Sonuç: COVID-19 pandemisi, hastaların COVID-19 dışındaki hastalıklar açısından hastaneye başvurmaktan kaçınmasına ve dolayısıyla tedavide gecikmeler yaşamasına yol açmıştır. Kronik hastalıkların takibi için teletıp ve hastaların kendilerini takip edebilecekleri yöntemlerin geliştirilip yaygınlaştırılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, glokom, görme kaybı

Evaluation of the Effect of COVID-19 Pandemic on Glaucoma Unit

ABSTRACT:

Aim: To evaluate the effects of COVID-19 pandemic on our Glaucoma Unit.

Methods: Visits and interventions in years 2019 and 2020 in our Glaucoma Unit have been searched from the automation system of the hospital, retrospectively. Clinical characteristics have been noted of whom experienced visual loss during the restriction period.

Results: Total visit number of patients in 2020 March-May period was 305 while it was 1698 in 2019 March-May period in our Glaucoma Unit. Total number of glaucoma surgeries was 13 in the year 2019 and 6 between 2020 January-October. It was seen that 3 glaucoma patients experienced increase in intraocular pressure and visual loss during the restriction period.

Conclusion: COVID-19 pandemic caused patients avoid from referring to hospital and delay to treatment. It is necessary to develop and universalize tele-medicine applications and self-monitoring methods for patients with chronic diseases.

Keywords: COVID-19, glaucoma, visual loss

Ana metin

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi ilan edilen "Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2" (SARS-CoV-2) virusunun neden olduğu Coronavirus hastalığı (COVID-19) tüm dünyada hayatı etkilemeye devam etmektedir. COVID-19 pandemisi, hastalığın kendisinin yol açtığı doğrudan etkilerin yanı sıra, COVID-19 dışındaki hastalıkların tanı ve tedavisinde de dolaylı olarak aksamaya yol açmış ve toplum sağlığını olumsuz yönde etkilemiştir.

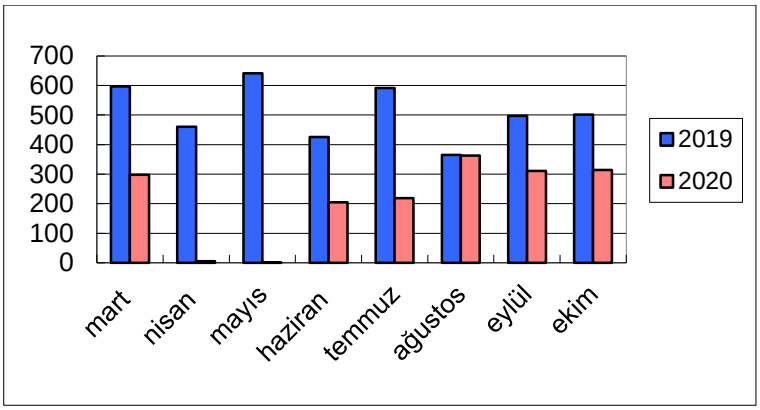
Bu çalışmanın amacı; COVID-19 pandemisi nedeni ile rutin muayene ve cerrahi işlemlerin askıya alındığı dönem ile kontrollü normalleşmenin başladığı dönemlerde üçüncü basamak bir sağlık kurumu olan hastanemizin Göz Hastalıkları Kliniği Glokom Birimi'nde yapılan muayene ve girişimleri analiz etmek ve pandeminin glokom hastaları üzerindeki etkilerini incelemektir.

Göz Hastalıkları Kliniği Glokom Birimi'nde 2019 ve 2020 yıllarında yapılan muayene ve girişimsel işlemler, hastanemizin otomasyon sistemi üzerinden geriye dönük olarak tarandı. Kısıtlama sürecinde görme kaybı gelişen hastaların klinik özellikleri incelendi.

Tablo 1'de 2019 ve 2020 yıllarında Mart-Ekim dönemine ait muayene sayıları aylara göre gruplanmış olarak gösterilmiştir. Görüldüğü üzere COVID-19 pandemisinin ilan edildiği ve kısıtlamaların uygulanmaya başladığı 2020 Mart ayındaki muayene sayımız bir önceki yılın aynı döneminin hemen hemen yarısına gerilemiştir. Özellikli birimlerde muayenelerin durdurulduğu Nisan ve Mayıs 2020 aylarında sadece şikayeti olan 7 hasta görülebilmiştir. Kontrollü normalleşmenin başladığı ve kısıtlamaların esnetildiği 1 Haziran 2020 tarihinden itibaren Glokom Birimi tekrar aktif

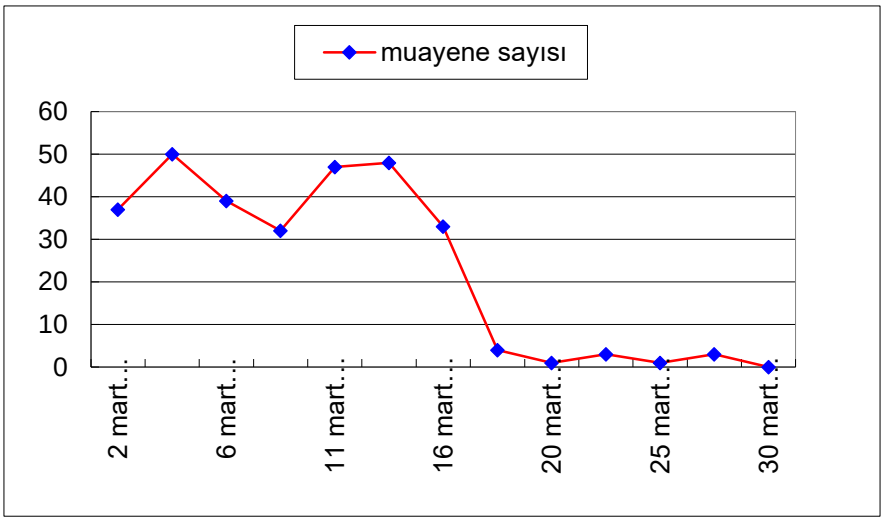
olarak faaliyete geçmiş ve hasta kabulüne başlamıştır. Ancak Haziran 2020 tarihinden Ekim ayı sonuna kadar yapılan muayenelerin de Ağustos ayı hariç, 2019 yılındaki sayıya ulaşamadığı görülmüştür.

Tablo 1. 2019 ve 2020 Yılları Mart-Ekim Dönemlerindeki Muayene Sayıları



Glokom Birimi'mizde haftanın üç günü hasta kabulü yapılabilmektedir. 2020 Yılının Mart ayında Glokom Birimi poliklinik günlerine göre muayene sayılarının dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir.

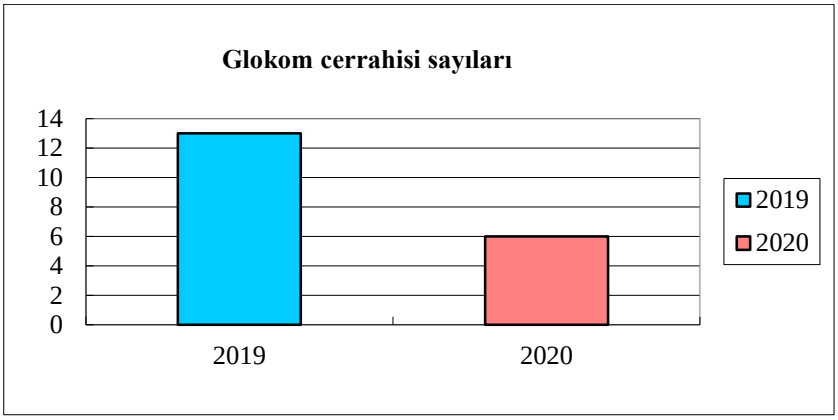
Grafik 1. 2020 Yılının Mart Ayında Günlere Göre Muayene Sayısının Dağılımı



Ülkemizde ilk vakanın açıklandığı 11 Mart 2020 tarihinden sonra günlük muayene edilen hasta sayısının dramatik olarak düştüğü pandemi öncesinde günlük 40-50 hasta civarı olan günlük muayene sayısının pandemi ilanı sonrasında günlük 10 hasta sayısına bile ulaşamadığı grafikte gösterilmiştir.

Grafik 2'de 2019 ve 2020 yıllarında Glokom Birimi'nde yapılan glokom cerrahisi sayıları gösterilmiştir. Görüldüğü üzere 2020 yılında yapılan glokom cerrahisi sayımız 2019 yılında yapılanların hemen hemen yarısı kadar olabilmiştir.

Grafik 2. Yıllara Göre Glokom Cerrahisi Sayıları



2020 yılı, pandemi öncesi ve pandemi sonrası olarak iki döneme ayrıldığında Ocak-Mart 2020 döneminde 5 olan cerrahi girişim sayımız, Mart-Ekim 2020 döneminde 1'e düşmüştür. Selektif laser trabeküloplasti işlemi sayımız 2019 yılında 80 iken 2020 yılında bu sayı sadece 37'de kalmıştır.

COVID-19 pandemisi nedeniyle uygulanan kısıtlama döneminde Glokom Birimi'nde takipli olan 3 hastada göz içi basıncı yüksekliği ve kalıcı görme kaybı geliştiği görüldü. Bu 3 hastanın 2'sinde pseudoeksfoliatif glokom ve 1'inde ise primer kapalı açılı glokom mevcut idi. Görme kaybı yaşayan bu 3 hastanın ortak özellikleri; hızlı progrese olabilen glokom alt tiplerine sahip olmaları, pandemi öncesi son kontrollerinde cerrahi girişim önerilmiş olması ancak hastaların henüz cerrahi girişim için karar vermemiş olmaları ve görme kaybı geliştiği halde COVID-19 enfeksiyonu bulaş riskinden kaçındıkları için hastanemize başvurmamaları idi.

Bu 3 hastanın progrese olan gözlerindeki muayene bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Görme kaybı gelişen hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Hasta 1	**Hasta 2**	**Hasta 3**
Yaş	72	66	43
Cinsiyet	E	E	E
Tanı	PEXG	PEXG	PKAG
Pandemi öncesi GK	7/10	7/10	9/10
Son kontroldeki GK	P (-) P (-)	EH (+)	P (+) P(+)
Pandemi öncesi GİB (mmHg)	26	18	16
Son kontroldeki GİB (mmHg)	35	46	55
Pandemi öncesi c/d	0.5	0.8	0.3
Son kontroldeki c/d	1.0	1.0	1.0
Girişimsel işlem	SLT	-	Laser iridotomi

Sonuç

Glokom, ilerleyici bir optik sinir hastalığıdır. Glokom hastalarındaki optik sinir hasarından sorumlu tutulan başlıca risk faktörü göz içi basıncı (GİB)'dır. GİB, glokom tedavisinde müdahale edebildiğimiz tek parametredir. GİB'nın düşürülmesi ile hastalığın progresyonu yavaşlamakta ve görsel fonksiyon korunabilmektedir. [1]

Kliniğimizde glokom hastaları; GİB değeri, görme alanı ve retina sinir lifi hasarının ağırlığına göre belirlenen aralıklarla düzenli olarak Glokom Birimi'nde kontrol edilmekte ve progresyon saptanan hastalara gerekli müdahaleler yapılmaktadır.

Ancak COVID-19 pandemisinin sebep olduğu kısıtlamalar, yeniden düzenlenen çalışma programları ve görevlendirmeler ile faaliyetine ara verilen birimler ve

hastaların COVID-19 enfeksiyonu bulaş riskinden çekinmeleri nedeniyle birçok kronik hastalığın takip ve tedavisi sekteye uğramıştır. Glokom Birimi'miz de pandemiden ciddi şekilde etkilenmiş, muayene edilen hasta sayımız ve girişimsel işlem sayımız bir önceki yılın aynı dönemleri ile karşılaştırıldığında belirgin azalma göstermiştir. Sonuç olarak; glokom tanısı ile takip edilen 3 hastamızda geri dönüşsüz görme kaybı gelişmiştir. Bu olumsuz durumun olası nedenlerinin Glokom Birimi'nde takip edilen çoğunluğu ileri yaşta olan hastaların, yaş ile ilgili kısıtlamalar nedeniyle sokağa çıkamamaları veya yaşlılık ve yandaş hastalıkları nedeniyle enfeksiyon bulaşmasından korktukları için rutin kontrollerine gelmekten kaçınmaları olabileceği düşünülmektedir.

Glokom Birimi'nde tecrübe edilen geri dönüşsüz bu kayıplar, tele-tıp uygulamalarının ve hastaların bazı parametreleri kendilerinin ölçebileceği cihazların geliştirilmesine olan ihtiyacı vurgulamak açısından dikkat çekicidir. Halihazırda glokom hastalarının ofis dışında kendi GİB'larını ölçebileceği kontakt lense monte edilen bir sensor yardımı ile GİB ölçen veya hastanın kendisinin kullanabileceği ev tipi tonometre gibi bazı seçenekler mevcuttur.[2]

Glokom hastasının yönetiminde değiştirebileceğimiz tek parametre olsa da sadece GİB ölçmek tek başına yeterli değil. Fonksiyonel kayıpların göstergesi olan optik disk çukurluk oranı, görme alanı hasarı ve retina sinir lifi tabakasındaki kayıpların da bilinmesi elzemdir. Bugün için görme alanı veya RNFL hasarını hastane ortamı dışında hastanın kendi kendine ölçebileceği bir yöntem olmasa da bir takım akıllı telefon uygulamaları ile retina ve optik sinir fotoğrafları çekebilmek mümkündür. Karakaya[3] tarafından yapılan bir araştırmada, derin öğrenmeyi kullanan akıllı telefon tabanlı retinal görüntüleme sistemleri, diabetik retinopatiyi saptayabilmeleri açısından karşılaştırılmış ve direkt oftalmoskopiye alternatif olabilecekleri bildirmiştir. Akıllı telefona monte edilen portatif bir mercek yardımı ve cep telefonuna yüklenen özel bir yazılım aracılığı ile retina görüntüsü alan bu sistemlerin bazıları ilerleyen dönemlerde, glokom hastalarının optik disk bulgularının takibinde de kullanılmak üzere modifiye edilebilir.

Sonuç olarak; COVID-19 pandemisi, hastaların COVID-19 dışındaki hastalıklar açısından hastaneye başvurmaktan kaçınmasına ve dolayısıyla tedavide gecikmeler ve organ kayıpları yaşanmasına yol açmaktadır. Kronik hastalıkların takibi için tele-tıp ve hastaların kendilerini takip edebilecekleri yöntemlerin geliştirilip yaygınlaştırılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynakça

Chen X, Wu X, Lin X, Wang J, Xu W. Outcome, influence factor and development of CLS measurement in continuous IOP monitoring: A narrative review. Cont Lens Anterior Eye. 2020 Oct 19:S1367-0484(20)30177-6.

Ittoop SM, SooHoo JR, Seibold LK, Mansouri K, Kahook MY. Systematic Review of Current Devices for 24-h Intraocular Pressure Monitoring. Adv Ther. 2016 Oct;33(10):1679-1690.

Karakaya M, Hacisoftaoglu RE. Comparison of smartphone-based retinal imaging systems for diabetic retinopathy detection using deep learning. BMC Bioinformatics. 2020 Jul 6;21(Suppl 4):259.

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ KAYNAKLI SCHWANNOM OLGULARINDA TEK MERKEZ DENEYİMİMİZ

Dr. Öğr. Görevlisi Betül GÜNDOĞDU
Atatürk Üniversitesi

ÖZET:

Giriş

Schwannom, schwann hücrelerinden meydana gelen çevre dokudan keskin bir sınır ile ayrılmış benign tümörlerdir. Nükleer palizatlanma, schwann hücrelerinden zengin antoni A ve bu hücrelerden fakir antoni B alanları yanısıra verocay cisimcikleri tanısal histolojik özellikleridir. İmmünohistokimyasal olarak diffüz ve kuvvetli S-100 pozitifliği neredeyse her zaman görülen diğer bir özelliğidir. Sellüler, melanotik (pigmente), pleksiform ve epiteloid subtipleri mevcuttur. WHO grade 1 tümörlerdir. Bilateral vestibüler schwannomlar otozomal dominant geçişli Neurofibromatozis tip 2 hastalığını temsil eder. Bu çalışmada beyin cerrahi kliniğine başvurarak opere olmuş ve anabilim dalımızda değerlendirilmiş hastalara ait materyallerde schwannom olgularının veri dökümü yapılmıştır.

Yöntem

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahi Kliniği Ocak 2010-Aralık 2020 tarihleri arasında başvurmuş ve klinik tarafından gerekli görülerek opere edilen ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalına gönderilen 1278 hastaya ait materyal çalışmaya dahil edildi ve retrospektif olarak incelendi. Schwannom sıklığı; cinsiyet, yaş grubu ve yıllara göre dağılımı göz önüne alınarak histopatolojik bulguları ile değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 1278 hastanın 38'i (% 2,97) schwannom tanısı almıştı. 38 hastanın 19' u erkek, 19'u kadın hastayd Yaş ortalaması erkeklerde 67± 16,59846 yaş (dağılım 30 -78), kadınlarda 46± 19,31048 yaş (dağılım 13-84) idi. Olgular genellikle spinal olmak üzere serebellopontin köşe lokalizasyonlu ve birkaçı da dura ile ilişkili idi. Tümörün klinik-radyolojik bulguları ve histopatolojik bulguları literatür ile benzerdi.

Sonuç

Bu çalışma, tek bir merkezin santral sinir sistemi schwannom değerlendirmesini temsil etmektedir.

Anahtar kelimeler: schwannom, santral sinir sistemi, Erzurum, prevalans

Schwannom Cases Arising From Central Nervous System: Single Center Experıence

ABSTRACT:

Objective

Schwannomas are benign tumors, separated by a sharp border from the surrounding tissue, consisting of schwann cells. Nuclear palisading, schwann cell rich, antoni A areas, and poor of these cells, antoni B areas, as well as verocay bodies are diagnostic histological features. Immunohistochemically, diffuse and strong S-100 positivity is almost always another feature. There are cellular, melanotic (pigmented), plexiform and epithelioid subtypes. They are WHO grade 1 tumors. Bilateral vestibular schwannomas represent Neurofibromatosis type 2 with autosomal dominant inheritance. Meningiomas are tumors in the differential diagnosis of schwannomas originating from the central nervous system.

In this study, the data of schwannoma cases were documented in the materials of the patients who were operated by the neurosurgery clinic and evaluated in our department.

Materials and Methods

The material of 1278 patients who applied to Atatürk University Faculty of Medicine, Neurosurgery Clinic between January 2010 and December 2020 and were operated upon by the clinic and sent to the Department of Medical Pathology were included in the study and analyzed retrospectively. Schwannoma frequency was evaluated with histopathological findings, taking into account the distribution by gender, age group and years.

Results

Thirty-eight (2.97%) of the 1278 patients included in the study were diagnosed with schwannoma. 19 of 38 patients were male and 19 were female. The average age was 67 ± 16.59846 years for males (range 30 to 78), and 46 ± 19.31048 years for females (range 13 to 84). The cases were generally located in the spinal region, and some of them were located in the cerebellopontine angle, and a few were associated with the dura. In the differential diagnosis, morphology and immunohistochemical results were also considered in addition to clinical-radiology findings.

Conclusion

This study represents the evaluation of schwannoma from central nervous system tumors of a single center.

Keywords: schwannoma, central nervous system, Erzurum, prevalence

Giriş

Santral sinir sistemi tümörleri tüm kanserlerin %1,4 'ünü meydana getirir[1]. Santral sinir sistemi tümör sınıflamasında hem benign hem de malign tümörler yer almaktadır[2]. Schwannomlar kranial ve paraspinal sinirler ile ilişkili benign tümörlerdir[3].

Bu çalışma retrospektif olarak tek bir merkezin schwannom olgularının incelenmesini temsil etmektedir.

Yöntem

Ocak 2010- aralık 2020 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan santral sinir sistemi kaynaklı 1278 tümör vakası retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya tanısı schwannom olan toplam 38 vaka dahil edildi. Tüm vakalarda histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular klinik bulgular ile birlikte tekrar gözden geçirildi. Schwannom sıklığı; cinsiyet, yaş ve yıllara göre dağılımı göz önüne alınarak değerlendirildi

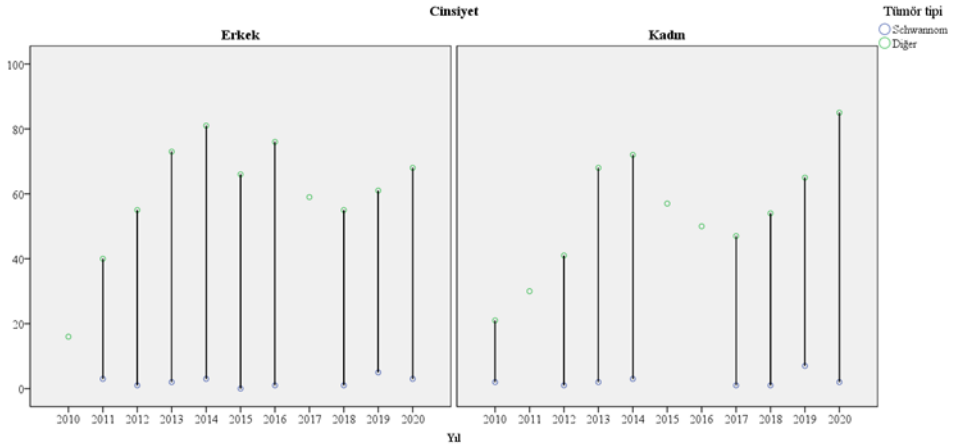
Bulgular

İncelenen 1278 hastanın 38'i (% 2,97) schwannom tanısı almıştı. 38 hastanın 19' u erkek, 19'u kadın hastadır ve schwannom tanılı hasta sayıları her iki cinsiyette eşittir ($p>0,5$). Yaş ortalaması erkeklerde 67± 16,59846 yaş (dağılım 30 -78), kadınlarda 46± 19,31048 yaş (dağılım 13-84) idi. Yaş ortalaması erkek hastalarda daha büyüktü ve kadın hastalarda literatür ile benzerdi.

Olgulardan 29 tanesi spinal bölge, 5 tanesi serebellopontin köşe yerleşimliydi ve 4 tanesi ise dura komşuluklu olduğu belirtilerek gönderilmişti. Spinal bölge yerleşimli schwannomlardan 1 tanesinin ekstradural uzanımı mevcuttu. İntramedüller kaynaklı schwannom olgusu tespit edilmedi.

Yıllara göre yapılan incelemede, 2010, 2015, 2017 yıllarında erkek hasta grubunda schwannom tespit edilmedi. Erkek hasta grubunda 2011 yılında 3, 2012 yılında 1, 2013 yılında 2, 2014 yılında 3, 2016 yılında 1, 2018 yılında 1, 2019 yılında 5, 2020 yılında 3 adet hasta mevcuttu. Kadın hasta grubunda ise, 2011, 2015 ve 2016 yıllarında vaka tespit edilmedi. Sırasıyla 2010 yılında 2, 2012 yılında 1, 2013 yılında 2, 2014 yılında 3, 2017 yılında 1, 2018 yılında 1, 2019 yılında 7 ve 2020 yılında 2 kadın hasta tespit edildi . Yıllara göre tümör dağılımı grafik 1'de gösterilmiştir.

Grafik 1. Schwannomun Cinsiyet ve Yıllara göre Dağılımı



Tümör çapı ortalaması 3,7 cm (dağılım 1cm -9,5 cm) idi.

Histopatolojik incelemede iğ şekilli hücrelerden meydana gelen, genellikle iyi sınırlı, bazı alanları hipersellüler bazı alanları hiposellüler özellikte tümör yapılanması görüldü. Tümörlerin bir kısmında kanama , inflamatuar hücre infiltratı ve perivasküler hyalinizasyon dikkati çekti. Yapılan immünohistokimyasal çalışmada, mevcut vakaların hepsinde S-100 tümör hücrelerinin hepsinde diffüz ve kuvvetli pozitif olarak değerlendirildi. Ayırıcı tanıda yer alan tümörlerden menenjiom ile ayrımda whorl paterninin yokluğu ve immünohistokimyasal olarak EMA negatifliğinin gösterilmesi ; nörofibrom ile ayırıcı tanıda ise sellülarite farkı, immünohistokimyasal olarak S-100 boyanmasındaki yaygınlık ve kuvvet farkı ve ilave CD34 pozitifliği kullanıldı.

Sonuç

İntraspinal tümör insidansları doğu ülkelerinde batı ülkelerine göre daha yüksek bulunmuştur[4-7]. Schwannomlar intrakranial tümörlerin %7 sini meydana getirirler[8].

Çalışmamız literatür ile karşılaştırıldığında bu oran daha düşük olarak belirlendi. Bu oran farkı bazı hastaların ameliyat olmak için büyük merkezleri tercih etmesine ve özellikle 2020 yılı 2019 yılı ile karşılaştırıldığında covid 19 pandemisi nedenli operasyon sayısının azalması veya bir kısmının ertelenmesi ve bir kısım hastalarında kendisine hastalık bulaşma ihlimali nedenli hastaneye başvurmamasına bağlandı.

En sık 4 ve 5. Dekatta görülürler[9,10]. Bazı çalışmalar kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir[11]. Emel E, Abdallah A ve ark. yaptığı İstanbul iline ait çalışmada ortalama yaş 45.8 yıl bulunmuştur ve kadın hasta sayısı 26, erkek hasta sayısı

21'dir[12]. Bizim serimizde de kadın ve erkeklerde prevalans arasında fark bulunmadı (p>0,5). Yaş ortalaması kadın hastalarda literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda hastaların başvuru şikayetleri arasında bel ağrısı başta olmak üzere, baş ağrısı, uyuşma, baş dönmesi, işitme kaybı, dermatomal hipoestezi, kol ve bacak ağrısı, tekrarlayan düşme ve harekette kısıtlılık yer almaktaydı. Klinik prezentasyon, farklı makalelerde incelendiğinde ağrı, motor fonksiyon kaybı ve parestezi yer almaktaydı[13-15]. Bilindiği üzere hastaların şikayetleri tümörün bulunduğu bölge, tümör boyutu ve tümörün çevre doku ile ilişkisi yanısıra tümörün kaynaklandığı sinire göre değişir.

Spinal bölge yerleşimli schwannomlar omurga bölgesine göre servikal, torakal, lomber ve sakral bölgede bulunurlar[16]. İntradural-ekstramedüller, intramedüller ve ekstradural olarak omurga içindeki konumları değişir[16]. Spinal schwannomlar ve intradural yerleşimli schwannomlar daha sık izlendiği belirtilmiştir[9]. Olgulardan 29 tanesi spinal bölge, 5 tanesi serebellopontin köşe yerleşimliydi ve 4 tanesi ise dura komşuluklu olduğu belirtilerek gönderilmişti. Spinal bölge yerleşimli schwannomlardan 1 tanesinin ekstradural uzanımı mevcuttu.

Hastalarda multipl schwannomlar nörofibromatozis tip 2 açısından kuşku uyandırmalıdır[9]. Vestibuler schwannom, serebellopontin köşe yerleşimli benign tümörlerdir. Genellikle sporadiktirler, bazen nörofibromatozis ile birliktelikleri tespit edilebilir[17]. Serebellopontin köşe yerleşimli tümörlere sahip hastalardan bir tanesinde tümör bilateral olup nörofibromatozis tip 2 ile ilişkiliydi. Bu hasta kadın hastaydı ve yaşı 13 tü.

Sonuç olarak bu çalışma tek merkeze ait bir çalışma olsa da, bölgemizde santral sinir sistemi kaynaklı schwannom prevalansını yansıttığı düşünülmektedir. Benign natürde periferik sinir kılıfını tümörünü temsil eden bu tümörler bazen ciddi klinik bulgulara sebep olabilirler. Multipl ve genç yaşta ortaya çıkan tümörlerde nörofibromatozis 2 açısından dikkatli olunmalıdır. Histopatolojik bulgularının çoğunlukla karakteristik olduğu ve bu nedenle uygun klinik ve radyolojik veriler eşliğinde morfolojik-immünofenotipik bulgular birlikte değerlendirildiğinde çok fazla tanı zorluğu oluşturmayacakları kanaatine varıldı.

Kaynaklar

1- Strong MJ, Garces J, Vera JC, et al. Brain Tumors: Epidemiology and Current Trends in Treatment. Brain Tumors Neurooncol 2015; 1: 102

2- Louis DN, Perry A, Reifenberger G,et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016 Jun;131(6):803-20.

3- Anaya-Delgadillo G, deJuambelz-CisnerosPP, Fernández-AlvaradoB,Pazos-GómezF,Velasco- TorreA, Revuelta- GutiérrezR. Prevalenciadetumoresdelsistemanerviosocentralysuidentificación histológicaenpacientesoperados: 20a˜nosdeexperiencia. CirCir.2016;84:447---453

4-Su YF, Lieu AS, Lin CL. Analysis of surgically treated intraspinal tumors in southern Taiwan. Kaohsiung J Med Sci 2007;23:573e8.

5-Hirano K, Imagama S, Sato K, et al. Primary spinal cord tumors: review of 678 surgically treated patients in Japan. A multicenter study. Eur Spine J 2012;21:2019e26.

6- Suh YL, Koo H, Kim TS, et al. Tumors of the central nervous system in Korea: a multicenter study of 3221 cases. J Neurooncol 2002;56:251e9.

7-Engelhard HH, Villano JL, Porter KR, et al. Clinical presentation, histology, and treatment in 430 patients with primary tumors of the spinal cord, spinal meninges, or cauda equina. J Neurosurg Spine 2010;13:67e77.

8-Pernick N. Schwannoma. PathologyOutlines.com website. https://www.pathologyoutlines.com/topic/cnstumorschwannoma.html. Accessed December 8th, 2020. (son erişim tarihi:08.02.2020)

9- Neoplasms. 10.1055/b-0034-102690 Radiology Key https://radiologykey.com/neoplasms-6/(Son erişim tarihi: 08.12.2020)

10-Saber M, Gaillardet F, al. Spinal schwannoma. https://radiopaedia.org/articles/spinal-schwannoma (Son erişim tarihi: 08.12.2020)

11-Ed. Louis, David N. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Medicine) 4th Edition IARC publications.

12-Emel E, Abdallah A, Sofuoglu OE, et al. Long-term Surgical Outcomes of Spinal Schwannomas: Retrospective Analysis of 49 Consecutive Cases. Turk Neurosurg 27(2):217-225, 2017

13-Jinnai T, Koyama T. Clinical characteristics of spinal nerve sheath tumors: analysis of 149 cases. Neurosurgery 2005;56:510e5.

14-JH Jeon, HS Hwang, JH Jeong, et al. Spinal Schwannoma; Analysis of 40 Cases. J Korean Neurosurg Soc 2008; 43: 135-138.

15-Sun Hİ, Pamir N. Spinal Şıvannomalar: Vaka Serisi ve Literatür Taraması. ACU Sağlık Bil Derg 2019; 10(2):311-315

16- Spinal Tumors https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Spinal-Tumors (Son erişim tarihi: 08.12.2020)

17- Nguyen D, de Kanztow L. Vestibular schwannomas: A Review. Appl Radiol. 48(3):22-27

AYNI VİRÜS FARKLI SEYİR; MONOSİT KEMOATRAKTAN PROTEİN-1 VE SÜRFAKTAN PROTEİN-A DÜZEYİNİN KLİNİK SEYİR VE PROGNOZLA İLİŞKİSİI

Dr. Öğr. Üyesi Buğra KERGET
Atatürk Üniversitesi

ÖZET:

Giriş: Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan SARS-CoV-2 (Covid-19) kısa süre içinde beş milyonu aşkın insanı enfekte etti. Covid-19'da birçok laboratuvar parametresinin morbidite ve mortaliteyle ilişkisi tanımlanmıştır. Çalışmamızda serum monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve sürfaktan protein-A (SP-A) düzeyinin klinik seyir ve prognozla ilişkisini tespit etmeyi amaçladık.

Materyal ve metot: Atatürk Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Kliniği ve Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde yatmış nazofaringeal sürüntüsünden real-time PCR yöntemiyle covid-19 tespit edilmiş 88 hasta ve hastanemizde rutin kontrol sonrasında real-time PCR'ı negatif çıkan asemptomatik 20 gönüllü sağlık personeli kontrol grubu olmak üzere 108 kişi çalışmamıza dahil edildi.

Sonuçlar: Hastaların hastaneye yatış anında bakılan MCP-1 ve SP-A düzeyleri kontrol grubuna nazaran istatisksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,001, p=0,001). Makrofaj aktivasyon sendromu gelişen hastaların hastaneye yatış sırasında ve tedavinin 5. gününde bakılan MCP-1 ve SP-A düzeyleri gelişmeyen hastalara nazaran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlendi (p=0,001, p=0,001, p= 0,05, p= 0,04). ARDS gelişen hastaların MCP-1 ve SP-A düzeyleri hastaneye yatış ve tedavinin 5. gününde gelişmeyen hastalara nazaran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (p=0,001 hepsi için).

Tartışma: Covid-19 tedavi seyrinde ve prognozda enflamatuar – antienflamatuar denge önemli bir yer tutmaktadır. Bu dengenin bir ucunda önemli rol oynayan MCP-1'e karşı savunma kısmında yer alan SP-A klinik, seyir, prognoz ve ilerleyen dönemlerde ise belki tedavide önemli bir yer tutacak pnömoprotein olabilir.

Anahtar kelimeler: Covid-19, surfaktat protein-A, monosit kemoatraktan protein-1

Same Virus, Different Course: The Relationship Between Monocyte Chemoattractant Protein-1 And Surfactant Protein-A Levels And Clinical Course And Prognosis Of COVID-19

ABSTRACT:

Background and aim: To date, over 7 million people have been infected in the COVID-19 pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 which emerged in Wuhan, China in December 2019. This study examined the relationships between serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and surfactant protein-A (SP-A) levels and the clinical course and prognosis of COVID-19.

Materials and Methods: The study included a total of 108 subjects. Those in the patient group (n=88) were diagnosed with COVID-19 using real-time PCR analysis of nasopharyngeal swab samples and treated in the Atatürk University Pulmonary Diseases and the City Hospital Infectious Diseases department. The control group (n=20) included asymptomatic healthcare workers whose real-time PCR results during routine COVID-19 screening in our hospital were negative.

Results: The COVID-19 patient group had significantly higher MCP-1 and SP-A levels compared to the control group (p=0.001, p=0.001). Patients who developed macrophage activation syndrome had significantly higher MCP-1 and SP-A levels than those who did not both at admission (p=0.001, p=0.001) and on day 5 of treatment (p=0.05, p=0.04). Similarly, MCP-1 and SP-A levels were significantly higher in patients who developed acute respiratory distress syndrome compared to those who did not at both time points (p=0.001 for all).

Conclusion: MCP-1 and SP-A are on opposing sides of the inflammatory balance, and SP-A may be a pneumoprotein of importance in the presentation, course, prognosis, and possibly the treatment of COVID-19 in the future.

Keywords: COVID-19, surfactant protein-A, monocyte chemoattractant protein-1

Giriş

Aralık 2019'ta Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve kısa süre içerisinde dünyanın birçok yerine yayılan koronavirüs hastalığı (Covid-19) beş milyonun üzerinde insanı enfekte etmiştir ve sayı gün geçtikçe artmaya devam etmektedir. Covid-19 çoğu enfekte ettiği hastada asemptomatik ya da tat, koku kaybı, boğaz ağrısı, halsizlik, eklem ağrısı gibi hafif semptomlarla kendini göstermektedir. Ancak özellile

ileri yaşta ve hipertansiyon, diyabet, HIV, uzun süre immünsüprese tedavi almak zorunda olan komorbid hastalarda ağır klinik seyir izleyebilmektedir (1, 2).

Ağır klinik tabloların başında hipoksik solunum yetmezliği ile seyreden akut solunum yetmezliği sendromu ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelmektedir (3). Her iki klinik durumda da yoğun düzeyde eksprese edilen proinflamatuar sitokinler endotelyal disfonksiyona neden olarak başta akciğer olmak üzere hayati öneme haiz organlarda hasarlanmaya neden olabilmektedirler. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda yapılan çalışmalarda anlamlı düzeyde yüksek gözlenen ve prognozla ilşikilendirilmiş bu parametrelerin başında interlökin-2 (IL-2), IL-6, IL-7, tümör nekroz faktör-alfa ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gelmektedir (4, 5).

Doğuştan kazanılmış immune sistemin bir üyesi olan Sürfaktan protein-A (SP-A) tip 2 alveoler epitel tarafından sentezlenen collectin ailesinden bir proteindir. SP-A'nin yanı sıra SP-D ve mannoz-binding lectin (MBL)'de bu aileye üyedirler. Bu proteinlerin asıl alveolar makrofajlar, dentritik hücreler ve T hücrelerini hedeflemekte ve aglütinasyon, opsonizasyon ve modülasyonunda önemli rol oynamaktadırlar (6). SP-A'nın akut solunum yetmezliği ile başvuran hastalarda mekanik ventilasyon günleri ilerledikçe tedricen yükseldiği ve düşük düzeyde başlangıç SP-A düzeyinin ağır klinik ve kötü prognozla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca pandemic influenza-A döneminde SP-A'da gözlenen tek nükleotid polimorfizmi ile kötü prognoz ve klinik seyir ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Akciğer malignitesi gibi non-infeksiyöz akciğer hastalıklarında ise SP-A monositlerin M1 monosit olarak farklılaşmasına ve naturel killer hücrelerden perforin-1 ve granyzme-B sentezini indükleyerek anti-tümoral etki gösterilmesini sağlamaktadır (7).

Çalışmamızda daha önceden covid-19 prognozunda önemli rol oynayan MCP-1 düzeyi ile akut solunum yetmezliği başta olmak üzere enflamatuar ve non-enflamatuar akciğer hastalıklarında rol oynayan SP-A'nın klinik seyir ve prognozla ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Materyal ve metot

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi ve Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Acil servisine yeni başlayan ateş, öksürük, nefes darlığı, halsizlik, ani başlayan tat ve koku duyusunda azalma şikayetleri başta olmak üzere son 14 gün içerisinde yurt dışı ziyaretinden dönen, şüpheli covid-19 hastası ile temas etmiş olan hastalar dahil edildi.

Covid-19 açısından yüksek riskli hastaların posterior-anterior akciğer grafileri çekildi, şüpheli lezyonların varlığı durumunda yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografi ile bulgular detaylı olarak değerlendirildi. Hastalardan nazaofaringeal sürüntü alınarak real time PCR metoduyla covid-19 tanısı konuldu. Atatürk Üniversitesine başvuran ilk pozitif vaka 24 Mart 2020, Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesine ise 20 Mart 2020 tarihinde olup bu süreden itibaren 15 Nisan 2020'ye kadar Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları kliniği tarafından takip edilen 88 hasta ve hastanemizde rutin Covid-19 taraması sırasında real-time PCR sonucu negatif olarak gelen semptomatik olmayan 20 gönüllü sağlık çalışanı olmak üzere toplam 108 kişi çalışmamıza dahil edildi. Hastaların kliniğe yatış verildikten sonra hematolojik parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içerecek şekilde biyokimyasal parametreleri, pıhtılaşma paremetreleri, ferritin, D-Dimer, troponin-ı, CRP, ve arteryal kan gazı parametrelerine bakıldı. Hastaların mevcut parametreleri günlük olarak tekrarlandı.

Tanımlar ve Tedavi

Hastalarda aksiller olarak ölçülen ve 37.3 C üstünde olan sıcaklık ateş olarak tanımlandı. Bakteriyemi veya pnömoni semptom ve bulguları ile seyreden alt solunum yollarından endotrakeal aspirat ya da balgam ile yeni bir patojen ile pozitif kültür örneğinin gösterilmesi sekonder bakteriyel enfeksiyon olarak tanımlandı. Ventilatör ile ilişkili veya hastane kaynaklı pnömoni tanısı konulan hastalara mevcut kılavuzlar doğrultusunda tedavi planlandı. Akut solunum yetmezliği tanısı ve derecelendirmesi Berlin 2015 tanı kriterlerine göre konuldu. Hastaların günlük bakılan kardiyak spesifik troponin düzeyinin normalin üstünde gözlenmesi durumunda ekokardiyografi ile yeni gelişmiş olabilecek kardiyak patolojiler açısından değerlendirildi. Koagulapati olarak protrombin zamanında normalin 3 saniye üstü, parsiyel tromboplastin düzeyinde ise normalin 5 saniye üstü tanımlandı. Hastaların ağırlıklarına göre tedavi statejisi Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Covid-19 erişkin tanı ve tedavi rehberine göre yapıldı. Tedaviye rağmen devam eden dirençli ateş, devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP ve ferritin değerleri, D-dimer yüksekliği, lenfopeni ve trombositopeni şeklinde sitopeniler, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hipofibrinojenemi veya trigliserid değerlerinde yükselme gibi bulgularının varlığı durumunda hastalar MAS açısından takibe alındı. Bu parametrelerde günlük bakılan ardışık ölçümlerde yükselme olması ve bu durumun sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ile açıklanamaması durumunda hastalara MAS'a yönelik kontrendike durum yok ise 400 mg tosilizumab uygulaması yapıldı. 24 saat sonra uygun klinik ve

laboratuvar yanıt alınan hastalarda tekrarlanmadı. Ancak uygun klinik ve laboratuvar yanıt alınmaması durumunda aynı dozda tekrarlandı.

Biyokimyasal parametrelerin ölçümü

15 dakikalık yarı-sırtüstü dinlenme sonrasında, pıhtılaşmayı önlemek için antekübital bir venden etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere kan örnekleri alındı. Troponin I konsantrasyonları, bir Immulite 2500 (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Almanya) kullanılarak kemilüminesan immünolojik test ile ölçüldü. MCP-1 ve SP-A, enzime bağlı immünosorbent analizi (Elabscience insan ELISA kiti, İngiltere) ile ölçüldü.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS for Windows (sürüm 24.0; SPSS Inc., Chicago, Ill., ABD) ile yapıldı. Parametrik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı; Normal dağılmayan sayısal verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grupların demografik verileri ve laboratuvar parametreleri bağımsız örnekler t testi kullanılarak değerlendirildi. Grupların takiplerindeki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon analizi yapıldı. Pearson correlation analysis was used to detect correlations between MCP-1, SP-A levels and CRP, ferritin, D-Dimer, lymphocyte, neutrophil/lymphocyte ratio, troponin-ı and PaO_2/FiO_2. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 47'si (%53.4) kadın, 41'i (%46.6) erkek idi. Kontrol grubundaki hastaların ise 12'si (%60) kadın, 8'i (%40) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 49,1 ± 21,1, control grubunun ise 35,2 ± 6,9 idi. Hasta gruplar arasında cinsiyet ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p= 0,196).

Hastaların hastaneye yatış ve tedavinin 5. gününde bakılan MCP-1 ve SP-A düzeyleri arasında yatış anında daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı sonuç gözlendi (p=0,001, p=0,001). Hastaların hastaneye yatış anında bakılan MCP-1 ve SP-A düzeyleri kontrol grubuna nazaran istatisksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken (p=0,001, p=0,001), tedavinin 5. gününde bakılan değerleri yine kontrol

grubuna nazaran yüksek olmakla birlikte sadece MCP-1 düzeyinde anlamlı fark gözlendi (p=0,03, p=0,4). MAS gelişen hastaların hastaneye yatış sırasında ve tedavinin 5. gününde bakılan MCP-1 ve SP-A düzeyleri gelişmeyen hastalara nazaran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlendi (p=0,001, p=0,001, p= 0,05, p= 0,04). ARDS gelişen hastaların MCP-1 ve SP-A düzeyleri hastaneye yatış ve tedavinin 5. gününde gelişmeyen hastalara nazaran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (p=0,001 hepsi için). Hastaların 7'sinde exitus gözlendi. Exitus gözlenen hastaların MCP-1 ve SP-A düzeyleri 459,4 ± 180,1 pg/ml ve 905,8 ± 467,5 pg/ml iken sağ kalan hastalarda 90,7 ± 142,7 pg/ml ve 349,1 ± 333,4 ng/ml idi. Exitus gözlenen ve sağ kalan hastaların her iki parametre düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi (p=0,001, p=0,001).

MCP-1 düzeyi ile hastaların hastaneye geliş laboratuvar parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde lenfosit düzeyi, PaO_2/FiO_2 düzeyi ile ters yönde korelasyon (r=-0,443, p=0,01, r=-0,646, p=0,01), nötrofil lenfosit oranı, laktat dehidrojenaz düzeyi, kreatin, prothrombin zamanı, CRP, troponin-ı, D-Dimer ve SP-A düzeyleri arasında ise pozitif yönde korelasyon gözlendi (r=0,392, p=0,01, r=0,558, p=0,01, r=0,301, p=0,01, r=0,512, p=0,01, r=0,717, p=0,05, r=0,307, p=0,01, r=0,412, p=0,01, r=0,346, p= 0,01).

SP-A düzeyi ile hastaların hastaneye geliş laboratuvar parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde ise lenfosit ve PaO_2/FiO_2 orani ile ters korelasyon (r=-252, p=0,01, r=-0,364, p=0,01), CRP, LDH, prothrombin zamanı ve D-Dimer düzeyi ile ise pozitif yönde korelasyon gözlendi (r=0,325, p=0,01, r=0,355, p=0,01, r=0,455, p=0,01, r=0,31, p=0,01).

Tartışma

Çalışmamızda MCP-1 ve SP-A düzeylerinin Covid-19 nedeniyle takip edilen hastalarda kontrol grubuna göre yüksek seyrettiğini ve takiplerinde gerilediğini gözlemledik. Yüksek düzeyde tespit edilen MCP-1 ve SP-A düzeyi ile ARDS ve MAS gelişimi arasında yakın ilişki olduğunu tespit ettik. Exitus gelişen hastalarda yaşayan hastalara nazaran daha yüksek düzeyde MCP-1 ve SP-A düzeyi olduğunu gözlemledik. Covid-19 klinik seyir ve takibinde önemli yer tutan MCP-1, CRP, LDH ve D-Dimer ile SP-A düzeyi arasında pozitif yönlü, lenfosit ve $PaO_2/FiO2$ oranı ile ise negative yönlü korelasyon gözlendi.

2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde yeni bir virüs keşfedildi ve bu virüsü Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi, Şiddetli Akut Solunum Send-

romu Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile ilişkili olarak Covıd-19 olarak adlandırmıştır (8). SARS-CoV-2, önemli morbidite ve mortaliteye sahip geçmiş salgınlardan sorumlu olan SARS-CoV ve MERS-CoV ile yakından ilişkilidir (3, 5, 9). COVID-19'un hızla yayılması Çin salgınına neden oldu ve şu anda küresel olarak yayılıyor. Şimdiye kadar Covid-19 nedeniyle enfekte insan sayısının beş milyonun üzerinde olduğu söylenmektedir.

SARS-CoV veya MERS-CoV için alışılmadık derecede yüksek patojenitenin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. İlk çalışmalar, serumdaki proinflamatuar sitokinlerin (örn., IL1B, IL6, IL12, IFNγ, ve MCP1) artmış miktarlarının SARS hastalarında pulmoner inflamasyon ve geniş akciğer hasarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. MERS-CoV hastalarında yapılan çalışmalarda virüsün IFNγ, TNF α, IL-15 ve IL-17 gibi proinflamatuar sitokin düzeylerini de indüklediği gözlenmiştir (10, 11). Covıd-19 ile yapılan çalışmalar da MERS-CoV ile uyumlu olarak IL1B, IFNγ ve MCP1 düzeylerinde anlamlı derecede yükselme olduğu gözlenmiştir. Ayrıca yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda olmayanlara nazaran MCP-1 ve TNF α düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (14). Biz de çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak ARDS nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı gözlemlenen hastalarda MCP-1 düzeyini anlamlı derecede yüksek olarak tespit ettik. Covıd-19'da morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birini de sitokin fırtınası sendromu oluşturmaktadır. Sitokin fırtınası sonrasında başta TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-6, MCP-1, nitrik oksit olmak üzere bir çok proinflamatuar sitokin açığa çıkar. Bu sitokinler vasküler permabilitenin artışına neden olarak doku perfüzyonunda bozulmanın yanı sıra endotelyal hasarlama ve mikrotombüs oluşumuna da neden olabilmektedirler (15, 16). Vasküler permeabilitedeki bu artış akciğer dokusunda ve interstisyel alanda sıvı birikimine bunun sonucunda da akut solunum yetmezliği tablosunun oluşmasına neden olmaktadır (17). Biz de çalışmamızda özellikle MAS gelişen hastalarda gelişmeyenlere nazaran daha yüksek düzeyde MCP-1 düzeyi gözlemledik.

Akut solunum yetmezliğinde hipoksik solunum yetmezliği tablosunun oluşumun da ve ağırlaşmasında endotelyal hasar önemli rol oynar. Alveollerde gözlenen tip-2 epitel hasarı sürfaktan üretiminde rol oynayan bu hücrelerde üretimin bozulmasına ve mikroatelektazik alanların gelişmesine neden olur (18). Sürfaktan alveol duvarında ekspansasyonu kolaylaştırdığı gibi doğuştan immun savunmada önemli rol oynar. SP-A doğuştan gelen immun savunmada rol oynayan collectin ailesine üye bir proteindir (19, 20). Bu ailede SP-D ve MBL'de bulunmaktadır. Bu proteinlerin birincil amacı hasarlı hücrelere alveoler makrofaj, dentritik hücreler ve T lenfositlerin aglütinasyon, opsonizasyon ve modülasyonunu sağlayarak anti-mikrobiyal klirenste rol oynamaktır. SP-A düzeyi ile akut solunum yetmezliği gelişen hastalarda yapılan

çalışmalarda SP-A düzeyinin mekanik ventilatör süresi ile uyumlu olarak yükseldiği ve ARDS tablosunun başında gözlenen yüksek SP-A düzeyinin kötü prognoz ve kötü klinik seyir ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (18, 21).

SARS-CoV-2 (Covid-19) hastalarının takiplerinin değerlendirildiği çalışmamızda klinik seyir ve prognozla ilişkilendirilmiş olan protorombin zamanı, CRP, troponin-ı, MCP-1 ve D-Dimer düzeylerinin hastalığın başlangıcında yüksek olup tedavi ile birlikte gerilediğini gözlemledik. Covid-19 hastalarında mortalitenin en önemli nedenleri arasında yer alan ARDS'gözlenen hastalarda daha önceden yapılan çalışmalarla uyumlu olarak hastanaye yatışında bakılan SP-A düzeyinin yüksek seyrettiğini ve tedaviyle birlikte gerilediğini tespit ettik. Bu durum ön planda antienflamatuar etkinliği vurgulan SP-A'nın tedaviyle birlikte azalış gösteren enflamatuar yanıta karşı daha az rol oynadığı yönünde değerlendirilebilir. MAS patogenezinde önemli rol oynadığı önceki çalışmalarda gösterilmiş olan MCP-1 ile bu konuda çalışmamızın covid-19 MAS ilişkisinde ilk kez çalışılan SP-A düzeyinin MAS gelişmeyen hastalara nazaran anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlendi. Bu durum da ARDS patogenezi ile uyumlu olarak enflamatuar yanıtın bu hastalarda daha yüksek olması ve bu durumu dengelemeye çalışan SP-A düzeyinin arttığı yönünde yorumlanabilir. Exitus gelişen hastalarda gelişmeyenlere nazaran çok daha yüksek tespit edilen MCP-1 ve SP-A düzeyi bu iki biyomarkırın mortalite için önemli belirteç olabileceği yönünde değerlendirilebilir.

Çalışmamızda exitus gözlenen hasta sayısının az olması MCP-1 ve SP-A'nın mortalite ile ilişkisinin belirlenmesinde en önemli limitasyonumuz olmuştur. Ancak çalışmamızın belirlenen tarihler arasında bölgemizdeki iki pandemi hastanesinde gözlenen tüm exitusları kapsamış olması mortal olguların seyrinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek en önemli kaynak özelliği katmıştır.

Sonuç olarak covid-19 hastalarında başlangıçta tespit edilen yüksek MCP-1 ve SP-A düzeyi ARDS, MAS ve exitus gelişimi açısından erken dönemde yakın takip ve tedavi planlanması açısından yol gösterici parametreler olabilirler. Ayrıca SP-A ilerleyen dönemlerde yapılacak çalışmalarda Covid-19 hastaları için tedavi planlanmasında kullanılabilecek bir pnömoprotein olabilir.

Kaynaklar

Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020.

Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. Jama. 2020;323(14):1406-7.

Ballard PL, Nogee LM, Beers MF, Ballard RA, Planer BC, Polk L, et al. Partial deficiency of surfactant protein B in an infant with chronic lung disease. Pediatrics. 1995;96(6):1046-52.

Cao Y-c, Deng Q-x, Dai S-x. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. Travel Medicine and Infectious Disease. 2020:101647.

Channappanavar R, Perlman S, editors. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Seminars in immunopathology; 2017: Springer.

Greene K, Ye S, Mason R, Parsons P. Serum surfactant protein-A levels predict development of ARDS in at-risk patients. Chest. 1999;116:90S-1S.

Hartshorn KL. Role of surfactant protein A and D (SP-A and SP-D) in human antiviral host defense. Front Biosci (Schol Ed). 2010;2(1):527-46.

Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. Arthritis & Rheumatology. 2020.

Li G, Siddiqui J, Hendry M, Akiyama J, Edmondson J, Brown C, et al. Surfactant protein-A–deficient mice display an exaggerated early inflammatory response to a β-resistant strain of influenza A virus. American journal of respiratory cell and molecular biology. 2002;26(3):277-82.

Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? Journal of Autoimmunity. 2020:102452.

Mason RJ, Greene K, Voelker DR. Surfactant protein A and surfactant protein D in health and disease. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 1998;275(1):L1-L13.

McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome. Autoimmunity reviews. 2020:102537.

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet (London, England). 2020;395(10229):1033.

Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. American journal of respiratory and critical care medicine. 2002;165(3):378-81.

Organization WH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 72. 2020.

Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Journal of autoimmunity. 2020:102433.

Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence. ecancermedicalscience. 2020;14.

Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. Emerging microbes & infections. 2020;9(1):761-70.

Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of theCytokine Storm'in COVID-19. The Journal of infection. 2020.

Yuen K-S, Ye Z-W, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. Cell & bioscience. 2020;10(1):1-5.

Zhao M. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. International journal of antimicrobial agents. 2020.

ÇOCUK VE ERGENLERDE YETERLİK VE PSİKOPATOLOJİ İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Caner MUTLU
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Şahbal ARAS
Dokuz Eylül Üniversitesi

Aylin ÖZBEK
Dokuz Eylül Üniversitesi

Belgin ÜNAL
Dokuz Eylül Üniversitesi

ÖZET:

Amaç: Bu çalışmanın amacı çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine ilk kez psikiyatrik yardım amaçlı başvuran çocuk ve ergenlerde sosyodemografik özellikler ile yeterlik ve psikopatoloji ilişkisinin incelenmesidir.

Yöntem: Sekiz aylık dönemde ilk kez psikiyatrik yardım amaçlı bir çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran 5-18 yaş arası 531 olguda sosyodemografik özellikler, başvuru yakınmaları, tanılar ve sosyodemografik özellikler ile ebeveynlerin doldurduğu çocuk davranış değerlendirme ölçeği (ÇDDÖ) yeterlik ve semptom skorları ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 9.60±3,26 yıl olup %65,7'si (n=349) 5-10 yaş aralığında ve %58,9'i (n=313) erkek idi. En sık başvuru yakınmaları, dikkat dağınıklığı (n=219, %41,2) ve ders başarısızlığı (n=194, %36,5) idi. Psikiyatrik değerlendirme sonucunda en sık düşünülen tanılar, mental kısıtlılık (n=148, %27,9) ve dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozuklukları (n=117, %22) idi. Toplam yeterlik puanı, okula devam etmeyenlerde, yoksulluk sınırı altında gelire sahip olanlarda ve ebeveyn eğitimi 8 yıl ve altında olanlarda anlamlı olarak daha düşük bulundu (her biri için $p<0,05$). Toplam problem ve toplam dışa yönelim skorları, okula devam etmeyenlerde, ilk çocuk olanlarda, parçalanmış ailede yaşayanlarda, doğumda baba yaşı 30 ve altı olanlarda, doğumda anne yaşı 25 ve altı olanlarda, ve ebeveyn eğitimi 8 yıl ve altında olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (her biri için $p<0,05$). Toplam içe yönelim skorları, ergenlerde, doğumda anne yaşı 25 ve altı olanlarda, ve ebeveyn eğitimi 8 yıl ve altında olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (her biri için $p<0,05$). Yoksulluk sınırı altında gelire sahip olanlarda, üstünde geliri

olanlara göre toplam problem skoru daha yüksek bulundu (p<0,05). Ailede ruhsal hastalık öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında tüm ÇDDÖ skorlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı (her biri için p<0,05).

Sonuç: Bulgular, birçok sosyodemografik risk faktörü arasından ebeveynlerin eğitim süresinin 8 yıl ve altında olmasının, ebeveyn bildirimlerine göre çocuklarının hem daha düşük yeterlikte olması ve hem de daha yüksek psikopatoloji skorlarına sahip olmasında önemli bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, ergen, psikopatoloji, risk faktörü, yeterlik

Risk Factors Associated With Competence and Psychopathology in Children and Adolescents

ABSTRACT:

Objective: The aim of this study was to examine the sociodemographic risk factors associated with competence and psychopathology in patients who presented to the child and adolescent psychiatry outpatient clinic for the first time.

Method: Sociodemographic characteristics, presentation complaints, distribution of psychiatric diagnoses, and the relationship between sociodemographic characteristics and the child behavior assessment scale (CBCL) symptom scores completed by the parents in 531 patients aged 5-18 who presented to a child and adolescent psychiatry outpatient clinic for the first time in the 8-month period for psychiatric help were evaluated.

Results: The mean age of the cases was 9.60 ± 3.26 years, 65.7% (n = 349) of them were in the 5-10 age range and 58.9% (n = 313) were male. The most common complaints were attention deficit (n = 219, 41.2%) and academic failure (n = 194, 36.5%). The most frequently considered diagnoses as a result of psychiatric evaluation were mental disability (n = 148, 27.9%) and disruptive behavioral disorders (n = 117, 22%). The total competence score was found to be significantly lower in those not attending school, those with an income below the poverty line, and those with 8 years or less of parental education (p <0.05 for each). Total problem and total externalizing scores were found to be significantly higher in those who did not attend school, was first child, lived in a broken family, those whose father's age was 30 and below at birth, those whose maternal age was 25 and below at birth, and those whose parental education was 8 years and below (p <0.05 for each). Total internalizing scores were found to be significantly higher in adolescents, and in those with maternal age of 25 and below at birth, and those with parental education 8 years or less (p <0.05 for each). The total problem score was found to be higher in those with an income below the poverty line than those with a higher income (p <0.05).

There was no significant difference in all CBCL scores between those with and without a family history of mental illness ($p < 0.05$ for each).

Conclusion: The findings suggest that, among many sociodemographic risk factors, parents' education period of 8 years or less may be an important risk factor for their children to have lower competence and higher psychopathology scores according to parental reports.

Keywords: Child, adolescent, psychopathology, risk factor, competence

1.GİRİŞ

Çocuk ve ergenlerde psikopatoloji oranı, dünya çapında 13.4%,[1] ülkemizde %17.1 [2] bulunmuştur. Psikopatoloji oranı, gelişimsel olarak değişse de,[3] son on yıllarda artış gösterdiği bildirilmektedir.[4,5] Bu yaygınlığa rağmen gelişmiş ülkelerde bile çocuk ve ergenlerin sadece beşte biri psikiyatrik yardım alabilmekte [6-9] ve önemli bir kısmının ruh sağlığı kliniklerinden yardım almasında belirgin gecikme yaşanmaktadır.[10] Ülkemizde 6-13 yaş arasında işlevsel bozulmaya açmayan ruhsal bozukluk oranı %37.6 bulunmuştur.[2] Yetişkin dönemde görülen psikiyatrik bozuklukların yaklaşık yarısının 14 yaşından önce başladığı belirtilmektedir.[11] Çeşitli psikiyatrik hastalıkların ilk belirtilerinin çocukluk veya ergenlikte başlaması, tanı ve tedavisinin gecikmesinin daha şiddetli ve tedaviye dirençli ruhsal hastalıkların gelişimine ve kötü prognoza yol açma riski gibi nedenler bu dönemdeki psikiyatrik değerlendirmenin önemine işaret etmektedir.[12] Toplumda ve klinik ortamlarda çocuk ve ergenlerdeki psikiyatrik sorunların sağlıklı ele alınması ve risk gruplarının belirlenmesi, ruh sağlığı hizmetlerinin planlanması ve önleme programlarının geliştirilmesi açısından çok önemlidir.[13]

Son yıllarda çocuk ve ergen psikiyatri sayısının artması ile çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniklerine başvuruların arttığı gözlenmekte ve bu kliniklere başvuran çocuk ve ergenlerin sosyodemografik ve psikopatolojik özelliklerine dair verilere ulaşılabilmektedir.[14-21] Bu çalışmalarda, erkeklerin kızlardan daha sık başvurduğu,[14,17,19,20] dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), anksiyete bozuklukları, depresyon, fobiler ve mental retardasyonun en sık gözlenen psikiyatrik bozukluklar olduğu bildirilmiştir.[14,17,19-21] Bu bulgular, diğer ülkelerdeki benzer çalışma sonuçları ile paralellik göstermektedir.[22,23] Çocuk ve ergenlerde gözlenen psikiyatrik bozuklukların ülkeden ülkeye, şehirden şehre farklılık gösterebileceği ifade edilmektedir.[14,19] Ülkemizde çocuk ve ergen psikiyatri poliklinliklerine başvuran çocuk ve ergenleri inceleyen çalışmalar, belirli bir sürede başvuran genelde tüm

çocuk ve ergenleri kapsayan çoğunlukla retrospektif olup,[14-18,24] çok azı yarı-yapılandırılmış değerlendirme ya da ölçek içermektedir.[19,20,25] Ancak yaş ve cinsiyet dışındaki risk faktörlerinin psikopatoloji ile ilişkisine dair ve özellikle ilk psikiyatrik yardıma ulaşma sırasındaki veriler kısıtlıdır. Ayrıca, bu çalışmalarda çocuk ve ergenlerin yeterliğine ilişkin bir içeriğe rastlanmamıştır. Yeterlik ve psikopatoloji ekseninde olguları değerlendirmek daha sağlıklı olacaktır.

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi polikliniğine ilk kez psikiyatrik yardım amaçlı başvuran 5-18 yaş arası populasyonda sosyodemografik özellikler, başvuru yakınmaları, ilk görüşmede düşünülen psikiyatrik tanı dağılımları ve sosyodemografik özellikler ile çocuk davranış değerlendirme ölçeği semptom skorları ile ilişkisinin ileriye dönük ve kesitsel olarak araştırılması amaçlanmıştır.

2.GEREÇLER VE YÖNTEM

2.1. Örneklem

Örneklem, ekim 2008-mayıs 2009 arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları (DEÜTF ÇERSH) Anabilim Dalı'nda polikliniğe ilk kez psikiyatrik yardım alma amacıyla başvuran 5-18 yaş arası 531 olgudan oluşmaktadır. Mesai saatleri içinde veya dışında DEÜTF Acil Servis'e başvuran ve ruhsal yönden değerlendirilmek üzere ÇERSH biriminden konsültasyon istenen olgular, çalışma kapsamında toplanması gereken sosyodemografik verilerinin çoğu eksik olan olgular, kurumda kalan olgular, ve evlat edinilmiş olgular çalışma dışında bırakılmıştır.

2.2. Gereçler

2.2.1. DEÜTF ÇERSH Anabilim Dalı Yarı-yapılandırılmış Hasta Değerlendirme Formları

2.2.1.1. Poliklinik Hasta Dosyası

Bu çalışmada DEÜTF ÇERSH poliklinik hasta dosyalarının ön yüzünde yer alan demografik veriler ve yakınmalarla ilgili yarı-yapılandırılmış kısımlardaki kayıtlar kullanılmıştır.

2.2.1.2. Okul Çağı (5-18 yaş) Değerlendirme Formu

Okul çağındaki (5-18 yaş) hastaların triaj değerlendirme bulgularının kaydedildiği yarı-yapılandırılmış bir formdur. Sosyodemografik özellikler, yakınma

ve öykü, özgeçmiş, soygeçmiş, ruhsal bakı, öntanı ve yönlendirmelerin kaydedildiği kısımlardan oluşmaktadır.

2.2.1.3. Acil Değerlendirme Formu

Acil sorunları için başvuran çocuk ve ergen hastaların ruhsal değerlendirme bulgularının kaydedildiği yarı-yapılandırılmış bir formdur. Sosyodemografik özellikler, yakınma ve öykü, genel risk değerlendirmesi, ruhsal bakı, tanı ve yönlendirme biçimlerinin kaydedildiği kısımlardan oluşmaktadır.

2.2.2. Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ)

Çocuk ve ergenlerin işlevsellik alanlarını ve sorun davranışlarını değerlendirmek üzere geliştirilmiştir.[26] Ebeveynlerin doldurduğu form (Çocuklar için Davranış Değerlendirme Ölçeği, ÇDDÖ) ve ergen formu (Gençler İçin Kendini Değerlendirme Ölçeği, KDÖ) vardır.[26] ÇDDÖ, 20 yeterlik ve 118 problem maddesinden oluşmaktadır. Yeterliği değerlendiren maddelerde katılımın miktarına ve niteliğine göre derecelendirme yapılır ve üç yeterlik alanında alt ölçek puanları ('Etkinlik', 'Sosyallik' ve 'Okul' alt ölçekleri) ve bunların toplamı ile "Toplam Yeterlik" puanı elde edilir. Davranışsal ve duygusal sorunları tanımlayan maddeler son altı ayda görülme sıklık derecesine göre 0, 1 ve 2 olarak derecelendirilerek doldurulur. Ölçekten "İçe Yönelim" ve "Dışa Yönelim" olarak iki ayrı davranış belirti puanı elde edilir. "İçe Yönelim" grubunu "Sosyal İçe Dönüklük", "Somatik Yakınmalar", "Anksiyete/Depresyon"; "Dışa Yönelim" grubunu ise "Suça Yönelik Davranışlar" ve "Saldırgan Davranışlar" alt testlerinin toplamı oluşturur. Ölçekte her iki gruba da girmeyen "Sosyal Sorunlar", "Düşünce Sorunları" ve "Dikkat Sorunları" da yer almaktadır. Bu alt testlerin toplamı "Toplam Problem" puanını verir.[27] ÇDDÖ'nün 1991 versiyonunun geçerlilik ve güvenirlik (adaptasyon ve standardizasyon) çalışması yapılmıştır.[27]

2.3. İşlem

DEÜTF ÇERSH ayaktan tedavi birimine her gün ilk başvuran 8 (haftanın bir günü 4) olgunun ebeveynlerine ÇDDÖ verilmiş, sonrasında olgu ve ebeveyn(ler)i yaklaşık 30 dakikalık klinik görüşmede yarı-yapılandırılmış formlar ile değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında ilk kez psikiyatrik yardım için başvuran olguların verileri kullanılmıştır. Bu çalışma, 2009 yılında yapılan, 243111 numaralı, Çocuk ve Ergen Ruh sağlığı ve Hastalıkları Tıpta Uzmanlık Tezinden üretilmiştir.

2.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada; çocuk ve ergene ilişkin özellikler (yaş, cinsiyet, doğum mevsimi, okul durumu), aileye ilişkin özellikler (ailedeki çocuk sayısı, hastanın ailede kaçıncı çocuk olduğu, aile bütünlüğü), anne ve babaya ilişkin özellikler (doğumdaki yaş, eğitim düzeyi, gelir durumu), hastalığa ilişkin özellikler (hastalık süresi, yakınmalar, ön tanılar) değerlendirilmiştir. İlk yakınmaların başlama ve değerlendirme zamanı arası süre 'hastalık süresi', ilkbahar ve sonbahar aylarında doğanlarda doğum mevsimi 'bahar' olarak değerlendirilmiştir. Yoksulluk sınırı, olguların değerlendirilme dönemindeki TUİK verileri baz alınarak belirlenmiştir.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS windows 11.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler, dağılım normal olduğunda bağımsız örneklem t-testi, dağılım anormal olduğunda Mann- Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tüm analizlerde $p<0,05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.BULGULAR

Olguların yaş ortalaması 9.60±3,26 yıl olup sosyodemografik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir. En sık başvuru yakınmaları, dikkat dağınıklığı (n=219, %41,2), ders başarısızlığı (n=194, %36,5), bunaltı, sıkıntı, huzursuzluk (n=160, %30,1) ve aşırı hareketlilik (n=125, %23,5 idi. Ortalama yakınma süresi 1054,35±918,00 gündü. Psikiyatrik değerlendirme sonucunda en sık düşünülen tanılar, mental kısıtlılık (n=148, %27,9), dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozuklukları (n=117, %22), ayrılma anksiyetesi-anksiyete bozuklukları (n=87, %16,4) ve öğrenme bozuklukları (n=72, %13,6) idi.

Tablo 1. Olguların sosyodemografik özellikleri (n=531)

Sosyodemografik özellikler		sayı	%
Yaş	Çocuk (5-10 yaş)	349	65,7
Cinsiyet	Erkek	313	58,9
Doğum mevsimi	Bahar	249	46,9
Okul durumu	Devam ediyor	505	95,1
Çocuk sırası	İlk çocuk	283	53,3
Çocuk sayısı	Tek çocuk	121	22,8
Aile bütünlüğü	Bütün	454	85,5
Doğumda anne yaşı	≤25	247	46,5
Doğumda baba yaşı	≤30	264	51,0
Annenin eğitim süresi	≤ 8 yıl	359	67,6
Babanın eğitim süresi	≤ 8 yıl	298	56,5
Gelir durumu	Yoksulluk sınırı üstü	334	62,9
Ailede ruhsal bozukluk	Var	292	55,0

Toplam yeterlik puanı, okula devam etmeyenlerde, yoksulluk sınırı altında gelire sahip olanlarda ve ebeveyn eğitimi 8 yıl ve altında olanlarda anlamlı olarak daha düşük bulundu (her biri için $p<0,05$) (Tablo 2). Toplam problem ve toplam dışa yönelim skorları, okula devam etmeyenlerde, ilk çocuk olanlarda, parçalanmış ailede yaşayanlarda, doğumda baba yaşı 30 ve altı olanlarda, doğumda anne yaşı 25 ve altı olanlarda, ve ebeveyn eğitimi 8 yıl ve altında olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (her biri için $p<0,05$). Toplam içe yönelim skorları, ergenlerde, doğumda anne yaşı 25 ve altı olanlarda, ve ebeveyn eğitimi 8 yıl ve altında olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (her biri için $p<0,05$). Yoksulluk sınırı altında gelire sahip olanlarda, üstünde geliri olanlara göre toplam problem skoru daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Ailede ruhsal hastalık öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında tüm ÇDDÖ skorlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı (her biri için $p<0,05$) (Tablo 3).

Tablo 2. Olguların sosyodemografik özellikler ile yeterlik alanları puanlarının karşılaştırılması

Sosyodemografik özellikler		Etkinlik	Sosyal	Okul	Toplam
Yaş	Çocuk (5-10 yaş)	37,39±9,17	41,19±8,44	36,16±8,79	35,51±8,75
	Ergen (11-18yaş)	37,37±9,36	40,39±9,52	38,14±7,83	35,98±10,01
	Z ; p	-0,306;0,760	-0,776;0,438	-2,568;**0,010**	-0,157;0,875
Cinsiyet	Erkek	37,49±9,40	41,32±9,18	37,78±8,48	36,36±9,62
	Kız	37,22±8,98	40,28±8,30	35,67±8,35	34,73±8,61
	Z ; p	-0,341;0,733	-1,383;0,167	-2,444;**0,015**	-1,499;0,134
Doğum mevsimi	Bahar	37,36±8,96	41,01±8,71	36,97±8,53	35,57±8,32
	Diğer	37,41±9,48	40,80±8,98	36,86±8,46	35,79±9,69
	Z ; p	-0,214;0,831	-0,206;0,837	-0,012;0,990	-0,058;0,954
Okul durumu	Devam ediyor	37,58±9,07	41,23±8,66	37,03±8,43	35,86±9,17
	Yok/devam etmiyor	31,00±11,96	30,43±8,71	28,33±8,43	23,50±5,72
	Z ; p	-2,547;**0,011**	-3,941;<**0,001**	-2,426;**0,015**	-3,231;**0,001**
Çocuk sırası	İlk çocuk	38,00±9,06	40,20±8,72	38,53±8,23	36,15±9,30
	Diğer	36,66±9,39	41,72±8,95	35,00±8,40	35,14±9,16
	Z ; p	-1,448;0,148	-2,114;**0,035**	-4,459;<**0,001**	-0,997;0,319
Çocuk sayısı	Tek çocuk	38,56±8,89	39,91±8,86	38,84±7,96	36,57±9,64
	Diğer	37,04±9,30	41,18±8,34	36,38±8,55	35,44±9,13
	Z ; p	-1,503;0,133	-1,452;0,146	-2,709;**0,007**	-0,970;0,302
Aile bütünlüğü	Bütün	37,09±9,21	41,10±8,68	36,71±8,26	35,55±8,82
	Parçalanmış	39,06±9,20	39,77±9,73	38,06±9,63	36,48±11,40
	Z ; p	-1,566;0,117	-1,093;0,274	-1,098;0,272	-0,462;0,644

Doğumda anne yaşı	≤25	37,79±9,11	40,28±8,71	36,92±8,16	35,49±9,00
	>25	37,04±9,33	41,44±8,95	36,91±8,77	35,86±9,45
	Z ; p	-0,858;0,369	-1,558;0,119	-0,113;0,910	-0,686;0,493
Doğumda baba yaşı	≤30	37,38±9,37	39,98±8,69	37,02±8,17	35,13±9,07
	>30	37,30±9,16	41,77±8,90	36,49±8,51	36,08±9,15
	Z ; p	-0,122;0,903	-2,242;**0,025**	-0,682;0,495	-1,267;0,205
Annenin eğitim süresi	≤ 8 yıl	36,15±9,42	40,84±8,65	35,63±8,50	34,51±9,07
	>8 yıl	40,09±8,20	41,03±9,30	39,74±7,34	38,29±9,10
	Z ; p	-4,394;<**0,001**	-0,131;0,896	-4,952;<**0,001**	-4,158;<**0,001**
Babanın eğitim süresi	≤ 8 yıl	36,36±9,57	41,07±8,96	34,94±8,20	34,59±9,35
	>8 yıl	38,78±8,55	40,58±8,68	39,50±8,11	37,08±8,64
	Z ; p	-2,699;**0,007**	-0,713;0,476	-5,595;<**0,001**	-3,178;**0,001**
Gelir durumu	Yoksulluk sınırı ve altı	35,74±9,70	40,77±8,92	34,90±9,02	34,08±9,05
	Yoksulluk sınırı üstü	38,33±8,82	40,98±8,82	38,05±7,95	36,60±9,24
	Z ; p	-2,805;**0,005**	-0,086;0,931	-3,951;<**0,001**	-2,701;**0,007**
Ailede ruhsal bozukluk	Var	37,26±9,26	40,72±8,62	36,79±8,91	35,34±9,22
	Yok/bilinmiyor	37,53±9,20	41,12±9,15	37,07±7,93	36,13±9,27
	Z ; p	-0,420;0,674	-0,535;0,593	-0,377;0,706	-0,870;0,384

Z:Mann-Whitney U testi

Tablo 3. Olguların sosyodemografik özellikler ile problem puanlarının karşılaştırılması

Sosyodemografik özellikler		Toplam içe yönelim	Toplam dışa yönelim	Toplam problem
Yaş	Çocuk (5-10 yaş)	63,90±11,24	59,52±12,60	64,41±10,84
	Ergen (11-18yaş)	66,41±11,47	59,74±12,25	65,29±10,91
	Z ; p	-2,297;**0,022**	-0,073;0,942	-0,341;0,733
Cinsiyet	Erkek	64,26±11,30	59,39±12,77	64,35±10,94
	Kız	65,45±11,46	59,88±12,04	65,23±10,74
	Z ; p	0,962;0,336	-0,422;0,673	-0,410;0,682
Doğum mevsimi	Bahar	64,22±10,75	58,68±11,98	64,00±10,37
	Diğer	65,25±11,74	60,42±12,86	65,35±11,27
	Z ; p	-0,723;0,470	-1,799;0,072	-1,071;0,171
Okul durumu	Devam ediyor	64,62±11,39	59,29±12,38	64,43±10,82
	Yok/devam etmiyor	67,45±10,69	66.36±12,80	70,91±10,16
	Z ; p	-0,894;0,372	-2,508;**0,012**	-2,523;**0,012**
Çocuk sırası	İlk çocuk	65,45±11,15	61,27±11,51	65,73±10,46
	Diğer	63,90±11,59	57,59±13,28	63,50±11,21
	Z ; p	-1,537;0,124	-3,105;**0,002**	-2,216;**0,027**
Çocuk sayısı	Tek çocuk	64,28±11,15	60,03±11,83	64,53±10,59
	Diğer	64,88±11,44	59,46±12,67	64,76±10,95
	Z ; p	-0,369;0,715	0,475;0,635	-0,063;0,950
Aile bütünlüğü	Bütün	64,34±11,51	59,04±12,30	64,24±10,82
	Parçalanmış	67,14±10,19	62,94±13,06	67,56±10,73
	Z ; p	-1,933;0,053	-2,484;**0,013**	-2,509;**0,012**
Doğumda anne yaşı	≤25	66,14±11,57	62,05±12,76	66,58±11,03
	>25	63,54±11,07	57,48±11,83	63,10±10,47
	Z ; p	-2,712;**0,007**	-4,087;<**0,001**	-3,826;<**0,001**

Doğumda baba yaşı	≤30	65,39±11,77	61,29±12,10	65,95±10,90
	>30	64,02±10,99	58,03±12,75	63,50±10,75
	Z ; p	-1,534;0,125	-2,758;**0,006**	-2,512;**0,012**
Annenin eğitim süresi	≤ 8 yıl	65,70±11,08	60,36±13,21	65,75±11,02
	>8 yıl	62,82±11,72	58,06±10,72	62,64±10,25
	Z ; p	-2,792;**0,005**	-2,309;**0,021**	-3,345;**0,001**
Babanın eğitim süresi	≤ 8 yıl	66,27±11,30	60,88±13,37	66,32±11,16
	>8 yıl	62,83±11,20	58,06±11,13	62,75±10,16
	Z ; p	-3,500;<**0,001**	-2,677;**0,007**	-4,092;<**0,001**
Gelir durumu	Yoksulluk sınırı ve altı	66,03±11,54	60,23±13,17	65,93±11,28
	Yoksulluk sınırı üstü	64,03±11,23	59,23±12,07	64,02±10,57
	Z ; p	-1,791;0,073	-1,026;0,305	-2,159;**0,031**
Ailede ruhsal bozukluk	Var	65,30±11,71	59,42±13,00	64,79±11,37
	Yok/bilinmiyor	64,03±10,90	59,81±11,80	64,60±10,20
	Z ; p	-1,120;0,263	-0,218;0,828	-0,467;0,641

Z:Mann-Whitney U testi

4.TARTIŞMA

Bu çalışmada, olguların büyük kısmının ergenlik öncesi dönemde ve erkek, en sık başvuru yakınmalarının dikkat dağınıklığı ve ders başarısızlığı, psikiyatrik değerlendirme sonucunda en sık düşünülen tanıların mental kısıtlılık ve dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozuklukları olduğu bulunmuştur. Yeterlik alanları değerlendirildiğinde, etkinlik yeterliği, okula devam etmeyenlerde, ebeveyn eğitimi 8 yıl ve altında olanlarda ve yoksulluk sınırı altında gelire sahip olanlarda, sosyal yeterlik, okula devam etmeyenlerde, ilk çocukta, doğumda baba yaşı 30 ve altında olanlarda, okul yeterliği, çocuk yaş grubunda, kızlarda, okula devam etmeyenlerde, sonra doğan çocuklarda, kardeşi olan çocuklarda, ebeveyn eğitimi 8 yıl ve altında olanlarda, toplam yeterlik düzeyi, okula devam etmeyenlerde, ebeveyn eğitimi 8 yıl ve altında olanlarda yoksulluk sınırı altında gelire sahip olanlarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Sosyodemografik veriler açısından literatüre bakıldığında, çalışmamıza benzer şekilde, çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniklerine çoğunlukla 7-12 yaş arasındaki çocukların,[17-19,24,28] ve kızlara oranla daha çok erkeklerin [16-20,24,28-31] getirildiği bildirilmektedir. Yine benzer şekilde, kardeşi olan,[18,19,24,28] ailedeki ilk [24,28] çocuklar daha çok getirilmektedir. Benzer şekilde, başvuran ailelerin büyük bölümünün bütün olduğu,[17-19] ailelerin önemli bir bölümünün yoksulluk sınırı ve altında gelire sahip olduğu,[19] ebeveynlerin yarıya yakınının ilköğretim ve altı eğitim düzeyinde olduğu [19,24] görülmektedir. Bir çalışmada, olguların annelerinin %25'inde, babalarının %11.8'inde, diğer akrabaların %21.2'sinde psikiyatrik tedavi öyküsü bildirilmiştir.[24] Bir özel klinik çalışmasında, ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü %6,9 oranında idi.[18] Çalışmamızdaki yüksek aile öyküsü oranı, örneklemde aile öyküsü sık olabilecek ruhsal bozuklukların görülmesi ile ilgili olabilir. Çalışmamızın, ülkemizde yapılan çalışmalarda daha önce değerlendirilmeyen önemli bulguları, çocukların çoğunluğunun bahar mevsimleri dışında doğması ve ebeveynlerin yaklaşık yarısının erken yaşta anne ve baba olmasıdır.

Çalışmamızda en sık başvuru yakınmaları, dikkat dağınıklığı ve ders başarısızlığı idi. Çocuk ve ergen psikiyatri polikliniğine başvuran olguları inceleyen çalışmalarda sık başvuru yakınmaları dikkat eksikliği/hareketlilik, sinirlilik, mutsuzluk-karamsarlık isteksizlik, bunaltı-sıkıntı-huzursuzluk.[14,17,24] Çalışmamızdaki yakınmaların oranlarının yüksekliği, yarı-yapılandırılmış formlar kullanılması ile ilgili olabilir. Ayrıca, genel olarak literatürle benzerlik göstermekle birlikte ders başarısızlığı yakınmasının fazla olması, çalışma örnekleminin sadece 5 yaşından büyükleri içermesi ile ilgili olabilir. Çalışmamızda ortalama yakınma süresi yaklaşık olarak 3 yıl idi. Tüm başvuruları inceleyen bir çalışmada, olguların %93.8'nin uzun zamandır devam eden kronik sorunlar için başvurduğu bildirilmiştir.[24] Ruhsal yakınmalar için ailelerin yardım alana kadar oldukça uzun süre beklemesi, ruhsal sorunların önemini kavrama, yardım ihtiyacını uzun süre anlama zorluğu, ve bir süre kendi yardım kaynaklarını kullanması ile ilişkili olabilir.[32,33]

Psikiyatrik değerlendirme sonucunda en sık düşünülen tanılar, sırasıyla mental kısıtlılık, dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozuklukları, ve ayrılma anksiyetesi-anksiyete bozuklukları idi. Gerek yurtiçi gerek yurtdışındaki diğer çalışmalarda, oranlar kısmen farklılık gösterse de, hastanelerin çocuk psikiyatrisi polikliniklerine başvuran çocuk ve ergenlerde en sık konulan tanılar DEHB, anksiyete bozukluğu, davranım bozukluğu, depresyon ve enurezis nokturna olarak belirtilmektedir.[15,16,19-21,24,28,34] Özel klinikte değerlendirilen 2-18 yaş arası olguları inceleyen bir çalışmada en sık tanılar sırasıyla DEHB (%34,4), psikiyatrik bozukluk tanısı almayanlar ve yay-

gın anksiyete bozukluğu idi.[18] Yarı-yapılandırılmış görüşmelerde anksiyete bozuklukları ve özellikle özgül fobi oranları daha yüksek çıkmaktadır.[19,20,25] DEHB olgularının hemen tüm çalışmalarda sıklıkla çıkması, epidemiyolojik çalışmalarda çocuk ve ergenlerde en sık görülen ruhsal bozukluk olması ile uyumlu bir bulgudur. Çalışmamızda mental kısıtlılık ve öğrenme bozuklukları oranlarının yüksek çıkması, sınırda mental kapasite düşünülen olguların da dahil edilmesi ve tek görüşme sonucunda düşünülen tanılar olması ile ilişkili olabilir.

Yeterlik alanları değerlendirildiğinde, çocuklarda ergenlere göre, kızlarda erkeklere göre okul yeterliği daha düşük bulunmuş, diğer yeterlilik alanlarında farklılık bulunmamıştır. Başka çalışmalarda erkeklerde kızlara göre (sosyal, total) daha düşük yeterlik bildirilmiştir.[35-38] Ebeveyn bildirimine dayalı bir çalışmada, 6-9 ve 13-16 yaş gruplarında 9-12 yaş grubuna göre (etkinlik, sosyal ve total), daha düşük yeterlik bildirilmiştir.[35] Aynı çalışmada, yeterlikte etki gücü en yüksek olan ebeveyn eğitimi bulunmuş, eğitim düzeyi yükseldikçe yeterlik algısının arttığı bildirilmiştir.[35] Bu farklılık, ülkemizde özellikle sosyoekonomik ve eğitim düzeyi düşük kesimlerde kızların akademik olarak yeterince desteklenmemesi ile ilgili olabilir. Sosyal yeterlilikte farklılık çıkmaması, diğer ülkelere göre daha kalabalık ailelere sahip olmamız ve her iki cinsiyetin bu alanda ebeveynler tarafından yeterli görülmesi ile açıklanabilir. Yeterlik alanları ile ilgili diğer bulgular, ebeveynlerin ilk doğan çocuklarını sosyal olarak daha az ancak okul olarak daha fazla desteklediklerini, eğitim düzeyi düşük ebeveynlerin çocuklarında doğal olarak yeterli okul ve etkinlik desteği yapılamayabileceğini, yoksulluk sınırı altında geliri olan ebeveynlerin de yeterli etkinlik desteği veremediğini düşündürmektedir. Çalışmamızı desteklercesine, İsveç'te yapılan bir çalışmada, en iyi yeterlik orta sosyoekonomik düzeydeki ebeveynlerin çocuklarında bulunmuştur.[36] Dahası, sosyoekonomik düzey ile çocuk yeterliği ilişkisinin etki gücü orta düzeyde bildirilmiştir.[35] Okula devam etmeyen çocuk ve ergenlerde, okula devam edenlere göre tüm yeterlik alanlarının daha düşük olması, okul hayatının birçok alanda yeterliğe önemli destek verdiğine işaret ediyor olabilir. Genç yaşta baba olanların çocuklarının, diğer babalarınkine göre sosyal olarak daha az yeterli olması dikkat çeken ve araştırılması gereken bir alan olarak görünmektedir.

Sosyodemografik değişkenler ile ruhsal sorunların ilişkisine bakıldığında, çalışmalar, ergenlikte çocukluğa göre içe yönelim sorunlarının arttığını,[17,20,35,39] erkeklerde dışa yönelim ve toplam problem sorunlarının kızlarda içe yönelim sorunlarının daha fazla olduğunu,[19,20,35,40,41] ebeveynlerin ilk doğan çocukların daha fazla sorun çıktığı,[42,43] okul devamsızlığı ile içe yönelim sorunlarının (Finning ve ark 2018, Finning ve ark 2019, Finning ve ark 2020)[44-46] ve genel olarak duygusal ve davranışsal sorunlarının ilişkili olduğunu,[47] dışa yönelim sorunları ile düşük okul başarısı

ilişkili iken okulu bırakma ile ilişkili olmadığını,[47] bir çalışmada ruhsal sorunların özellikle duygusal sorunların ve DEHB'nin genel olarak kronik devamsızlıkla ilişkili olduğunu,[48] parçalanmış ailede yaşayan çocuk ve ergenlerin ilk ayrılma döneminde içe ve dışa yönelim sorunları yaşadığı, sonraki dönemlerde özellikle daha az destekleyici ve daha düşük gelirli ev ortamı varlığında daha fazla davranışsal sorunlar yaşadığını,[49,50] eğitim düzeyi düşük ebeveyn olmanın ruhsal sorun gelişme riskini arttırdığını[35] bildirmektedir. Bilimsel yazından farklı olarak, cinsiyette fark çıkmaması, ilk başvuru ile, dışa yönelim davranışlarının okul bırakma ile ilişkisi ise ülkemizde yurtdışına göre okulu devam ettirme çabalarının daha az olması ile ilgili olabilir. Çalışmadaki bulgumuza paralel olarak, düşük sosyoekonomik düzeyde olmak, çocuk ve ergenlerde ruh sağlığı sorunları riskini arttırmaktadır.[51] Kesitsel çalışmalar olumsuz etki bildirirken uzunlamasına çalışmalarda bu etki görülmemektedir.[51] Düşük sosyoekonomik düzeyin ruh sağlığı sorunlarını başlatmada, düşük ebeveyn eğitim düzeyinin ruh sağlığı sorunlarını sürdürmede ve şiddetlenmesinde rol oynayabileceği bildirilmektedir.[52] Düşük ve orta eğitim düzeyi olan ebeveynlerin çocuklarında daha fazla dışa yönelim sorunları görülmektedir.[35] Genç yaşta ebeveyn (özellikle anne) olmanın, eğitim düzeyi düşük ebeveyn olmanın,[35] yoksulluk sınırı altında gelire sahip olmanın,[51,52] özellikle küçük yaşta bağlanma süreçlerini olumsuz etkileyebileceği düşünüldüğünde, çocuk ve ergenlerde her türlü ruhsal problem gelişme riskini arttırabileceği düşünülebilir.

Yukarıdaki demografik özellikler herhangi bir şekilde yeterlik ve/veya problem davranışlar ile ilişkili iken, doğum mevsimi ve ailede ruhsal bozukluk öyküsünün hem yeterlik alanları hem de problem davranışlar ilişkisi bulunmamıştır. Bilimsel yazın, doğum mevsimi ile şizofreni, bipolar bozukluk, şizoaffektif bozukluk, majör depresyon, otizm, zeka (IQ) arasında ilişki olabileceğini,[53-56] ailede ruhsal bozukluk öyküsünün olmasının çocuk ve ergenlerde ruhsal bozukluk gelişme riskini arttırdığını[57,58] bildirmektedir. Olgularımızda bu etkenlerin sorun şiddeti üzerindeki etkisini incelemekte, dolayısıyla bu etkenlerin daha çok hastalık varlığı ile ilişkili olabileceğine ancak ruhsal sorun şiddeti ile ilişkili olmayabileceğine işaret ediyor olabilir. Ayrıca, ailede ruhsal bozukluk öyküsü ve doğum mevsiminin yeterlilikte pek rolü olmayabileceği akla gelmektedir.

Çalışma sonuçları bazı kısıtlılıklar çerçevesinde yorumlanmalıdır. Kesitsel olması, tek merkezde yapılmış olması, başka risk faktörlerinin (doğum öncesi ve doğumsal, yaşadığı çevre) değerlendirilmemiş olması, ölçeğin özbildirime dayalı olması ve öğretmenlere verilememiş olması, sonuçların genellenmesini zorlaştırmaktadır.

Sonuç olarak, bulgular, çocuk ve ergen ruh sağlığı klinik örnekleminde birçok sosyodemografik risk faktörü arasından ebeveynlerin eğitim süresinin 8 yıl ve altında olmasının, ebeveyn bildirimlerine göre çocuklarının hem daha düşük yeterlikte olması ve hem de daha yüksek psikopatoloji skorlarına sahip olmasında önemli bir risk faktörü olabileceğini, doğum mevsimi ve ailede ruhsal bozukluk öyküsünün ise yeterlik ve psikopatoloji konusunda ilk başvuruda önemli risk faktörleri olmayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca okula devam etmenin hem yeterlik hem de psikopatoloji açısından koruyucu olabileceği akla gelebilir. Toplumun eğitim düzeyinin arttırılması ve ekonomik koşullarının iyileştirilmesi, çocuk ve ergenlerin yeterliğini arttırmada ve ruh sağlığını korumada önemlidir.

KAYNAKLAR

Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist 4–18 and 1991 Profile. Burlington, VT: Department of Psychiatry, University of Vermont, 1991

Aggarwal S, Berk M. Evolution of adolescent mental health in a rapidly changing socioeconomic environment: a review of mental health studies in adolescents in India over last 10 years. Asian J Psychiatr. 2015 Feb;13:3-12. doi: 10.1016/j.ajp.2014.11.007. Epub 2014 Nov 28. PMID: 25499463.

Akdemir D, Çetin FÇ. Çocuk ve ergen psikiyatrisi bölümüne başvuran ergenlerin klinik özellikleri. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2008; 15: 5-13.

Aktepe E, Demirci K, Çalışkan A, Sönmez Y. Symptoms and diagnoses of patients referring to a child and adolescent psychiatry polyclinic. Dusunen Adam Th e Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 2010; 23: 100.

Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, Weinberger DR, Bernier R, Burd I, Kapur R, Jacobsson B, Wang C, Mysorekar I, Rajagopal L, Adams Waldorf KM. The fetal origins of mental illness. Am J Obstet Gynecol. 2019 Dec;221(6):549-562. doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.013. Epub 2019 Jun 15. PMID: 31207234; PMCID: PMC6889013.

Amato PR, James S. Divorce in Europe and the United States: commonalities and differences across nations. Fam Sci 2010;1:2–13.

Aras Ş, Ünlü G, Taş FV. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda belirtiler, tanılar ve tanıya yönelik incelemeler. Klinik Psikiyatri Dergisi 2007; 10: 28-37.

Becker A, Hagenberg N, Roessner V ve ark. Evaluation of the self reported SDQ in a clinical setting : Do self reports tell us more than ratings by adult informants. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004;13(suppl 2):17-24.

Cawthorpe D, Wilkes CR, Rahman A, Smith DH, Conner-Spady B, McGurran JJ, Noseworthy TW. Priority-setting for children's mental health: clinical usefulness and validity of the priority criteria score. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;16(1):18-26.;

Cohen P, Cohen J, Kasen S, Velez CN, Hartmark C, Johnson J, et al. An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence-I. age-and gender-specific prevalence. J Child Psychol Psychiatry. 1993; 34(6):851–867. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1993.tb01094.x PMID: 8408371

Collishaw S. Annual research review: Secular trends in child and adolescent mental health. J Child Psychol Psychiatry. 2015 Mar;56(3):370-93. doi: 10.1111/jcpp.12372. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25496340.

Costello EJ, Copeland W, Angold A. Trends in psychopathology across the adolescent years: what changes when children become adolescents, and when adolescents become adults? J Child Psychol Psychiatry. 2011 Oct;52(10):1015-25. doi: 10.1111/j.1469-7610.2011.02446.x. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21815892; PMCID: PMC3204367.

Crijnen AA, Achenbach TM, Verhulst FC. Comparisons of problems reported by parents of children in 12 cultures: total problems, externalizing, and internalizing. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997;36(9):1269–1277. https://doi.org/10.1097/00004583-199709000-00020 PMID: 9291729

Cuffe SP, Waller JL, Cuccaro ML, Pumariega AJ, Garrison CZ. Race and gender differences in the treatment of psychiatric disorders in young adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995; 34(11):1536-1543.

Çeri V, Özer Ü, Layık ME, İz FBA. Bir Çocuk Psikiyatri Ayaktan Tedavi Ünitesine Başvuran Çocuk ve Ergenlerde Gözlenen Psikiyatrik Bozuklukların Değerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi Medical Journal 2018; 25: 520-26.

Çeri V. Göçün Çocuk Ruh Sağlığı ve Benlik Saygısı Üzerine Etkisinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi 2014.

Çuhadaroğlu Çetin F, Coşkun A, İşeri E. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. 1. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2008; 293-312.

Demirkaya SK, Aksu H, Yılmaz N, Özgür BG, Eren E, Avcil SN. Bir üniversite hastanesi çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran olguların tanıları ve sosyodemografik özellikleri. Meandros Med Dent J 2015; 16: 4-8.

Dierker L, Menihangas K, Szatmani P. Influence of parental concordance for psychiatric disorders on psychopathology in offsprings. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38 (3): 280 – 288.)

Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardıc U, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). Nord J Psychiatry. 2019 Feb;73(2):132-140. doi: 10.1080/08039488.2019.1574892. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30964388.

Erol N, Şimşek Z. Çocuk ve Gençlerde ruh sağlığı, yeterlik alanları, davranış ve duygusal sorunların dağılımı. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. (Hazırlayanlar: Erol N, Kılıç C, UlusoyM, Keçeci M, Şimşek Z) TC. Sağlık Bakanlığı, Ankara 1998 s:25-75

Finning K, Ford T, Moore DA, Ukoumunne OC. Emotional disorder and absence from school: findings from the 2004 British Child and Adolescent Mental Health Survey. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2020 Feb;29(2):187-198. doi: 10.1007/s00787-019-01342-4. Epub 2019 May 3. PMID: 31054124; PMCID: PMC7024694.

Finning K, Ukoumunne O, Ford T, Danielsson-Waters E, Shaw L, Romero De Jager R, Stentiford L, Moore DA (2018) The association between child and adolescent anxiety and poor attendance at school: a systematic review and meta-analysis. Child Adolesc Ment Health

Finning K, Ukoumunne OC, Ford T, Danielsson-Waters E, Shaw L, Romero De Jager I, Stentiford L, Moore DA (2019) The association between child and adolescent depression and poor attendance at school: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 245:928–938. https ://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.055

Ford T, Goodman R, Meltzer H (2003) The British child and adolescent mental health survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 42(10):1203–1211. https ://doi.org/10.1097/00004 583-20031 0000-00011

Gökler B, Ünal F, Pehlivantürk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Okul Çağı Çocuklari İçin Duygulanim Bozukluklari ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlamasinin Geçerlik ve Güvenirliği. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2004; 11: 109-116.

Görmez V, Örengül AC, Baljinnyam S, Aliyeva N. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda tanı dağılımı ve demografik özellikler. JMOOD 2017; 7: 41-46.

Grootendorst-van Mil NH, Steegers-Theunissen RPM, Hofman A, et al. Brighter children? The association between seasonality of birth and child IQ in a population-based birth cohort. BMJ Open 2017;7:e012406.doi:10.1136/bmjopen-2016-012406)

Hannesdottir H Einarsdottir S. The Icelandic child mental health study. An epidemiological study of Icelandic children 2–18 years of age using the Child Behavior Checklist as a screening instrument. Eur Child Adolesc Psychiatry 1995;4:237–48.

Harpaz-Rotem I, Rosenheck RA. Changes in outpatient psychiatric diagnosis in privately insured children and adolescents from 1995 to 2000. Child Psychiatry Hum Dev 2004; 34(4): 329-340.

Jaffee SR, Harrington H, Cohen P, Moffitt TE. Cumulative prevalence of psychiatric disorder in youths. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2005;44:406-7

Jozefiak T, Larsson B, Wichstrøm L, Rimehaug T. Competence and emotional/behavioural problems in 7-16-year-old Norwegian school children as reported by parents. Nord J Psychiatry. 2012 Oct;66(5):311-9. doi: 10.3109/08039488.2011.638934. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22171934.

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 593-602

Kılınçel Ş. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniğine Başvuran Hastaların Tanı Dağılımı ve Tedavilerinin Değerlendirilmesi Sakarya Tıp Dergisi 2020;10(4):661-668).

Laitinen-Krispijn S, Van der Ende J, Wierdsma A, Verhulst F. Predicting adolescent mental health service use in a prospective record linkage study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999;38:1073-1080

Larsson B Frisk M. Social competence and emotional/behaviour problems in 6–16 year-old Swedish school children. Eur Child Adolesc Psychiatry 1999;824–33.

Leijdesdorff S, van Doesum K, Popma A, Klaassen R, van Amelsvoort T. Prevalence of psychopathology in children of parents with mental illness and/or addiction: an up to date narrative review. Curr Opin Psychiatry. 2017 Jul;30(4):312-317. doi: 10.1097/YCO.0000000000000341. PMID: 28441171.

Lereya ST, Patel M, Dos Santos JPGA, Deighton J. Mental health difficulties, attainment and attendance: a cross-sectional study. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2019 Aug;28(8):1147-1152. doi: 10.1007/s00787-018-01273-6. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30627786.

McGrath JJ, Saha S, Lieberman DE, et al. Season of birth is associated with anthropometric and neurocognitive outcomes during infancy and childhood in a general population birth cohort. Schizophr Res 2006;81:91–100.

McLaughlin KA, Breslau J, Green JG, Lakoma MD, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC. Childhood socio-economic status and the onset, persistence, and severity of DSM-IV mental disorders in a US national sample. Soc Sci Med. 2011 Oct;73(7):1088-96. doi: 10.1016/j.socscimed.2011.06.011. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21820781; PMCID: PMC3191493.

Mekonnen H, Medhin G, Tomlinson M, Alem A, Prince M, Hanlon C. Impact of child emotional and behavioural difficulties on educational outcomes of primary school children in Ethiopia: a population-based cohort study. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2020 May 16;14:22. doi: 10.1186/s13034-020-00326-6. PMID: 32467725; PMCID: PMC7231403.

Meriçli M, Yıldız T, Baykal S. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniğine Başvuran Olgularda Sosyodemografik Özellikler, Semptom ve Tanı Dağılımı. Namık Kemal Tıp Dergisi 2019; 7: 140-145

Offord DR, Bennett KJ. Epidemiology and prevention. Child and Adolescent Psychiatry-A Comprehensive Textbook (third edition) içinde. Editör: Lewis M. USA: Lippincott Williams Wilkins 2002; s:1320-35.,

Offord DR, Boyle MH, Racine Y. Ontoria Child Health Study: Correlates of disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1989;28: 856- 860

Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, et al. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. J Child Psychol Psychiatry. 2015;56:345–365

Recart C, Castro P, Alvarez H, Bedregal P. Characteristics of children and adolescents attended in a private psychiatric outpatient clinic. Rev Med Chil. 2002;130:295-303.

Reiss F. Socioeconomic inequalities and mental health problems in children and adolescents: a systematic review. Soc Sci Med. 2013 Aug;90:24-31. doi: 10.1016/j.socscimed.2013.04.026. Epub 2013 May 4. PMID: 23746605.

Sarı BA. Batman‟da çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda belirti ve tanı dağılımları. Klinik Psikiyatri 2013; 16: 7-17

Staller JA. Diagnostic profiles in outpatient child psychiatry. Am J Orthopsychiatry 2006; 76(1): 98-102.

Steinhausen HC. Child and adolescent psychiatric disorders in a public service over seventy years. Eur Child Adolesc Psychiatry 1997; 6(1): 42-48.

Thurston IB, Hardin R, Decker K, Arnold T, Howell KH, Phares V. Black and White Parents' Willingness to Seek Help for Children's Internalizing and Externalizing Symptoms. J Clin Psychol. 2018 Jan;74(1):161-177. doi: 10.1002/jclp.22495. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28620969.

Thurston IB, Phares V, Coates EE, Bogart LM. Child problem recognition and help-seeking intentions among black and white parents. J Clin Child Adolesc Psychol. 2015;44(4):604-15. doi: 10.1080/15374416.2014.883929. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24635659; PMCID: PMC4167161.

Torrey EF, Miller J, Rawlings R, et al. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. Schizophr Res 1997;28:1–38

Uçar HN, Vural AP, Kocael Ö, Köle İH, Dağdelen F, Kırtıl İY. Bir Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniğine Başvuran Hastaların Yakınma, Tanı ve İlaç Uygulamaları Karakteristiklerinin Değerlendirilmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2014; 40: 75-83.;

Weaver JM, Schofield TJ. Mediation and moderation of divorce effects on children's behavior problems. J Fam Psychol. 2015 Feb;29(1):39-48. doi: 10.1037/fam0000043. Epub 2014 Nov 24. PMID: 25419913; PMCID: PMC5051343.

Xiaoli Y, Chao J, Wen P et al. Prevalence of psychiatric disorders among children and adolescents in northeast China. PLoS One 2014; 9: e111223

Yang Y, Qi Y, Cui Y, Li B, Zhang Z, Zhou Y, Chen X, Zhu D, He F, Zheng Y. Emotional and behavioral problems, social competence and risk factors in 6-16-year-old students in Beijing, China. PLoS One. 2019 Oct 24;14(10):e0223970. doi: 10.1371/journal.pone.0223970. PMID: 31647827; PMCID: PMC6812843.

Yöntem Fidan T. Bir Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine Başvuran Çocuk ve Ergenlerin Ruhsal Belirtileri ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Konuralp Tıp Dergisi 2011;3(1):1-8

COMBINATION AND MANAGEMENT OF FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS AND PANCREATIC ADENOCARCINOMA

Dr. Cemil YÜKSEL
SBU Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH

Dr. Serdar ÇULCU
SBU Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH

ABSTRACT: Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant syndrome characterized by the occurrence of hundreds or thousands of intestinal polyps in the colon at an early age and turning into colon cancer. In this syndrome; Benign tumors such as adrenal adenomas, osteomas, desmoid tumors, thyroid and pancreatic cancers, hepatoblastomas, central nervous system tumors and dental anomalies are more likely to be seen. Here, a 38-year-old case with rectal cancer developing on the basis of FAP in the rectum and also pancreatic adenocarcinoma is presented.

Keyword: familial adenomatous polyposis, rectal cancer, pancreatic cancer

Case Report

38-year-old male patient with no family history; Endoscopy and colonoscopy are performed in an external center due to the complaints of weakness, fatigue and rectal bleeding. In colonoscopy, it was determined that from the 2nd cm of the dentate line, there were ulcerovegetan mass in the segment of 5 cm, there were hundreds of pedunculated and sessile polyps in the whole colon, and the bleeding was caused by these polyps. Biopsy from a mass in the rectum is reported as adenocarcinoma, and biopsy from polyps as tubular, tubulovillous adenoma. The patient is applying to our clinic. At admission, hb: 4.2 and Ca19-9:58, and preoperative erythrocyte and plasma replacement, thoracoabdominopelvic tomography and colonoscopy are planned. In tomography, the widest part of the common bile duct is 20 mm and ends up narrowing distally, the rectum diameter is 53 mm and the appearance of suspicious tissue is

reported. MRCP is being applied to the patient. In MRCP, the diameter of the common bile duct is measured as 20 mm. It was reported that the common bile duct was thinned and a hypodense area of 5 mm in diameter was observed at the distal end of the common bile duct (Stone ?, tumor?). Biopsy was taken with ERCP, which was done on this. Biopsy from the bulbus came as low grade dysplasia. In the light of these results, the patient underwent the whipple procedure, total proctocolectomy + end ileostomy and retroperitoneal lymph node dissection (Figure 1-2). The patient was taken to the service after being followed up in the intensive care unit for 2 days postoperatively. As respiratory distress developed during the follow-up of the patient, thoracic tomography was performed. A pleurisy catheter was inserted for drainage in the patient with massive pleural effusion. On the postoperative 6th day, it was observed that the quality coming to the intraabdominal drain placed on the pancreas was compatible with the pancreatic fistula. The patient was discharged on the 30th postoperative day, when the catheter was removed and the general condition was good, since there was no coming from the pleurisy catheter in the follow-up. After discharge, it was removed when the abdominal drain was not found in the polyclinic controls. Pancreas adenocarcinoma and 7 lymph nodes were reported in the pathology report. Mass observed in the rectum, adenocarcinoma multiple focus; the colon was reported as multiple adenomatous polyps and 66 reactive lymph nodes.

Discussion

FAP is an autosomal dominant disease caused by a germline mutation in the adenomatous polyposis coli (APC) gene. FAP; It is characterized by the development of multiple (100) adenomas in the colorectum. 50% of colorectal polyposis patients develop by the age of 15 and 95% by the age of 35. Lifetime risk of colorectal carcinoma is almost 100% if patients are not treated with colectomy. Patients with FAP are at high risk for various malignancies such as hepatoblastoma, duodenum, pancreas, thyroid, biliary tree and brain tumors (1). After the colorectum, the duodenum is the second most frequently affected area of polyp development in FAP. Duodenal adenomas can be found in 30-70% of FAP patients (2). These patients have a 100-330 times higher risk of duodenal and pancreatic cancer compared to the general population (3, 4). Our aim in this case is to explain our patient management and to emphasize that it is important to investigate for other malignancies in cases with FAP.

References

Offerhaus GJA, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC, et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. Gastroenterology. 1992;102(6):1980-2.

Pauli RM, Pauli ME, Hall JG, Opitz JM. Gardner syndrome and periampullary malignancy. American journal of medical genetics. 1980;6(3):205-19.

Tonelli F, Nardi F, Bechi P, Taddei G, Gozzo P, Romagnoli P. Extracolonic polyps in familial polyposis coli and Gardner's syndrome. Diseases of the colon & rectum. 1985;28(9):664-8.

Trimbath J, Giardiello FM. Genetic testing and counselling for hereditary colorectal cancer. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2002;16(11):1843-57.

Figure 1. Resection material



Figure 2. Intracolonic polyps



KURKUMİNİN MDA-MB-231 HÜCRE HATTINDA DNA HASARINA ETKİSİ

Arş. Gör. Dr. Dilek AŞCI ÇELİK
Süleyman Demirel Üniversitesi

Arş. Gör. Vehbi Atahan TOĞAY
Süleyman Demirel Üniversitesi

ÖZET: Son yıllarda ilaç kaynağı olarak araştırılan bitkisel kökenli tedavilerden biri ve belki de en önde geleni olan kurkumin, *Curcuma longa* bitkisinin rizomu olan zerdeçaldan elde edilen doğal bir bileşiktir. Potansiyel antiviral, antibakteriyel, antikanser, antioksidan, antiinflamatuar etkinlikler gösteren kurkuminin bazı kanser hücrelerinde DNA hasarı ve apoptozu arttırdığı ifade edilmektedir. Çalışmamızda, kadınlarda en sık tanı konulan ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olan meme kanseri hücre hattındaki DNA hasarına kurkuminin etkisi alkalin comet metodu ile değerlendirilmiştir. MDA-MB-231 hücre hattında etkili curcumin dozu 24, 48, 72 saatler için 50 μM olarak belirlenmiş (IC 50:50) ve kontrol grubu olarak herhangi bir uygulama yapılmayan hücreler kullanılmıştır. Comet metodunun uygulanmasının ardından floresan mikroskop altında fotoğraf çekilmiş ve sonuçlar Open Comet görsel değerlendirme programı ile analiz edilmiştir. DNA hasarını değerlendirmek için Kuyruk DNA Yüzdesi parametresi seçilmiş ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Kurkumin ile muamele edilmiş gruplar herhangi bir uygulama yapılmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; 24 saatlik uygulama sonucunda DNA hasarında değişim gözlenmezken, 48 ve 72 saatlik uygulama sonucunda anlamlı artış tespit edilmiştir. Bu sonuç, kurkuminin DNA hasarına bağlı farklı mekanizmalar aracılığı ile kanser hücrelerini ölüme götürebileceğini ve MDA-MB-231 hücre hattında daha ileri araştırmalar yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Comet metodu, DNA hasarı, Kurkumin, MDA-MB-231

Effect of Curcumin on DNA Damage in MDA-MB-231 Cell Line

ABSTRACT: Curcumin is one of the, perhaps the most prominent, herbal-based treatments that has been researched as a source of drugs in recent

years and is a natural compound obtained from turmeric, the rhizome of the *Curcuma longa* plant. Curcumin, which shows potential antiviral, antibacterial, anticancer, antioxidant and anti-inflammatory activities, increases DNA damage and apoptosis in some cancer cells. In our study, the effect of curcumin on DNA damage in breast cancer cell line, which is the most frequently diagnosed and one of the leading causes of cancer-related deaths in women, was evaluated with the alkaline comet assay. The effective curcumin dose for MDA-MB-231 cells was determined as 50 μM concentrations (IC 50:50) and were studied with 3 different groups as 24, 48 and 72 hours. Cells without any application considered as control group. After performing Comet assay, DNA of cells were photographed under fluorescence microscope and were analyzed with Open Comet visual evaluation program. Tail DNA Percentage parameter was used to assess DNA damage and $p < 0.05$ was considered statistically significant. When curcumin treated groups compared with the control group; no change in DNA damage was observed at 24h, while 48 and 72h application groups showed statistically significant increase. This result suggests that curcumin can cause cell death through different mechanisms related to DNA damage and further studies should be conducted in the MDA-MB-231 cell line.

Keywords: Comet assay, Curcumin, DNA damage, MDA-MB-231

1.GİRİŞ

Günümüzde insan sağlığını tehdit eden en zorlu hastalıklardan biri kanserdir ve kanser oluşumu gün geçtikçe artmaya devam etmektedir**.** Meme kanseri en sık teşhis edilen kanser tipi olup tüm kanser vakalarının % 25'inden ve kadınlarda tüm kanser ölümlerinin % 15'inden sorumludur. Farklı meme kanseri alt tipleri arasında, üçlü negatif meme kanseri (TNBC), ER (Östrojen Reseptörü), PR (Progesteron Reseptörü) ve HER2'nin (insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2) negatif olduğu en agresif meme kanseri fenotipini ifade etmektedir. Metastatik üçlü negatif meme kanseri için ameliyat, radyasyon ve kemoterapiyi takiben etkili bir tedavi henüz bulunamamış ve aynı zamanda bu tedavilerde birçok normal gen fonksiyonununda değiştiği gözlenmiştir [1, 2]. Hastaların ortalama sağ kalım süresi 12 aydır ve diğer ilerlemiş meme kanseri alt tiplerinde görülenden çok daha kısadır. Bu hastaların tedavisi için umut verici tedavilerin geliştirilmesi gerekmektedir [3] Son zamanlarda meme kanserinin önlenmesi ve tedavisinde yeni antikanser kaynakların kullanılması önemli bir seçenek haline gelmektedir. Çeşitli kanser modellerinde gösterdiği antikarsinojenik etkisi, düşük maliyeti ve çeşitli sinyal yollarını hedefleme yeteneğinden dolayı en dikkat çekenlerinden biri kurkumin olarak ön plana çıkmaktadır [4].

Kurkumin *Curcuma longa* bitkisinin rizomu olan zerdeçaldan elde edilen, zerdaçalın sarı renginden sorumlu olan ve doğal olarak oluşan bir fitokimyasaldır. Çalışmalar kurkuminin deri, ağız boşluğu, akciğer, pankreas ve intestinal sistem kanserlerine karşı koruyucu ve terapötik etkinliğe sahip olduğunu, tümör anjiyogenezini ve metastazı baskıladığını göstermektedir [5-9]. Kurkuminin anti-kanserojen etkilerinin yanı sıra, anti-enflamatuar, anti-toksik ve anti-oksidatif olmak üzere çok çeşitli farmakolojik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir [3, 10, 11]. Kurkuminin farklı kanser hücreleri üzerindeki potansiyel etkisinin belirlenmesinden sonra temel etki mekanizmaları farklı moleküler çalışmalar ile açıklanmaya çalışılmıştır. Çeşitli çalışmalarda kurkuminin c-myc, JNK, AMPK, AKT gibi çoklu sinyal yollarını modüle ederek apoptozu indüklediği, kanser hücrelerinde glutatyonu tüketerek birden fazla sağkalım yolunu etkilediği [12] ve kanser hücresinin hayatta kalmasını sağlayan NF-kB'yi inhibe ederek antikarsinojenik etki gösterdiği belirtilmiştir [13]. Ayrıca reaktif oksijen türlerinin (ROS) kurkuminin farmakolojik aktivitesinde merkezi rol oynadığı gösterilmiştir [14]. Kurkuminin çeşitli kanserojenler tarafından indüklenen tümör başlangıcını da inhibe ettiği gösterilmiştir [15]

Kurkumin meme karsinogenezinde de önemli yolakların düzenlenmesine aracılık etmektedir. Antikanser etkisini, hücre proliferasyonunu ve hücre döngüsü düzenleyerek, apoptoz ve yaşlanmayı indükleyerek, kanser yayılmasını ve tümör anjiyogenezini inhibe ederek, meme kanseri kök hücrelerini, tümör mikroçevresini, kanser bağışıklığını ve miRNA'yı modüle ederek gösterdiği belirtilmektedir [4].

Kurkuminin meme kanserinde hücre döngüsünü durdurarak ve p53'e bağımlı apoptozu indükleyerek, Ras, fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K), protein kinaz B (Akt), mTOR ve Wnt/ β-katenin gibi sinyal proteinlerinin ekspresyonlarını değiştirerek, transkripsiyon faktörlerini azaltarak ve tümör büyümesi ve anjiyogenezi baskılayarak meme kanseri hücre proliferasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir [16]. Ayrıca kurkuminin doza bağlı olarak meme kanseri hücrelerinde DNA hasarını önemli ölçüde arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte [11, 17-19] bazı kanser hücrelerinde DNA hasarında artışa neden olmadığı tespit edilmiştir [20]. Sağlıklı hücrelerde ve kemoterapi nedeniyle sitotoksisitesi artmış sağlıklı hücrelerde ise DNA hasarını azaltıcı ve tamir mekanizmasını indükleyici yönde etkisinin olduğu belirtilmektedir [21].

Bizde bu veriler ışığında çalışmamızda triple negatif meme kanseri hücre hattı olan MDA-MB 231 hücre hattında kurkumunin DNA hasarına etkisi ortaya koyarak kurkuminin antikanser etkisininin altında yatan mekanizmaya katkı sağlamayı amaçladık.

2.YÖNTEM

2.1. Hücre Kültürü:

Çalışmamızda DSMZ'den (Alman Mikroorganizmalar ve Hücre Kültürleri Koleksiyonu) temin edilen MDA-MB-231 meme kanseri hücre hatları kullanıldı. Hücreler inaktive edilmiş %10 FCS (Fetal Calf Serum) (Biological Industries, Israel), 100 IU/ml penisilin/streptomisin içeren RPMI 1640 (Biological Industries, Israel) medyumu içerisinde çoğaltıldı. Hücreler bu besi ortamını içeren flasklarda %5 CO2, %95 hava karışımı ve nem içeren ve 37ºC olan inkübatör içinde tutularak ve rutin pasaj yapılarak üretildi.

2.2. Doz Belirleme Deneyi

Doz belirleme deneyi için 6 kuyucuklu kültür kaplarının her birine canlı olacak şekilde $5x10^5$ MDA-MB-231 hücre ekimi yapıldı. Kurkuminin 1, 10, 50, 100, 200 µM konsantrasyonlarda olacak şekilde steril dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde hazırlanmış taze çözeltileri 100´er µl ´lik eşit hacimlerde 6 kuyucuklu kültür kaplarındaki hücrelere verildi. Her bir doz için 3'er kuyucuğa ekim yapıldı. Tüm gruplar için 24, 48 ve 72. saatler sonunda kuyucuklarda bulunan hücreler toplanarak %0,1'lik tripan mavisi boyasıyla, hücre solüsyonu 1/1 oranında hazırlandı ve hemasitometrede sayılarak kaydedildi. Kurkumin için IC50 (İnhibisyon dozu %50) dozu 50 µM olarak saptandı. Daha sonra kontrol grubu ve kurkumin grubu olmak üzere iki grup oluşturuldu. Herhangi bir uygulama yapılmayan hücreler kontrol grubu olarak kabul edildi. 50 µM doz kurkumin uygulanan MDA-MB-231 hücreleri 24, 48 ve 72 saat olarak farklı zamanlarda incelendi.

2.3. Comet Metodu

MDA-MB-231 hücreleri her bir kuyucukta $5x10^5$ hücre olacak şekilde 6 kuyucuklu kültür kaplarına ekildi. Hücreler 24 saat inkübasyondan sonra 50 µM kurkumin ile muamele edildi. 24, 48 ve 72 saat maruziyet süresi sonrasında hücreler kültür ortamından uzaklaştırılarak PBS uygulanarak süspanse edildi. 37°C'de eritilmiş yaklaşık 100 µL LMA (% 0,6'lık) (LMA, Fisher Scientific Company LLC.), 50 Ml hücre süspansiyonu ile karıştırıldıktan sonra, önceden NMA (%1,25'lik) (NMA, Serva Electrophoresis GmbH) çözeltisine daldırılıp agar ile kaplanmış lamlara yayıldı ve üzerlerine lamel kapatıldı. Daha önceden hazırlanan soğuk lizis çözeltisi içerisinde lamlar 90 dk boyunca buzdolabında bekletildi. Sonrasında elektroforez tankının içerisinde lamlar akım uygulamadan 20 dakika bekletildi. (+4°C, pH>13) Süre

sonunda 25 V (1.02 V/cm) ve 300 mA akım uygulayarak 20 dk elektroforez uygulandı. Elektroforez işlemi bittikten sonra lamlar tanktan çıkarılıp 5 dk distile suda yıkandı. Analiz sırasında lamların üzerine 60 µL EtBr çözeltisi (20 µg/mL) ilave edildi ve lamel ile kapatıldı. İlave DNA hasarı oluşumunu engellemek için bu işlemler karanlıkta yapıldı. Floresan mikroskobu kullanılarak (Zeiss Imager A1) her lamda 100 hücre olacak şekilde fotoğraf çekildi (Zeiss Axiocam Icc 1). Sonuçlar Open Comet görsel değerlendirme programı ile analiz edildi [22].

2.4. İstatistiksel Analizler

Elde edilen veriler DNA hasarı açısından kuyruk DNA yüzdesi parametresi kullanılarak değerlendirildi. SPSS v20 (Armonk, NY: IBM) paket programı ile One-Way Anova testi ile uygulandı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Doz Belirleme ve Proliferasyon Deneyi Bulguları

Tüm gruplar için 24, 48 ve 72. saatler sonunda kuyucuklarda bulunan hücreler tripsin ile ayrı ayrı toplandıktan sonra hemasitometrede sayıldı ve etken maddenin inhibisyon dozu her üç saat için 50 µM (ID50 ya da IC50) olarak belirlendi. Kontrol grubuna ait kuyucuklardaki hücre sayılarında zamanla orantılı olarak artma gözlendi. Deney grubunda doz belirleme deneyinde her üç saat için IC50 dozuna uygun olarak kurkumin verilerek sayım yapıldı hücre sayılarında anlamlı bir azalma gözlendi.

3.2. Comet Yöntemi Bulguları

24, 48 ve 72. saat boyunca 50 µM kurkumin ile muamele edilmiş MDA-MB-231 hücreleri ve kontrol grubu olarak kullanılan hiçbir uygulama yapılmamış MDA-MB-231 hücreleri DNA hasarının belirlenmesi için Comet yöntemi ile değerlendirildi. Kurkumin ile muamele edilmiş gruplar herhangi bir uygulama yapılmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; 24 saatlik uygulama sonucunda DNA hasarında değişim gözlenmezken, 48 ve 72 saatlik uygulama sonucunda anlamlı artış tespit edilmiştir ($p<0,05$). (Tablo 1)

Tablo 1. Grupların Ortalama Kuyruk DNA Yüzde Değerleri

	Ortalama Kuyruk DNA Yüzde Değerleri		
	24 s	48 s	72 s
Kontrol	3,03± 0,40	3,64± 0,54	3,04± 0,41
Kurkumin	3,19± 0,38	5,30± 0,47*	5,26± 0,66*

Ort±Std. Hata; *:İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$)

4. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindendir. Meme kanseri için cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi içeren mevcut tedavi stratejileri, yüksek nüks riski, tedavi yanıtının zayıf olması ve ilaç direncinin ortaya çıkması nedeniyle etkili olamamaktadır. Meme kanserinin gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunan moleküler mekanizmaları anlamanın yanı sıra her bir alt tipe özgü olarak tedavi seçeneklerinin belirlenmesi önemli rol oynamaktadır [23].

Kurkumin meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde antikarsinojenik etkisi ve sinyal yollarını hedefleme yeteneğinden dolayı ön plana çıkmaktadır. Kurkuminin çoklu hedefleme kapasitesi kansere karşı önemli terapötik potansiyelinin temelini oluşturmakta olup, antikanser etkisini çok adımlı moleküler karsinogenezin farklı basamaklarını düzenleyerek gerçekleştirmektedir. Kurkuminin sinyal yolaklarını hedeflediği ve transkripsiyon faktörlerini, inflamatuar sitokinleri, büyüme faktörlerini, reseptörleri, adezyon moleküllerini, antiapoptotik proteinleri, hücre döngüsü proteinlerini, tümör baskılayıcıları ve onkogenleri düzenlediği gösterilmiştir [4]. Bu nedenle kanser hücrelerinde hücre proliferasyonunu, invazyonu, metastazı ve anjiyogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. Çalışmalar kurkuminin antikanser etkisini ortaya koymakla birlikte bu etkinin altında yatan mekanizma henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Bununla birlikte kurkuminin birçok kanser modelinde DNA hasarı ve DNA tamir mekanizması üzerine etkileri çalışılmış olmasına rağmen DNA üzerindeki etkisi de henüz net olarak belirlenememiştir. Doza bağlı olarak kurkuminin DNA hasarını önemli ölçüde arttırdığını ve kanser hücrelerinin DNA hasarına normal hücrelere göre daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [11, 17-19]. Kurkuminin ROS üretimini arttırdığını ve apoptotik hücre ölümüne yol açan artan DNA hasarı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

Fare melanom kanser hücreleri (B16-F10) ve fibroblastik normal hücreler (L-929) kullanılarak yapılan çalışmada kurkuminin sitotoksik, genotoksik, apoptotik etkisi ve mitokondriyal membran potansiyeli üzerine etkisi araştırılmıştır. Kurkuminin hücre canlılığını ve mitokondriyal membran potansiyelini azalttığını, hem melonom kanser hücrelerinde hem de sağlıklı hücrelerde doza bağlı olarak DNA hasarı, apoptoz ve ROS düzeylerini arttırdığı ve bu artışın kanser hücrelerinde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Kurkuminin hem kanser hem de normal hücrelerde doz bağımlı bir şekilde DNA hasarı, apoptoz ve sitotoksisiteyi indüklediğini ve bu aktivitelerin kanser hücrelerinde normal hücrelere göre daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir [11]. ROS seviyesindeki artışın hücre büyümesini ve proliferasyonunu uyarabildiği ve yüksek ROS seviyesinin hücre ölümünün önemli bir mekanizması olabileceği belirtilmektedir. ROS'un aşırı üretiminin, lipidler, proteinler ve DNA'da ciddi hasara yol açtığı ve apoptotik sinyallemenin başlatılmasında yer alan süreci düzenlediği bildirilmektedir [11, 17]. Ancak sağlıklı ve kanser hücrelerinde kurkuminin DNA hasarında artışa neden olmadan farklı mekanizmalar üzerinden etkisi ile ilgili bulgular da saptanmıştır. Kurkumin uygulanan Jurkat hücreleri ve sağlıklı T hücrelerinde fosfo-ATM ve fosfo-p53 gibi DNA tamirinden sorumlu proteinlerin seviyesinde değişim gözlenmediği ve DNA hasarında anlamlı düzeyde farklılık olmadığı belirlenmiştir. Kurkuminin apoptozu kaspaz-8'e bağlı yolak üzerinden gerçekleştirdiği ve DNA hasarının artışı veya DNA tamirinden sorumlu mekanizma ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir [20].

HCC1937 (BRCA1 mutantı), MDA-MB-231 (BRCA1 vahşi tip) ve HUVEC hücre hatlarında kurkuminin çift zincir DNA kırılmaları ve homolog rekombinasyon mekanizma ile ilişkisi ortaya konulmuştur. Kurkuminin homolog rekombinasyon mekanizmasını baskılayarak ve çift zincir DNA kırılmalarının indüksiyonunu sağlayarak HCC1937 hücrelerinde daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, kurkuminin HCC1937 hücrelerinde MDA-MB-231 hücrelerine göre daha fazla apoptotik hücre ölümüne neden olduğu ortaya konulmuştur [24]. Akciğer kanseri hücre hattı olan NCI-H460 hücrelerinde kurkuminin DNA hasarını arttırdığı ve 14-3-3σ, O6-metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT), BRCA1 ve MDC1 gibi DNA tamir proteinlerinin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir [19]. Ogiwara ve ark., kurkuminin, servikal ve kolorektal kanser, osteosarkom ve fibrosarkomda BRCA1 ekspresyonunu, RAD51 eklenmesini, histon H3 / H4 asetilasyonunu ve KU70 / KU80 alımını inhibe ederek DNA hasarını indüklediğini ve HR ve NHEJ mekanizmalarına aracılık ettiğini göstermiştir [25] HeLa (servikal), U2OS (osteosarkom), HT1080 (fibrosarkom) ve HCT116 (kolorektal kanser) hücrelerinde kurkuminin homolog olmayan uç bir-

leştirme (NHEJ), homolog rekombinasyon (HR) ve DNA hasarı kontrol noktası olmak üzere DNA tamirinden sorumlu üç ana yolağı baskıladığı belirtilmektedir. Kurkuminin, histon asetiltransferaz aktivitesini inhibe ederek DNA çift iplik kırılma (DSB) bölgelerinde histon asetilasyonunu baskıladığı ve böylece anahtar NHEJ faktörü KU70 / KU80'in çift iplik kırık bölgelerine alınmasını azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca BRCA1 promotorunda histon asetilasyonunu bozduğu ve BRCA1 geninin ekspresyonunu azaltarak homolog rekombinasyonu baskıladığı gösterilmiştir. Kurkuminin ataksi telanjiektazi ve Rad3 ile ilişkili protein (ATR) kinazı inhibe ederek, HR ve DNA hasar kontrol noktası yolu için gerekli olan ATR-CHK1 sinyalinin aktivasyonunun bozulmasına neden olduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenle, kurkuminin histon asetiltransferazları ve ATR'yi inhibe ederek DNA tamirinden sorumlu yolakları inhibe ettiğini tespit etmişlerdir [25].

5. SONUÇ

Kurkuminin birçok kanser modelinde DNA hasarı ve DNA tamir mekanizması üzerine etkileri ortaya konulmuş olmakla birlikte etki mekanizması net olarak açıklanamamıştır. Kurkuminin doza bağlı olarak meme kanseri hücrelerinde DNA hasarını önemli ölçüde arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte [11, 17-19] bazı kanser hücrelerinde DNA hasarında artışa neden olmadığı tespit edilmiştir [20]. Sağlıklı hücrelerde ve kemoterapi nedeniyle sitotoksisitesi artmış sağlıklı hücrelerde ise DNA hasarını azaltıcı ve tamir mekanizmasını indükleyici yönde etkisinin olduğu belirtilmektedir [21].

Bizde veriler ışığında MDA-MB-231 hücrelerinde kurkuminin DNA hasarına karşı etkisini diğer moleküler analizlere göre uygulanabilirliği daha kolay, ucuz ve hızlı sonuç verebilen bir yöntem olan Comet metodu ile ortaya koymak istedik. Çalışmamız MDA-MB-231 hücrelerinde kurkuminin DNA hasarını arttırıcı yönde etkisinin olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sonuç, kurkuminin DNA hasarına bağlı farklı mekanizmalar aracılığı ile kanser hücrelerini etkileyebileceğini ve MDA-MB-231 hücre hattında daha ileri araştırmalar yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

KAYNAKÇA

Banik U, Parasuraman S, Adhikary AK, Othman NH. Curcumin: the spicy modulator of breast carcinogenesis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2017;36(1):98.

Bezdegümeli E, Özkan AD, İnce MN, et al. Kurkuminin meme kanserinde TGF-β temelli Smad4 sinyal yolağında etkisinin gen ekspresyon düzeyinde araştırılması. *Journal of Human Rhythm*. 6(3):108-119.

Cao J, Jia L, Zhou H-M, Liu Y, Zhong L-F. Mitochondrial and Nuclear DNA Damage Induced by Curcumin in Human Hepatoma G2 Cells. *Toxicological Sciences*. 2006;91(2):476-483. doi:10.1093/toxsci/kfj153

Choudhuri T, Pal S, Agwarwal ML, Das T, Sa G. Curcumin induces apoptosis in human breast cancer cells through p53-dependent Bax induction. *FEBS letters*. 2002;512(1-3):334-340.

Guney Eskiler G, Sahin E, Deveci Ozkan A, Cilingir Kaya OT, Kaleli S. Curcumin induces DNA damage by mediating homologous recombination mechanism in triple negative breast cancer. *Nutrition and cancer*. 2020;72(6):1057-1066.

Guo Y, Shu L, Zhang C, Su Z-Y, Kong A-NT. Curcumin inhibits anchorage-independent growth of HT29 human colon cancer cells by targeting epigenetic restoration of the tumor suppressor gene DLEC1. *Biochemical pharmacology*. 2015;94(2):69-78.

Jin H, Qiao F, Wang Y, Xu Y, Shang Y. Curcumin inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human non-small cell lung cancer cells through the upregulation of miR-192-5p and suppression of PI3K/Akt signaling pathway. *Oncology reports*. 2015;34(5):2782-2789.

Kocyigit A, Guler EM. Curcumin induce DNA damage and apoptosis through generation of reactive oxygen species and reducing mitochondrial membrane potential in melanoma cancer cells. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2017;63(11):97-105.

Korwek Z, Bielak-Zmijewska A, Mosieniak G, et al. DNA damage-independent apoptosis induced by curcumin in normal resting human T cells and leukaemic Jurkat cells. *Mutagenesis*. 2013;28(4):411-416.

Kumar D, Basu S, Parija L, et al. Curcumin and Ellagic acid synergistically induce ROS generation, DNA damage, p53 accumulation and apoptosis in HeLa cervical carcinoma cells. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2016;81:31-37.

Lee AY-L, Fan C-C, Chen Y-A, et al. Curcumin inhibits invasiveness and epithelial-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma through reducing matrix metalloproteinase 2, 9 and modulating p53-E-cadherin pathway. *Integrative cancer therapies*. 2015;14(5):484-490.

Liu L, Duan C, Ma Z, Xu G. Curcumin inhibited rat colorectal carcinogenesis by activating PPAR-γ: an experimental study. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi= Chinese journal of integrated traditional and Western medicine*. 2015;35(4):471-475.

Meena R, Kumar S, Gaharwar US, Rajamani P. PLGA-CTAB curcumin nanoparticles: Fabrication, characterization and molecular basis of anticancer activity in triple negative breast cancer cell lines (MDA-MB-231 cells). *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;94:944-954.

Ogiwara H, Ui A, Shiotani B, Zou L, Yasui A, Kohno T. Curcumin suppresses multiple DNA damage response pathways and has potency as a sensitizer to PARP inhibitor. *Carcinogenesis*. 2013;34(11):2486-2497.

Pal K, Roy S, Parida PK, et al. Folic acid conjugated curcumin loaded biopolymeric gum acacia microsphere for triple negative breast cancer therapy in invitro and invivo model. *Materials Science and Engineering: C*. 2019;95:204-216.

Salem NIS, Noshy MM, Said AA. Modulatory effect of curcumin against genotoxicity and oxidative stress induced by cisplatin and methotrexate in male mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2017;105:370-376.

Shang H-S, Chang C-H, Chou Y-R, et al. Curcumin causes DNA damage and affects associated protein expression in HeLa human cervical cancer cells. *Oncology reports*. 2016;36(4):2207-2215.

Shanmugam MK, Rane G, Kanchi MM, et al. The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. *Molecules*. 2015;20(2):2728-2769.

Shishodia S, Amin HM, Lai R, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive NF-κB activation, induces G1/S arrest, suppresses proliferation, and induces apoptosis in mantle cell lymphoma. *Biochemical pharmacology*. 2005;70(5):700-713.

Song X, Zhang M, Dai E, Luo Y. Molecular targets of curcumin in breast cancer. *Molecular medicine reports*. 2019;19(1):23-29.

Srinivasan M, Sudheer AR, Pillai KR, Kumar PR, Sudhakaran P, Menon V. Modulatory effects of curcumin on γ-radiation-induced cellular damage in

primary culture of isolated rat hepatocytes. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2007;24(2):98-105.

Ting C-Y, Wang H-E, Yu C-C, Liu H-C, Liu Y-C, CHIANG I-T. Curcumin triggers DNA damage and inhibits expression of DNA repair proteins in human lung cancer cells. *Anticancer research*. 2015;35(7):3867-3873.

Toğay VA, Sevimli TS, Sevimli M, Çelik DA, Özçelik N. DNA damage in rats with streptozotocin-induced diabetes; protective effect of silibinin. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2018;825:15-18.

Wahba HA, El-Hadaad HA. Current approaches in treatment of triple-negative breast cancer. *Cancer biology & medicine*. 2015;12(2):106.

Zhao Z, Li C, Xi H, Gao Y, Xu D. Curcumin induces apoptosis in pancreatic cancer cells through the induction of forkhead box O1 and inhibition of the PI3K/Akt pathway. *Molecular medicine reports*. 2015;12(4):5415-5422.

EVRE III-B MEME KANSERLİ HASTALARDA CEA VE CA 15-3 DÜZEYLERİNİN TAKİPTEKİ ÖNEMİ

Uzm. Dr. Doğan ÖZTÜRK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Uzm. Dr. Süleyman ORAL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ÖZET:

Amaç: Meme kanserinde ilk tanı anında %10-15'i lokal ileri meme kanseridir. Meme kanserinde tümör belirleyicileri grubunda karsinoembriyonik antijen (CEA) ve kanser antijeni 15-3 (CA 15-3) büyük önem taşır. Biz bu çalışmada evre IIIB meme kanserlerinde tümör belirleyicilerinin hastaların takibinde lokal nüks ve uzak organ metastaz ile ilişkisini ortaya koymaya çalıştık.

Yöntem: Ankara Onkoloji Hastanesi'ne 4 yıllık süre içerisinde başvuran evre IIIB meme kanseri olup neoadjuvan kemoterapi sonrası operabl olan 140 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 140 hasta dahil edildi. Başvuru anında; 54'ünde (%38,5) CEA düzeyi normal sınırlarda iken, CA 15-3 düzeyi 72'sinde (%51,4) normal sınırlarda idi.Kemoterapi sonrası ve bu hastaların 60'ında (%69,7) CEA düzeyleri normal, 46'sında (%67,6) CA 15-3 düzeyi normal sınırlarda idi. Kemoterapi sonrası CEA düzeyindeki düşüş oranı ile CA 15-3 düzeyindeki düşüş oranı p'ye göre <0,05 olup anlamlı bulunmuştur.

Hastaların 116'sında (%82,8) CA 15-3 düzeyleri normalleşti. 3 yıllık takip süresinde lokal nüksü olan 48 hastanın 26'sında (%54,1) CEA düzeyi yüksek, 33'ünde (%68,7) CA 15-3 düzeyi yüksek, 37 'sinde (%77) ise CEA veya CA 15-3'den herhangi birisinde yüksek değer saptandı.

Sonuç: Postoperatif takip döneminde tümör belirleyici düzeylerinde artış oluşan hastalarda 4-6 ay sonrasında lokal nüksün ve/veya uzak organ metastazının ortaya çıkması ihtimalinin anlamlı olarak arttığını bulduk.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, ileri evre, CEA, CA 15-3, lokal nüks, uzak metastaz

The Importance of Monitoring of CEA and CA 15-3 Levels in Patients With Stage III-B Breast Cancer

ABSTRACT:

Aim: 10-15% of breast cancer is locally advanced breast cancer at the time of initial diagnosis. In the group of tumor markers in breast cancer, carcinoembryonic antigen (CEA) and cancer antigen 15-3 (CA 15-3) are of great importance. In this study, we tried to reveal the relationship between tumor markers in stage IIIB breast cancer with local recurrence and distant organ metastasis in the follow-up of patients.

Method: 140 patients with stage IIIB breast cancer who were admitted to Ankara Oncology Hospital within 4 years and were operable after neoadjuvant chemotherapy were retrospectively analyzed.

Results: 140 patients were included in the study. At the time of application; While the CEA level was within the normal range in 54 (38.5%), the CA 15-3 level was within the normal range in 72 (51.4%). After chemotherapy and in 60 (69.7%) of these patients, the CEA levels were normal. In 46 (67.6%) of them, CA 15-3 level was within normal limits. The rate of decrease in CEA level and the rate of decrease in CA 15-3 level after chemotherapy was <0.05, and it was significant. CA 15-3 levels were normalized in 116 (82.8%) of the patients. During the 3-year follow-up period of 48 patients with local recurrence, 26 (54.1%) had high CEA levels, 33 (68.7%) had high CA 15-3 levels, and 37 (77%) had high CEA or CA 15-3.

Conclusion: We found that the probability of occurrence of local recurrence and / or distant organ metastasis increased significantly after 4-6 months in patients whose tumor marker levels were increased in the postoperative follow-up period.during the postoperative follow-up period.

Keywords: Breast cancer, advanced stage, CEA, CA 15-3, local recurrence, distant metastasis

1. GİRİŞ

Kadınlarda görülen kanserlerin %31 'ini oluşturan meme kanseri en sık görülen kanser türlerindendir (Hortobngyi vd., 1996:585). Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ise %17-18'i meme kanseri nedeniyle olmaktadır. Yaşamları boyunca her 100 kadından 8'inde meme kanserine yakalanma ihtimali olduğu ve dünyada her yıl 500.000'e yakın kadının hayatını bu nedenle kaybettiği hesaplanmaktadır (Ballard-Barbash, 1987:62; Vana, 1981:1043).

Tanı yöntemlerindeki gelişmelere, kitle taramalarına, toplumun ve hekimlerin meme kanseri konusunda bilgilerinin artmış olmasına rağmen ilk tanı anında tüm meme kanserlerinin %10-15'i lokal ileri meme kanseridir. Evre IIIB meme kanserleri; memede lokal olarak aşırı büyümüş ve gecikmiş tümörleri (T4) veya küçük tümör olmasına rağmen aynı taraftaki mammaıia interna lenf bezlerine metastazı (N) içeren heterojen bir kanserdir.

Evre IIIB meme kanserli hastaların büyük bir kesiminin uzak metastaz nedeniyle ölümleri, lokorejyonel tedavi dışında başka seçenekleri aramayı gündeme getirmiştir. Bu amaçla primer kemoterapi uygulamaya konulmuştur. Neoadjuvan kemoterapisinin başlıca amacı tümör yükünün azaltılması, lokal kontrolün sağlanması ve inoperabl olan tümörlerde evre düşümü sağlanarak operabl hale getirilebilmesidir (Moise vd., 1989:810).

Kanserin fizyopatolojisinin anlaşılmasında ve tedavisinde tümör belirleyicilerinin rolü çok önemlidir. Tümör belirleyicileri; hücrenin malign transformasyonu sonucu doku, kan ve vücut sıvılarında artan düzeyleri biyokimyasal ve immunokimyasal yöntemlerle belirlenebilir. Bu değerler tedavi öncesi tümör yükünü, tedaviye yanıtın takibini, nüks ve metastazı göstermesi açısından önemlidir. Meme kanserinde tümör belirleyicileri grubunda tümöre bağlı antijenler olan karsinoembriyonik antijen (CEA) ve kanser antijeni 15-3 (CA 15-3) büyük önem taşır (Schwartz vd., 1999).

Tedavi süresince ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde CEA ile CA 15-3 tümör belirleyicilerinin birlikte değerlendirilmeleri daha sağlıklı sonuç vermektedir (Yasasever vd., 1999:33). Bu yüzden meme kanserinde CEA ve CA 15-3 tümör belirleyicilerinin birlikte kullanılması hastaya mali külfet yüklese bile klinikte tanıya ve tedaviye kolaylık sağlamaktadır.

Biz bu çalışmada evre IIIB meme kanserlerinde tümör belirleyicilerinin hastaların takibinde lokal nüks ve uzak organ metastaz ile ilişkisini ortaya koymaya çalıştık.

2. MATERYAL VE METOD

Ankara Onkoloji Hastanesi'ne Ocak 1995 - Aralık 1998 yılları arasında başvuran evre IIIB meme kanseri olup neoadjuvan kemoterapi sonrası operabl olan 140 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar uygulanan tedavi prosedürü sonrası tümör belirleyicilerinin düzeyleri, lokorejyonel nüks, uzak organ metastazı açısından değerlendirildi.

Hastaların hepsinde doku tanısı İnvaziv duktal karsinom idi. Tanı sonrası tüm hastalarda rutin tümör belirleyicileri Ankara Onkoloji Hastanesi Nükleer Tıp bölümünde; Immulite Automated Analyzer (I.A.A) yöntemiyle çalışıldı. Bu yöntemde CA 15-3 için BR-MA test üniti, CEA için ise CEA test üniti kullanıldı. Bu testlerde kabul edilen referans aralıkları;

- CEA (sigara içen kadın): 0-4.9 ng/ml
- CEA (sigara içmeyen): 0-2,5 ng/ml
- CA 15-3 : 7,5-53 U/ml şeklindedir.

Uzak organ taramalarında metastaz saptanmayan T4 tümörler evre IIIB olarak kabul edilip 3 kür evre düşümü amacıyla neoadjuvan kemoterapi verildi. Verilen kemoterapi protokolleri antrasiklinli antibiyotik içeren kombine kemoterapi şeklindeydi (FEC veya FAC). FEC ve FAC kemoterapi protokolleri 1 gün süreliydi ve kürler arası zaman 21 gün idi.

- FEC: 5- flourourasil 500mg/m^2/gün
- Epirubisin 60mgjm"/gün
- Siklofosfamid 500mg/m^2/gün
- FAC: 5-flourourasil 500mg/m 'gün
- Adriamisin 60mg/m^2igün
- Siklofosfamid

Hastalar neoadjuvan kemoterapi sonrası tekrar değerlendirildi. Tümör belirleyicilerine bakıldı. Fizik muayene ile evre düşümü tespit edilen 140 hastaya modifiye radikal mastektomi yapıldı. Bu hastalarda preoperatif tümör belirleyicilerine bakıldı.

Operasyon sonrası dönemde hastalara adjuvan olarak 3 kür FEC veya FAC kemoterapisi uygulandı. Postoperatif 3 kür kemoterapi sonrasında meme flepleri, göğüs ve aynı taraf internal mammaria lenf bezlerine 5000-6500cGy, aynı taraf aksilla ve supraklavikuler bölgeye 4500-6500 cGy, 5-6 haftalık sürelerde fraksiyone dozlar halinde radyoterapi uygulandı. Postoperatif takip döneminde hastalar 3'er ay ara ile rutin kontrollere çağrıldı. Rutin kontrollerde; fizik muayene ile kan biyokimyasına ve tümör belirleyici düzeylerine bakıldı. Ek olarak 6 ayda bir tüm abdomen ultrasonografisi ve yılda 1 kez de tüm vücut kemik sintigrafileri yapıldı. 2. yıldan itibaren 6 aylık periyotlar şeklinde kontrolleri yapıldı.

2.1. İstatistiksel yöntem:

Bu çalışınada tüm parametrelerin istatistiksel analizleri SPSS V. 10 paket programı ile yapılmıştır. 140 hastaya ait verilerin dağılımları alınmıştır. Dökümlerde κ^2 ve Fischer's Exact Testi kullanılmıştır.

3. BULGULAR

140 hastanın tanı anındaki yaş ortalaması 53,4 idi. Çalışmamıza dahil olan 140 hastanın; 64'ü (% 45) premenopozal ve 76'sı (%55) postmenopozal idi.

Tablo-l: Çalışmamıza dahil olan hastaların başvuru anındaki CEA düzeylerine göre dağılımları

	Hasta sayısı	%
CEA düzeyi normal olanlar	54	38,5
CEA düzeyi yüksek olanlar	86	61,5
Toplam hasta sayısı	140	100

Çalışmamıza dahil olan 140 hastanın başvuru anında; 54'ünde (%38,5) CEA düzeyi normal sınırlarda iken 86'sında (%61,5) normalden yüksek bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo-2: Çalışmamıza dahil olan hastaların başvuru anındaki CA 15-3 düzeylerine göre dağılımları

	Hasta sayısı	%
CA 15-3 düzeyi normal olanlar	72	51,4
CA 15-3 düzeyi yüksek olanlar	68	48,6
Toplam hasta sayısı	140	100

Çalışmamıza dahil olan 140 hastanın başvuru anında; 38'inde (%27,1) hem CEA hem de CA 15-3 düzeyleri normal sınırlarda iken, 62'sinde (%44,2) hem CEA hem de CA 15-3 düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur.

Tablo-3: Çalışmamıza dahil olan hastaların 3 kür kemoterapi sonrası preoperatif CEA düzeylerine göre dağılımları

	Hasta sayısı	%
CEA düzeyi normal olanlar	114	81,4
CEA düzeyi yüksek olanlar	26	18,6
Toplam hasta sayısı	140	100

3 kür FEC veya 3 kür FAC kemoterapisi uygulanıp evre düşümü sağlanarak operasyona uygun hale gelen 140 hastanın preoperatif CEA düzeylerine bakıldığında; 114'ünde (% 81,4) normal sınırlarda iken 26'sında (%18,6) normalden yüksek bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo-4: Çalışmamıza dahil olan hastaların 3 kür kemoterapi sonrası preoperatif CA 15-3 düzeylerine göre dağılımları

	Hasta sayısı	%
CA 15-3 düzeyi normal olanlar	118	84,2
CA 15-3 düzeyi yüksek olanlar	22	15,8
Toplam hasta sayısı	140	100

3 kür kemoterapi sonrası preoperatif CA 15-3 düzeylerine göre dağılımları Tablo 4'te özetlenmiştir. 3 kür FEC veya 3 kür FAC kemoterapisi uygulanıp evre düşümü sağlanarak operasyona uygun hale gelen 140 hastanın preoperatif tümör belirleyici düzeylerine bakıldığında; 95'inde (% 67,8) hem CEA hem de CA 15-3 düzeyleri normal sınırlarda iken, 18'inde (% 12,8) hem CEA hem de CA 15-3 düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur.

Tablo-5: Hastaların başvuru anındaki tümör belirleyici düzeyleri yüksek olanlarda 3 kür neoadjuvan FEC veya FAC kemoterapisini takiben bakılan preoperatif tümör belirleyici düzeyleri normal sınırlarda ölçüden hastaların değerlendirilmesi

	A*	B**	p değeri***	C****	D*****	p değeri******
Hasta sayısı	86	60	<0,05	68	46	<0,05

A* : Başvuru anındaki CEA düzeyi yüksek olan hasta sayısı

B** : Preoperatif CEA düzeyi normal olan hasta sayısı

p değeri*** : Başvuru anı ile preoperatif CEA düzeyleri için p değeri

C**** : Başvuru anındaki CA 15-3 düzeyi yüksek olan hasta sayısı

D***** : Preoperatif CA 15-3 düzeyi normal olan hasta sayısı

p değeri****** : Başvuru anı ile preoperatif CA 15-3 düzeyleri için *p* değeri

Hastaların 86'sında başvuru anındaki CEA değeri yüksek bulunmuştur. Bu hastalar evre düşümü için kemoterapi aldı ve bu hastaların 60'ında (%69,7) CEA düzeyleri normal olarak bulundu. Aynı şekilde hastaların 68'inde başvuru anındaki CA 15-3 düzeyleri yüksek iken kemoterapi sonrası 46'sında (%67,6) CA 15-3 düzeyi normal sınırlarda idi.

Kemoterapi sonrası CEA düzeyindeki düşüş oranı ile CA 15-3 düzeyindeki düşüş oranı *p*'ye göre <0,05 olup anlamlı bulunmuştur. Bu kısımdaki amacımız kemoterapi sonrası tümör yükünde azalma meydana geldikten sonra bu durumun tümör belirleyicilerine nasıl yansıdığını göstermeye çalışmaktı. Başvuru anında CEA düzeyi yüksek olup neoadjuvan kemoterapi sonrası CA 15-3 düzeyi normal olanlardakine oranı kıyaslandığında p<0,05 olup CA 15-3'ün CEA'ya göre daha anlamlı olduğunu göstermektedir.

Hastalara postoperatif dönemde 3 kür daha FEC ve FAC içeren kemoterapi ve radyoterapi uygulandı. Hastalar postoperatif dönemde tedavi tamamlandıktan sonra kontrole çağrıldı. Bu kontrollerinde tümör belirleyicileri çalışıldı. Postoperatif dönemdeki tümör belirleyici düzeylerine göre hasta dağılımı Tablo 6'daki gibidir.

Tablo 6: Hastaların postoperatif dönemdeki CEA düzeylerine göre dağılımı

	Hasta sayısı	%
CEA düzeyi normal olanlar	92	65,7
CEA düzeyi yüksek olanlar	48	34,3
Toplam hasta sayısı	140	100

Tablo 7'de 140 hastanın postoperatif dönemde 3 kür kemoterapi ve radyoterapi verildikten sonraki CA 15-3 seviyelerindeki oranlar gösterilmiştir. Hastaların 116'sında (%82,8) CA 15-3 düzeyleri normal iken 24 'ünde (%17,2) yüksek bulunmuştur.

Tablo 7: Hastaların postoperatif dönemdeki CA 15-3 düzeylerine göre dağılımı

	Hasta sayısı	%
CA 15-3 düzeyi normal olanlar	116	82,8
CA 15-3 düzeyi yüksek olanlar	24	17,2
Toplam hasta sayısı	140	100

Hastaların başvuru anı, preoperatif ve postoperatif tümör belirleyici düzeylerine göre dağılımı bir arada Tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo-8: Tümör belirleyicilerinin başvuru anı, preoperatif ve postoperatif dönemlerdeki düzeylerine göre hasta dağılımı

		Başvuru anı	Preoperatif	Postoperatif
CEA	Normal	54(%38,5)	114(%81,4)	92(%65,7)
	Yüksek	86(%61,5)	26 (%18,6)	48(%34,3)
CA 15-3	Normal	72(%51,4)	118(%84,2)	116(%82,8)
	Yüksek	68(%48,6)	22(%15,8)	24(%17,2)

140 hastanın başvuru anında tümör belirleyici düzeyleri yüksek olanlardan neoadjuvan kemoterapi ile evre düşümü sağlandıktan sonra opere edilip, postoperatif dönemde kemoterapi ve radyoterapi aldıktan sonra tümör belirleyici düzeyleri normal sınırlarda olan hastaları incelemeyi uygun gördük. Bu grup hastalar retrospektif olarak incelendi. 3 yıllık takip süremizde bu hastalar; lokal nükslerine, uzak organ metastazlarına ve her iki durumun beraber ortaya çıkmasına göre gruplandırıldı. Daha sonra bu 3 durumun her birinin nüks veya metastaz ortaya çıktıktan 4-6 ay öncesindeki tümör belirleyici düzeyleri retrospektif olarak incelendi.

Postoperatif dönemden itibaren hastalar 3 yıl boyunca takip edildi. Takip döneminde 48 hastada sadece lokal nüks, 24 hastada uzak organ metastazı ve 18 hastada ise hem lokal nüks hem de uzak organ metastazı eş zamanlı olarak tespit edildi.

Tablo-9: Lokal nüksü olan 48 hastanın 4-6 ay öncesindeki CEA yüksekliğine göre dağılımı

	Hasta sayısı	%
CEA düzeyi yüksek olanlar	26	54,1
CEA düzeyi normal olanlar	22	45,9
Lokal nüksü olan toplam hasta sayısı	48	100

Tablo-10: Lokal nüksü olan 48 hastanın 4-6 ay öncesindeki CA 15-3 yüksekliğine göre dağılımı

	Hasta sayısı	%
CA 15-3 düzeyi yüksek olanlar	33	68,7
CA 15-3 düzeyi normal olanlar	15	31,3
Lokal nüksü olan toplam hasta sayısı	48	100

Lokal nüks gelişmiş olan hastaların 4-6 ay önceki tümör belirleyicileri incelendi. Lokal nüksü olan 48 hastanın 26'sında (%54,1) CEA düzeyi yüksek, 33'ünde (%68,7) CA 15-3 düzeyi yüksek, 37 'sinde (%77) ise CEA veya CA 15-3'den herhangi birisinde yüksek değer saptandı.

Tablo 11: Uzak organ metastazı olan 24 hastanın 4-6 ay öncesindeki CEA yüksekliğine göre dağılımı

	Hasta sayısı	%
CEA düzeyi yüksek olanlar	14	58,3
CEA düzeyi normal olanlar	10	41,7
Uzak metastaz olan toplam hasta sayısı	24	100

Tablo 12: Uzak organ metastazı olan 24 hastanın 4-6 ay öncesindeki CA 15-3 yüksekliğine göre dağılımı

	Hasta sayısı	%
CA 15-3 düzeyi yüksek olanlar	18	75
CA 15-3 düzeyi normal olanlar	6	25
Uzak metastaz olan toplam hasta sayısı	24	100

Uzak organ metastazı gelişmiş olan hastaların 4-6 ay önceki tümör belirleyicileri incelendi. Uzak organ metastazı olan 24 hastanın 14'ünde (%58,3) CEA düzeyi yüksek, 18'inde (% 75) CA 15-3 düzeyi yüksek 20'sinde (% 83,3) ise CEA veya CA 15-3'den herhangi birisinde yüksek değer saptandı.

Tablo 13: Lokal nüks ve uzak organ metastazı aynı zamanda ortaya çıkan 18 hastanın 4-6 ay öncesindeki CEA yüksekliğine göre dağılımı

	Hasta sayısı	%
CEA düzeyi yüksek olanlar	11	61,1
CEA düzeyi normal olanlar	7	38,9
Lokal nüks ve uzak metastaz olan toplam hasta sayısı	18	100

Tablo 14: Lokal nüks ve uzak organ metastazı aynı zamanda ortaya çıkan 18 hastanın 4-6 ay öncesindeki CA 15-3 yüksekliğine göre dağılımı

	Hasta sayısı	%
CA 15-3 düzeyi yüksek olanlar	14	77,7
CA 15-3 düzeyi normal olanlar	4	22,3
Lokal nüks ve uzak metastaz olan toplam hasta sayısı	18	100

Lokal nüks ve uzak organ metastazı aynı zamanda ortaya çıkan hastaların 4-6 ay önceki tümör belirleyicileri incelendi. Lokal nüks ve uzak organ metastazı aynı zamanda meydana gelen 18 hastanın 11'inde (% 61,1), 14'ünde (% 77,7) CA 15-3 düzeyi yüksek, 15'inde (% 83,3) ise CEA veya CA 15-3'den herhangi birisinde yüksek değer saptandı.

Hastaların lokal nüks, uzak organ metastaz ve lokal nüks ile uzak organ metastazın bir arada görüldüğü dönemlerdeki tümör belirleyici düzeylerindeki yüksekliğin tümör belirleyici tipine göre hastalardaki dağılımı Tablo 15'te bir arada gösterilmiştir.

Tablo-15: Hastaların lokal nüks, uzak organ metastaz ve lokal nüks ile uzak organ metastazın bir arada görüldüğü dönemlerdeki tümör belirleyici düzeylerindeki yüksekliğin tümör belirleyici tipine göre hastalardaki dağılımı.

	Lokal nüks (n=48)		Uzak metastaz (n=24)		Lokal nüks ve uzak metastaz (n=18)	
	n	%	n	%	n	%
CEA düzeyi yüksek olanlar	26	54,1	14	58,3	11	61,1
CA 15-3 düzeyi yüksek olanlar	33	68,7	18	75	14	77,7

Hastaların lokal nüks ve/veya uzak metastaz geliştiği andan 4-6 ay önce tümör belirleyicilerinin düzeylerinde anlamlı olarak artış olduğu görüldü. Tümör belirleyici tipine göre de anlamlı olarak fark olduğu görüldü. Ayrıca her iki tümör belirleyicisinden herhangi birinde yükseklik olması durumu da anlamlı bulundu. Fakat bunun yanında lokal nüks olan hastaların 4-6 ay öncesindeki tümör belirleyici düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Yani tümör belirleyici düzeylerdeki artış 4-6 ay sonra ortaya çıkacak olan lokal nüks veya uzak organ metastazı hakkında fikir vermektedir ama tümör belirleyici düzeyindeki yüksekliğe bakılarak hangisinin oluşacağı tahmin edilememektedir.

Tablo 16: CEA düzeyi değişikliklerine göre sağkalım oranları

	n	3 yıllık sağkalım	%
Tanı anında N, post-op N CEA düzeyleri	40	30	75
Tanı anında N, post-op Y CEA düzeyleri	14	9	64,2
Tanı anında Y, post-op N CEA düzeyleri	38	28	73,6
Tanı anında Y, post-op Y CEA düzeyleri	48	30	62,5

N: Normal, Y: Yüksek

Başvuru anında CEA düzeyleri normal olup tedavi sonrasında da normal sınırlarda kalan hastaların 3 yıllık sağkalımı %75,0 bulunmuştur. Başvuru anında CEA düzeyleri normal olup, tedavi sonrası düzeyleri yüksek olanlarda ise 3 yıllık sağkalım oranı %64,2 olarak bulunmuştur. Yine hastalardan başvuru anında CEA düzeylerinde yükseklik olup tedavi sonrası CEA oranları normal sınırlarda olanlarda 3 yıllık survi %73,6 bulunmuştur. Tanı anında CEA düzeylerinde yükseklik olup tedavi sonrası da yüksek kalanlarda ise 3 yıllık survi oranı % 62,5 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunamadı (p>0,05).

Tablo 17: CA 15-3 düzeyi değişikliklerine göre sağkalım oranları

	n	3 yıllık sağkalım	%
Tam anında N, post-op N CA 15-3 düzeyleri	60	43	71,6
Tanı anında N, post-op Y CA 15-3 düzeyleri	12	7	58,3
Tanı anında Y, post-op N CA15-3 düzeyleri	26	17	65,3
Tanı anında Y, post-op Y CA 15-3 düzeyleri	42	26	61,9

N: Normal, Y: Yüksek

Başvuru anında CA 15-3 düzeyleri normal olup tedavi sonrasında da normal sınırlarda kalan hastaların 3 yıllık sağkalımı %71,6 bulunmuştur. Başvuru anında CA 15-3 düzeyleri normal olup, tedavi sonrası düzeyleri yüksek olanlarda ise 3 yıllık sağkalım oranı %58,3 olarak bulunmuştur. Yine hastalardan başvuru anında CA 15-3 düzeylerinde yükseklik olup tedavi sonrası CA 15-3 oranları normal sınırlarda olanlarda 3 yıllık survi %65,3 bulunmuştur. Tam anında CA 15-3 düzeylerinde yükseklik olup tedavi sonrası da yüksek kalanlarda ise 3 yıllık survi oram %61,9 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunamadı ($p>0,05$).

4. TARTIŞMA

Tümör belirleyicileri klinik uygulamada kanser tanısının konmasından ziyade tümör yükünü, tedaviye yanıtın takibini, nüksü ve rezidü dokuyu göstermesi açısından önemlidir(Lumachi 1999:4485; Yasasever, 1997:53). Çalışmamızda postoperatif dönemde nüks ve uzak organ metastazlarında tümör belirleyicilerinin erken dönemde yükselişlerini gözlemleyerek daha erken tanıda yardımcı parametreler olabileceği konusunu irdeledik.

CEA. CA 15-3. beta-2 mikroglobulin, CRP, doku polipeptit antijen gibi birçok tümör belirleyicisi meme kanserli hastalarda incelenmiştir, fakat hunlardan en çok CEA ve CA 15-3 klinikle kullanım alanı bulmuştur (Jager, 2000:5179; Canizares, 2001:273).

Seçilen hasta grubumuzu evre IIIB meme kanserli hastalar oluşturmaktadır. Meme kanserinde evre IIIB operabilite-inoperabilite arasında ince bir sınır olan dönem olduğu için bu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası tümör belirleyici düzeyerindcki değişimlere bakarak hastaların tedaviye cevaplarını, tedavi sonrası oluşabilecek nüks ve organ metastazları öncesinde yardımcı olabileceğini düşündük.

Konunun daha iyi anlaşılması için başvuru anında tümör belirleyici düzeyleri yüksek olan grubu seçtik. Bunlara uygulanan neoadjuvan 3 kür kemoterapi sonrası tümör belirleyici düzeylerini tekrar gözlemledik. Buradaki amacımız kemoterapinin tümör yükünü azaltıp azaltmadığını ve bu durumun tümör belirleyici düzeyi ile korelasyonunu araştırmaktı. Başvuru anında tümör belirleyici düzeyi yüksek olan hastaların neoadjuvan kemoterapi sonrasında CEA düzeyi % 69,7'sinde normal sınırlarda bulunurken, CA 15-3 düzeyi ise %67,6'sında normal sınırlarda tespit edilmiştir. Tümör belirleyicilerindeki düşüş kemoterapi etkisiyle tümör yükündeki azalma ile orantılı olmaktadır. Literatürde ise kemoterapi sonrası tümör belirleyici düzeyindeki düşüş ortalama %63 oranında bulunmuştur (Canizares, 2001:273; Bhatavdekar, 1994:293; Lumachi, 2000:51).

Literatürde tedavi sonrası tümör belirleyici düzeylerinde düşüş meydana gelip takipte tutulan hastaların tümör belirleyicilerinde olan ikinci bir yükseliş hastalığın nüks ettiğini veya çok kısa zaman içerisinde klinik ve radyolojik olarak belirgin olmayan nüksün ortaya çıkacağını gösterdiği belirtilmektedir (Bhatavdekar, 1994:293; Hayes, 1986:1542). Lokal nüksü olup retrospektif olarak incelenen hastaların % 45'inde 4-6 ay öncesine ait CEA düzeylerinde artış görülmüştür(Bhatavdekar, 1994:293; Hayes, 1986:1542; Soletormos, 2000: 939). Bizim çalışmamızda ise lokal nüks gelişen hastaların % 54,1'inde 4-6 ay öncesine ait CEA düzeylerine bakıldığında yüksekliğin olduğu görülmüştür. Aynı şekilde CA 15-3 durumuna bakıldığında ise hastaların %63'ünde yüksek iken (Bhatavdekar, 1994:293; Hayes, 1986:1542; Lumachi, 2000:51), bizim çalışmamızda bu durum hastaların %68,7'sinde görülmüştür. Yine literatürde her iki tümör belirleyicisinden herhangi birinde 4-6 ay öncesinde görülen artış hastaların % 72'sinde mevcut iken (Bhatavdekar, 1994:293; Jager, 2000:5179; Robbins, 1984:40), bizim çalışmamızda ise bu oran % 77 olarak bulunmuştur.

Literatürde uzak organ metastazı olup retrospektif olarak incelenen hastaların %52'sinde 4-6 ay öncesine ait CEA düzeylerinde artış görülmüştür (Canizares, 2001:273; Hayes, 1986:1542; Cheung, 2000:91). Bizim çalışmamızda ise uzak organ metastazı gelişen hastaların % 58,3'ünde 4-6 ay öncesine ait CEA düzeylerine bakıldığında yüksekliğin olduğu görülmüştür. Aynı şekilde literatürde CA 15-3 durumuna bakıldığında ise hastaların % 69'unda yüksek iken (Canizares, 2001:273; Hayes, 1986:1542) bizim çalışmamızda bu durum hastaların % 75'inde görülmüştür. Literatürde her iki tümör belirleyicisinden herhangi birinde 4-6 ay öncesinde görülen artış hastaların %77'sinde mevcut iken (Yasasever, 1997:53; Hayes, 1986:1542), bizim çalışmamızda ise bu oran % 83,3 olarak bulunmuştur.

Literatürde lokal nüks ve uzak organ metastazı olup retrospektif olarak incelenen hastaların %63'ünde 4-6 ay öncesine ait CEA düzeylerinde artış görülmüştür (Hayes, 1986:1542; Lumachi 1999:4485) Bizim çalışmamızda ise lokal nüks gelişen hastaların % 61,1'inde 4-6 ay öncesine ait CEA düzeylerine bakıldığında yüksekliğin olduğu görülmüştür. Aynı şekilde literatürde CA 15-3 durumuna bakıldığında ise hastaların % 79'unda yüksek iken (Hayes, 1986:1542; Lumachi 1999:4485; Ebeling, 1999:2545), bizim çalışmamızda bu durum hastaların % 77,7'sinde görülmüştür. Literatürde her iki tümör belirleyicisinden herhangi birinde 4-6 ay öncesinde görülen artış hastaların % 81'inde mevcut iken (Bhatavdekar, 1994:293; Lumachi, 2000:51), bizim çalışmamızda ise bu oran % 83,3 olarak bulunmuştur.

Literatürde lokal nüks veya uzak metastaz olan hastaların CEA ve CA 15-3 düzeylerindeki artışlar birbirleriyle mukayese edildiğinde CA 15-3 düzeyi CEA değerine göre daha anlamlı bulunmuştur (Lumachi 1999:4485; Cheung, 2000:91). Bizim çalışmamızdaki sonuçlarda da CA 15-3'ün CEA'ya oranla artışı daha fazla bulunmuş olup sonuçlar istatiksel olarak anlamlıdır. Ayrıca CEA veya CA 15-3'ten herhangi birisindeki artış lokal nüks ve uzak organ metastazlarında bakıldığında, bu tümör belirleyicilerinin tek tek bakılmasına oranla anlamlı bulunmuştur ve bu durum da literatür ile uyumludur (Lumachi, 2000:51; Gion, 1986:29; Iwase, 1995:83).

5. SONUÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserlerden biri olmaya devam etmekte ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. Meme kanserlerinin tanısında, tedavisinde ve takibinde her geçen gün yeni yaklaşımlar öne sürülmektedir. Tümör belirleyicilerinin keşfinden günümüze çok aşamalar geçilmiş ama hala tam anlamıyla sonuç veren tümör belirleyicileri geliştirilememiştir. Tümör belirleyicileri tanı konulmasından ziyade tedavinin başarısını ve tedavi sonrası olası relapsları hakkında fikir verebilmektedir. Bu açıdan tümör belirleyicileri kanser hastalarında bu noktaların belirlenmesi açısından önemlidir.

Bu düşünceden yola çıkarak biz de çalışmamızda özellikle operabilite-inoperabilite sınırında hassas bir nokta olan evre IIIB meme kanserli hastalarda tümör belirleyicilerinin önemini ortaya koymaya çalıştık. Evre IIIB meme kanserine yaklaşımda yaklaşım olarak önce 3 kür neoadjuvan kemoterapiyi takiben evre düşümü sağlanan hastalarda modifiye radikal mastektomi prosedürü tarzında operasyon yapıldı. Hastalarımıza postoperatif dönemde 3 kür daha adjuvan kemoterapi ve radyoterapi verip takibe aldık. Bu evreye sahip hastalarda lokal nüksün ve uzak organ metastazının gelişme ihtimalinin fazla olması nedeniyle sıkı takip gerektiğini göz önünde bulundurup 3'er ay aralıklarla hastaları kontrollerden geçirdik. Her dönemde hastaların yüksek risk grubunda olmaları nedeniyle tümör belirleyici düzeylerine baktık. Yaptığımız çalışmada literatür ile uyumlu olarak postoperatif takip döneminde tümör belirleyici düzeylerinde artış oluşan hastalarda 4-6 ay sonrasında lokal nüksün ve/veya uzak organ metastazının ortaya çıkması ihtimalinin anlamlı olarak arttığını bulduk. Ayrıca tümör belirleyicilerinin düzeyinin seyrine göre sağkalım oranlarını da araştırdık. Araştırma sonucunda tümör belirleyici seyrindeki değişikliklerin sağkalım oranlarında anlamlı bir fark oluşturmadığını bulduk.

Gelecekte tümör belirleyicilerin sensitivite ve spesifitelerinin artması halinde kanser hastalarını daha erken evrelerde yakalayabilecek böylece daha fazla fayda getirebilecek tedavi yaklaşımları olabilecektir. Bu sayede kanserli hastaların tedavisinde daha yüz güldürücü sonuçlar elde edilebileceğini umut ediyoruz.

KAYNAKLAR

Ballard-Barbash R. Giriffin MR, World O Fallon W.M. Breast cancer in resident of Rochester: Minnesota: lncidence and Survival 1975 to 1982, Mayo clinic Proceedings. 62:192, 1987.

Bhatavdekar JM, Patel DD. Karelia NH, et al. Tumor markers in patients with advanced breast cancer as prognosticators: a preliminary study. Breast Cancer Res Treat 30: 293-7, 1994.

Canizares F. Sola J, Perez M et al. Preoperative values of CA 15-3 and CEA as prognostic factors in breast cancer:a multivariate analysis.Tumor Biol 22:273-81 2001.

Cheung KL, Graves CR, Robertson JE. Tumor marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. Cancer Treat Rev 26:91-102, 2000.

Ebeling FC, Schmitt UM, Untch M, et al. Tumor markers CEA and CA 15-3 as prognostic factors in breast cancer-univariate and multivariate analysis.Anticancer Res 19: 2545-50, 1999.

Gion M. Mione R. Dittadi R, et al. Evaluation of CAI 5-3 serum levels in breast cancer patients. J Nuc Med and All sci 30:29-36, 1986.

Hayes DF, Zurawski VR Jr, Kufe DW: Comparison of circulating CA 15-3 and carcinoembriyonic antigen levels in patients with breast cancer. J Clin Oncol 4: 1542-1550, 1986.

Hortobngyi NG, Singletary MC Neese MD: Trcatrnent of locally advanced and inflamatuary breast cancer.in: Harris JR, Lippman Morrow M, Hellman S(eds) Disease of breast, Phidelphia, Lippincot-Raven. 585-600: 1996.

Iwase H, Kobayashi S, Itoh Y,eL al. Evaluation of sejum tumor markers in patients with advanced or recurrent breast cancer. Breast Cancer Res Treat 33:83-8, 1995.

Jager W, Eibner K. Loner Bet al. Serial CEA and CA 15-3 measurements during follow-up of breast cancer patients. Anticancer Res 20(6D):5179-82, 2000.

Lumachi F, Brandes AA, Ermani M,et al. Sensitivity of serum tumor markers CEA and CA 15-3 in breast cancer recurrences and correlation with different prognostic factors. Anticancer Res 2014751-5, 2000.

Lumachi F, Brandes AA, et al: long-term follow-up study in breast cancer patients using serum tumor markers CEA and CA 15-3; Anticancer Res 19:4485-4490, 1999.

Moise F.C, Lopez J, Raymundo C: Epidemilogia del carcinoma del seno mamario en latino America cancerologia 35:810: 1989.

Robbins G(ed): Silvergirl's Surgery: The Breast, Austin, Tx, Pub. Silvergirl pp. 40-43, 1984.

Schwartz M.K: Cancer Marker, in De vita V.T Jr. Hellman S, Rosenbers SA (eds): Cancer. Principles and practice of oncology, J. B. Lippincott Com., 4th Ed.Philadclphia, 1999.

Soletormos G, Hyltoft Petersen P, et al. Progression criteria for cancer antigen 15.3 and carcinoembriyonie antigen in rnetastatic breast cancer compared by computer simulation of marker data-Clin Chem 46:939-49, 2000.

Vana J, Bedwani R, Mettin C, Murphy G P, Trends in diagnosis and management of cancer in the U.S. Cancer, 48: 1043-1048, 1981.

Yasasever V, Dinger M, Camhca H et al:Utility of CA 15-3 and CEA in monitoring breast cancer patients with bone metastases: special emphasis on "spiking" phenomena. Clin Biochem 30: 53-6, 1997.

Yasasever V, Karaloglu D, Ertürk N, et al: value of the tumor markers in breast Cancer. Eur. J. Gynaec oncol. 15(1), 33-36, 1994.

HİPONATRAMİ TEDAVİSİNDE YENİ BİR İLAÇ; SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Elif DİZEN KAZAN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Jale AKGÖL
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Alper SARI
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Erhan BOZKURT
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

GİRİŞ: Sodyum-glikoz-birlikte-taşıyıcı-2 (SGLT-2) inhibitörleri günümüzde hızlı bir şekilde kılavuzlarda yerini almış popüler hipoglisemik ilaçlardır. Bu ilaçlar, böbrek proksimal tübülüsünde SGLT-2 inhibisyonuna neden olarak böbrekten glukoz yeniden emilimini azaltır ve idrar yolu ile glukoz atılımını artırır. Kilo kaybı, proteinüriyi azaltması, kan basıncı kontrolü gibi bir takım pleotropik etkileri bilinmektedir. Bu olguda SGLT-2 inhibitörlerinden dapaglifozin ile hiponatremisi düzelen diyabetik bir hastayı sunuyoruz.

OLGU: Acil servise 3-4 gün yorgunluk şikayeti ile başvuran 57 yaşında kadın hastanın serum sodyum düzeyinin 128 mEq / lt olarak belirlenmesi üzerine akut hiponatremi ön tanısıyla kliniğe yatırıldı. Hastanın geçmişinde tip 2 diabetes mellitus (3 yıl) dışında başka bir hastalık öyküsü yoktu. Başvuru anı plazma glukoz seviyesi 145 mg / dl idi. Hasta diabetes mellitus tanısı için metformin monoterapisi altındaydı. Plazma Osmolaritesi 271 mOsm / kg olan hasta, fizik muayene ile övolemik olarak değerlendirildi. İdrar sodyum düzeyi 51 mEq / lt olarak bulundu. Hasta, uygunsuz antidiüretik hormon (UADH) sekresyon sendromu ön tanısıyla servise yatırıldı. Tiroid fonksiyon testleri, serum kortizol düzeyi, hipofiz hormonları, kontrastlı toraks ve abdominal bilgisayarlı tomografisi normal olan hastaya İdiyopatik UADH sekresyonu tanısı konuldu. Hastanın HbA1c'si% 7,3 olduğundan metformin tedavisine dapagliflozin 10 mg 1x1 eklendi. Hastanın serum sodyum düzeyi dapagliflozin başlandıktan sonra kademeli olarak 138 mEq / L'ye yükseldi.

TARTIŞMA: UADH sekresyonunun altta yatan nedeni düzeltmekten başka spesifik bir tedavisi yoktur UADH sekresyonunda hiponatreminin tedavisi için son zamanlarda arginin vazopressin (AVP) reseptör antagonistleri kullanılmıştır,ancak bu ilaçlar son derece pahalı tedavi seçenekleridir. Bir SGLT-2 inhibitörü olan Dapagliflozinin neden olduğu glukozüri, ozmotik diüreze yol açar ve serbest su atılımını artırır. Literatürde dapagliflozin-hiponatremi etkisi üzerine yapılan klinik bir çalışma bulunamamıştır.

SONUÇ: SGLT-2 inhibitörleri henüz hiponatremi tedavisinde kullanım için endike olmamakla birlikte, bu ilaç grubu öncelikle tip 2 diabetes mellitus ve hipervolemik veya övolemik hiponatremi hastalarında tercih edilebilir. Dapagliflozin, empagliflozin gibi övolemik hiponatreminin tedavisinde kullanılabilir.

Anahtar Kelime: Antidiyabetik İlaç, SGPLT-2 İnhibitörleri, Dapagliflozin, İdiyopatik Uygunsuz ADH Sendromu

INTRODUCTION: Sodium-glucose-co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors are popular hypoglycemic drugs that have quickly taken place in the guidelines today. These drugs inhibit SGLT-2 in the proximal tubule of the kidney, reducing glucose reabsorption from the kidney and increasing glucose excretion through the urinary tract. A number of pleotropic effects are known, such as weight loss, reducing proteinuria and blood pressure control. In this case, we present a diabetic patient whose hyponatremia improved with dapaglifosine, a SGLT-2 inhibitor.

CASE: A 57-year-old female patient who was admitted to the emergency department with the complaint of fatigue for 3-4 days was admitted to the clinic with a pre-diagnosis of acute hyponatremia, when her serum sodium level was determined as 128 mEq / lt. The patient had no history of any other disease other than type 2 diabetes mellitus (3 years). The plasma glucose level at presentation was 145 mg / dl. The patient was under metformin monotherapy for the diagnosis of diabetes mellitus. The patient with plasma osmolarity of 271 mOsm / kg was evaluated as euvolemic by physical examination. Urine sodium level was found as 51 mEq / lt. The patient was hospitalized with a pre-diagnosis of Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH). Idiopathic SIADH secretion was diagnosed in the patient, whose thyroid function tests, serum cortisol level, pituitary hormones, contrast-enhanced thorax and abdominal computed tomography were normal. Since the patient's HbA1c was 7.3%, dapagliflozin 10 mg 1x1 was added to the metformin treatment. The patient's serum sodium level gradually increased to 138 mEq / L after dapagliflozin was initiated.

DISCUSSION: SIADH has no specific treatment other than correcting the underlying cause. Recently, arginine vasopressin (AVP) receptor antagonists have been used for the treatment of hyponatraemia in SIADH, but these drugs are extremely expensive treatment options. Glucosuria caused by Dapagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, leads to osmotic diuresis and increases free water excretion. There is no clinical study on the effect of dapagliflozin-hyponatremia in the literature.

CONCLUSION: Although SGLT-2 inhibitors are not indicated for use in the treatment of hyponatremia, this group of drugs can be preferred primarily in patients with type 2 diabetes mellitus and hypervolemic or euvolemic hyponatremia. Dapagliflozin, like empagliflozin, can be used in the treatment of euvolemic hyponatraemia.

Keywords: Antidiabetic Drugs, SGPLT-2 Inhibitors, Dapagliflozin, Idiopathic Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH)

GİRİŞ

Sodyum-glukoz-ko-transport-2 (SGLT-2) inhibitörleri günümüzde popüler oral hipoglisemik ilaçlardır. Aslında oral bir hipoglisemik ajan olmasına rağmen, kendisini hızla kardiyoloji ve nefroloji kılavuzlarında bulmuş ve hatta bu kılavuzların değişmesine neden olmuştur. [1,2] Glukoretikler veya gliflozinler olarak da adlandırılan bu ilaçlar, renal proksimal tübülusta SGLT-2 inhibisyonuna neden olarak böbrekten glikoz yeniden emilimini azaltır ve idrar yolu yoluyla glikoz atılımını artırır.[3]. Kan şekerini düşürücü etkilerine ek olarak, özellikle kilo kontrolü, kan basıncı kontrolü ve proteinüriyi azaltmada bir dizi pleiotropik etkiye sahiptirler.[4]

Bu olguda SGLT-2 inhibitörlerinden dapaglifozin ile hiponatremisi düzelen diyabetik bir hasta sunuldu.

1.OLGU

57 yaşında kadın hasta, 3-4 gün yorgunluk şikayeti ile acil servise başvurdu. Serum sodyum düzeyinin 128 mEq / lt olarak belirlenmesi üzerine akut hiponatremi ön tanısıyla kliniğe yatırıldı. (Ref. Aralık Na =135-145 mEq/L'dir.) Hastanın geçmişinde 3 yıldır var olan tip 2 diabetes mellitus dışında başka bir hastalık öyküsü yoktu. Hasta diabetes mellitus tanısı için metformin monoterapisi altındaydı. Başvuru anında rastgele plazma glukoz seviyesi 145 mg / dl idi. Plazma ozmolaritesi ilk laboratuvar sonuçlarına göre [(2x128) + (145/18) + (19 / 2.8)]= 271 mOsm / kg olarak hesaplandı.(Plazma ozmolaritesi Ref.Ar= 275-295 mOsm / kg) Hipoosmolar hiponatremi ayırıcı tanısı açısından yapılan fizik muayenede hasta övolemik olarak değerlendirildi. İdrar sodyum düzeyi 51 mEq / lt olarak bulundu. Hastada uygunsuz

antidiüretik hormon sekresyon (UADHS) sendromu düşünüldü. Tiroid fonksiyon testleri (TSH ve serbest T4), serum kortizol seviyesi, hipofiz hormonları (prolaktin, ACTH), kontrastlı toraks ve abdominal bilgisayarlı tomografisi normal olan hastaya idiyopatik UADHS tanısı kondu. Hastanın HbA1c'si% 7,3 olduğundan metformin tedavisine dapagliflozin 10 mg 1x1 eklendi. Hastanın serum sodyum düzeyi dapagliflozin başlandıktan sonra kademeli olarak 138 mEq / L'ye yükseldi (Şekil 1).

2.TARTIŞMA

UADHS, övolemik hiponatreminin önde gelen nedenlerinden biridir. Övolemik hiponatremi yapan diğer sebepler glukokortikoid eksikliği, hipotiroidizm, stres, ve ilaçlardır.[5] UADHS'ı tetikleyebilecek nedenler ise; ilaçlar, merkezi sinir sistemi bozuklukları akciğer hastalıkları, kanser, ağrı veya stres kaynaklı olabilir.[6] Bazı durumlarda tüm etiyolojik araştırmalara rağmen UADHS' na neden olabilecek bir hastalık bulunmayabilir. Olgumuzda UADHS ye neden olabilecek bir hastalık saptanmamış ve idiyopatik UADHS olarak kabul edilmiştir. Övolemik hiponatreminin en yaygın nedeni olmasına rağmen, UADHS 'nin altta yatan nedeni düzeltmekten başka spesifik bir tedavisi yoktur.[7] UADHS' da hiponatreminin tedavisi için son zamanlarda arginin vazopressin (AVP) reseptör antagonistleri kullanılmıştır, ancak bu ilaçlar son derece pahalı tedavi seçenekleridir. AVP reseptör antagonistleri içermeyen geleneksel tedavilere kıyasla AVP reseptör antagonistlerinin kullanılmasının övolemik ve hipervolemik hiponatreminin tedavisinde maliyet-etkin olduğunu gösteren bazı çalışmalar da vardır.[8]

SGLT2 inhibitörleri, 1835 yılında elma ağacı kabuğundan Phlorizin olarak adlandırılan maddenin keşfi sonrasında, antienfektif amaçlı kullanımı amaçlanmış fakat glikozüri yaptığının belirlenmesiyle, hiperglisemi üzerine etkisi araştırılmış ve renal glikoz transport sistemini inhibe ettiği tespit edildikten sonra, 1980-1990' lı yıllarda diyabet tedavisinde kullanılması gündeme gelmiştir. Absorbsiyonun düşük olması, daha çok SGLT1 üzerine etkili olması ve diare yan etkisi nedeniyle diyabet tedavisinde kullanımı azalarak, yerini zamanla sentetik türevli ve SGLT2 üzerine daha spesifik ilaçlara bırakmıştır.[9] Dapaglifozin, SGLT2'nin kompetetif, reversible ve oldukça selektif inhibitörüdür. Oral alım sonrası maksimum plazma konsantrasyonuna 2 saatte ulaşır ve yarı ömrü 17 saattir. Absorbsiyon gıdalardan bağımsızdır ve renal yoldan atılır. Günün herhangi bir saatinde aç ve ya tok alınabilir. Sitokrom p450 sistemine etkisi olmadığı ve başlıca glukorinidasyon, hidroksilasyon ve O-deetilasyon ile atıldığı bildirilmiştir. İnsülinden bağımsız olarak etki gösterdiklerinden metfor-

minden sonra diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler. Kontrendike oldukları durumlar ise Tip1 diyabet mellitus, gebelik, laktasyon ve glomeruler filtrasyon hızı (eGFR) <45ml/dk olan hastalardır. İlacın yan etkisi ise poliüri, sıvı kaybı , hipotansiyon , öglisemik ketoasidoz, baş dönmesi ve genitoüriner infeksiyonlardır. [10]

Dapagliflozinin neden olduğu glukozüri, ozmotik diüreze neden olur ve serbest su atılımını artırır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin kılavuzuna göre SGLT2-İnhibitörleri, kanıtlanmış aterosklerotik kardiyovaskuler hastalığı olan ya da yüksek riskli (Yaş ≥55 olan, >%50 koroner, karotis veya alt ekstremite arter stenozu, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği veya kronik böbrek yetersizliği olan) hastalarda tercih edilmektedir .Bu grup ilaçların neden olduğu ozmotik diürez, kalp yetmezliği olan hastalarda hastaneye yatışı azaltmaktadır.[11] UADHS hastalarının artmış serbest su tutmaya sahip olduğu ve SGLT-2 inhibitörlerinin bu açıdan UADHS hastalarında faydalı olabileceği bilinmektedir. Bir başka SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozinin SIADH 'da etkili bir ajan olarak kullanılabileceğini gösteren çift kör, randomize bir çalışma yakın zamanda yayınlanmıştır. Literatür taramamızda empagliflozinin euvolemik hiponatremide kullanımını gösteren randomize bir çalışma bulmamıza rağmen, dapagliflozin üzerine yapılan (bir hayvan çalışması dışında) bir yayın bulunamamıştır.[12,13] Olgumuzda dapagliflozin başlandıktan sonra serum sodyumunun kademeli olarak normale dönmesi, dapagliflozinin UADHS' de kullanılabileceğini göstermektedir.

3.SONUÇ

Sonuç olarak SGLT-2 inhibitörlerinin hacim azalmasının bir grup etkisi olduğu bilinmektedir. Dapagliflozin, empagliflozin gibi övolemik hiponatreminin tedavisinde kullanılabilir. SGLT-2 inhibitörleri, AVP reseptör antagonistlerinden daha az maliyetle övolemik hiponatreminin tedavisi için alternatif bir ilaç olabilir. SGLT-2 inhibitörleri henüz hiponatremi tedavisinde kullanım için endike olmasa da bu ilaç grubu öncelikle tip 2 diabetes mellitus ve hipervolemik veya övolemik hiponatremi hastalarında tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3200-3223. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.020

Li J, Albajrami O, Zhuo M, Hawley CE, Paik JM. Decision algorithm for prescribing SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(11):1678-1688. doi:10.2215/CJN.02690320

Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An Update on SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(1):73-79. doi:10.1097/MED.0000000000000311.An

Shao SC, Chang KC, Lin SJ, et al. Favorable pleiotropic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: Head-to-head comparisons with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):1-11. doi:10.1186/s12933-020-0990-2

Ortiz-Flores AE, Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Escobar-Morreale HF. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Med*. 2020;13(18):1000-1006. doi:10.1016/j.med.2020.10.002

Verbalis JG, Greenberg A, Burst V, et al. Diagnosing and Treating the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. *Am J Med*. 2016;129(5):537.e9-537.e23. doi:10.1016/j.amjmed.2015.11.005

Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: Compilation of the guidelines. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1340-1349. doi:10.1681/ASN.2016101139

Lee MY, Kang HJ, Park SY, Kim HL, Han E, Lee EK. Cost-effectiveness of tolvaptan for euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *Clin Ther*. 2014;36(9):1183-1194. doi:10.1016/j.clinthera.2014.07.010

Duran C. Kutlu,O.Diyabet Tedavisinde Yeni Bir Alternatif: Tip 2 SodyumGlukoz Co-Transporter-2 İnhibitörleri Selçuk Tıp Derg 2014;30(Ek Sayı-1): 8-14

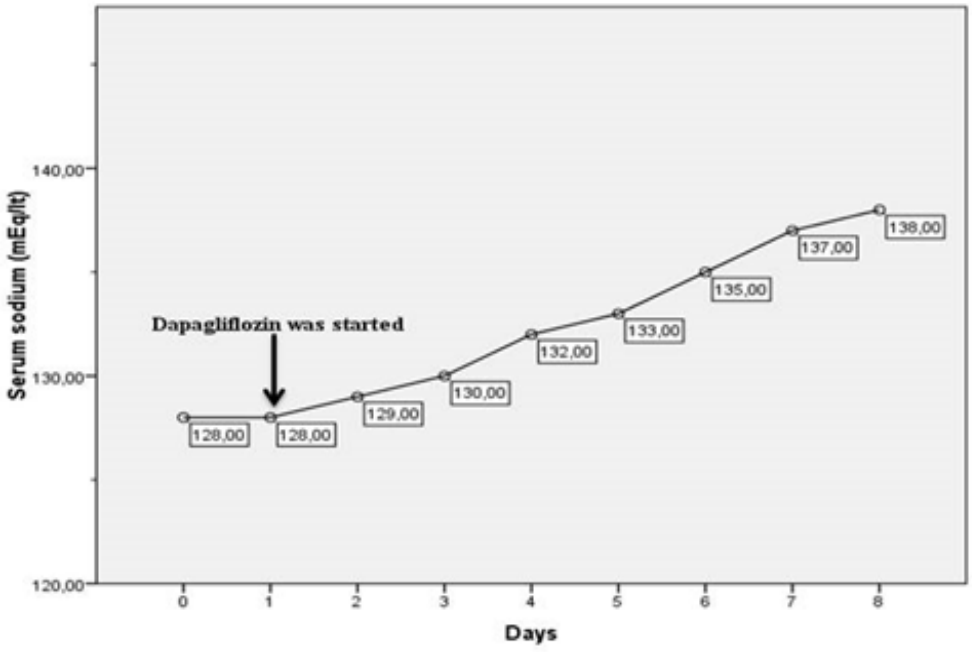
Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabet Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı,Tedavi ve İzleM Kılavuzu http://temd.org.tr/Kilavuzlar (Erişim Tarihi: 01.12.2020)

Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-829. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9

Refardt J, Imber C, Sailer CO, et al. A randomized trial of empagliflozin to increase plasma sodium levels in patients with the syndrome of inappropriate antidiuresis. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(3):615-624. doi:10.1681/ASN.2019090944

Chen L, Larocque L, Efe O, Wang J, Sands JM, Klein JD. Balance in Diabetic Rats. 2017;352(5):517-523. doi:10.1016/j.amjms.2016.08.015.Effect

Şekil 1: Hastanın serum sodyum seviyesinin seyri



SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ VE HİPERPROLAKTİNEMİ BİRLİKTELİĞİ OLAN 2 OLGU

Dr. Emine Ayça CİMBEK
Selçuk Üniversitesi

ÖZET: Hiperprolaktinemi hipotalamo-hipofizer aksa ait sık görülen bir endokrin bozukluktur. Hipofizer adenom, gebelik, ilaçlar ve hipotalamo-hipofizer bozukluklar hiperprolaktineminin sebepleri olup primer hipotiroidiye sekonder olarak da hiperprolaktinemi görülebilir. Hiperprolaktinemi erişkinlerde gonadal disfonksiyon ve galaktore ile ortaya çıkarken çocuklarda obezite, sekonder amenore ve jinekomasti gibi farklı klinikler gözlenebilir. Burada Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde izlenen, hiperprolaktinemiye eşlik eden primer hipotiroidi tanısı alan iki olgu sunulmuştur. On iki yaş 9 aylık erkek hasta tek taraflı meme büyümesi şikayetiyle başvurdu. Kemik yaşı: 14 yaş, vücut ağırlığı: 70 kg (97p), boyu: 172 cm (98p), sol memede 4 cm çapında glandüler doku tespit edildi. Pubertesi Tanner evre 4 ile uyumluydu. Total testesteron: 4,43 ng/ml, estradiol: 15,28 pg/mL (7.63-42.6), prolaktin: 21,39 ng/ml (4,04-15,2), sT4: 0,974 ng/dl (0,93-1,7), TSH: 7,47 µIU/mL (0,27-4,2), FSH: 6,21 mIU/mL (1,5-12,4), LH: 5,58 mIU/mL (1.7-8.6) saptandı. Hiperprolaktinemisi 15 dakika aralıklı ardışık ölçümlerde devam etti. Hipofiz MR'da mikroadenom saptandı. TRH uyarı testi sonucunda primer hipotiroidi tanısı konularak levotiroksin tedavisi başlandı. On yedi yaş 2 aylık kız hasta 1 yıldır Hashimato tiroiditi tanısı ile aralıklı tiroid fonksiyon testleri ölçümleri gerçekleştirilerek izlenmekteydi. Vücut ağırlığı: 46 kg (9.3p), boyu: 154 cm (8.45p), grade 2 guatrı mevcuttu. Pubertesi evre 5 ile uyumluydu. Galaktore yakınması olması üzerine yapılan tetkiklerde sT4: 1,17 ng/dL (0,93-1,7), TSH: 4,88 µIU/mL (0,27-4,2), prolaktin: 42.36 ng/mL (4,79-23,3) saptandı. Görme alanı kaybı veya başağrısı tariflemiyordu. TRH testi sonucunda primer hipotiroidi tanısı koyularak levotiroksin başlandı. Hipofiz MR'da patoloji saptanmadı. İzlemde galaktore yakınması geriledi. İkinci olguda eşlik eden Hashimato tiroiditi olmakla birlikte bu olgular ile hiperprolaktinemili çocuklarda tiroid fonksiyonlarının araştırılmasının önemi vurgulanmak istenmiştir. Subklinik hipotiroidi durumunda TRH stimulasyon testiyle primer hipo-

tiroidi ortaya çıkarılarak uygun tedavi ile tiroid hormon ve prolaktin düzeyleri kontrol altına alınabilir. Hipofizer lezyonların değerlendirilmesinde gereksiz cerrahi girişimleri önlemek için ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve endokrinolojik değerlendirme gerekmektedir.

Anahtar kelimeler; Hipotiroidi, hiperprolaktinemi, çocuk

1. GİRİŞ

Hiperprolaktinemi hipotalamo-hipofizer aksa ait sık görülen bir endokrin bozukluktur.[1] Etyolojide hipofizer adenom, gebelik, ilaçlar, hipotalamo-hipofizer bozukluklar yer alır. Primer hipotiroidide de TRH stimulasyonu başta olmak üzere çeşitli mekanizmalara bağlı olarak hiperprolaktinemi görülebilir.[2] Hiperprolaktinemi erişkinlerde primer olarak gonadal disfonksiyon ve galaktore ile ortaya çıkarken çocuklarda obezite, büyüme geriliği, sekonder amenore ve jinekomasti gibi farklı klinikler gözlenebilir.[1] Burada Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine jinekomasti ve galaktore nedeniyle başvuran, hiperprolaktinemi ile birlikte primer hipotiroidi tanısı alan 2 olgu sunulmuştur. Birinci olguda sunulan hipotiroidi-hipofizer adenom birlikteliği literatürde nadiren tanımlanmıştır.

2. OLGU

On iki yaş 9 aylık erkek hasta 1 yıldır olan tek taraflı meme büyümesi şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik saptanmayan hastanın kemik yaşı: 14 yaş, vücut ağırlığı: 70 kg (97p), boyu: 172 cm (98p), sistem muayeneleri doğal idi. Sol memede 4 cm çapında glandüler doku tespit edildi. Pubertesi Tanner evre 4, testis volümleri: 20 ml idi. Sol meme ultrasonografisi fibroglandüler doku ile uyumluydu. Laboratuvar değerlendirmelerinde total testesteron: 4,43 ng/ml, estradiol: 15,28 pg/mL (7.63-42.6), prolaktin: 21,39 ng/ml (4,04-15,2), sT4: 0,974 ng/dl (0,93-1,7), FSH: 6,21 mIU/mL (1,5-12,4), LH: 5,58 mIU/mL (1.7-8.6), TSH: 7,47 µIU/mL (0,27-4,2) olarak saptandı. Hiperprolaktinemisi 15 dakika aralıklı ardışık ölçümlerde de devam etti (19,6/18,4/17,8 ng/ml). Hipofiz MR görüntülemede hipofiz bezine göre kontrastlanma gösteren mikroadenom saptandı. Yapılan TRH uyarı testi sonucunda primer hipotiroidi tanısı konularak levatiroksin tedavisi başlandı.

On yedi yaş 2 aylık kız hasta 1 yıldır Hashimoto tiroiditi tanısı ile aralıklı tiroid fonksiyon testleri ölçümleri gerçekleştirilerek polikliniğimizde takip edilmekteydi.

Vücut ağırlığı: 46 kg (9.3p), boyu: 154 cm (8.45p) olan hastanın fizik muayenesinde grade 2 guatrı mevcuttu. Pubertesi Tanner evre 5 ile uyumlu idi. Rutin takibinde galaktore yakınması olması üzerine yapılan tetkiklerinde sT4: 1,17 ng/dL (0,93-1,7), TSH: 4,88 µIU/mL (0,27-4,2), prolaktin: 42,36 ng/mL (4,79-23,3), ardışık prolaktin ölçümleri: 39/53/47.6 ng/mL olarak saptandı. Görme alanı kaybı ya da başağrısı tariflemiyordu. Yapılan TRH uyarı testi sonucunda primer hipotiroidi tanısı koyularak levotiroksin tedavisi başlandı. Hipofizer bir kitleyi ekarte etmek için gerçekleştirilen hipofiz MR'da patoloji saptanmadı. İzlemde galaktore yakınması geriledi.

3. TARTIŞMA

Hiperprolaktinemi etyolojisinde hipofizer adenom, gebelik, ilaçlar, hipotalamo-hipofizer bozukluklar ve primer hipotiroidi yer almaktadır. Primer hipotiroidide tiroid hormonlarının negatif feedback etkisinin ortadan kalkması sonucunda TRH seviyelerinde artış, hipofiz bezinde TSH salgılayan hücrelerde hiperplazi ve prolaktin seviyelerinde artış gözlenir. Ciddi hipotiroidide sistemik dolaşımdan eliminasyonunun azalması ve dopaminin suprese edici etkilerine karşı duyarlılığın azalması da hiperprolaktinemiye katkıda bulunur.[3, 4]

Erişkinlerde primer hipotiroidide hiperprolaktinemi sıklığı %0-40 arasında tespit edilmiş olup Hekimsoy ve ark.nın[4] erişkinlerde yaptıkları bir çalışmada hipotiroidisi olan hastaların %36'sında ve subklinik hipotiroidisi olanların %22'sinde hiperprolaktinemi saptanmıştır. Levotiroksin tedavisi sonrası tüm hastaların prolaktin seviyeleri gerilemiştir. Bu çalışmada TSH ve prolaktin seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmasına rağmen aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur.[5]

Primer hipotiroidiye sekonder olarak hipofiz bezinde büyüme sık olmamakla birlikte gözlenebilen bir bulgudur. TRH uyarısı ile tirotirop ve laktotirop hücrelerde hiperplazi gelişir. Bu bulguyu komputurize tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile primer hipofiz bezi tümörlerinden ayırmak zordur.[6] Rajput ve ark.[7] hiperprolaktinemisi ve primer hipotiroidisi olan 32 yaşındaki kadın hastada 12 haftalık levotiroksin tedavisi sonrası hipofiz bezindeki büyümenin tamamen gerilediğini bildirmişlerdir. On yaş 10 aylık bir kız hastada hiperprolaktinemi ve primer hipotiroidi ile optik kiazmaya bası yapan, suprasellar uzanım gösteren kitle bildirilmiş, hipotiroidi tedavisi sonrası kitlenin kaybolduğu ve hormon düzeylerinin normale döndüğü gösterilmiştir.[8] Literatüre bakıldığında bu tür olgularda adenom/hiperplazi ayrımı için TRH stimulasyon testi, alfa subünit düzeyleri ve alfa subünit/TSH oranlarının kullanıldığı görülmektedir. [9]

İkinci olguda eşlik eden Hashimato tiroiditi olmakla birlikte burada sunulan her iki olguda da subklinik hipotiroidi ön tanısı ile TRH uyarı testi gerçekleştirilerek hiperprolaktinemiyle birlikte primer hipotiroidi tanısı konulmuştur. Literatürde yer alan subklinik hipotiroidi-hiperprolaktinemi birlikteliğini inceleyen çalışmalarla da bulgularımız desteklenmektedir.[10,11] Birinci olguda saptanan noduler lezyonun gerçek bir adenom mu yoksa hipotiroidiye sekonder hipofizer bir büyüme mi olduğu konusunda kesin karar verebilmek için hipotiroidi tedavisi sonrası tekrar görüntüleme ile değerlendirme gerekmektedir.

Sonuç olarak çocuklarda hiperprolaktineminin ayırıcı tanısında primer hipotiroidi göz önünde bulundurulmalıdır. Tiroid fonksiyon testleri sonuçlarına göre subklinik hipotiroidi saptanırsa TRH stimulasyon testi ile primer hipotiroidi ortaya çıkarılarak uygun tedavi gerçekleştirilebilir. Böylelikle hem tiroid hormon seviyeleri hem de prolaktin düzeyleri kontrol altına alınabilir. Çocuklarda hipofizer lezyonların değerlendirilmesinde gereksiz cerrahi girişimleri önlemek için ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve endokrinolojik değerlendirme gerekmektedir. Primer hipotiroidiye bağlı hiperplazi varlığında medikal tedavi ile lezyonların gerilemesi mümkündür.

KAYNAKLAR

Alves C, Alves AC. Primary hypothyroidism in a child simulating a prolactin-secreting adenoma. Childs Nerv Syst. 2008 Dec;24(12):1505-8.

Aziz K, Shahbaz A, Umair M, Sharifzadeh M, Sachmechi I. Hyperprolactinemia with Galactorrhea Due to Subclinical Hypothyroidism: A Case Report and Review of Literature. Cureus. 2018;10(5):e2723. Published 2018 May 31. doi:10.7759/cureus.2723

Hekimsoy Z, Kafesçiler S, Güçlü F, Ozmen B. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. Endocr J. 2010;57(12):1011-5.

Jokic D and Wang X. Primary Hypothyroidism Associated with Hyperprolactinemia and Pituitary Macroadenoma Thyroid Science 6(10):CR1-4, 2011.

Joshi AS, Woolf PD. Pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism: a case report and review of the literature. Pituitary. 2005;8(2):99-103.

Nicholas WC, Russell WF. Primary hypothyroidism presenting as a pituitary mass. J Miss State Med Assoc 2000;41:511–514**.**

Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Hyperprolactinaemia in hypothyroidism: clinical significance and impact of TSH normalization. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;58:185–191.

Rajput R, Sehgal A and Gahlan D. Reversible thyrotroph hyperplasia with hyperprolactinemia: A rare presenting manifestation of primary hypothyroidism. Indian J Endocrinol Metab. 2012 Nov-Dec; 16(6): 1037–1039.

Rosenfield RL, Cooke DW & Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In Pediatric Endocrinology, 3rd edn, ch 14, pp 530–609. Ed. MA Sperling. Philadelphia Saunders, Elsevier, 2008.

Saranac L, Zivanovic S, Radovanovic Z, Kostic G, Markovic I, Miljkovic P. Hyperprolactinemia: Different Clinical Expression in Childhood. Horm Res Paediatr 2010;73:187–192.

Sharma LK, Sharma N, Gadpayle AK, Dutta D. Prevalence and predictors of hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. Eur J Intern Med. 2016;35:106-110. doi:10.1016/j.ejim.2016.07.012

DESMOİD TÜMÖRE BAĞLI İNCE BAĞIRSAK PERFORASYONU VAKASI EŞLİĞİNDE FAMİLYAL ADENOMATÖZ POLİPOZİS HASTALIĞININ İRDELENMESİ

Op. Dr. Emine YILDIRIM
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ÖZET:

Giriş: Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) otozomal dominant geçiş gösteren ve klasik olarak kolonda 100'den fazla polip varlığı ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın önemi kolorektal kanser riskinin genel popülasyondan çok daha yüksek olmasıdır.

Olgu Sunumu: Bu makalede ailede FAP hikayesi olan ve genetik taşıyıcı olması nedeni ile 14 yaşında total kolektomi yapılan bir hastanın hastalığının seyri üzerinden polipozis koli sendromlarını tartışmayı planladık.

Sonuç: FAP hastalığı kolonda poliplerle karakterize olup hastalara tanı konulduktan sonra total kolektomi planlanır. Ancak hastamızda olay sadece kolon polipleri ile sınırlı kalmamış, komplikasyona yol açan bir desmoid tümöre ilk tanıdan yaklaşık 3 yıl sonra tanı konmuştur. Bizim hastamızda da olduğu gibi bu hastaların takibinde eşlik edecek diğer tümörler açısından dikkatli olmak gerekir.

Anahtar Kelimeler: Familyal Adenomatöz Polipozis, desmoid tümör, Gardner's Sendromu.

Examination of a Case With Small Intestinal Perforation Due to Desmoid Tumor Accompanied By Familial Adenomatous Polyposis

SUMMARY:

Introductıon: Familial Adenomatous Polyposis (FAP) is an autosomal dominant inherited disease in which more than 100 adenomatous polyps exist in the large intestine. The importance of the disease is that the risk of colorectal cancer is much more than general population.

Case Report: In this case ,we planned to discuss polyposis coli syndromes over the course of the disease of a 18 years old patient with a history of total colectomy at 14 years old and a FAP family history.

Result: FAP is characterised by numerous colonic polyps and with the diagnosis of FAP, total colectomy must be planned; but in our FAP case, the disease was not only limited by colonic polyps but also after 4 years of diagnosis of FAP and colectomy. A desmoid tumor causing complications has been diagnosed. As in our patient, in the follow-up of these patients, we should be careful for other accompanying tumors.

Key Words: Familial Adenomatous Polyposis, desmoid tumor, Gardner's Syndrome

GİRİŞ

Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) otozomal dominant geçiş gösteren ve klasik olarak kolonda 100'den fazla polip varlığı ile karakterize bir hastalıktır. Toplumda görülme sıklığı 1/8.000 ile 1/18.000 arasında değişmektedir[1]. FAP tanılı hastaların %75'inde tümör supresör gen olan ve 5q21-q22 kromozomda kodlanan APC geninde mutasyon mevcuttur[2].

Mutasyonun yerleşimi hastalarda kolonik polipozis ciddiyeti ve benign retinal lezyonlar, desmoid tümör (DT), duodenal polipozis ve medulloblastom gibi kolon dışı bulgular ile de ilişkilendirilmiştir[3]. FAP tüm kolorektal kanserlerin %1'ini oluşturur ve FAP tanılı hastalarda 50 yaşına kadar kolorektal kanser gelişme riski %100'dür[4].

Klasik FAP kolonda 100-1000 arası polip ile karakterizedir. Bu hastalarda kolorektal kanser dışında %40 senkron bir malignite görülür[5].

Atenue FAP ise kolonda 10-99 arasında polip olması ile karakterizedir. Bu hastalarda adenom ve kanser tanısı klasik FAP'a göre daha geç yaşta konur. Kolorektal kanser riski yaklaşık %80'dir[6].

FAP tanılı hastalarda kolon poliplerine ek olarak %10-15 DT, %3-5 duodenal kanser, %2 Pankreatik kanser, %2.6 Tiroid papiller kanseri, %1.5 hepatoblastom, %1-2 beyin veya santral sinir sistemi tümörü, %0.5 mide kanseri ve daha nadir olarak safra yolu ve adrenal gland kanserleri görülebilir[3]. FAP'a santral sinir sistemi tümörleri (özellikle medulloblastoma ve glioma) eşlik ederse *Turcot's Sendromu* adını alırken; DT, epidermoid kist, mandibuler osteom ve retina pigmentinde epitel hipertrofisi eşlik ederse *Gardner's Sendomu* adını alır[7,8].

Gardner's Sendromunda olduğu gibi FAP'a en sık eşlik eden tümörlerden birisi olan DT'ler muskuloskeletal sistem kaynaklı benign fibröz tümörlerdir[9]. DT'lerin prognozu genel olarak iyidir, yavaş büyür ve metastaz yapmazlar. Çoğunlukla abdomende yerleşirler. Ancak hastaların %10'unda hızla büyüyüp çevre organlarda kompresyona neden olabilir[10].

FAP'da tanı için; Birinci derece akrabada APC mutasyonu olanlarda, kolonda 10 veya daha fazla polibi olanlarda ve ayrıca FAP ile ilişkili olabilecek kolon dışı bulguları (DT, papiller tiroid kanseri, duodenal- ampuller adenom, osteom ve epidermal kisti...) olan hastalarda kolonda polip varsa şüphelenilmeli ve ileri tetkik planlanmalıdır. Birinci derece akrabada APC mutasyonu varsa mutasyon testi önerilmelidir. Genetik test çocuklarda 10-12 yaşlarında yapılmalıdır. Asemptomatik olup genetik test pozitif olan hastalara 10-15 yaşından itibaren her yıl sigmoidoskopi yapılır. Genetik test negatif ise ortalama riski olan bireyler gibi taramaya 50 yaşında başlanır[11].

Test yapılamıyorsa aile hikayesi alanlarda 10-15 yaşından başlanıp 24 yaşa kadar yıllık, sonrasında 24-34 yaş arası 2 yılda bir ve 34-44 yaş arası 3 yılda bir sigmoidoskopi yapılır. Hastalara ayrıca eşlik edebilecek periampuller tümör riski nedeni ile 25-30 yaştan itibaren 1-3 yılda bir üst gastrointestinal sistem değerlendirilmesi planlanmalıdır[4].

FAP tanısı konup polipler geliştikten sonra tedavi cerrahidir. Tedavi yöntemini hastanın komorbiditeleri, semptomları, yaşı, polipozisin yaygınlığı, eşlik eden senkron kanser veya DT varlığı etkiler. Kolektomi gerektiren durumlar aşağıda sıralanmıştır.

1-Hastalarda belgelenmiş veya şüpheli kolorektal kanser

2-Gastrointestinal kanama gibi neoplaziye bağlı şiddetli semptomlar.

3- Yüksek dereceli displazi içerem adenomlar veya 6 mm'den büyük çok sayıda adenom

4-Tekrarlayan kolonoskopilerde polip sayısında artış

5-Çok sayıda küçük polip nedeni ile kolonu yeterli değerlendirememe[12]. Hastalarda 10'dan az adenom varsa total kolektomi, 10'dan fazla adenom varsa total proktokolektomi önerilir[12].

Kemoprevensiyon için hastalara aspirin ve nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, COX-2 inhibitörleri önerilir[13-14].

DT varlığında mümkünse negatif sınırla cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır. Yerleşim bölgesi itibarı ile rezeksiyon ve tümörün kontrolü morbidite ve mortaliteye neden olabilir. İntraabdominal DT'ler genellikle mezenteri içerir ve ince bağırsak rezeksiyonu da gerekir. Ameliyat sonrası cerrahi sınır pozitif olan hastalara radyoterapi önerilir[15].

Ayrıca DT'ler sıklıkla hormon duyarlı oldukları için tamoksifen veya siklooksijnaz inhibitörleri ile tedaviye yanıt verebilirler[4].

OLGU SUNUMU

Bu sunumda ailede FAP hikayesi olan ve genetik taşıyıcı olması nedeni ile 14 yaşında total kolektomi yapılan ardından DT'ye bağlı ince bağırsak perforasyonu gelişen bir hasta konu alındı. Hastamız total kolektomiden 4 yıl sonra 18 yaşında iken şiddetli karın ağrısı nedeni ile acil servise başvurmuştu. Yapılan fizik muayenede batın distandü, bağırsak sesleri hiperaktifti ve batında yaygın hassasiyet saptandı. Laboratuvar bulgularında CRP: 123 mg/L, Hb:12.4g/L WBC: 15.7 10^3/ µl idi. Yapılan abdominal tomografide batın içi serbest sıvı, mezenter kökünde kitle ve bağırsak duvarında perforasyon? Saptandı (Figür 1,2,3,4). Hasta akut batın-ileus tanısı ile operasyona alındı. Median laparotomi ile batına girildi. Eksplorasyonda batında yaygın sıvı ve bağırsak mai mevcuttu, jejunum ansları gato oluşturmuş ve mezenter köküne yapışmıştı. Burada yaygın nekroz ve çok sayıda perforasyon alanı izlendi, ayrıca superior mezenter arter kökünde başlayıp çevre damarları oblitere eden sert yaklaşık 15 cm çaplı kitlesel oluşum izlendi. Kitlenin etkisine bağlı olarak damar oklüzyonu ve ince bağırsakta nekroz + perforasyonlar gelişmişti. Nekrotik bağırsaklar rezeke edilip (yaklaşık 100 cm proksimal ince bağırsak korunabildi) kitleye mümkün olan R2 rezeksiyon yapıldı. Ardından ince bağırsak rezeksiyon + anastomozu ve loop jejunostomi açıldı. Postoperatif uzun süreli beslenme desteği sağlanıp 2 ay sonra jejunostomisi kapatıldı. Hastanın patoloji sonucu DT olarak geldi. (15x14x9 cm çaplı desmoid tümör. CD34 ile tümör hücreleri zayıf ve vaskuler yapılarda pozitif reaksiyon, SMA ve Masson-Trikrom ile pozitif reaksiyon mevcut. Desmin, CD117, DOG1 ve S100 ile reaksiyon saptanmadı. Mitoz, nekroz ve sellüler atipi görülmedi) Postoperatif dönemde hastaya radyoterapi planlanması için radyasyon onkolojisi ile görüşüldü. Ancak hasta tedaviyi kabul etmedi. Ardından onkoloji ile görüşülerek takibinde 1,5 yıl süre ile siklooksijenaz inhibitörü başlandı. Bu süre içerisinde bakiye tümör progresyonu olmadı. Postoperatif 1. yıldan sonra rezidü tömür alanında nekroz ve apse gelişimi nedeni ile 3 kez ultrasonografi eşliğinde perkutan drenaj yapıldı. Ardından tekrar onkoloji ile görüşülüp 400 mg/gün imatinib tedavisi başlandı. Hasta

6 ay imatinib kullandı. 4 yıldır bakiye tümörde progresyon olmadan kolektomi ve geniş ince bağırsak rezeksiyonuna rağmen malnütrisyona girmeden (yaklaşık 120 cm bakiye bağırsak dokusu mevcut) izleniyor.

TARTIŞMA

FAP klasik olarak kolonda 100'den fazla polip ile ortaya çıkan otozomal dominant bir hastalıktır[1]. Bu hastalarda tabloya %10-15 DT eşlik ederken DT'lerin yaklaşık %2 kadarı FAP ile ilişkilendirilmiştir[16]. DT ile ilişkili olduğu düşünülen risk faktörleri: geçirilmiş abdominal cerrai, profilaktik kolektomi, FAP germline mutasyonunun lokalizasyonu, kadın cinsiyeti ve aile öyküsüdür. DT, FAP hastalarında ölüm sebeplerinin%10-14'ünü oluşturur[17]. Hastamızda Bilinen APC gen mutasyonu ve geçirilmiş kolektomi desmoid tümör açısından risk faktörleridir. Ancak ameliyat sonrası 3 yıl süre ile semptom vermemiş bir desmoid tümöre bağlı akut batın tablosu gelişene kadar Gardner's Sendromu olduğu anlaşılamamıştır. Günlük pratikte FAP takibine 10-15 yaşta sigmoidoskopi/kolonoskopi ile başlanır. 25 yaş sonrası üst gastrointestinal sistem değerlendirilmesi önerilir[4]. ASCO kılavuzuna göre hem klasik FAP hem de atenue FAP tanılı hastalara kolon dışı tutulum için (tiroid papiller kanser, desmoid tümör ve gastrointestinal polipozis) kolorektal polipozis başladığında ya da 25-30 yaşlarında tiroid ultrasonu, üst gastrointestinal sistem değerlendirilmesi ve abdominal bilgisayarlı tomografi planlanması önerilmektedir[18]. Hastamızda normalde yavaş büyüyüp asemptomatik kaldığı düşünülen DT vaskuler ve visseral organ kompresyonu geliştirerek bulgu vermiştir. 18 yaş bu hastalarda kolon dışı tutulum taraması için erken bir dönemdir. Ancak hastamızda erken yaşta gelişip rezeksiyona izin vermeyen bir DT vardı. Tanıda gecikme rezeksiyona imkan tanımadığı için hastaya küratif rezeksiyon yapılamamış ve daha sonra hastanın kısa bağırsak sendromuna bağlı nütrisyon problemlerini azaltmak ve ishale bağlı kayıpları önlemek için uzun süreli beslenme desteği sağlanmıştır. DT tedavisinde Radyoterapi önerilmektedir. Ancak hastamızda hem ishalin zor engellenmesi hem de tedaviye bağlı yan etkilerin hasta tarafından kabul edilmemesi nedeni ile radyoterapi uygulanamamıştır. Yıllık sigmoidoskopi ile rektum değerlendirilmesi ve üst gastrointestinal sistemin özefagogastroduodenoskopi ile değerlendirilmesi ve mevcut poliplerin endoskopik olarak çıkartılmasına ek olarak DT tedavisinde siklooksijenaz tedavisi ve imatinib kullanılmıştır. Desmoid tümörler abdominal duvarda intraabdominal ve ekstra abdominal yerleşimli olabilir. Literatürde intraabdominal yerleşimli DT'ler genellikle mezenteri infiltre edip multiple oldukları için rezeksiyon zor morbidite ve nüks oranı daha yüksektir[19].

Yapılan gözlemlere bağlı olarak Amerikan Kolon ve Rektal Cerrahlar Derneği ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği / Cerrahi Onkoloji Derneği Gardner's Sendromu ve büyük karın içi desmoid tümörleri olan hastalar için başlangıç tedavi olarak konservatif tedaviyi savunmuşlardır[20].

Birçok kurumda, bu hastalar için başlangıç tıbbi tedavisini içeren multimodalite yaklaşımı tercih edilmektedir. Sistemik tedavi seçenekleri arasında sitotoksik olmayan tedavi (bir nonsteroid antiinflamatuar ilaç, tamoksifen), RT, imatinib ile hedefe yönelik tedavi veya sitotoksik kemoterapi bulunur[21]. İmatinib, hormonal yaklaşımların, nonsteroid antiinflamatuar ilaçların ve diğer tirozinkinaz inhibitörlerinin (yani sorafenib ve pazopanib) başarısız olduğu veya tolere edilmediği düşük aciliyetli tümörleri olan hastalar için makul bir seçenektir.

DT'de kemoterapi: Semptomatik veya asemptomatik olup radyografik olarak progresyon gösteren ve cerrahi olarak çıkarılamayan tümörler. Yeterli lokal tedaviye rağmen çoklu bölgesel nüksler. Cerrahinin morbiditesinin kabul edilemez derecede yüksek olduğu semptomatik hastalar için önerilir[19].

SONUÇ:

FAP kolonda polipler ile karakterize bir hastalık olsa da eşlik eden kolon dışı bulguları da unutmamak ve hastaları bu yönden tetkik etmek bazı vakalarda hayati önem taşımaktadır. Bu hastalarda ASCO kılavuzunda önerildiği şekilde erken yaşta sigmoidoskopi/kolonoskopi ile taramaya başlanıp ardından hastanın kliniğine göre diğer bulguları araştırmak uygun olacaktır.

KAYNAKLAR:

Acker JC, Bossen EH, Halperin EC. The management of desmoid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;26(5):851.

Bertagnolli MM, Morgan JA, Fletcher CD et al. Multimodality treatment of mesenteric desmoid tumours. Eur J Cancer. 2008;44(16):2404.

Burn J, Bishop DT, Chapman PD, et al. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. Cancer Prev Res (Phila). 2011;4(5): 655.

Burt RW,DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of Colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. Annu Rev Med. 1995; 46:37

Daniel C Chung, Linda H Rodgers. Familial Adenomatous Polyposis: Screening and manegement of patienets and families. In: UpToDate, J Thomas Lamont (Ed), UpToDate. (Son erişim tarihi: 11.Kasım.2020).

Gardner EJ, Richards RC. Multiple Cutaneous and subcutaneous lesions occuring simultaneously with hereditary polypozis and osteomatosis. Am J Hum Genet.1953;5(2):139

Guillem JG, Wood WC, Moley JF et al. ASCO/SSO
review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. J Clin Oncol. 2006;24(28):4642.

Hernegger GS, Moore HG, Guillem JG. Attenuated familial adenomatous polyposis: an evolving and poorly understood entity. Dis Colon Rectum. 2002;45(1):127

Janousek L, Novotny R, Kudla M et al. Familial Adenomatous Polyposis and Desmoid Tumor Treated with Multivisceral Transplantation and Kidney Autotransplantation: Case Report and Literature Review. Case Rep Surg. 2019 Dec 22;2019: 6064720.

Kelli M. Bullard Dun, David A. Rothenberger. Schwartz Cerrahinin İlkeleri, 10. Baskı. Editor: F. Charles Brunicardi. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara; 2015:1175-1239.

Leal RF, Silva PV, Ayrizono Mde L, Fagundes JJ, Amstalden EM, .Coy CS Desmoid tumor in patients with familial adenomatous polyposis. Arq Gastroenterol. 2010 Oct-Dec; 47(4):373-8.

Leoz ML, Carballal S, Moreira L et al. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. Appl Clin Genet. 2015; 8: 95–107.

Mushtaq S, Bushra A. Case report of an intra-abdominal desmoid tumour presenting with bowel perforation. Mcgill J Med 2007 Jul; 10(2): 90-92.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 1.2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf. (son erişim tarihi: 11.Kasım.2020).

Slowik V, Attard T, Dai H, Shah R, Septer S. Desmoid tumors complicating Familial Adenomatous Polyposis: a meta-analysis mutation spectrum of affected individuals. BMC Gastroenterol. 2015; 15:84.

Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med. 2000;342(26):1946.

Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB et al. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk–Colorectal Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines.

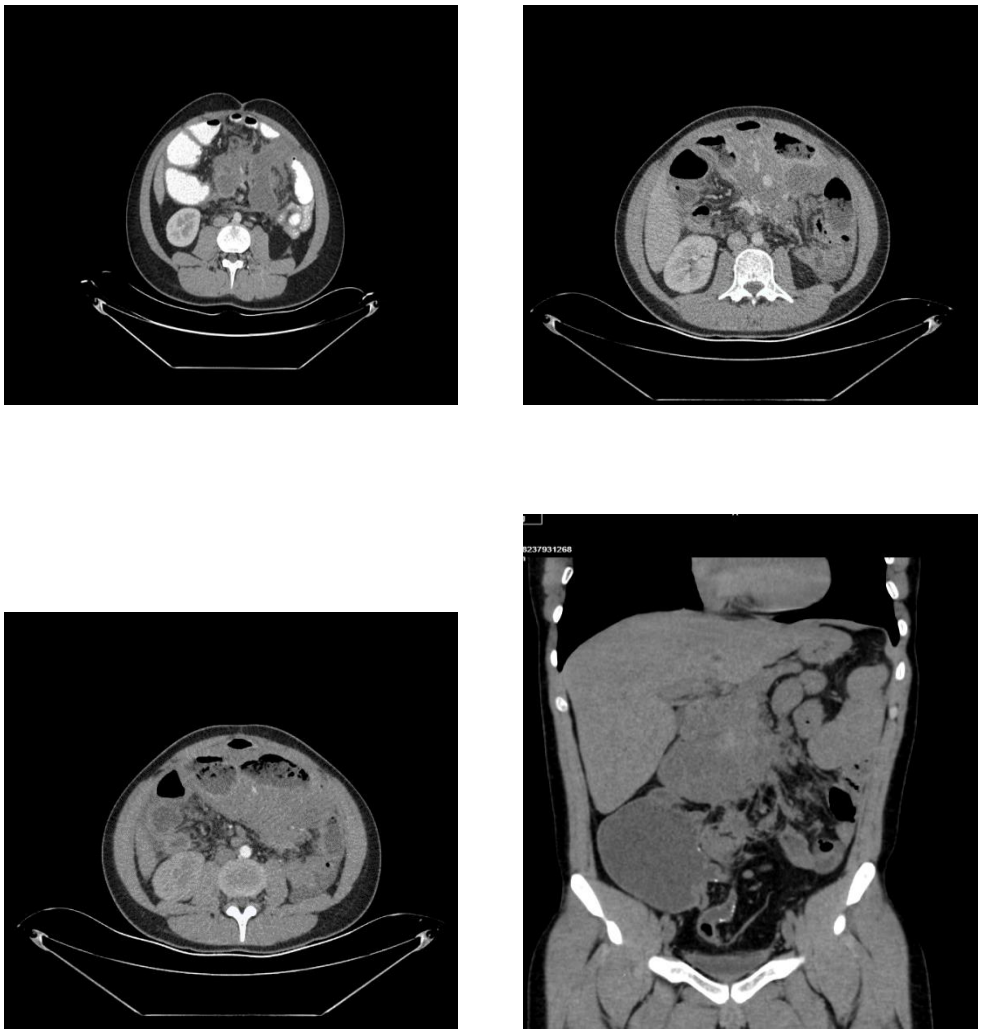
Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol. 2015;110(2):223.

Turcot J, Despres JP, ST Pierre F. Malignant tumours of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon:report of two cases. Dis Colon Rectum 1959; 2:465.

Vinod Ravi, Shreyaskumar R Patel, Chandrajit P Raut et al. Desmoid tumors: Epidemiology, risk factors, molecular pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and local therapy In: UpToDate, Robert Makiş Russell S Bermanş Raphael E Pollock (Ed), UpToDate. (Son erişim tarihi: 11.Kasım.2020).

Wennstrom J, Pierce ER, McKusick VA. Heraditary benign and malignant lesions of the large bowel. Cancer.1974;34(3):850.

Figür 1,2,3,4: Bilgisayarlı Batın Tomografisinde İntraabdominal Desmoid Tümörün Görüntüsü



FOOTDROP AFTER BARIATRIC SURGERY AS A NEUROLOGICAL COMPLICATION

Dr. Öğretim Üyesi Emrullah Cem KESİLMEZ
kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

ABSTRACT: Footdrop is a rare neurologic complication which may be encountered in patients following rapid weight loss after bariatric surgery. It is thought to occur due to peroneal nerve entrapment because of sitting in cross-legged position that patients are usually able to do after weigth-loss. Here, we aimed to present 3 cases and discuss in means of etiology and treatment options.

Key words: foot drop, peroneal nerve entrapment, bariatric surgery, obesity

Introduction:

Current statistical data indicate that obesity will continue to be encountered as an epidemic disease in the future. It is estimated that 57.8% of the world's population will be over-weight or obese by the year 2030 (1). It is evident that surgery will remain as the only curative treatment method for a long time (2). Bariatric surgery is performed in thousands of patients worldwide and because of this increasing number, it will not be a surprise to encounter much more postoperative complications in the future.

Bariatric surgery has early and long-term complications changing according to the surgical procedure. While bleeding, anastomotic leaks, embolism and infection are among early complications, inadequate absorption of vitamins, minerals and lipids are encountered in long term. Iron deficiency anemia is often seen especially following by-pass procedures and neurologic disorders are frequent due to inadequate absorptions of vitamins B1, B6 and B12 (3). Footdrop is a relatively rare neurologic complication of bariatric procedures, independent from vitamin deficiencies. It is thought to occur due to mechanical compression of the peroneal nerve, espe-

cially because of sitting in cross-legged position, following weight-loss in lower extremities. Herein, we aimed to present 3 cases in means of etiology and treatment, and contribute to the awereness of this rare but important complication.

Case 1:

The patient was a 35- year-old caucasian female with a body mass index (BMI) of 41 kg/m^2 (Height:160 cm, weight:117 kg). Following laparoscopic sleeve gastrectomy, she had lost 50 kg in 7 months. Her new BMI was 26 kg/m^2. She had referred to the general surgery clinic with complaint of difficulty in walking. Physical examination revealed complete loss of left foot dorsiflexion. Her vitamine levels, electrolytes and other laboratory findings were normal. She was consulted with neurosurgery clinic. No any other pathological findings were present in her radiologic examination. Electromyographic (EMG) examination revealed focal neuropathy of the peroneal nerve. Despite a 4-week medical therapy, the symptoms did not vanish, and folllowing preoperative preparation, peroneal nerve neurolysis was performed under general anesthesia by neurosurgeons. Dorsiflexion was 1/5 at the postoperative 1st hour, and 4/5 in the 3rd month. She did not suffer from any difficulties in walking after postoperative 3rd month.

Case 2:

The patient was a 62-year-old caucasian male with a BMI of 40 kg/m^2 (Height:170 cm, weight: 115 kg), with co-existing diseases such as diabetes mellitus and hypertension. Despite insulin therapy for 10 years, her blood glucose was uncontrolled, and HbA1c level was 10.4%. He had been treated with two different antihypertensive agents and with continuous positive airway pressure (CPAP) for sleep apnea syndrome. Following mini gastric bypass, he had lost 39 kg in 4 months. His blood glucose and blood pressure were regulated without medical therapy, HbA1c level was 6.3%. He had given up using CPAP. In the postoperative 4th month, he had complaints of difficulty in walking. In his physical examination, a complete loss in the dorsiflexion of right foot was observed. His laboratory findings and MRI did not reveal any abnormal findings. EMG revealed focal neuropathy of peroneal nerve at the level of fibular head. He received non-operative treatment at physical therapy and rehabilitation clinic. Dorsiflexion was found to be 1/5, which increased to 4/5 in the 1st month, and he had no difficulties in walking.

Case 3:

The 3rd patient was a 35-year-old caucasian female with a BMI of 42 kg/m^2 (Height:158 cm, weight: 105 kg). she did not have any co-existent diseases. In the postoperative period, she had lost 40 kg in 3 months. In the postoperative 7th month, she had admissioned to the clinic with disability on her right foot. Physical examination revealed complete loss in the dorsiflexion of right foot. Similar to the first 2 patients, EMG revealed focal neuropathy of peroneal nerve at the level of fibular head. She was consulted with physical therapy and rehabilitation clinic, but did not benefit from non-operative treatment. Then she was decided to be operated by neurosurgeons who performed peroneal nerve neurolysis (Fig. 1-3). Dorsiflexion was found to be 3/5 in the 3rd month.



Figure 1: Complete loss of dorsiflexion, right foot



Figure 2: Preoperative preparation

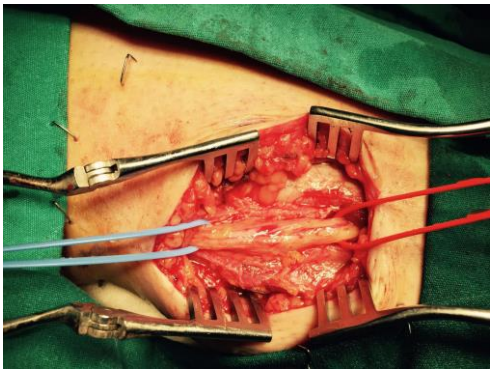


Figure 3: Neurolysis of peroneal nerve

Discussion:

Footdrop is widely acknowledged as a symptom of the underlying pathology, rather than a disease itself. It results as a weakness of ankle dorsiflexion and frequently accompanied with weakness of the extensor hallucis longus and extensor digitorum longus muscles, causing difficulty in dorsiflexion of the toes.

Although radiculopathy at the level of L4/5 is the leading etiologic factor, MRI findings were normal in both of our patients. The 2nd most common etiology is common peroneal neuropathy. Peroneal nerve is most frequently injured as it traverses around the fibular neck. The most common cause of nerve injury in chronic peroneal neuropathy is external compression (4). Habitual sitting in cross-legged position is thought to be the most important factor causing the entrapment of common peroneal nerve at the level of fibular head. This situation is most frequently seen in obese patients following massive weight losses (5), who are able to sit in this position only after weight loss in their lower extremities. It is also frequently encountered in people that sit in lotus position (especially yogis), ballet dancers, classical guitar players, and after squatting during fitness exercises (6).

Footdrop following massive and rapid weight loss was first described by Woltman in 1929 but little is known about the disease today (7). The best hypothesis is the rapid degradation of the fat tissue surrounding the peroneal nerve as it crosses the fibular head superficially, resulting in the entrapment of the nerve (7). Additionally, tendency for sitting in cross-legged or lotus positions following weight loss, aggravates the entrapment. Nerve damage can also be seen depending on diabetes or vitamin deficiencies following bariatric surgery (8,9). Clinicians should be careful in

differential diagnosis, as there are differences in treatment modalities between metabolic disorders and mechanical damages.

Our first patient had neither diabetes mellitus, nor vitamin deficiency. During clinicial follow up, she stated that she made a habit of sitting in cross-legged and lotus positions after losing weight following surgery, and had continued those activities even after feeling numbness in her left foot. The 2nd patient had the history of type 2 diabetes mellitus and hypertension, receiving medical treatment for both. He was normoglycemic and normotensive on the postoperative 10th day without any medications. He lost 34 kg within 3 months and stated that she had started to sit in crossed-leg position after losing weight, similar to the first patient. He had neither vitamin nor mineral deficiency. The 3rd patient did not have any co-morbidities and similar sitting habits like the other two patients, could not fayda görmek from physical rehabilitation and was operated under general anesthesia.

In the literature, there are reports that show the benefits of medical therapy in footdrop patients after bariatric surgery, we could not accomplish the same results. Unfortunately, conservative treatment was not sufficient in neither of them, nerve decompression was performed in both of the patients and ameliorated the symptoms. In both of our patients, the sypmtoms had started following a rapid weight loss and gaining the habit of sitting in cross-legged and/or lotus position, which is consistent with previous case reports in the literature, describing peroneal nerve entrapments resulting in footdrop after bariatric surgery. Because of the fact that nerve damage depends on mechanical stres in these patients, it may be harmful to wait for positive results of conservative therapy.

As a result, patients of bariatric surgery should be warned for footdrop after losing wieght rapidly, and surgeons must advise them to avoid from such activities that may cause nerve entrapments. Physical rehabilitation should be tried initially, but if it is unsuccessful in short run, surgical intervention should be considered at early term, and both surgeons and clinicians should be aware of this rare but highly morbid complication of bariatric surgery.

References

Aprile I, Padua L, Padua R et al. Peronealmononeuropathy: predisposingfactorsandclinicalandneurologicalrelationships. NeurolSci 2000; 21: 367-371

Berger JR. Theneurologic complications of bariatricsurgery. ArchNeurol. 2004;61(8):1185-9.

Cruz-Martinez A, Arpa J, Palau F. Peroneal neuropathy after weight loss. J PeripherNerv Syst. 2000; 5:101–5.

Dong Q, Jacobson JA, Jamadar DA, Gandikota G, Brandon C, Morag Y, Fessell DP, Kim SM. Entrapmentneuropathies in theupperandlowerlimbs: anatomyand MRI features. *RadiolResPract*2012; 2012: 230679

Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes (Lond). 2008; 32(9):1431–7.

Kumar N. Nutritional neuropathies, neurologic clinics. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2007.

Simmons Z, Feldman EL. Update on diabetic neuropathy [review]. CurrOpin Neurol. 2002;15:595 –603.

Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med. 2004; 351(26):2683–93.

Weyns FJ, Beckers F, Vanormelingen L, Vandersteen M, Niville E. Footdrop as a complication of weightlossafterbariatricsurgery: is it preventable? *Obes-Surg*2007; 17: 1209- 12

BİR DEVLET HASTANESİNDE SÜNNET BAŞVURULARI İLE SÜNNET EDİLME ORANLARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Uzman Doktor Ender SİYEZ
İzmir Demokrasi Üniversitesi

ÖZET: Bu çalışmanın amacı bir Devlet Hastanesinde yıllara bağlı olarak sünnet için başvuru taleplerindeki artış ile sünnet talebi ve sünnet edilme oranı arasındaki ilişkiyi ortaya koyarak sürecin sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi için öneriler sunmaktır. 2004-2016 yılları arasında İzmir Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi Üroloji kliniğine sünnet için başvuran ve sünnet edilen olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Bu incelemenin yapılabilmesi için hastanenin istatistik ve bilgi işlem birimine başvurularak 2004-2016 yılları arasında PROBEL'e Z41.2 ve N47 olarak kodlanan sünnet işlemlerin dökümü çıkartılmıştır. İlk başvuru sırasında beraberinde hipospadias ve epispadias gibi durumlar bu çalışmanın dışında tutulmuştur. Ardından elde edilen sayısal verilerin grafik dağılımları yapılmıştır. Yapılan inceleme sonucunda elde edilen ilk bulgu 2008-2016 yılları arasında sünnet için başvuran hasta sayısında yıllar içerisinde artış olduğunu göstermektedir. Bu artışa paralel olarak hastanede yapılan sünnetinde artmasına rağmen 2016 yılında sünnet için başvuran vakaların sadece %26,49'u sünnet edilebilmiştir. Mevcut çalışma düzeninde daha fazla sayıda sünnet yapılamadığı ve taleplerin her geçen yıl artmasına rağmen istenilen ölçüde karşılanamadığı görülmektedir. Bu nedenle de özellikle yaz aylarında yeni düzenlemelere ihtiyaç olduğunu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Sünnet sıklığı, Sünnet komplikasyonları.

Retrospective Examination of Circumcision Appeals and the Ratio of Performing Circumcision in a Public Hospital

ABSTRACT: The purpose of this study is to reveal the connection between the rise of appeal request for circumcision and circumcision appeal and the ratio of performing circumcision in a public hospital. Also, making proposals to continue this process healthy is aimed. Between 2004 and 2016, İzmir Buca Seyfi Demirsoy Public Hospital Urology Clinic's cases about circumcision appeals and performed circumcisions were examined retrospectively. To make this examination, hospital's statistic and information processing were

consulted. The operations between 2004 and 2016, coded as Z41.2 and N47 in PROBEL, were documented. Patients who had hypospadias and epispadias were excluded from the examination because in the surgeries for these diseases prepicium is needed. After that, graphical distributions for acquired digital data were made. The first finding after the examination is the number of patients that are applying for circumcision has increased between 2008 and 2016 year by year. As the increase happened, performed circumcisions were increased but the percentage in 2016 is 26.49%. A greater number of circumcisions could not be made in the current working order and the requests did not meet as they were expected. That's why making changes in current working order, especially in summer, are suggested.

Key words: Circumcision frequency, Circumcision complications.

1.GİRİŞ

Sünnet penisin ucundaki prepisyumun glansı ortaya çıkaracak şekilde eksize edilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır. Sünnetin tarihi geçmişine baktığımızda başlangıcı net olarak bilinmemekle birlikte Paleolitik döneme ait (38000-11000 yıl önce) mağara duvarlarında sünneti tasvir eden resimler bulunmuştur.[1] Yine Mısır'da 6. hanedan (M.Ö. 2345-2393) mezarlarındaki rölyeflerde de sünnetin tasvir edildiği resimler mevcuttur. M.Ö 1550 yılına ait Eber papirusunda sünnet kanamaları için antidottan bahsetmektedir.[2]

Dünyanın her yerinde sıklığı farklı olmakla birlikte sünnet yaygın olarak uygulanmakta ve en sık yapılan cerrahi işlemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 15 yaş ve üzerindeki erkeklerin yaklaşık %30'unun sünnetli olduğu ve bunların 2/3 ünün Asya, Ortadoğu ve Kuzey Afrika'da yaşayan Müslümanlar, %0,8'nin Museviler ve %13 ünün Amerika'da yaşayan Müslüman veya Musevi olmayan erkeklerin oluşturduğu belirtilmektedir.[3] Yine Dünya Sağlık Örgütü tarafından, 2015 yılında tüm dünyada yaklaşık 12 000 000 erkeğin sünnet olduğu rapor edilmiştir.[4]

Sünnet sağlık gereksinimi ve tıbbi nedenlerle yapılabileceği gibi dini ve sosyal nedenlerle de yapılmaktadır. Ülkemiz açısından bakıldığında dini ve sosyal nedenlere dayalı olarak erkeklerin neredeyse hemen hepsi sünnet edilmektedir. Nitekim Türkiye'de yapılan bir araştırmada da hastane de sünnet edilen vakaların %94,6'sının dini ve kültürel nedenlerle sünnet edildiği belirtilmektedir.[5]

Sünnet cerrahi beceri gerektiren bir işlem olmakla birlikte ülkemizde 2000'li yılların ortalarına kadar hekimler dışında farklı niteliklere sahip kişiler tarafında da

yapılan bir cerrahi müdahale olmuştur. Sünnet sonrası ortaya çıkan komplikasyonların büyük bir kısmının hekim dışı kişiler tarafından yapılan sünnetler sonrasında ortaya çıktığı bilinmektedir. Bununla ilgili pek çok çalışmada bu veriler ortaya konulmuştur.[6-9] Örneğin Atikeler ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hekim olmayan kişiler tarafından yapılan geleneksel sünnet vakaları ile Üroloji kliniğinde cerrahlar tarafından yapılan sünnet vakalarında meydana gelen komplikasyonlar karşılaştırmalı olarak incelendiğinde; hekim olmayan kişilerin yaptıkları sünnetlerin %23,8'inde kanama komplikasyonu görülerken cerrahlar tarafından yapılan sünnetlerde bu komplikasyonun görülme oranının %1,2 olduğu belirtilmektedir.[9] Son olarak belki de en çarpıcı bulgulardan birisi doktor olmayan kişilerin yaptıkları sünnetlerin %11,7'sinin tamamlanmamış sünnet olarak tanımlanmasıdır.[10-15]

Sünnetin hukuksal altyapısı, Cumhuriyet dönemi ile tanımlanmaya başlamıştır. İlk düzenleme 1928 yılında yayınlanan 1219 sayılı Tababet ve Şuabat Tarzı İcrasına Dair Kanun'da yer almaktadır.[16] Bu kanunun, tabiplerin görev ve yetkilerini tanımlayan birinci faslının 3. maddesinde "cerrahii sagireye ait ameliyat ile sünneti her tabip yapabilir" ifadesi yer almaktadır. Yine aynı kanunun sünnetçilerin kimlerden olacağını, nasıl çalışacağını tarif eden dördüncü faslında yer alan 58-61. maddeler sünnetçiler ile ilgili düzenlemeleri içermektedir. Bu maddelere bakıldığında sünnet yapabilme yetkisinin hekimlere, sağlık memurlarına ve hatta sağlık personeli dışındaki kişilere de verildiği görülmektedir. Bu kanuni düzenlemelere göre kamu hastanelerinde sadece tıbbi nedenlerle sünnetler yapılabilmekte dini ve kültürel nedenlerle yapılan sünnetler hastane dışı ortamlarda yapılagelmiştir. Yasal düzenlemelerin verdiği yetkiyle "Fenni Sünnetçi" olarak adlandırılan hekim dışındaki kişiler hastane dışında lokal anestezi ile sünnetleri yıllarca yapmışlardır. Nitekim Ceylan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sünnetlerin yaklaşık %95'inin lokal anestezi ile ve hastane dışı ortamlarda yapıldığı belirtilmektedir.[17]

1928 yılından itibaren çok uzun bir süre sünnet ile ilgili bir yasal düzenleme yapılmamıştır. Bu tarihten sonraki en önemli düzenleme 25.05.2007 tarih ve 26532 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan tebliğ ile tıbbi nedenler dışındaki sünnet uygulamaları da sosyal güvence içine alınarak cerrahi işlem için gerekli tüm koşulları sağlayabilen uzman hekimler tarafından sünnet yapılmaya başlamıştır.[18] Böylece kamu hastanelerinde tıbbi nedenler dışındaki sünnet taleplerine kapılarını açmış ve hastanelerde yapılan sünnet sayısında artış başlamıştır. Bu düzenleme ile sünnetin SGK güvencesine alınması çok önemli bir adım olmakla birlikte hekim dışındaki kişilerin sünnet yapması ile ilgili bir kısıtlama içermemektedir. Bununla ilgili düzenleme ise Sağlık Bakanlığı'nın 18 Ocak 2014 tarih ve 28886 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanıp yürürlüğe giren Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşların Teşkilat ve Hükümleri Hak-

kında Kanun Hükmünde Kararnamesi ile yapılmıştır.[19] Bu KHK ile 1219 sayılı kanunun 4.faslı ve buna bağlı 58-59-60-61. maddelerin tamamının yürürlükten kaldırılmış ve 3. maddede değişiklik yapılmıştır. Söz konusu değişiklik ile sünnet yapma yetkisi sadece hekimlere verilmiştir. Hekim dışındaki kişilerin sünnet yapma yetkisi olağanüstü ve istisnai hallerde Sağlık Bakanlığınca düzenlenecek eğitimi alan kişiler tarafından sadece hekim gözetiminde yapılabileceği şartına bağlanmıştır. Böylelikle fenni sünnetçi dönemi kapanmıştır. Tüm bu düzenlemeler sonucunda kamu hastanelerinde sünnet yoğun yapılan bir işlem haline gelmiş ve özellikle üroloji kliniklerinin hasta profillerine çok sayıda yeni çocuk hasta eklenmiştir.

Ülkemizde sünnetin büyük çoğunluğu dini ve sosyal nedenlerle yapılmaktadır. Sünnetin hastane ortamında yapılması çocukların sağlığı için önemli yararlar sağladığı aşikârdır. Diğer yandan bu yeni düzenlemeyle artan sünnet talebine yeteri kadar cevap verilememesi, sünnet çocuğunun refakatçi sayısının diğer hasta gruplarına göre görece daha fazla olması ile hastane düzeninde sorunlar oluşturması, sünnet için başvuruların özellikle çocukların eğitimleri nedeniyle ailelerin yaz tatilini tercih etmesi ağırlık olarak belirli bir döneme toplanması hastanelerde oluşan yeni sorunlara yol açmaktadır.

2014 yılından itibaren sünnetin yasal zeminde tek yapılabildiği yer hastaneler ve cerrahi dal merkezleri olmasına rağmen alan yazında artan sünnet talebi ve talebin karşılanması ile ilgili yapılan çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bağlamda bu çalışmanın amacı bir Devlet Hastanesinde yıllara bağlı olarak sünnet için başvuru taleplerindeki artış ile sünnet talebi ve sünnet edilme oranı arasındaki ilişkiyi ortaya koyarak sürecin sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi için öneriler sunmaktır.

2.YÖNTEM

Araştırmanın amacı doğrultusunda 2004-2016 yılları arasında İzmir Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi Üroloji kliniğine sünnet için başvuran ve sünnet edilen olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Hastanenin Üroloji polikliniğine sünnet olma talebiyle başvuran çocuklardan detaylı anemnez fizik muayene sonrası çocukların aileleri aydınlatılmış sünnet onam formu ile bilgilendirilip kabul imzaları alındıktan sonra preoperatif tarama testleri (hemogram, pz/aptz , İNR, HİV, hepatit testleri) yapılmıştır. Sünnet öncesi anestezi konsültasyonu ve gerek görüldüğünde çocuk hastalıkları konsültasyonları yapılmıştır. Tüm çocuklar 6 saat açlık sonrası işlem sabahı yapılacak işlem saatine göre hastaneye gelip ameliyathaneye alınmıştır. Tüm çocuklara genel anestezisi altında (ketamin+midozolam) uygun boyama ve örtme işlemleri sonrası postop ağrı kontrolü için (bupivocain%5 1-3 mg /kg prilocain%2 5-8mg/kg) lokal penil blok ve infiltrasyon anestezisi uygulanmıştır. Hidrosel,

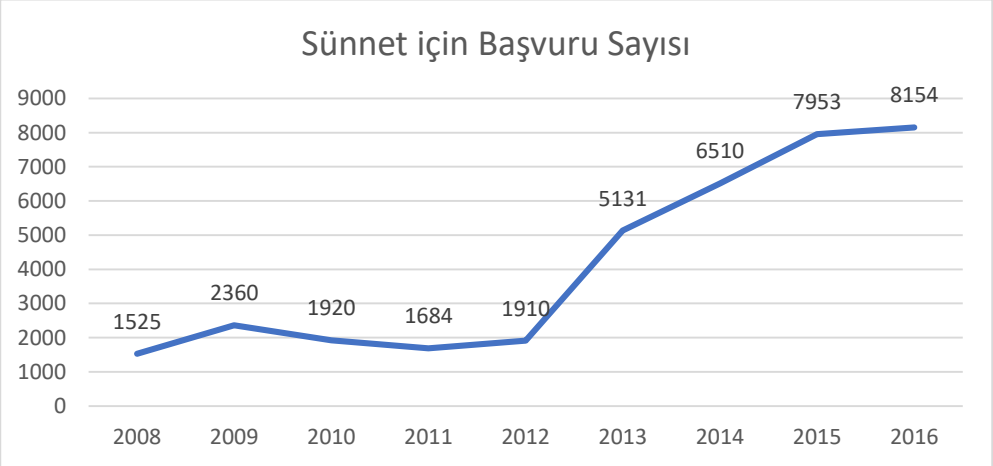
inmemiş testis, kordon kisti, penil kordili gibi durumlar sünnet ile aynı esnada düzeltilmiştir. Cerrahi işlem yapan cerrahın tercihine bağlı olarak dorsal slit ya da düz klemp ile giyotin ya da eksizyon tekniği uygulanmaktadır. Kanama kontrolü sonrası 4/0 ya da 5/0 rapid vicriyl ile separe olarak 6 sütür ile sütüre edilmiştir. Sünnet sonrası uyanma tamamlanıncaya kadar serviste yatırılan çocuklar uyanmaları sonrası aynı gün taburcu edilmişlerdir. Sünnet pansumanlarının 24 saat sonra evde açılması, kendileri açamadığı takdirde hastaneye başvurmaları önerilmiştir. Hastaneden taburcu olduktan sonra oral aneljezik ve antibiyotikli pomad 3 gün düzenli olarak kullanılması, 4. gün oturma banyosuna başlanmasına ve 15 gün sonrada poliklinik kontrolüne gelmesi önerilmektedir. Hiçbir çocuğa evde pansuman uygulaması önerilmemiştir.

Bu incelemenin yapılabilmesi için hastanenin istatistik ve bilgi işlem birimine başvurularak 2004-2016 yılları arasında PROBEL'e Z41.2 ve N47 olarak kodlanan işlemlerin dökümü çıkartılmıştır. İlk başvuru sırasında beraberinde yakalanan hipospadias ve epispadias bu çalışmanın dışında tutulmuştur. Ardından elde edilen sayısal verilerin grafik dağılımları yapılmıştır.

3.BULGULAR

İzmir Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi'ne sünnet için başvuranların yıllara göre dağılım grafiği Şekil 1'de yer almaktadır.

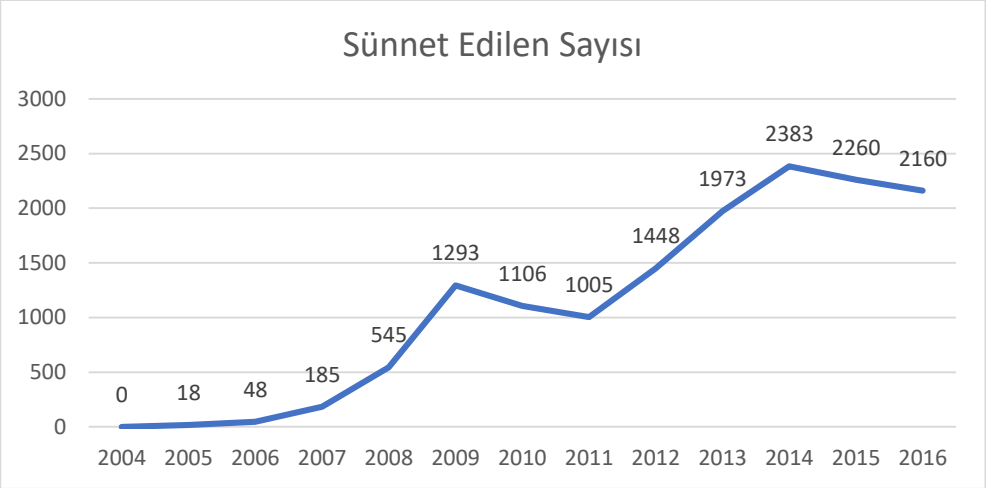
Şekil 1. Yıllara göre İzmir Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi'ne Sünnet Talebiyle Başvuran Sayısı



Şekil 1'de görüldüğü üzere 2007 yılında tıbbi nedenler dışında sünnetin kamu hastanelerinde yapılmasının mümkün olması sonrası başvuran hasta sayısında yıllar içerisinde artış olmuştur. 2009 yılında başvuran hasta sayısı (n=2360) 2008 yılına göre (n= 1525) yaklaşık 1,5 kat artarken; 2010 ve 2012 yılları arasında başvuran hasta sayısı 1684 ile 1920 arasında değişmiş; 2013 yılında başvuran hasta sayısında (n = 5131), 2012 yılına göre (n = 1910) 2,6 katlık bir artış olmuş ve 2013 yılından itibaren başvuran hasta sayısı kademeli olarak artarak 2016 yılında başvuran hasta sayısı 8154'e çıkmış ve 2008 yılına göre 5,3 katlık bir artış olmuştur. 2008-2016 yılları arasında başvuran toplam kişi sayısı ise 37.147'dir.

İzmir Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi'nde yıllara göre sünnet edilen çocukların frekans dağılımı Şekil 2'de yer almaktadır.

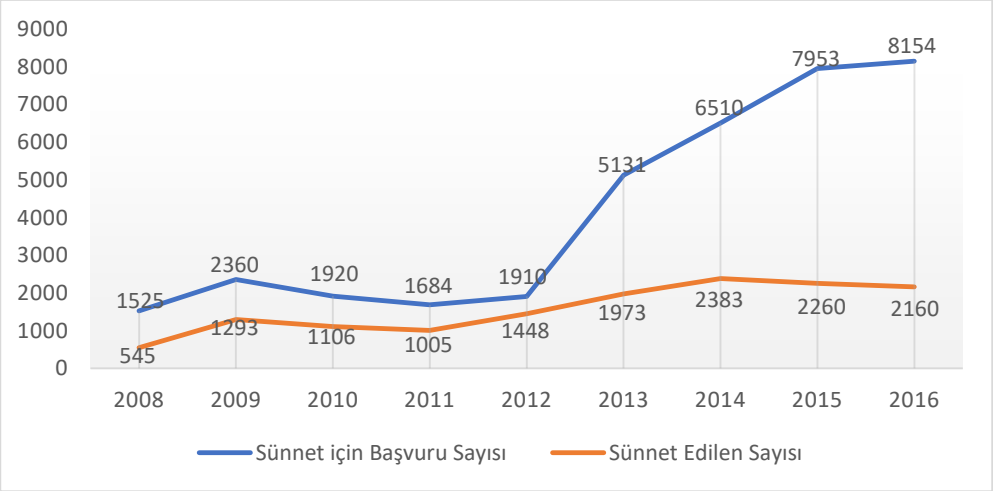
Şekil 2. Yıllara Göre Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi'nde Yapılan Sünnet Sayısı



Şekil 2'de de görülebileceği gibi 2004 yılında İzmir Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi'nde hiç sünnet yapılmazken; 2005 yılında 18, 2006 yılında 48, 2007 yılında 185, 2008 yılında 545, 2009 yılında 1293, 2010 yılında 1106, 2011 yılında 1005, 2012 yılında 1448, 2013 yılında 1973, 2014 yılında 2383, 2015 yılında 2260 ve 2016 yılında 2160 sünnet yapılmıştır.

2007 yılından itibaren tıbbi nedenler dışındaki sünnet uygulamaları SGK kapsamına alınıp kamu hastanelerinde yapılmaya başladığı için 2008-2016 yılları arasında sünnet için başvuru ve sünnet edilme oranları hesaplanmıştır. İlgili grafik dağılımı Şekil 3'te yer almaktadır.

Şekil 3. İzmir Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi'ne 2008-2016 Yılları Arasında Sünnet İçin Başvuran ve Sünnet Edilenlerin Sayısı



Şekil 3'te yer alan sünnet için başvuru sayıları ve yapılan sünnet sayıları incelendiğinde 2008 yılında hastaneye gelen vakaların %35,74'ü sünnet edilebilirken; bu oran 2009 yılında %54,79'a 2010 yılında %57,60'a, 2011 yılında %59,68'e, 2012 yılında %75,81'e yükselmiştir. Görülebileceği gibi 2012 yılında başvuran vakaların %63'ü sünnet edilmiştir. 2013 yılında sünnet için başvuru sayısında dramatik bir artış olmuş, sünnet yapma oranları geçmiş yıllara göre artış göstermesine rağmen başvuruların sadece %38,45'i sünnet edilebilmiştir. 2014 yılında vakaların %36,61'i, 2015 yılında vakaların %28,42'si ve son olarak 2016 yılında vakaların %26,49'u sünnet edilebilmiştir.

4.TARTIŞMA

Bir Devlet Hastanesi'nde yıllara bağlı olarak sünnet için başvuru taleplerindeki artışın, sünnet talebi ve sünnet edilme oranı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği

bu araştırmada çarpıcı bulgular elde edilmiştir. Bu bulgularda ilki 2008-2016 yılları arasından sünnet için toplam başvurusu sayısı 37.147'dir. 2008-2012 yılları arasında her yıl için başvurusu sayısı 1500-2360 arasında değişirken 2013 yılından itibaren başvuru sayısı hızlan artarak her geçen yıl bu taleplere cevap verilmesi güçleştirmeye başlamıştır. Sünnetin SGK kapsamına dahil edilmesi 2007 yılında gerçekleşmesine rağmen başvuru sayılarının 2008-2012 arasındaki artış hızının daha yavaş olduğu görülmektedir. Bu yıllarda yasal düzenlemelere bağlı olarak hekimler dışındaki kişilerin de sünnet yapabiliyor olması başvuruların yavaş hızda ilerlemesinde ve görece dalgalı bir seyir işlemesinde etkili olmuş olabilir. Sünnet için başvuru sayılarındaki dramatik artış 2013 yılından itibaren başlamış ve 2016 yılına kadar da başvuru sayısı artarak da devam etmiştir. Bu yıllarda başvuru sayısındaki artışlar 2014 yılından itibaren hekimler dışındaki kişilerin sünnet yapma yetkisini ortadan kaldıran yasal düzenlemelere bağlı olarak tek başvuru kaynağının hastaneler ve cerrahi dal merkezleri olması ile açıklanabilir.

Yıllara göre hastanede üroloji uzmanlarının sünnet yapma oranları da incelendiğinde 2004-2009 yılları arasında sünnet yapma sayılarının kademeli olarak artış gösterdiği, 2009-2011 yılları arasında sünnet sayılarında küçük bir düşüş olduğu, 2011-2014 yılları arasında bir ivme kazanarak sünnet sayılarının artışa geçtiği ve 2014 yılından itibaren ise sünnet sayılarında az sayıda azalma olduğu görülmektedir. Her yıl yapılan sünnet sayılarındaki artış başvuru sayılarının da artması ile ilişkili olabileceği gibi uzman hekimlerinde sünnet yapma eğilimlerinin artması ile ilişkili de olabileceği düşünülmektedir. Uzman hekimlerin sünnet yapmayı tercih etmesi ise girişimsel işlem puanlarının artması ile bağlantılı olabilir. Sünnet için girişimsel işlem puanı 2009 yılında 50 iken 2011 yılında 125 puana 2013 yılında ise 175 puana yükselmiştir. Ürolojinin temel ameliyatlarından biri olan ve sünnete göre daha komplike bir cerrahi olan tur prostektomi ameliyatının girişimsel işlem puanı 800 iken beş sünnet yapıldığında bu puandan daha fazla puan kazanılmaktadır. Sünnetin tamamlanma süresi de tur prostektomi ameliyatına göre oldukça kısadır ve komplikasyonları diğer cerrahi işlemlere göre oldukça düşüktür. Bu gibi faktörler de uzman hekimlerin sünnet yapmayı daha çok tercih etmesinde etkili olmuş olabilir.

Araştırmada elde edilen bir diğer çarpıcı bulgu ise sünnet başvuruları ve sünnet edilme oranları ile ilgilidir. 2008-2016 yılları arasında sünnet için 37147 başvuru olmuş ve başvuranların 14173'ü yani %38'i sünnet edilmiştir. Bu oranlar yıllara göre değerlendirildiğimde ise başvuru sayısında giderek artış olmasına rağmen sünnet edilme oranlarının bu artışa paralellik gösterememesi ve sünnet edilme oranlarının giderek düşmesidir. Aslında bu düşme yapılan sünnet sayısının azalmasından değil

başvuran sayısının daha hızlı artmasından kaynaklanmaktadır. İzmir Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi özelinde tüm cerrahi branşlara hizmet veren merkezi ameliyathanenin yaz aylarında ürologlara ilave salonlar açılmasına rağmen artan talebe mevcut düzende yetişemediğini göstermektedir.

Halen Kamu hastanelerinde sünnet yapıldığını bilmeyenlerin olduğu da düşünüldüğünde bu sayının artarak devam edeceğini öngörmek sürpriz olmayacaktır. Sünnet yaşı ile ilgili fikir birliği olmamakla birlikte yapılan sünnetlerin büyük çoğunluğu tıbbi nedenler dışı sünnet ve 6 yaş üstü okul çocuklarından oluşmaktadır. Ailelerin sünnet ritüelini düşünerek özellikle yaz aylarını tercih etmeleri nedeniyle için okul dönemi dışında yaz aylarında ülkemizin tüm bölgelerinde sünnet yoğunluğu artmaktadır. Bunun sonucu olarak da yaz aylarında Üroloji poliklinikleri, üroloji servisleri ve ameliyathaneler sünnet çocukları ve yakınları ile dolmakta, hastane yönetimi hekimler ve aileler arasında tartışmalara neden olmaktadır. Ayrıca yapılan işlem normal bir cerrahi işlemden farklı olarak sosyokültürel değerinden dolayı refakatçi sayısı da artmakta servislerde yoğunluğu artırmaktadır. Bu esnada diğer tanılarla yatarak tedavi gören hastalarda da sıkıntı yaratabilmektedir.

5.SONUÇ

Yapılan yasal düzenlemeler, Kamu Hastanelerinde sünnet sayısında artışa yol açarken aynı zamanda sünnete bağlı karşılaşılan komplikasyonlarda bariz bir düşüş olduğu görülmüştür. Bu araştırma kapsamında değerlendirilmemekle birlikte nadiren karşılaşılan kanama komplikasyonları dışında herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmamıştır. Hekim dışı sünnetlerin olduğu dönemdeki glans ampütasyonu, üretrakuteneal fistüller ve hatta ölüm gibi ağır komplikasyonlar ise görülmez olmuştur. Diğer yandan mevcut çalışma düzeninde daha fazla sayıda sünnet yapılamamakta ve talepler istenilen ölçüde karşılanamamaktadır. Bu nedenle de özellikle yaz aylarında yeni düzenlemelere ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Geleceğimiz olan çocuklar için imkânların arttırılarak daha iyi olanaklar sunma arayışının devam etmesi gerekmektedir. Ülkemizde belirli branşlarda dal hastaneleri ve merkezleri açılmış ve çok faydalı çalışmalar sunmaktadır. Sadece uzman hekimlerin görev yaptığı sünnet merkezlerinin planlanması ülke nüfusu düşünüldüğünde abartılı olmayacaktır. Sünnetler uzman hekimler tarafından ameliyathanede ve anestezi altında yapılmaya devam etmelidir. Sünnet merkezleri açılırsa hastanelerimizin asli görevi olan tıbbi sorunlara ilgilenmeye devam edip sünnet talebine yetişememe sorunu ortadan kalkabileceği gibi daha fazla sayıda sünnet sayısına ulaşabilir duruma geçileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1219 sayılı Tababet ve Şuabat Tarzı İcrasına Dair Kanun.

25.05.2007 tarih ve 26532 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan tebliğ.

Atikeler MK, Geçit I, Yüzgeç V, Yalçın O. Complications of circumcision performed within and outside the hospital. Int Urol Nephrol 2005; 37:97-99.

Aybars Ö, Özorak A, Oruç M. Bin dokuz yüz sünnet olgusunda komplikasyonların retrospektif incelenmesi. Konuralp Tıp Dergisi 2012; 4:8-12.

Ceylan K, Burhan K, Yılmaz Y, Can Ş, Kuş A, Mustafa G. Severe complications of circumcision: An analysis of 48 cases. J Pediatr Urol 2007; 3:32-35.

Dunsmuir WD, Gordon EM. The history of circumcision. BJU International 1999; 83:1-12.

Ergin O. Hopa Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği'ne sünnet isteği ile başvuran 0-15 yaş arası hasta grubu profilinin değerlendirilmesi. Pamukkale Tıp Dergisi 2013; 6:62-66.

Gülaçtı HGB, Pekaslan NE, Acar BŞ. Üniversite öğrencilerinin sünnet olma deneyimlerine dair otobiyografik anılarının içerik analizi. DTCF Dergisi 2016; 56:355-73.

İnce B, Dadacı M, Altuntaş Z, Bilgen F. Nadir görülen sünnet komplikasyonları ve çözümleri. Turk Urol Derg 2016; 42:12-5.

Kalkan M, Sahin C, Toraman AR, Türkan S. Yirmi yaş sonrası sünnetsizlerin benlik algısı ve benlik saygısı özelliklerinin çocukluk çağında sünnet olan erişkinlerle karşılaştırılması. Turk Urol Derg 2010; 36:411-417.

Karaman Mİ, Öztürk M, Koca UDO. Sünnet komplikasyonları. Androloji Bülteni 2013; Haziran: 75-78.

Massry SG. History of circumcision: a religious obigation or a medical neceesity. J Nephrol 2011; 24;100-102.

Oral A, Bahadır GB, Güven A. Çocukluk çağı sünnet komplikasyonları ve önlenebilirliği. TAF Preventive Medicine Bulletin 2011; 10:605-610.

Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşların Teşkilat ve Hükümleri Hakkında kanun hükmünde kararnamesi.

Tahmaz ML, Erduran. Sünnet. "Güncel Çocuk Ürolojisi." İçinde. (ed) Dayanç M. Ankara, Atlas Kitapçılık. 2004; 281-294.

Türkan S, Kalkan M, Şahin C. Kastamonu bölgesinde sünnet olmuş çocuklarda saptanan komplikasyon ve genital anomali oranları. Turk Urol Derg 2011; 37:43-46.

World Health Organization. "A framework for voluntary medical male circumcision: Effective HIV prevention and a gateway to improved adolescent boys' & men's health in eastern and southern Africa by 2021" Geneva, WHO Press. 2016.

World Health Organization. "Male circumcision: Global trends and determinants of prevalence, safety and acceptability" Geneva, WHO Press. 2007.

Yıldırım İ, Bedir S, Ceylan S, Seçkin B, Erduran D. Evaluation of circumcision in Turkey. Journal of Ankara Medical School 2003;25:127-132.

MESANENİN YÜZEYEL DEĞİŞİCİ EPİTEL KARSİNOMLARINDA İNTRAKAVİTER BACİLLUS CALMETTE-GUERİN İMMUNOTERAPİSİ[1]

Uzman Dr. Ender SİYEZ
İzmir Demokrasi Üniversitesi

ÖZET: Bu çalışmanın amacı, primer ya da rekürrent yüzeyel transisiyonel hücreli karsinom mesane tümörü olan 36 hastaya (33 erkek, 3 kadın) BCG immunoterapisi uygulanarak tedavinin etkililiğinin incelenmesidir. Hastaların yaş aralığı 27-77 arasında değişmektedir. Hastaların 20'si üroloji polikliniğine ağrısız intermitant makroskopik hematüri yakınmasıyla başvururken, 16'sı sistitizm ve prostatizm semptomları ile başvurmuştur. Tüm hastalara İVP, batın USG, PA akciğer grafisi, hemogram, rutin biyokimyası tetkikleri istendikten sonra tüm hastalara sistoskopi yapılmış ve şüpheli lezyonlardan biyopsi alınmıştır. Ardından tüm hastalara TUR mesane tümörü ameliyatı yapılmıştır. Hastaların intravezikal BCG uygulamaları cerrahi işlemden 2 hafta sonra uygulanmaya başlanmış ve birer hafta arayla toplam 6 defa olacak şekilde uygulanmıştır. 36 hastanın ortalama 12 aylık (5-22 ay) takibi sonrasında sadece bir hastada 6. ayda rekürrens görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Yüzeyel değişici hücreli mesane kanseri, İntrakaviter BCG, İntravezikal BCG

Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy in Superficial Transmissive Epithelial Carcinomas of the Bladder

ABSTRACT: The aim of this study was to examine the effectiveness of treatment by administering BCG immunotherapy to 36 patients (33 men, 3 women) with primary or recurrent superficial transisional cell carcinoma bladder tumors. The age range of the patients varies between 27-77. While 20 of the patients presented to the urology outpatient clinic with the complaint of painless intermittent macroscopic hematuria, 16 of them presented with symptoms of cystitis and prostatism. Cystoscopy was performed in all patients after IVP, abdominal USG, PA chest radiography, hemogram, routine biochemistry

[1] *Bu çalışma Dr. Ender SİYEZ'in uzmanlık tezinden üretilmiştir.*

tests were requested, and biopsy was taken from suspicious lesions. Subsequently, TUR bladder tumor surgery was performed on all patients. Intravesical BCG applications of the patients were started 2 weeks after the surgical procedure and were applied a total of 6 times with an interval of one week. After an average of 12 months (5-22 months) of follow-up of 36 patients, only one patient had a recurrence in the 6th month.

Key words: Superficial transisional cell carcinoma bladder tumors**,** Intracavitary BCG, Intravesical BCG

1. GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yüz bin yeni olgu mesane kanseri tanısı almaktadır.[1] Mesane kanseri üriner traktusda en sık görülen karsinom türüdür. Erkeklerde kadınlara göre 2,7 misli daha sık görülmektedir.[1,2]. Dünyada erkeklerde rastlanılan malignitelerin görülme sıklığına göre sıralaması yapıldığında akciğer kanseri, kolorektal kanserler, prostat kanseri ve ardından mesane kanseri gelmektedir.[1] Ülkemizde ise mesane kanseri prostat kanserinin önünde geçmiş durumdadır. Kadınlar da benzer sıralama yapıldığında mesane kanseri sekizinci sırayı almakta ve tüm malignitelerin %4'ünü oluşturmaktadır.[1] Tablo 1 de kliniğimizde teşhis edilen malign hastalıkların yıllara göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 1: Kliniğimizde Son Beş Yılda Teşhis Edilen Malign Hastalıkların Dağılımı

Yıl	Mesane Maligniteleri	Prostat Maligniteleri	Böbrek Maligniteleri	Testis Maligniteleri	Üreteral Maligniteler
1993	48	9	8	4	0
1992	49	8	11	4	0
1991	38	9	8	2	0
1990	37	10	5	2	0
1989	38	7	8	4	1

1950 yılından bu yana mesane kanseri insidansında yıllık %8 oranında artış gözlenmektedir. Tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve bu yöntemlerin kullanım yaygınlığındaki artış, bu yükselmeye yardımcı faktörlerdendir. Yine aynı dönemde mesane kanserine bağlı mortalite oranında azalma olduğu göze çarpmaktadır. Erken teş-

his olanaklarının artması ve tedavi yöntemlerinde kaydedilen ilerlemeler bu azalmada rol oynamaktadır. Bu gelişmelere rağmen mesane kanseri nedeniyle yılda ortalama yüz bin kişinin yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir. Bu miktar malignitelerin neden olduğu tüm ölümlerin %5'ini teşkil etmektedir

Mesane kanserlerinde intravezikal kemoterapötik ajanların kullanımı son yıllarda büyük ilgi çekmektedir. Mesaneye kolay uygulanabilirliği, lokal olarak yüksek konsantrasyonlarda verilebilmesi, sistemik yan etkilerin düşük olması ve tedavinin etkinliğinin kolay değerlendirilme imkanı olması gibi faktörler bu tedavi yöntemini cazip hale getirmektedir.

1976 yılında Morales ve arkadaşlarının BCG'nin Arman Frappier suşunu hem intravezikal (120 mg. 50cc izotonik NaCl içinde), hemde intradermal (5mg) olarak 6 hafta boyunca bir defa uygulayarak yüzeyel mesane kanseri tedavisinde çığır açmıştır.[3] Daha sonraki çalışmaların çoğunda BCG tedavisinin etkinliği gösterilmiştir.[4-8] BCG ürolojik olarak klinik uygulamada; cerrahi işlem sonrası tümör free olan hastaların rekürrenslerini engellemede, papiller transisyonel hücreli karsinomlu hastaların rezidüel tümörlerini tedavi etmek amacıyla ve karsinoma insitulu hastaları tedavisi için kullanılmaktadır.

İntravezikal BCG uygulamasının kontrendikasyonları da son yıllarda belirginlik kazanmıştır. Özellikle aktif tüberkülozlu vakalarda kullanılmaması ve eğer mutlaka kullanılacaksa, çok dikkatli olunması gerekmektedir. Konjenital ya da akkiz bir nedenle immun sistem yetersizliği olanlarda, lösemide, hodgkin hastalığında, organ transplantasyonu yapılmış kişilerde BCG immunoterapisi kesinlikle yapılmamalıdır. Ayrıca gebelik ve laktasyon dönemlerinde de kullanılmamalıdır. Aktif üriner enfeksiyonun olduğu dönemlerde, komplikasyonların görülme sıklığı artması nedeniyle yine kullanılmamalıdır. BCG nin cinsel temasla geçtiğini gösteren net bir çalışma olmamakla birlikte, BCG uygulamasından sonraki bir hafta boyunca cinsel temas esnasında kondom kullanılması önerilmektedir .[9]

İntarvezikal BCG uygulaması esnasında toksik yan etkiler görülebilmektedir. Bunları lokal ve sistematik olarak kategorize etmek mümkündür. Lokal yan etkiler; BCG ye bağlı sistit, mikroskobik ya da makroskopik hematüri, mesane kontraktürü, granülomatöz prostatit, epididimo-orşit, üreteral obstrüksiyon ve renal abse sayılabilir.[9] İdrar kültürü negatif olmadan BCG tedavisine başlamamak gerekir. Mesanede aktif enfeksiyon varken BCG daha fazla absorbe edilip yan etkiler artacaktır. İkinci neden sistit tedavisinde kullanılan pek çok antibiyotik (trimetoprim sülfometaksozol, siproflokzasin vb.) BCG'nin ölümüne yol açacak ve etkinliğini azaltacaktır. BCG uygulamasına bağlı dizüri ile seyreden tablo 48 saat içinde sonlanmaktadır, devam ederse 2. doz uygulaması ertelenmelidir.

Kontrakte mesane intravezikal BCG instilasyonun ciddi bir lokal komplikasyonudur. Özellikle idame tedavi programındaki hastalarda ya da multipl TUR geçirip intravezikal kemoterapi tedavisi gören hastalarda görülmektedir. Bu tür bir komplikasyonla karşılaşıldığında BCG instilasyonları sonlandırılmalıdır. Hidrodistansiyon tedavisi uygulanabilir. Yanıt alınamayan vakalarda mesane augmentasyonu yapılmalıdır. Kronik fazda antitüberküloz tedavinin etkinliği yoktur ama inflamasyon ya da infeksiyon aşamasında kullanımı faydalı olabilmektedir.

İntravezikal BCG tedavisinin sistemik yan etkileri ateş, halsizlik-üşüme-titreme, granülomatöz pnömoni, granülomatöz hepatit, cildde raş, artralji, artrit, pansitopeni ve sepsis olarak sayılabilir.[9] Halsizlik-üşüme-titreme ve 38 derece altına düşmeyen ateşten oluşan semptom kompleksi intaravezikal BCG uygulamaları sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu durumun BCG ye karşı gelişen immun yanıtı temsil ettiğine inanılmaktadır. 48 saat içinde kendiliğinden kaybolur. Antipiretikler yardımcı olabilir. Ateş 38 derecenin üzerine çıkarsa sepsis akla getirilmeli ve yakın izlenmelidir. Tablo kontrol altına kadar BCG tedavisi sonlandırılmalı ve antitüberküloz tedaviye başlanmalıdır

Artralji, artirt, cildde raş alerjik reaksiyonlar olarak kabul edilmektedir. Antihistaminik ve antienflamatuar ajanlarla yapılan tedaviye yanıt alınamazsa antitüberküloz tedavi başlanmalı ve BCG tedavisine ara verilmelidir. BCG uygulamasının sonrası gelişebilen en ciddi ve hatta ölümcül olabilecek komplikasyonu sepsisdir. İntravezikal olarak verilen toplam BCG dozu, intavenöz lethal doza yakındır. Normalde mesane bariyeri intravezikal olarak verilen BCG nin absobe edilerek sistemik dolaşıma geçmesine izin vermez. Ancak üretra ya da mesane mukozasında epitelize olmamış defekt varlığında ya da mesane epitelyumunun şiddetli inflamasyonunda bu bariyer görev yapamamaktadır. Bu nedenle standart cerrahi işlemden en az iki hafta sonra başlanması gerekmektedir. Antitüberküloz tedavide kullanılan ajanlardan etkisi en hızlı (3-4 saat içinde) başlayan sikloserindir. Diğer antitüberküloz ajanların etki için 2-7 güne ihtiyacı vardır. Sepsis tedavisinde sikloserin bu nedenle hayat kurtarıcı olabilmektedir. Günümüzde yapılan intravezikal BCG instilasyonlarının %95 inde komplikasyon görülmemektedir. BCG ye bağlı komplikasyonlar geliştiğinde tek ya da kombine antitüberküloz ajanlarla kontrol altına alınabilmektedir.

2. YÖNTEM

Kasım 1991 ile Haziran 1993 tarihleri arasında primer ya da rekürrent yüzeyel transisiyonel hücreli mesane tümörü olan, 36 hastayı kapsayan prospektif bir çalışma planlandı. Hastaların 33'ü erkek 3'ü kadın olup yaşları 27-77 arasında değişmekteydi. Hastalar işlemler sonrası 5-22 ay (ortalama 12 ay) süreyle takip edildi.

Hastaların 20'si üroloji polikliniğine ağrısız intermitant makroskopik hematüri yakınmasıyla başvurdu. Geri kalan hastalar sistitizm ve prostatizm semptomları tanımlıyorlardı. Tüm hastalara İVP, batın USG, PA akciğer grafisi, hemogram, rutin biyokimyası tetkikleri istendi. Ardından tüm hastalara sistoskopi ve şüpheli lezyonlardan biyopsi alındı. Ardından hastalarımız ameliyata alındı hepsine TUR mesane tümörü ameliyatı uygulandı. Patolojileri hastanemiz patoloji kliniğinde değerlendirildi. Hastalar Jewett-strong-Marshall evrelendirme sistemine göre evrelendirildi. Stage 0 ve Stage A dışındakiler çalışma kapsamına alınmadı. 36 hastanın biri rekürrent diğerleri daha önce mesane tümörü tanısı almamış primer olgulardı. Rekürrent olan hastamız yine mesane tümörü nedeniyle kliniğimizde TUR mesane tümörü ameliyatı sonrası Mitomycin C uygulaması yapılmıştı. Rekürrens nedeniyle hastaya tekrar TUR mesane tümörü ameliyatı yapılıp ardından diğer hastalar gibi intrakaviter BCG programına alındı.

Hastaların intravezikal BCG uygulamaları cerrahi işlemden 2 hafta sonra uygulanmaya başlandı. BCG olarak Mycobacterium Bovis'in liyofilize atenüe Connaught suşu kullanıldı. Her instilasyonda 9X10 CFU basil içeren 120 mg BCG verildi. Uygulanacak solüsyon dilüye olmasın diye işlemden önce 8 saat süreyle su kısıtlaması yapıldı. İşlem için önce transüretral sonda ile mesane boşaltıldı. Ardından 50 cc lik serum fizyolojik içinde BCG solüsyon halinde hazırlanıp mesaneye bir enjektör yardımıyla instile edildi. Hasta instilasyon sonrası 15'er dakika sağ yan, sol yan, prone ve supin pozisyonda yatırıldı. En sonunda 1 saat süreyle oturur pozisyonda durdu. İki saat sonunda hasta idrarını yaparak işlemi tamamladı.

BCG hastalara birer hafta arayla toplam 6 defa olacak şekilde uygulandı. Hiçbir hastaya idame tedavisi olarak ilave doz uygulanmadı. BCG uygulanan dönemde antibiyotik ihtiyacı olduğunda BCG ye duyarlılığı en az olan amoksisilin grubunu tercih ettik.[10] Yine BCG nin matriks fibrinojenine bağlanmasını engelleyerek azalttığı gösterilen fibrin oluşumunu engelleyici aspirin, endometazin, ibobrufen gibi ilaçlardan uzak durmaya çalıştık (Hudson vd., 1990).[11]

Son uygulama dozunda 6 hafta sonra olacak şekilde başlayarak hastalara 3 ayda bir rutin idrar, kan biyokimyası, hematoloji kontrolleri ve sistoskopik bakı yapıldı. Sistoskopik kontrolde tümör rezeksiyon alanından, mesane karşı duvardan, kubbeden arka duvardan erkek hastalarda prostatik üretradan biyopsi örnekleri alındı. Yalnız TUR uygulanana hastalarda rekürrens %70 oranında olduğu pek çok çalışmada gösterildiği için çalışmamızda kontrol grubu olarak hiç hasta almadık.

3. BULGULAR

Makroskopik hematüriyle başvuran 20 hastanın 17'sinde radyolojik olarak mesane kanseri şüphesi uyandıran bulgular mevcuttu (İVP ve USG de). Diğer 3 hastanın radyolojik bulgularında şüpheli durum tespit edilememişti. 20 hastanın tümünün sistoskopik bakısında mesane tümörü görüldü. Sistitizm ve prostatizm şikayetleriyle başvuran 16 hastada tetkikler neticesinde BPH nedeniyle prostatektomi ameliyatına karar verildi. Ameliyat edilen bu hastalarda ameliyat esnasında mesanede tümöral oluşum tespit edildi. Bu hastaların hiçbirinde ameliyat öncesi mesane kanserini düşündürecek radyoloji ve klinik durum tespit edilemedi. Tüm hastaların ilave önemli bir komorbiditesi yoktu.

Çalışmaya alınan hastaların patolojik bakıları Broders sınıflamasına göre grade lendirildi. Buna göre 22 hasta Grade1 (%61), 10 hasta Grade 2 (%28), 4 hastanın ise Grade 3 (%11) yüzeyel transisyonel hücreli karsinom olduğu tespit edildi. Jewett-Strong-Marshall evreleme sistemine göre evrelendirilmesi yapıldığında ise 27 hasta Stage 0 (%75), 9 hasta Stage A (%25) olarak belirlendi. Tablo 2 de çalışma kapsamındaki tüm hastaların Grade ve Stagelere göre sınıflandırılması görülmektedir.

Tablo 2: Mesane Tümörlerin Grade ve Stagelerine Göre Sınıflandırılması

Grade	Stage 0	Stage A	Toplam %
I	18	4	22 (%61)
II	7	3	10 (%28)
III	2	2	4 (%11)
Toplam	27 (%75)	9 (%25)	36 (%100)

Çalışma kapsamına alınan 36 hastadan 35'i primer bir tanesi ise daha önce kliniğimizde ameliyat olan nüks mesane tümörü olgularıydı. Tüm hastalar 5-22 ay (ortalama 12 ay) süreyle izlendi ve halen izlenmeye devam ediyor. Bir hastada rekürens ve progresyon gözlendi. Rekürens olan hastada ikinci TUR sonrası patolojik bakıda adele invaze olarak sonuç gelmesi üzerine sistektomiye karar verildi böylece toplam progresyon ve rekürrens olmayan 35 hasta ile toplam yanıt oranı %97 olarak bulunmuş oldu. Tablo 3 de çalışmaya alınan hastaların tedaviye yanıt ve rekürens oranları verilmektedir.

Tablo 3: Yüzeyel Mesane Karsinomu Olup BCG Uygulanan 36 Hastanın Takip Sonuçları

	Tümör Yok	Rekürrens	Toplam
Primer tümör	34	1	35
Rekürrent tümör	1	-	1
Toplam % (%100)	35 (%97)	1 (%3)	36

Çalışmamız boyunca ilk uygulamadan dördüncü uygulamaya kadar genellikle uygulamalar sorunsuz devam etti. Üç hastada beşinci ve sonraki uygulamalarda mesane iritasyon bulguları gözlendi. Bu semptomlar pollaküri ve dizüri tarzında olup intravezikal uygulamadan 4 saat sonra başlayıp 6-8 saat boyunca devam etti. Hastaların büyük çoğunluğunda şikayetler kendiliğinden kaybolurken şikayetleri kaybolmayanlarda antispazmotik kullanarak rahatlama elde edildi.

Uygulamamız sırasında 3 hastamızda 38.5 derecenin üzerinde ateş yükselmesi oldu. Bu hastaların 2 sin de yüksek ateş parasetomol uygulaması ile düşürüldü ve 48 saat içinde kontrol altına alındı. Bir hastada ise altıncı uygulama sonrası yükselen ateş sadece antipiretik uygulaması ile kontrol altına alınamayınca antitüberküloz tedavisi başlandı. Ateş beşinci gün kontrol altına alınabildi. Hastaya başlanan tedaviye üç ay boyunca devam edildi.

Çalışmamız süresince yaptığımız rutin kontrollerde anormal bulgulara rastlanmadı. Çalışmamız esnasında başkaca komplikasyona rastlanmadı.

4. SONUÇ

Yüzeyel mesane kanserli hastalarda uygulanan cerrahi tedavi sonrası yüksek oranda rekürrens görülmesi ilave tedavi yolları araştıran çalışmaların başlamasına neden olmuştur. BCG uygulaması başlamadan önce pek çok kemoterapötik ajanla intrakaviter tedavi uygulanmış ve rekürrenslerde azalma olduğu görülmüştür. 1976 yılında Morales ve arkadaşlarının intrakaviter BCG immunoterapi tedavisi ile yüzeyel mesane kanserlerinde rekürrensi azaltıp, progresyonu önleyebileceğini gösteren ilk çalışmasıyla bu konuda yeni ufuklar açılmıştır.[12]

Morales ve arkadaşlarının 1976 yılında yaptığı ilk çalışmadan günümüze kadar intravezikal BCG immunoterapisiyle ilgili pek çok çalışma yapılmıştır .[4-5,13-19] Morales ve arkadaşları 1976 yılındaki çalışmasında ortalama 40 ay takip sonucunda %60 rekürrens olmadığını yayınlamıştır. Diğer çalışmalarda da rekürenslerde azalmaların olduğu benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tablo 4 de çeşitli merkezlerde elde edilen sonuçlar gösterilmektedir.

Tablo 4: BCG Uygulaması Sonrası Takip Süresi ve Rekürrens Görülmeme (Tümör Yok) Oranları

Araştırmacı	tümör yok	ortalama takip
Morales vd. (1976)	%60	40 ay
DeKernion vd. (1985)	%67	36 ay
Brosman (1985)	%94	54 ay
Schellhamer vd. (1986)	%71	38 ay
Pansadora ve dePaulo (1987)	%8	17 ay
Eure, Cundiff ve Schellhammer (1992)	%66	39 ay
Lamm vd .(1981)	%83	28 ay
Bizim çalışma	%97	12 ay

1976 yılında Morales ve arkadaşlarının ilk uygulamalarında bu yana çeşitli BCG suşlarıyla oral, intradermal, intralezyoner, intravezikal veya bunların bir arada kullanımıyla farklı sürelerde, farklı dozlarda kullanılmıştır.[20-27] İlk tedavi protokolunda intavazikal BCG uygulamasıyla birlikte intradermal inokülasyon ve idame BCG programı, günümüzde fazlaca taraftar bulamamaktadır. İdame tedavi uygulanan hastalarla uygulanmayan hastalar arasındaki tedavi başarı oranı bakımından, anlamlı fark olmadığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.[28,29] Ancak sadece 6 haftalık BCG uygulamasıyla yeterli yanıt alınamadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.[19,27] Bugün henüz BCG tedavi protokollerinde görüş birliği sağlanmış değildir.

BCG'nin etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Bazı araştırmacılar BCG tedavisine yanıtta inflamatuar yanıtın önemli komponent olduğuna inanırlar.[30] Bugün BCG mikroorganizmalarının mesane duvarında bulunan doku fibronektini aracılığı ile mesane duvarına bağlanabildiği ve bağlanma sağlanamadığı takdirde

etki gösteremeyeceği tam olarak ortaya çıkmıştır.[31] Mesane duvarına bağlanma sonrası, mesane mukozasının histolojik incelenmesinde mukozada granulomatöz reaksiyonlar ve mesane duvarının subepitelyal tabakasında mononükleer hücre infiltrasyonu görülür.[32] Ancak histolojik değişikliklerin meydana gelmesi ile tedaviye alınan yanıt arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmış değildir.

Biz çalışmamızda, yüzeyel mesane kanserinde rekürrenslerin görülme sıklığını azaltmak için idame tedavi kullanmaksızın yalnız intravezikal yolla BCG uygulaması ile tedavi planladık. 36 hastanın ortalama 12 aylık (5-22 ay) takibi sonrasında sadece bir hastamızda 6. ayda rekürrens gördük. Bu hastada mesane kanseri adeleye invaze oldu, progresyon gösterdiği ve lokal evre olmaktan çıktığı için sistektomi önerdik. Geriye kalan 35 hastamızda rekürrens gözlemedik. Böylece %97 oranında başarı elde ettik. Diğer merkezlerin elde ettiği oranların biraz üzerinde olmasını takip sürelerimizin kısa olmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Bugüne kadar aldığımız sonuçları bir ön çalışma olarak görüyoruz.

Çalışmamız sırasında bazı komplikasyonlar gözlemledik. Ama komplikasyonların hiçbiri tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek düzeyde değildi. İntravezikal BCG uygulaması sonrası bir hastamız 48 saat düşmeyen yüksek ateş nedeniyle hospitalize edildi. Bu hastaya antitüberkülo tedavi başlandı ve tablo düzeldi. Bunun dışında hospitalizasyona gerek olmadı. Uygulama sonrası gelişen dizüri, pollaküri gibi yakınmaların çoğu hiç tedavi uygulanmadan kendiliğinden geçti. Geçmeyen birkaç hastaya da spazmolitik tedavi verdik sonrasında rahatlama sağlandı. Bizim çalışmamızda komplikasyon oranlarının diğer çalışmalara göre düşük olmasını cerrahi sonrası mesanenin epitelize olması için en az iki hafta geçmesini beklemeye ve takip süresi kısalığına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak intavezikal BCG'nin yüzeyel transisyonel hücreli mesane kanserinde rekürrensi engellemede kolay uygulanabilir, emniyetli, etkili bir tedavi olduğu sonucuna vardık. Ancak TUR yerini alacak tek başına direkt olarak mesane tümörlerine uygulanabilecek bir tedavi yöntemi olmayıp cerrahi tedavi sonrası uygulanması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKÇA

Böhle, A., Gerdes, J., Ulmer, A. J., Hofstetter, A. G., & Flad, H. D. (1990). Effects of local bacillus Calmette-Guerin therapy in patients with bladder carcinoma on immunocompetent cells of the bladder wall. The Journal of urology, 144(1), 53-58.

Brosman, S. A. (1982). Experience with bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. The Journal of urology, 128(1), 27-30.

Coplen, D. E., Marcus, M. D., Myers, J. A., Ratliff, T. L., & Catalona, W. J. (1990). Long-term followup of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin: analysis of possible predictors of response free of tumor. The Journal of urology, 144(3), 652-657.

deKernion, J. B., Huang, M. Y., Lindner, A., Smith, R. B., & Kaufman, J. J. (1985). The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin. The Journal of urology, 133(4), 598-600.

Dresner, S. M. (1985). Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: effect of bacillus Calmette-Guerin viability on treatment results. The Journal of urology, 134(1), 48-53.

Haaff, E. O., Dresner, S. M., Ratliff, T. L., & Catalona, W. J. (1986). Two courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder. The Journal of urology, 136(4), 820-823.

Herr, H. W., Badalament, R. A., Amato, D. A., Laudone, V. P., Fair, W. R., & Whitmore, W. F. (1989). Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. The Journal of urology, 141(1), 22-28.

Herr, H. W., Laudone, V. P., & Whitmore, W. F. (1987). An overview of intravesical therapy for superficial bladder tumors. The Journal of urology, 138(6), 1363-1368.

Herr, H. W., Pinsky, C. M., Whitmore Jr, W. F., Oettgen, H. F., & Melamed, M. R. (1983). Effect of intravesical bacillus calmette-guerin (BCG) on carcinoma in situ of the bladder. Cancer, 51(7), 1323-1326.

Herr, H. W., Wartinger, D. D., Fair, W. R., & Oettgen, H. F. (1992). Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. The Journal of urology, 147(4), 1020-1023.

Hudson, M. L. A., Ratliff, T. L., Gillen, D. P., Haaff, E. O., Dresner, S. M., & Catalona, W. J. (1987). Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder tumors: a prospective, randomized trial. The Journal of urology, 138(2), 295-298.

Kavoussi, L. R., Torrence, R. J., Gillen, D. P., Hudson, M. L. A., Haaff, E. O., Dresner, S. M., ... & Catalona, W. J. (1988). Results of 6 weekly intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations on the treatment of superficial bladder tumors. The Journal of urology, 139(5), 935-940.

Lage, J. M., Bauer, W. C., Kelley, D. R., Ratliff, T. L., & Catalona, W. J. (1986). Histological parameters and pitfalls in the interpretation of bladder biopsies in bacillus Calmette-Guerin treatment of superficial bladder cancer. The Journal of urology, 135(5), 916-919.

Lamm, D. L. (1985). Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. The Journal of urology, 134(1), 40-46.

Lamm, D. L., Thor, D. E., Harris, S. C., Reyna, J. A., Stogdill, V. D., & Radwin, H. M. (1980). Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. The Journal of urology, 124(1), 38-42.

Lamm, D. L., Thor, D. E., Stogdill, V. D., & Radwin, H. M. (1982). Bladder cancer immunotherapy. The Journal of urology, 128(5), 931-935.

Lamm, D. L., Thor, D. E., Winters, W. D., Stogdill, V. D., & Radwin, H. M. (1981). BCG immunotherapy of bladder cancer: inhibition of tumor recurrence and associated immune responses. Cancer, 48(1), 82-88.

Lamm, D. L., Van Der Meijden, A. P., Morales, A., Brosman, S. A., Catalona, W. J., Herr, H. W., ... & Debruyne, F. M. (1992). Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. The Journal of urology, 147(3 Part 1), 596-600.

Levi D'Ancona, C. A., Rodrigues Netto, N., Almeida Claro, J., & Ikari, O. (1991). Oral or intravesical bacillus Calmette-Guerin immunoprophylaxis in bladder carcinoma. The Journal of urology, 145(3), 498-501.

M'Liss, A. H., Catalona, W. J., Ritchey, J. K., Aslanzadeh, J., Brown, E. J., & Ratliff, T. L. (1989). Choice of an optimal diluent for intravesical bacillus Calmette-Guerin administration. The Journal of urology, 142(6), 1438-1441.

Morales, A., Eidinger, D., & Bruce, A. W. (1976). Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. The Journal of urology, 116(2), 180-182.

Morales, A., Eidinger, D., & Bruce, A. W. (1976). Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. The Journal of urology, 116(2), 180-182.

Morales, A., Nickel, J. C., & Wilson, J. W. (1992). Dose-response of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder cancer. The Journal of urology, 147(5), 1256-1258.

Netto, N. R., & Lemos, G. C. (1983). A comparison of treatment methods for the prophylaxis of recurrent superficial bladder tumors. The Journal of urology, 129(1), 33-34

Ramsey, J. C., & Soloway, M. S. (1990). Instillation of bacillus Calmette-Guerin into the renal pelvis of a solitary kidney for the treatment of transitional cell carcinoma. The Journal of urology, 143(6), 1220-1222.

Ratliff, T. L., Kavoussi, L. R., & Catalona, W. J. (1988). Role of fibronectin in intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. The Journal of urology, 139(2), 410-414.

Sakamoto, G. D., Burden, J., & Fisher, D. (1989). Systemic bacillus-Calmette Guerin infection after transurethral administration for superficial bladder carcinoma. The Journal of urology, 142(4), 1073-1074.

Schellhammer, P. F., Ladaga, L. E., & Fillion, M. B. (1986). Bacillus Calmette-Guerin for superficial transitional cell carcinoma of the bladder. The Journal of urology, 135(2), 261-264.

Studer, U. E., Casanova, G., Kraft, R., & Zingg, E. J. (1989). Percutaneous bacillus Calmette-Guerin perfusion of the upper urinary tract for carcinoma in situ. The Journal of urology, 142(4), 975-977.

Tanagho, E.A., McAninch, J.W. (1992). Smith's General Urology. Lange medical book, thirteenth edition 1992: 341-351.

Van Der Meijden, A. P., Van Klingeren, B., Steerenberg, P. A., De Boer, L. C., De Jong, W. H., & Debruyne, F. M. (1991). The possible influence of antibiotics on results of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy for superficial bladder cancer. The Journal of urology, 146(2 Part 1), 444-446.

Walsh, P. C., Retik, A. B., Stemy, T. A., & Vaughan, E. D. (1992). Campbell's Urology, 2: 1094-1125

SİTUS İNVERSUS TOTALİSLİ HASTADA LAPARASKOPİK KOLESİSTEKTOMİ OLGUSU

Dr. Öğr. Üyesi.Eray KURNAZ
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi. Ufuk MEMİŞ
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

ÖZET: Giriş:Situs inversus totalis, torakal ve abdominal organların orta hat sagittal planda yer değiştirdiği, anatomik ayna görüntüsü oluşumuyla sonuçlanan otozomal resesif bir durumdur Bu çalışmada, situs inversus totalisi olan bir hastada sağ elini kullanan bir cerrah tarafından uygulanan laparoskopik kolesistektomi vakasını sunmayı amaçladık. Olgu sunumu:24 yaşındaki kadın hasta, yaklaşık dört aydır devam eden sol üst karın ağrısı şikayetiyle polikliniğe başvurdu. Ultrasonongrafide karaciğer ve safra kesesinin solda, dalağın ise sağda yerleşimli olduğu, safra kesesi duvar kalınlığının normal olup kese içerisinde 6 mm çapında taş olduğu görüldü. Çekilen akciğer grafisinde ise dekstrokardi izlendi. Semptomatik kolelitiazis tanısı ile hastaya elektif laparoskopik kolesistektomi yapıldı..Sonuç:Hastanın tanısından, trokar yerleşimleri ve ameliyatı içeren süreçte dikkatli davranılarak situs inversuslu hastalarda laparoskopik kolesistektomi güvenli bir şekilde uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Situs inversus totalis, Laparaskopik Kolesistektomi, Kolelithiasis

A Case of Laparoscopic Cholecystectomy in a Patient With Situs Inversus Totalis

ABSTRACT: Objective: Situs inversus totalis is an autosomal recessive condition in which the thoracic and abdominal organs are displaced in the midline sagittal plane, resulting in the formation of an anatomical mirror image. We aimed to present a laparoscopic cholecystectomy case performed by a right-handed surgeon in a patient with situs inversus totalis. Case presentation: A 24-year-old woman presented to the outpatient clinic with a complaint of left upper abdominal pain that has been going on for about four months. On ultrasonography, it was observed that the liver and gallbladder were located on the left and the spleen on the right and there was a stone with 6 mm diameter in the

.gallbladder. Dextrocardia was observed in the chest radiography. With the diagnosis of symptomatic cholelithiasis, elective laparoscopic cholecystectomy was made..Conclusion: Laparoscopic cholecystectomy can be safely performed in patients with situs inversus totalis by carefully treating each step in the process including diagnosis, trocar placements and surgery.

Keywords: Situs inversus totalis, Laparoscopic cholecystectomy, Cholelithiasis

GİRİŞ

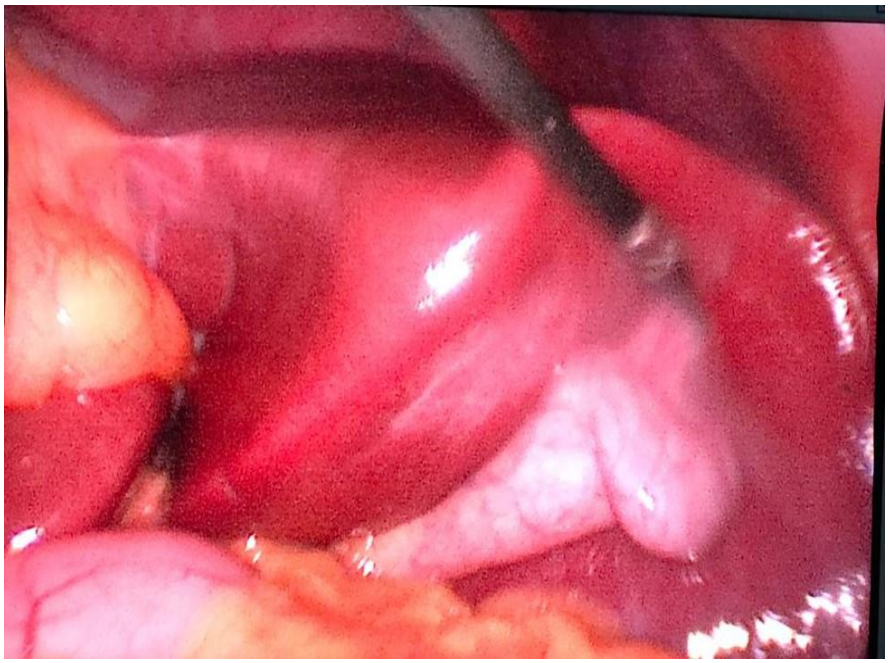
Situs inversus totalis, torakal ve abdominal organların orta hat sagittal planda yer değiştirdiği, anatomik ayna görüntüsü oluşumuyla sonuçlanan otozomal resesif br durumdur. Bu durum, ilk kez Fabricious tarafından 1600 yılında tanımlanmıştır (1). İnsidansı 1/5000- 1/20000 arasında değişen oranlarda rapor edilmiştir (2). Karaciğer ve safra kesesi karnın sol tarafında, mide ve dalak karnın sağ tarafında, kalp ise toraksın sağ tarafında yerleşir (3). Bu hastalarda safra kesesi taşı insidansı arttığına dair kanıt yoktur ancak anatomik varyasyon ve anomalilerin daha yaygın olabileceği akılda tutulmalıdır (4). Situs inversus totaliste laparoskopik kolesistektomi başarıyla uygulanabilir ancak özellikle sağ elini kullanan cerrahlar için anatomi zorlayıcı olabilir. Bu çalışmada, situs inversus totalisi olan bir hastada sağ elini kullanan bir cerrah tarafından uygulanan laparoskopik kolesistektomi vakasını sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

24 yaşındaki kadın hasta, yaklaşık dört aydır devam eden sol üst karın ağrısı şikayetiyle polikliniğe başvurdu. Özellikle yağlı yemek sonrasında şikayetlerinin arttığını belirten hastanın bu süre içinde hastanede yatışı hiç olmamış fakat analjezik almasını gerektirecek düzeyde ağrıları mevcutmuş. Anamnezinde hastanın situs inversus totalisli olduğu öğrenildi. Ameliyat öyküsü yoktu. Karın muayenesinde defansı ve reboundu yoktu. Tam kan sayımı ve biyokimya değerleri normal sınırlarda olan hastaya ultrasonografi planlandı. Ultrasonongrafide karaciğer ve safra kesesinin solda, dalağın ise sağda yerleşimli olduğu, safra kesesi duvar kalınlığının normal olup kese içerisinde 6 mm lik taş olduğu görüldü. Çekilen akciğer grafisinde ise dekstrokardi izlendi. Semptomatik kolelitiazis tanısı ile hastaya elektif laparoskopik kolesistektomi planlandı.

Hastaya 4 trokar ile laparoskopik kolesistektomi planlandı. Hasta üzerinde ayna görüntüsü olacak şekilde monitör hastanın sol omzu hizasına yerleştirildi. Göbek altından açık teknikle girilerek 10 mm trokar yerleştirildi. CO2 insuflasyonu sonrası kamera girilerek eksplorasyon yapıldı. Ultrasonografide belirtildiği şekilde karaciğer ve safra kesesinin sol tarafta yerleştiği görüldü.(Resim-1) Ek patoloji saptanmadı. Ksifoid altından 10 mm trokar yerleştirildi. Sol subkostal bölgeden ise iki adet 5 mm lik trokarlar yerleştirildi. Kamera asistanı ve cerrah hastanın sağ tarafında, birinci asistan ise sol tarafta çalıştı. Cerrahın sağ elini kullanması nedeniyle, ksifoid altı trokardan sol el ile Hartmann traksiyonu sağlanırken, sol subkostal bölge midklavikuler hattan girilen trokardan ise sağ el ile safra kesesi diseksiyonu uygulandı. Sol subkostal bölgeden girilen diğer trokardan ise birinci asistan fundus traksiyonunu sağladı.(Resim-2) Güvenli görüş açısı sağlandıktan sonra sistik arter ve sistik kanal iki kez klipslerek kesildi. Klips girişleri sol el kullanılarak ksifoid altı trokardan sağlanırken, diseksiyon subkostal trokardan sağ el ile yapıldı. Ameliyat esnasında komplikasyon gözlenmedi. Dren kullanılmadı. Ameliyat süresi 40 dakika idi. Postoperatif 1. gününde hasta sorunsuz olarak taburcu edildi. Hasta 7. gününde kontrole çağırıldı. Patoloji sonucu kronik taşlı kolesistit olarak rapor edildi.

Resim 1:Hastanın safra kesesinin yerleşimini gösteren laparaskopik görüntü.



Resim 2: Trokar yerleşimini gösteren postroperatif görüntü.



TARTIŞMA ve SONUÇ

Situs inversus totalis 1600 yılında tanımlandığında kolesistektomi için standart yöntem açık cerrahi idi. Laparoskopik kolesistektomi 1987 yılında ilk olarak uygulandı ve bu süreden sonra altın standart yöntem oldu (5). İlk kez 1991 yılında Campos ve Sipes tarafından situs inversus totalisli bir hastaya laparoskopik kolesistektomi uygulandı (6). Günümüzde, böyle hastalarda laparoskopik kolesistektomi güvenli olarak uygulanmaktadır (7).

Hastalarda tanısal zorluklar ortaya çıkmaktadır. Bu durumda ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme faydalı olmaktadır (8). Hastamızın situs inversus totalisli olduğu çocukluk çağında ortaya çıkmıştı, sol üst kadran ağrısı nedeniyle çekilen ultrasonografi bu sayede tanı koyulmasını sağladı.

Situs inversus totalisli hastalarda çölyak trunkus ve karaciğerin vasküler anomalileri yaygındır (9). Situs inversus totalis, sinüzit, bronşektazi triadı ile karakterize Kartagener sendromu ve situs inversus totalis, bilateral renal displazi, mekonyum ileusu, pankreatik fibrozis ile karakterize Yoshikawa sendromu gibi çeşitli konjenital anomaliler ile ilişkili olabilir (10).

Ayna görüntüsü anatomi, cerrah için teknik zorluklar oluşturmakta ve bu nedenle iyatrojenik yaralanmayı önlemek amacıyla ameliyat süresinin uzamasına neden olmaktadır (11). Vakamızda ameliyatı sağ elini kullanan bir cerrah gerçekleştirmiş, ameliyat 40 dakika sürmüştür. Literatürde sol elini kullanan cerrahlar avantajlı olarak gösterilmesine rağmen (12), sağ elini kullanan bir cerrah tarafından da kritik görüş açısı prensiplerine uyularak benzer sürede ameliyat tamamlanabilmektedir. Hastanın tanısından, trokar yerleşimleri ve ameliyatı içeren süreçte dikkatli davranılarak situs inversus totalisli hastalarda laparoskopik kolesistektomi güvenli bir şekilde uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Yaghan RJ, Gharaibeh KI, Hammori S. Feasibility of laparoscopic cholecystectomy in situs inversus. J Laparoendosc Adv Surg Tech 2001; 11 :233-7.

2. Takei HT, Maxwell JG, Clancy TV, Tinsley EA, Laparoscopic cholecystectomy in situs inversus totalis, J. Laparoendosc. Surg 1992; 2 :171–6.

3. Hall TC, Barandiaran J, Perry EP. Laparoscopic cholecystectomy in situs inversus totalis: is it safe? Ann R Coll Surg Engl 2010; 92: 30-2.

4. Eisenberg D. Cholecystectomy in situs inversus totalis: a laparoscopic approach. Int Med Case Rep J 2009; 2 :27-9.

5.Borgaonkar VD, Deshpande SS, Kulkarni VV. Laparoscopic cholecystectomy and appendectomy in situs inversus totalis: a case report and review ofliterature, J Minim Access Surg 2011; 7: 242–5.

6.Campos L, Sipes E. Laparoscopic cholecystectomy in a 39-year-old female with situs inversus. J Laparoendosc Surg 1991; 1:123–5.

7. Alsabek B, Arafat S, Aldirani A. A case report of laparoscopic cholecystectomy in situs inversus totalis: Technique and anatomical variation. Int J Surg Case Rep 2016; 28: 124–6.

8. Jang JY, Lee W, Cho J, Jeong CY, Hong SC. Laparoscopic Cholecystectomy in Two Patients with Situs Inversus Totalis: A Case Report. J Minim Invasive Surg 2018; 21 :82-5.

9. Kulesza RJ, Kalmey JK, Dudas B, Buck WR. Vascular anomalies in a case of situs inversus, Folia Morphol 2007; 66: 69–73.

10.Demetriades H, Botsios D, Dervenis C, Evagelou J, Agelopoulos S, Dadoukis J, Laparoscopic cholecystectomy in two patients with symptomatic cholelithiasis and situs inv ersus totalis, Dig Surg 1999; 16: 519–21.

11Jian-jun Ren, Shu-dong Li, Ya-jun Geng, Rui Xiao, Modified laparoscopic cholecystectomy technique for treatment of situs inversus totalis: a casereport, J. Int. Med. Res. 45 (3) (2017) 1261–1267.

12 Harvinder Singh Pahwa, Awanish Kumar, Rohit Srivastava, Laparoscopic cholecystectomy in situs inversus: points of technique, BMJ Case Rep. (2012),2012: bcr2012006170

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN COVİD-19 HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dr. Eren YILDIZ
Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET: Giriş: Çin'in Wuhan şehrinde 2019 Aralık ayında, pnömoni vakaları ile seyreden yeni bir koronavirüs tanımlandı. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü, bu yeni tip korona virüsün yapmış olduğu hastalığın adını 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 olarak belirledi. COVID-19 hastalığı genellikle erişkinlerde daha ağır seyretmekte olup çocuklarda klinik daha hafif seyretmektedir. Görülme sıklığı da yetişkinlerden daha az olsa da her yaştan çocuk COVID-19 hastalığına yakalanabilir. Yenidoğanlarda COVID-19 ile ilgili yapılan çalışmalar asemptomatik bir seyrin olabileceği gibi ciddi solunum sıkıntısı olan hastaların da olabileceğini göstermiştir. Ateş, hipoksemi, öksürük ve takipne gibi semptomlar görülebilmektedir. Çalışmamızda kliniğimizde yatarak takip edilen COVID-19 tanılı yenidoğan hastaların bulgularını sunmayı ve literatür eşliğinde tekrar değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Mart 2020- Ekim 2020 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde COVID-19 tanısı ile izlenen hastalar incelendi. COVID-19 tanısı orofarengeal ve nazofarengeal sürüntü örnekleriyle alınan PCR pozitifliği ile koyuldu.

Sonuç: Çalışma süresi içerisinde 4 hastamız olduğu görüldü. Tüm hastalarımızın başvuru şikayeti ateşti. Asemptomatik vaka yoktu. Diğer görülen semptomlar öksürük, burun akıntısı ve beslenme intoleransıydı. Hastaneye başvuru yaşları ortalama 15 gündü (11-20 gün). Hastalarımızın hepsi miadında doğmuştu, ek konjenital anomalileri bulunmamaktaydı. Dört olgu da toplum kaynaklıydı. Birinci olgumuzun yurtdışı teması vardı, diğer olgularda aile içi temas vardı. Hastalarımıza antiviral tedavi başlamadık. Bir olgumuza antibiyotik tedavisi başlandı. Olgularımızın tamamının akut fazları negatifti, iki olgumuzda nötropeni saptandı. Dört olgumuzun da akciğer filmleri normal olarak değerlendirildi. Olgularda pnömoni gelişmedi. Hiçbirinin takviye oksijen ihtiyacı olmadı.

Tartışma: Takip ettiğimiz hastaların ortak semptomu ateşti. Ateş çocuk serilerine benzer şekilde en sık görülen şikayetti. Literatürde diğer yenidoğan COVID-19 olgu sunumları ve kısa olgu serilerinin hepsinde olumlu sonuçlar alınmış olup, tedavi başarılı sonuçlanmıştır. Bizim vakalarımızda da herhangi

morbidite ve mortalite yaşanmadı. Yenidoğanların olgunlaşmamış bağışıklık sistemi, onları COVID-19 hastalarında hastalık şiddeti ve mortalite için temel bir faktör olan sitokin fırtınasından koruyor olabilir. Yenidoğanlarda COVID-19 seyri ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Covid-19, yenidoğan, çocuk, koronavirüs

Evaluation of COVID-19 Patients Followed in the Neonatal Intensive Care Unit

ABSTRACT: Introduction: A new coronavirus with pneumonia cases was identified in Wuhan, China, in December 2019. In February 2020, the World Health Organization determined the name of the disease caused by this new type of corona virus as COVID-19, which means 2019 coronavirus disease. COVID-19 disease is generally more severe in adults and the clinical course is milder in children. Although the incidence is less than adults, children of all ages can get COVID-19 disease. Studies on COVID-19 in newborns have shown that there may be an asymptomatic course or patients with severe respiratory distress. Symptoms such as fever, hypoxemia, cough and tachypnea can be seen. In our study, we aimed to present the findings of newborn patients diagnosed with COVID-19 who were followed up in our clinic and to evaluate them in the light of the literature.

Method: Patients who were followed up in the neonatal intensive care unit with the diagnosis of COVID-19 between March 2020 and October 2020 were examined. The diagnosis of COVID-19 was made with the PCR positivity obtained with oropharyngeal and nasopharyngeal swab samples.

Results: It was observed that we had 4 patients during the study period. All of our patients had complaints of fever. There were no asymptomatic cases. other symptoms seen were cough, discharge, and feeding intolerance. The average age of admission to the hospital was 15 days(11-20 days). All of our patients were term, there were no additional congenital anomalies. All four cases were community-acquired. Our first case had an international contact, the other cases had family contact. We did not start antiviral therapy for our patients. Antibiotic treatment was initiated in one of our patients. Acute phases of all our cases were negative, neutropenia was detected in two of our cases. Chest X-rays of all four patients were evaluated as normal. No pneumonia developed in the cases. None of them needed supplemental oxygen.

Discussion: The common symptom of the patients we followed was fever. Similar to the childrens series, fever was the most common complaint. Positive results were obtained in all other neonatal COVID-19 case reports and short case series in the literature, and the treatment was successful. There was no morbidity or mortality in our cases. The immature immune system of

newborns may be protecting them from the cytokine storm, which is a key factor in disease severity and mortality in COVID-19 patients. More studies are needed on the course of COVID-19 in newborns.

Keywords: COVID-19, newborn, child, coronavirus

1. GİRİŞ

Çin'in Wuhan şehrinde 2019 Aralık ayında, pnömoni vakaları ile seyreden yeni bir koronavirüs tanımlandı. Hızla yayıldı ve Çin genelinde bir salgın ortaya çıktı ve ardından tüm dünyaya yayıldı. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü, bu yeni tip korona virüsün yapmış olduğu hastalığın adını 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 olarak belirledi(1,2). Bu hastalığa şimdiye kadar Ekim 2020 itibariyle dünya çapında 37 milyondan fazla kişi yakalandı(3). COVID-19 hastalığı genellikle erişkinlerde daha ağır seyretmekte olup çocuklarda klinik daha hafif seyretmektedir(4). Görülme sıklığı da yetişkinlerden daha az olsa da her yaştan çocuk COVID-19 hastalığına yakalanabilir(4,5).

Yenidoğanlarda COVID-19 ile ilgili yapılan çalışmalar asemptomatik bir seyrin olabileceği gibi ciddi solunum sıkıntısı olan hastaların da olabileceğini göstermiştir(6,7). Ateş, hipoksemi, öksürük ve takipne gibi semptomlar görülebilmektedir. Hatta ölümle sonlanan bir down sendromlu COVID-19 tanılı yenidoğan da bildirilmiştir(8). Çalışmamızda kliniğimizde yatarak takip edilen COVID-19 tanılı yenidoğan hastaların bulgularını sunmayı ve literatür eşliğinde tekrar değerlendirmeyi amaçladık.

2. YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada Mart 2020- Ekim 2020 tarihleri arasında Yenidoğan yoğun bakım ünitesi' nde COVID-19 tanısı ile izlenen hastalar incelendi. COVID-19 tanısı orofarengeal ve nazofarengeal sürüntü örnekleriyle alınan PCR (Bio-rad touch1000, USA) pozitifliği ile koyuldu. Sunulan olgulardan gerekli onamlar alındı.

3. BULGULAR

3.1. Olgu-1

Otuz bir yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden birinci yaşayan bebek olarak 38 haftalık normal spontan vajinal yolla 3250 gr olarak New York'ta doğmuş. On

dört günlük iken ailesi ile beraber Türkiye'ye giriş yapmış. On yedi günlük iken ateşi çıkmış, aralıklı oral parasetamol tedavisi ailesi tarafından verilmiş. Öksürük olmamış, ara ara hapşurması olmuş. Eş zamanlı anne ve babasında ateş, öksürük ve vücut kırgınlığı başlamış. Anne ve babasındaki semptomların giderek artması üzerine yirmi günlük iken ailecek hastaneye başvurmuşlar. Annesinde ve babasında tipik COVID-19 muayene ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) bulguları olması üzerine COVID-19 ön tanısı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Başvuru gününe kadar anne sütü ile beslenmişti. Başvuru esnasında bebek asemptomatikti, son 24 saatte olan bir ateş tariflenmiyordu. Solunum sayısı 40/dk, kalp tepe atımı 125 /dk idi, tansiyonu 70/40 mmHG ölçüldü. Ateşi 36.8 C idi. Oksijen saturasyonu % 98'di. Muayenesinde genel durumu iyi, yenidoğan refleksleri canlıydı, kalp sesleri ve solunum sesleri doğaldı. Nazofarenks ve orofarenksten COVID-19 için PCR testi alındı. Kan testleri yapıldı. Tam kan sayımında nötropenisi dışından bir özellik yoktu. Akut faz reaktanları negatif saptandı. Biyokimyasında bir anormallik saptanmadı (Tablo 1). Akciğer grafisi çekildi, normal olduğu görüldü (Şekil 2). Tam enteral beslenebilen hastaya formul mama başlandı. Yatışı sırasında alınan sürüntü PCR sonucu negatif geldi, anne ve babasından bakılan PCR sonucunun ise pozitif olduğu öğrenildi. Yatışının 2. gününde PCR tekrarlandı, negatif saptandı. Yatışının 4. gününde PCR testi tekrarlandı, PCR pozitif saptandı. Kandan COVID-19 IgM ve IgG hızlı antikor testi yapıldı. IgM pozitif, IgG negatif saptandı. Akut enfeksiyon lehine yorumlandı. Hastanın yenidoğan yatışı boyunca hiç ateşi olmadı, ara ara hapşurması oldu. Yatışının 5. gününde aralıklı öksürüğü başladı, solunum sıkıntısı oluşmadı, takipnesi olmadı. Muayenesinde solunum sesleri doğaldı. Öksürüğü olması üzerine akciğer grafisi ve düşük dozlu toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Akciğer grafisi ve toraks BT normal olarak raporlandı (Şekil 2). Yatışı boyunca herhangi bir tedavi başlanmadı, oksijen desteği almadı. Yatışının 7. gününde genel durumu iyi, vitalleri stabil seyreden hasta taburcu edildi.

Şekil1. Olgu-1 Akciğer Grafisi



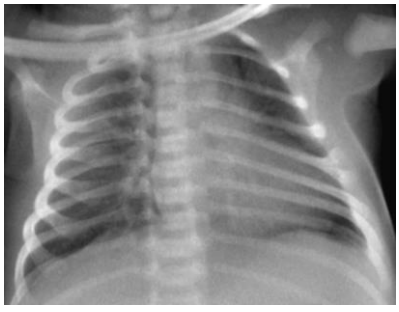
Şekil 2. Olgu-1 Toraks BT



3.2. Olgu-2

Otuz beş yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden üçüncü yaşayan bebek olarak 39 haftalık normal spontan vajinal yolla 3490 gr olarak doğmuş. Apgar 8-9 olarak değerlendirilmiş. On sekiz günlük iken evde ateşi çıkması üzerine acil servise başvurmuşlar. Hasta ateşi olması üzerine geç neonatal sepsis ön tanısı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastanın bakılan tam kan sayımında ve biyokimya testlerinde anormallik saptanmadı. Akut faz reaktanları negatifti(Tablo 2). Yatar yatmaz COVID-19 PCR testi çalışıldı, pozitif olduğu görüldü. Solunum sayısı 44/dk, kalp tepe atımı 130/dk idi, tansiyonu 60/35 mmHG ölçüldü. Hastanın yatışı sonrasında ateşi olmadı. Akciğer grafisinde özelik saptanmadı(Şekil 3). Oksijen ihtiyacı olmadı. Solunum sıkıntısı gelişmedi, öksürüğü olmadı. Üç gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen hasta genel durumu iyi, vitalleri stabil seyretmesi üzerine taburcu edildi.

Şekil 3. Olgu-2 Akciğer grafisi



3.3. Olgu-3

Otuz üç yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden ikinci yaşayan bebek olarak olarak 40 haftalık sezaryen doğum ile 3540 gr doğmuş. Apgar 8-9 olarak değerlendirilmiş. Doğum sonrası rutin takibinde problem saptanmayan hasta taburcu edilmiş. On bir günlük iken evde ateşi çıkmış, dış merkeze başvurmuşlar. Neonatal sepsis tanısı ile dış merkez yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılmış. Ampisilin ve sefotaksim tedavisi başlanmış. COVID-19 için PCR test alınmış. Yatışının 2. Gününde PCR sonucunun pozitif olduğu öğrenilmesi üzerine tarafımıza sevk edildi. Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Dış merkezde başlanan ampisilin ve sefotaksim tedavisine devam edildi. Hastanın Akciğer grafisi çekildi, özellik saptanmadı. Hastanın bakılan tam kan sayımında ve biyokimya testlerinde anormallik saptanmadı. Akut faz reaktanları negatifti(Tablo 2). Solunum sayısı 48/dk, kalp tepe atımı 135 /dk idi, tansiyonu 75/45 mmHG ölçüldü. Emme güçlüğü olan hastanın orali kısıtlandı, mayi desteği verildi. Hastanemiz yatışının ikinci gününde bir kez ateşi oldu, parasetamol uygulandı. Hastanemiz yatışının üçüncü gününde emme refleksi kuvvetlenen ve oral toleransında problem gözlenmeyen hastada tam enteral beslenmeye geçildi. Burun tıkanıklığı olan hastaya aralıklı burun aspirasyonu yapıldı. Beş gün hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen hasta genel durumu iyi, vitalleri stabil seyretmesi, dış merkezde antibiyotik tedavisi öncesi alınan kan kültüründe üreme olmaması üzerine taburcu edildi.

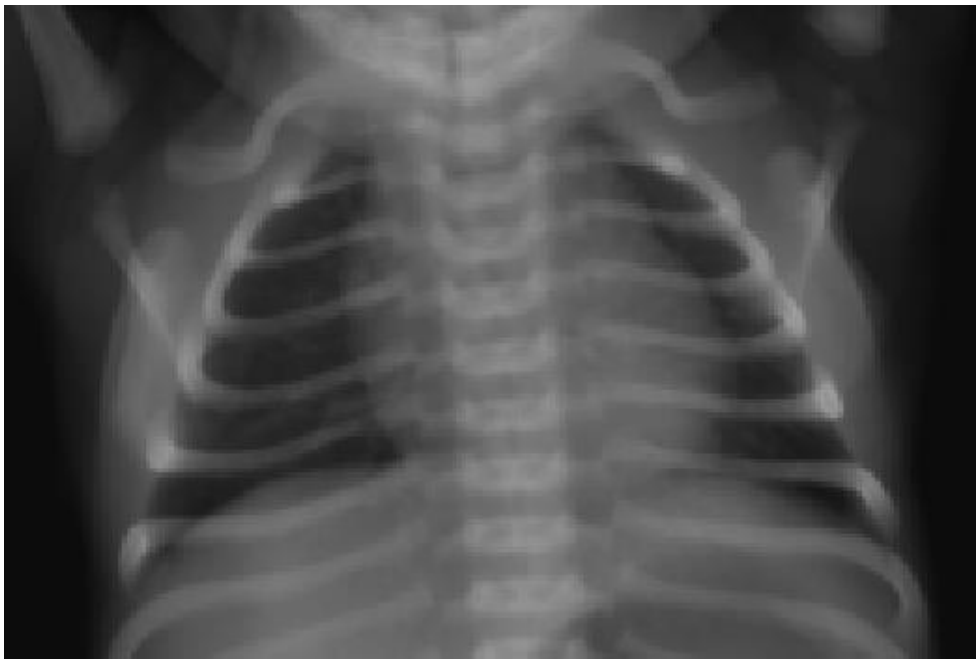
Şekil 4. Olgu-3 Akciğer Grafisi



3.4. Olgu-4

Yirmi yedi yaşındaki annenin birinci gebeliğinden birinci yaşayan bebek olarak 38 haftalık sezaryen doğum ile 3580 gr doğmuş. Apgar 9-10 olarak değerlendirilmiş. Doğum sonrası rutin takibinde problem saptanmayan hasta taburcu edilmiş. On iki günlük iken evde ateşi çıkmış, dış merkeze başvurmuşlar. Neonatal sepsis tanısı ile takibe alınıp COVID-19 için PCR test alınmış. Yatış gününde test sonucunun pozitif olduğu öğrenilmesi üzerine hasta tarafımıza sevk edildi. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastanın bakılan tam kan sayımında ve biyokimya testlerinde anormallik saptanmadı. Akut faz reaktanları negatifti(Tablo 2). Solunum sayısı 40/dk, kalp tepe atımı 125/dk idi, tansiyonu 65/32 mmHG ölçüldü. Hastanın yatışı sonrasında otuz altı saat boyunca aralıklı ateşi oldu, intravenöz parasetamol uygulandı. Akciğer grafisinde özelik saptanmadı. Oksijen ihtiyacı olmadı. Ateş dışında takipte gelişen ek semptomu olmadı. Ateşi düştükten sonra iki daha takip edilen hasta yatışının üçüncü gününde genel durumu iyi, vitalleri stabil seyretmesi üzerine taburcu edildi.

Şekil 5. Olgu-4 Akciğer Grafisi



Tablo 1. Klinik özellikler

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Cinsiyet	Kız	Kız	Erkek	Erkek
Doğum haftası	38	39	40	38
Doğum kilosu	3250	3490	3540	3580
Apgar	8-9	8-9	8-9	9-10
Doğum Şekli	Vajinal	Vajinal	Sezaryen	Sezaryen
Başvuru Günü	20	17	11	12
İlk Başvuru Şikayeti	Ateş	Ateş	Ateş	Ateş
Takipte gelişen şikayetler	Burun tıkanıklığı, hapşurma ve öksürük	--	Burun tıkanıklığı ve beslenme intoleransı	--

4.SONUÇLAR

Bu olgu serisinde Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde COVID-19 tanısı ile takip edilmiş 4 yenidoğan olgunun klinik özelliklerinden, laboratuar ve görüntüleme bulgularından, tedavisinden ve takibinden bahsettik (Tablo-1).

Dört olgumuzun da hastaneye başvuru şikayeti ateşti. Asemptomatik vaka yoktu. Diğer görülen semptomlar öksürük, akıntısı ve beslenme intoleransıydı. Başvuru günleri 11. ile 20. Günler arasındaydı (ortalama 15. Gün). Hastalarımızın hepsi miadında doğmuştu, ek konjenital anomalileri bulunmamaktaydı. Dört olgu da toplum kaynaklıydı. Birinci olgumuzun yurtdışı teması vardı, diğer olgularda aile içi temas vardı. Birinci olgumuzun başvuru gününde ve yatışının ikinci gününde alınan PCR'ı negatifti, yatışının dördüncü gün alınan PCR testi pozitif saptandı. Eş zamanlı bakılan serum IgM pozitif saptandı. Diğer olgularımızın ilk alınan PCR testleri pozitifti. Hastalarımıza antiviral tedavi başlamadık. Üçüncü olgumuza ampisilin sefotaksim tedavisi başlandı. Diğer olgular tedavisiz takip edildi. Olgularımızın tamamının akut fazları negatifti, c-reaktif protein(CRP) ve prokalsitonin değerlerinde artış saptanmadı. Birinci ve üçüncü olgumuz nötropenikti, nötrofil değerleri sırasıyla 890/mm3 ve 980/mm3 saptandı. Diğer olguların nötrofil değerleri normal sınırlardaydı. Dört olgumuzun da lenfosit seviyeleri normal aralıkta geldi. Hastalarımızın

karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma görülmedi (Tablo2). Dört olgumuzun da akciğer filmleri normal olarak değerlendirildi. Hiçbirinin takviye oksijen ihtiyacı olmadı. Birinci olgumuzun yoğun bakım takibi sırasında öksürükleri olması üzerine toraks BT çekildi, normal olarak değerlendirildi. Dört olgu da şifa ile taburcu oldu, mortalite görülmedi.

Tablo 2. Laboratuar ve Görüntüleme Bulguları

	Olgu 1	**Olgu 2**	**Olgu 3**	**Olgu 4**
Akciğer Grafisi	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
Toraks BT	NORMAL	-	-	-
Beyaz küre sayısı (/µL)	8660	7030	5010	10230
Nötrofil Sayısı (/µL)	980	2320	890	2100
Lenfosit sayısı (/µL)	6940	3170	2990	6880
C reaktif protein (CRP) (mg/L)	0.5	1.5	1	0.3
Prokalsitonin (ng/ml)	0.1	0.09	0.20	0.2
***Alanin aminotransferaz* (ALT) (U/L)**	40	38	22	23
Aspartat Aminotransferaz (AST) (U/L)	66	47	40	34
Üre (mg/dL)	13	9	10	13
Kreatnin (mg/dL)	0.29	0.32	0.20	0.30
***Protrombin zamanı* (PT) (saniye)**	11.1	-	9.6	13.9
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) (saniye)	30.2	-	25.8	36.1
d Dimer (mg/L)	9.6	-	3.12	3.1
Laktat dehidrogenaz (LDH) (U/L)	471	501	452	419

Tablo 3. Yenidoğan Yoğun Bakım Takibi

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Antiviral tedavi	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Antibiyotik tedavisi	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Oksijen tedavisi	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Ventilasyon ihtiyacı	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Yoğun bakım izlem gün sayısı	7	3	7	7

5. TARTIŞMA

Takip ettiğimiz hastaların ortak semptomu ateşti. Ateş çocuk serilerine benzer şekilde en sık görülen şikayetti(5,9).

Liguoro ve arkadaşlarının yapmış olduğu çocuk ve yenidoğan COVID-19 tanılı hastaları kapsayan sistematik derlemede en sık gözlenen bulgu dispne (%40) olarak gözlenmiş. Ateş (%32) ve beslenme intoleransı (%24) diğer sık görülen semptomlar olarak bildirilmiş(10). Kanburoglu ve arkadaşlarının yapmış olduğu 37 hastalık en geniş yenidoğan COVID-19 serisinde takip ettikleri vakaların %35 inin ciddi semptomlar içerdiğini ve 1 vakanın da kaybedildiğini bildirmişti. Bu çalışmada % 49 vakada ateş gözlenmişti, en sık görülen semptom olarak bildirilmişti(8).

Bildirilen diğer yenidoğan COVID-19 olgu sunumları ve kısa olgu serilerinin hepsinde olumlu sonuçlar alınmış olup, tedavi başarılı sonuçlanmıştır. Bu vakalarda mortalite bildirilmemiş olup, şifa ile taburculuk sağlanmıştır (11-17). Bizim vakalarımızda da herhangi morbidite ve mortalite yaşanmadı.

Hastalarımızda bakılan CRP değerinin dört hastada da 5 mg/lt'nin altında olduğu gözlendi. Kanburoglu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yüksek CRP seviyeleri kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş(8). CRP değerleri ile ilgili ayrıntılı analizler yapılabilmesi için daha büyük olgu serilerine ihtiyaç vardır.

Olgularımızın akciğer filmlerinde konsolidasyon ve infiltrasyon gözlenmedi. Bir olgumuzda toraks BT çekildi, normal tomografi bulguları olarak yorumlandı. Erişkin hastalarda olduğu gibi tomografisinde buzlu cam opasiteleri ile karakterize

gibi tipik BT bulguları olan yenidoğan vakaları da bildirilmiştir, bizim olgularımızda görüntüleme bulgusu yoktu (8,21).

Yenidoğanlarda bağışıklık sisteminin bileşenlerinin çoğu olgunlaşmamıştır, bu da erken bebeklik döneminde geçici immün yetmezliğe neden olur(18). Viral enfeksiyonlara karşı konakçı bağışıklık tepkisi temel olarak solunum yolu hücrelerinin, doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık mekanizmalarının tepkilerine dayanır(19). Yenidoğanlar bu faktörlerin çoğu için yeterince olgun değildir. Bunlar yenidoğanları enfeksiyona duyarlı hale getirebilir; öte yandan, onları bağışıklık tepkilerinin neden olduğu ciddi akciğer hasarına karşı daha az savunmasız hale getirebilir. Yenidoğanların olgunlaşmamış bağışıklık sistemi, onları COVID-19 hastalarında hastalık şiddeti ve mortalite için temel bir faktör olan sitokin fırtınasından koruyabilir(20). Bizim olgularımızın da takipleri iyi seyretti, komplikasyon gözlenmedi. Erişkinlere nispeten yenidoğan ve çocuk hasta grubunda COVID-19'un daha iyi seyretmesinin kesin olarak hangi mekanizmalar ile olduğu net açıklanabilmiş değildir. Yenidoğanda Covid-19 seyri ve COVID-19'a karşı immün yanıtlarla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020 (Accessed on February 12, 2020)
2. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate 2020 Oct 12
3. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report. 2020. Available at: https://www.who.int/emergencies/diseases/ novel-coronavirus-2019/situation-reports. Accessed October 16, 2020.
4. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med 2020.
5. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. Pediatrics 2020.

6. Li AM, Ng PC. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in neonates and children. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005; 90(6): F461- F465.
7. Lingkong Z, Xuwei T, Wenhao Y, Wang J, Liu X, Liu Z. First case of neonate infected with novel coronavirus pneumonia in China. Chin J Pediatr. 2020; 58:E009.
8. Kanburoglu MK, Tayman C, Oncel MY, Mungan Akın I, Can E, Demir N, et al. A Multicentered study on epidemiyologic and clinical characteristics of 37 neonates with community-acquired COVID-19. Pediatr Infect Dis J. 2020 Oct;39(10):e297-e302
9. Bai K, Liu W, Liu C, et al. Clinical analysis of 25 COVID-19 infections in children. Pediatr Infect Dis J. 2020;39:e100–e103.
10. Liguoro, I.; Pilotto, C.; Bonanni, M.; Ferrari, M.E.; Pusiol, A.; Nocerino, A.; Vidal, E.; Cogo, P. SARS-COV-2 infection in children and newborns: A systematic review. Eur. J. Pediatr. 2020.
11. Buonsenso D, Costa S, Sanguinetti M, et al. Neonatal late onset infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Am J Perinatol. 2020;37:869–872.
12. Coronado Munoz A, Nawaratne U, McMann D, et al. Late-onset neonatal sepsis in a patient with covid-19. N Engl J Med. 2020;382:e49.
13. Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-dayold neonate with clinical signs of sepsis, a case report. Infect Dis (Lond). 2020;52:427–429.
14. Kanburoglu MK, Altuntas O, Cicek AC. The challenges of contact tracing in a case of early neonatal sepsis with COVID-19. Indian J Pediatr. 2020;87:647.
15. White A, Mukherjee P, Stremming J, et al. Neonates hospitalized with community-acquired SARS-CoV-2 in a colorado neonatal intensive care unit. Neonatology. 2020:1–5. doi: 10.1159/000508962. Online ahead of print.
16. Zeng LK, Tao XW, Yuan WH, et al. [First case of neonate infected with novel coronavirus pneumonia in China]. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2020;58:E009.
17. Zhang ZJ, Yu XJ, Fu T, et al. Novel coronavirus infection in newborn babies aged<28 days in China. Eur Respir J. 2020 Jun 18;55(6):2000697. doi: 10.1183/13993003.00697-2020. Print 2020 Jun

18. Maheshwari A, La Gamma EF. Fundamentals of feto-neonatal immunology and its clinical relevance. In: Buonocera G, Bracci R, Weindling M, eds. Neonatology. New York: Springer; 2012:830–847.
19. Newton AH, Cardani A, Braciale TJ. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. Semin Immunopathol. 2016;38:471–482.
20. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020;46:846–848.
21. Xia W, Shao J, Guo Y, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. Pediatr Pulmonol. 2020;55:1169–1174.

PARKİNSONİZM İLE PREZENTE BİR NÖROAKATOSİTOZ OLGUSU

Esma KOBAK TUR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ÖZET: Nöroakantositoz, genç yetişkinlikte kore ve/veya parkinsonizm, oro-lingual-fasiyal distoniler, tikler, sosyal disinhibisyon, kişilik değişiklikleri, nöbetler, arefleksi ve distal kas zaafının eşlik edebildiği multisistemik, yavaş ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Ortalama başlangıç yaşı 35 olmakla birlikte, literatürde 1 ile 7. dekadlarda başlangıç gösterebilen olgular bildirilmiştir. Burada parkinsonizm ile prezente olan geç başlangıçlı bir nöroakantositoz olgusu tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: nöroakantositoz, parkinsonizm, distoni

A Case of Neuroacanthocytosis Presented With Parkinsonism

ABSTRACT: Neuroacanthocytosis is a slowly progressive multisystem neurodegenerative disease in young adulthood accompanied by chorea and/or parkinsonism, oro-lingual-facial dystonia, tics, social disinhibition, personality changes, seizures, areflexia, and distal weakness.

The disease onset average age is 35 years, but cases have been reported of disease onset 1 to 7 decades in the literature. Here, a case of late-onset neuroacanthocytosis presented with parkinsonism will be discussed.

Keywords: Neuroacanthocytosis, parkinsonism, dystonia

Giriş:

Nöroakantositoz sendromlar hareket bozuklukları, nöropsikiatrik bulgular, epileptik nöbetler ya da nöromüsküler belirtilerle prezente olabilen bir grup nörodejenetarif hastalığı temsil etmektedir **(1).** İlk başlangıç bulgusu değişebilmekle birlikte özellikle genç yetişkinlikte kore ve/veya parkinsonizm, oro-lingual-fasiyal distoniler, tikler, sosyal disinhibisyon, kişilik değişiklikleri, nöbetler, arefleksi ve distal kas zaafı gibi belirtilerle başlayabilmektedir. Periferik kan yaymasında akantositlerin

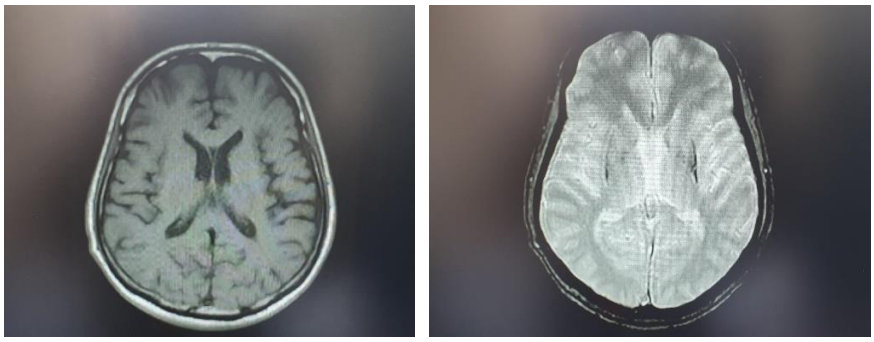
görülmesi ile tanıdan şüphelenilir. Akantositler, dikensi çıkıntıları olan eritrositlerdir, Yunanca kökenli ‘’akanta’’ kelimesinden köken almakta, akanta diken anlamına gelmektedir. Akantositler ciddi karaciğer yetmezliği gibi sistemik hastalıkların seyrinde de görülebilmetedir **(1).**

Nöroakantositoz sendromlar genel olarak abetalipoproteinemi, korea-akantositoz ve McLeod sendromu olarak kategorize edilir. Akantositler, ayrıca pantotenat kinazla ilişkili nörodejenerasyonda (PKAN) ve Huntington hastalığı benzeri 2' de (HDL2) daha değişken oranlarda görülebilmektedir **(1).** Ortalama başlangıç yaşı 35 olmakla birlikte, çeşitli serilerde 1 ile 7. dekadlarda başlangıç gösterebilen olgular bildirilmiştir **(1).** Burada parkinsonizm ile prezente olan geç başlangıçlı bir nöroakantositoz olgusu tartışılacaktır.

Olgu:

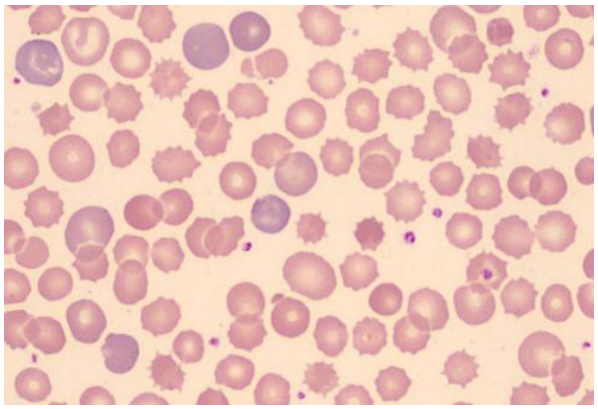
Altmışdokuz yaşında erkek hasta son dört aydır ortaya çıkan yutma ve konuşma güçlüğü, ağız kurulu ve kilo kaybı yakınması ile başvurdu. Son dört ayda on beş kilo kaybettiği öğrenildi. Dört yıldır dış merkezde parkinsonizm nedeni ile takip ediliyordu. Son bir yıldır Levodopa+carbidopa+entakapon 150/37,5/200 mg 5x1, rasajilin 1 mg 1x1 ve ketiapin 100 mg 1x1 tedavisini kullandığı öğrenildi. Parkinsonizm bulgularının dört yıl önce sağ tarafta yavaşlıkla başladığı ve her iki elde ara sıra ortaya çıkan postural tremorun eşlik ettiği ve istirahatte hiç tremorun gözlenmediği öğrenildi. Özellikle son dönemde ortaya çıkan yutma ve konuşma güçlüğü yakınması nedeni ile 4 ay önce tedavisine piridostigmin tb 3x1 eklendiği ancak tedaviden belirgin fayda görmediği öğrenildi. Nörolojik muayenesinde; bilinç açık, koopere, oryante, göz hareketleri, her yöne serbest, ışık refleksleri direk ve indirekt alınıyordu. Kas gücü değerlendirmesi tam, serebellar testleri becerilydi. Derin tendon refleksleri bilateral hipoaktifti. Ekstrapiramidal sistem değerlendirmesinde; sağ tarafta belirgin hemifasyal spazma eşlik eden, oro-lingual-fasyal distoni, motor imperisitans, lingual diskinezisi ve ileri dizartrik konuşması mevcuttu. Bilateral üst ekstremitelerde 1+ postural tremoru, sağ 3+ sol 2+ bradikinezi ve rigiditesi mevcuttu. Sağda belirgin asosiye hareketleri azalmış, sağ ayak sürüyerek yürüyordu, Çekme testi 2 pozitifti. Psikiatrik değerlendirmesinde; duygulanım üzgün ve endişeli, duygudurumu depresif ve içe kapanıktı. Yargılaması ve muhakemesi bozulmuştu. Oryantasyonu tamdı ve içgörüsü yoktu. Düşünce içeriğinde; eski eşiyle ilgili yoğun jaluzik tipte hezeyanları mevcuttu. Daha önce birkaç kez psikiatri servisinde yatırılarak izlendiği ve 15 yıldır yalnız yaşadığı öğrenildi. Laboratuvar incelmelerinden; lipid paneli, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı, asetilkolin reseptor antikoru, kreatin kinaz düzeyi, vaskulit paneli, tümör markerları, kan seruloplazmin, serum bakır ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyi, ağır metal düzeyleri, vitamin B12, D,

E düzeyleri normal sınırlardaydı. Kranial MR'da serebral ve serebellar yaygın atrofi ve gradient serilerde striatopallidal alanda bilateral hipointens görünüm mevcuttu **(Resim 1).**



Resim 1. Serebral ve serebellar atrofi ve gradient serilerde striatal alanda bilateral hipointens görünüm

Periferik yaymasında her sahada %5 oranında akantositleri görüldü **(Resim 2).**



Resim 2. Periferik yaymada akantosit görünümü

Elektromiyografi (EMG) incelmesinde; sinir ileti çalışmasında alt ekstremitelerde baskın duysal aksonal polinoropati ile uyumlu bulundu. İğne EMG incelmesinde ve repetetif sinir uyarım testlerinde özellik saptanmadı. Mevcut bulguları ile hastada parkinsonizm ile prezente olan bir nöroakantositoz sendrom düşünüldü. Genetik incelmesi henüz sonuçlanmadı.

Klinik takibinde; hastanın Levodopa dozlarının azaltıldı, kontrollü bir şekilde 3x1 e kadar düşüldü. Aktif psikotik bulguları ve depresyonu nedeni ile psikiatri görüşü alındı ve ketiapin dozu 300 mg'a kadar çıkıldı ve sertralin 50 mg eklendi. Malignite ayırıcı tanısı için kulak burun boğaz hekimlerince de değerlendirildi. Hastanın nazofaringeal ve orofaringeal değerlendirmesinde özellik saptanmadı, bölgeye yönelik yapılan görüntülemelerinde özellik bulunmadı. Oromandibular distonisi ve hemifasyal spazmı için botulinum toksin uygunlaması yapıldı. Hastanın yemek yemesi ve konuşması belirgin düzeldi.

Tartışma:

Nöroakantositoz, merkezi sinir sisteminin dejenerasyonu, nöromuskuler belirtiler ve periferik kan yaymasında akantosit görülmesiyle tanıda şüphelenilen nadir bir grup hastalığı ifade eder.

Prevelansı milyonda 1-5 olarak bildirilmiş ve periferik kan yaymasında dikensi çıkıntıları olan eritrositlerin görülmesi tipiktir. Periferik yaymada akantosit görülemeyebilir tanıyı ekarte ettirmez, ancak salin ile 1:1 oranında dilüe edilmiş yaymada akantosit görülmesi tanı koydurucudur. Sıklıkla genç yetişkinlikte başlangıç göstermesine rağmen literatürde bizim olgumuz gibi 7. Dekadda başlangıç göstere olgular bildirilmiştir **(1).** Hareket bozuklukları sık eşlik etmekte başlangıç bulgusu tipik olarak kore olabilmektedir. Ancak literatürde bizim olgumuda olduğu gibi bradikinezi ve rigiditenin eşlik ettiği parkinsonizm ile başlayan olgular bildirilmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kaudat başının atrofisini ve lateral ventriküllerin ön boynuzlarında dilatasyonu gösterebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi yalnızca hafif serebral atrofi gösterebilir **(4).** Ayrıca literatürde bizim olgumuzda olduğu gibi striatopallidal alanda demir birikimi ile seyreden olgularda bildirilmiştir. Ayırıcı tanılardan; McLeod sendromundan: klinik olarak ayırt edilemez ancak X2 bağlı geçiş paterni XK geninde(Xp21) mutasyon saptanması (Kell gelikoproteininde azalma) ile ayrılır. Huntington hastalığı benzeri hastalık-2'den kaudat çekirdeğin atrofisi benzerdir ancak birlikte otozomal paterni ve antisipasyon olmaması ve distal myopati ile ayrılır. Wilson hastalığından normal bakır ve seruloplazmin değeri ile ayrılır. Abetalipoproteinemiden normal lipid profili ile ayrılır. Pantotenat kinaz bağlı nörodejenerasyon (PKAN) ' dan ise tipik 'kaplan gözü' MRG bulgusu görülmemesi ile ayrılır. Tedavisi semptomatiktir. Hareket bozukluklarından distoni tedavisi için botulinum toksin uygulaması yada derin beyin stimülasyonu seçenekler arasındadır. Hastalığın tanınması gereksiz ilaç yükünü azaltabilir ve belirtilerin yönetimi hastaların yaşam kalitesini artırabilir.

Kaynaklar:

1. Jung HH, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis syndromes. Orphanet J Rare Dis 2011;6:68.

2. S. Bostantjopoulou et al. Neuroacanthocytosis Presenting as Parkinsonism. Mov Disord. 2000 Nov;15(6):1271-3

3. R.F. Peppard et al. Parkinsonism with Neuroacanthocytosis. Can. J. Neurol. Sci. 1990; 17:298-301

4. Walterfang M, Evans A, Looi JC, Jung HH, Danek A, Walker RH, et al. The neuropsychiatry of neuroacanthocytosis syndromes. Neurosci Biobehav Rev 2011;35:1275-83

5. Jae-Hyeok Lee. Demonstration of striatopallidal iron deposition in chorea-acanthocytosis by susceptibility-weighted imaging. J Neurol (2011) 258:321–322

MEZENTERİK PANNİKÜLİTİN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ BULGULARI ve MALİGNİTE İLE BİRLİKTELİĞİ

Dr. Öğr. Üyesi Esra ÖZGÜL
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ÖZET:

Amaç: Mezenterik pannikülitin bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularının sunulması ve malignite ile birlikteliğinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2019-Kasım 2020 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle anabilim dalımızda çekilmiş abdomen BT görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Herhangi bir nedenle (peritonitis karsinomatoza, asit, geçirilmiş cerrahi, kitle, vs) mezenter kökü ve yağ dokusu değerlendirilemeyen hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Mezenterik pannikülit tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden malignite varlığı ve tipi not edildi. BT'de mezenter kökünde 1)çevre dokuları minimal iten iyi sınırlanmış yağ dokusu alanı, 2)bu alanda diğer yağ dokusu alanlarına göre artmış dansite, 3)içerisinde lenf nodları, 4)damarlar ve lenf nodları etrafında hipodens halo, 5)bu alan etrafında hiperdens halo olup olmadığına bakıldı ve en az 3 kriteri taşıyanlar mezenterik pannikülit kabul edildi.

Bulgular: Toplam 6250 hasta BT'si değerlendirildi. Yaşları 33-85(ort 57) arasında değişen 125(%2) hastada (60E, 65K) mezenterik pannikülit tespit edildi. Kadınlarda ve 50 yaş üstünde daha sık görülmekle birlikte yaş ve cinsiyet ile mezenterik pannikülit arasında anlamlı ilişki saptanmadı(p=0,09, p=0.08). Hastaların 68'inde(%54,4) eşlik eden malignite vardı. Malignite varlığı ile mezenterik pannikülit arasında anlamlı ilişki bulundu(p=0,035). Maligniteler gastrointestinal sistem(GIS), üriner, jinekolojik, meme, akciğer, hematolojik ve dermatolojik diye alt gruplara ayrıldı. 19(%27,9)'u GIS, 11(%16,1)'i üriner, 11(%16,1)'i akciğer, 8(%11,7)' i meme, 7(%10,2)'si jinekolojik, 7 (%10,2)'si dermatolojik, 5(%7,3)'i hematolojik maligniteydi. Malignite çeşitleri ile mezenterik pannikülit arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,09).

Tartışma: Mezenterik pannikülit yağ dokusunun kronik inflamatuar değişikliğidir. Değişik derecelerde nekroz, inflamasyon ve fibrozis görülür. Nedeni tam bilinmemektedir, otoimmün cevap veya yağ doku iskemisi etyolojide düşünülmektedir. Romatolojik hastalıklar, vaskülit, maligniteler, pankrea-

tit, granülamatöz hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur. Literatürde yapılan çalışmalarda hastaların ortalama %17-69'unda eşlik eden malignite tespit edilmiştir. Mezenterik pannikülitle birlikte en sık görülen malignite lenfoma olarak literatürde tespit edilirken bizim çalışmamızda GIS maligniteleri bulunmuştur. Sonuç olarak, mezenterik pannikülit tespit edilen hastalarda eşlik eden malignite yoksa malignite açısından araştırma yapmak ve hastayı takibe almak gerekli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Bilgisayarlı Tomografi, mezenterik pannikülit, malignite, sklerozan mezenterit

Computed Tomography Findings of Mesenteric Panniculitis and Coexistence with Malignancy

ABSTRACT:

Aim: To present the computed tomography (CT) findings of mesenteric panniculitis and to investigate the association with malignancy.

Material and Method: Abdominal CT images taken at our department for various reasons between November 2019-2020 were retrospectively evaluated. Mesenteric panniculitis patients were included. Age, gender, presence and type of accompanying malignancy were noted. Following criterias were investigated for mesentery root on CT:1) well-circumscribed adipose tissue area that minimally pushes surrounding tissues, 2) increased density in this area compared to other adipose tissue areas, 3) lymph nodes within, 4) hypodense halo around vessels and lymph nodes, 5) hyperdense halo. Those who met at least 3 criteria were accepted as mesenteric panniculitis.

Results: CT of 6250 patients were evaluated. Mesenteric panniculitis was detected in 125 (2%) patients (60M, 65F) aged 33 to 85 (mean 57) years. Although it is more common in women and over the age of 50, there was no significant relationship between age, gender and mesenteric panniculitis (p=0.09, p=0.08). 68(54.4%) of the patients had concomitant malignancy. A significant relationship was found between the presence of malignancy and mesenteric panniculitis(p=0.035). Of the malignancies, 19(27.9%) were gastrointestinal system(GIS), 11(16.1%) urinary, 11(16.1%) lung, 8(11.7%) breast, 7(10.2%) gynecological, 7(10.2%) dermatological, 5(7.3%) hematological malignancies. There was no significant relationship between malignancy types and mesenteric panniculitis(p=0.09).

Discussion: Mesenteric panniculitis is a chronic inflammatory change of adipose tissue in the intestinal mesentery. Various degrees of necrosis, inflammation and fibrosis are seen. The cause is not known exactly. In the recent studies, malignancies accompanying mesenteric panniculitis were detected in average 17-69% of patients. While the most common malignancy was identified as lymphoma, GIS malignancies were found more frequently in our study.

In conclusion, in patients with mesenteric panniculitis, if there is no accompanying malignancy, it may be necessary to investigate and follow-up the patient for malignancy.

Key Words: Computed Tomography, mesenteric panniculitis, malignancy, sclerosing mesenteritis

1.GİRİŞ:

Mezenterik pannikülit (MP), bağırsak mezenter yağ dokusunu tutan kronik, nonspesifik inflamasyon ile karakterize nadir bir hastalıktır. Hastalığın nedeni belirsizdir. Otoimmün yanıt ve mezenter iskemisi patogenetik mekanizmalar olarak düşünülmüştür[1-4]. Ayrıca vaskülit, granülomatöz hastalık, romatizmal hastalık, maligniteler ve pankreatit gibi çeşitli durumlarla ilişkilendirilmiştir[1,5,6]. Çoğunlukla asemptomatiktir. Semptomatik olduğunda abdominal ağrı ve kilo kaybı ile ortaya çıkabilir. Semptomlar ilerleyici veya aralıklı olabilir[1]. MP, mezenterik lipodistrofi, liposklerotik mezenterit, sisli(misty) mezenter, sklerozan mezenterit ve retraktil mezenterit gibi alternatif terimlerle de adlandırılır[3,4]. Bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında mezenter kökünde, birkaç lenf nodu içeren ve mezenterik damarları saran, kitle benzeri etki gösteren dansite artışı olarak görülür[3,7,8].

MP abdominal BT taramalarının %0,16-2,5' inde görülür. Ancak MP'li hastaların %17-69' unda eşlik eden kanser bildirilmiş olup, önemi genellikle malignite ile birlikte görülmesidir[1-3,7-9]. Nadir görülen bir radyolojik bulguyla bu kadar yüksek oranda eşzamanlı ortaya çıkan malignite oranları ve MP'in belki de gizli malignitenin erken bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir[2,10].

Bu çalışmanın amacı; MP'in BT bulgularının sunulması, malignite ile birlikteliğinin araştırılması, bulunma olasılığı daha yüksek olan maligniteleri türünün belirlenmesidir.

2. MATERYAL ve METOD:

2.1. Hasta Seçimi:

Kasım 2019-Kasım 2020 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle anabilim dalımızda çekilmiş abdomen BT görüntüleri retrospektif olarak incelendi. İntravenöz (IV) kontrast madde uygulanmış 6250 BT görüntüsü çalışmaya dahil edildi. Herhangi bir nedenle (peritonitis karsinomatoza, asit, geçirilmiş cerrahi, kitle, vs) mezenter kökü ve yağ dokusu değerlendirilemeyen hastalar değerlendirme dışı bırakıldı.

MP tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden malignite varlığı ve tipi not edildi.

Çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Etik Kurul Başkanlığından etik kurul onayı alınmıştır.

2.2 BT Protokolü:

BT incelemesi Toshiba Aquilion (80x2) cihazı ile, kesit kalınlığı 2 mm olacak şekilde yapıldı. Görüntüleme parametreleri; tüp voltajı 120 kV, tüp akımı 300 mAs, FOV:43x43, W:400, L:40 şeklindedir. Hastalara iyot konsantrasyonu 300 mg/cc olan 1-2 ml/kg iyotlu noniyonik kontrast madde verildi. Görüntüleme alanı akciğer bazallerinden başlayıp pelvisi kapsamaktaydı. Aksiyel kesitlerden koronal ve sagittal multiplanar rekonstrüksiyon (MPR) görüntüler oluşturuldu. Görüntüler medikal monitörde abdomen radyolojisinde 12 yıl deneyimli aynı radyolog tarafından değerlendirildi.

BT'de mezenter kökünde 1) çevre dokuları minimal iten iyi sınırlanmış yağ dokusu alanı, 2) bu alanda diğer yağ dokusu alanlarına göre artmış dansite, 3) bu alan içerisinde lenf nodları varlığı, 4) damarlar ve lenf nodları etrafında hipodens halo varlığı, 5) bu alan etrafında hiperdens halo olup olmadığına bakıldı. En az 3 kriteri taşıyan hastalar MP kabul edildi.

3. BULGULAR:

İncelenen, IV kontrast uygulanmış 6250 abdomen BT içerisinde 125(%2) hastada MP tespit edildi. Yaşları 33-85 (ort 57, 60E, 65K) arasında değişmekteydi. Kadınlarda ve 50 yaş üstünde daha sık görülmekle birlikte yaş ve cinsiyet ile MP arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,09, p=0.08). Hastaların 68'inde (%54,4) eşlik eden malignite vardı. Malignite varlığı ile MP arasında anlamlı ilişki bulundu (p=0,035). Maligniteler gastrointestinal sistem (GIS), üriner, jinekolojik, meme, akciğer, hematolojik ve dermatolojik diye alt gruplara ayrıldı. 19(%27,9)'u gastrointestinal sistem (GIS) (Figür 1), 11(%16,1)'i üriner, 11(%16,1)'i akciğer (Figür 2), 8(%11,7)'i meme (Figür 3), 7(%10,2)'si jinekolojik, 7 (%10,2)'si dermatolojik, 5(%7,3)'i hematolojik maligniteydi. Malignite çeşitleri ile MP arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,09).

4. SONUÇ:

MP tesadüfen tespit edildiğinde ve etyolojisi bilinmediğinde idiyopatik olarak adlandırılır. Hastalığın etiyolojisi ve mekanizması halen tam bilinmemektedir[3,4]. Patolojik örneklerdeki tübüloretiküler yapıların varlığı MP'in otoimmün bir etiyolojiye sekonder oluştuğunu düşündürür[4]. MP tanı anında genellikle karın ağrısı, ateş, kilo kaybı, ishal ve kusma gibi spesifik olmayan semptomlara neden olur. Bu semptomların, MP'de yağ dokudaki kitlesel değişikliklerin barsaklar, lenfatikler ve damarlar üzerinde neden olduğu kompresyon etkisine bağlı oluştukları düşünülmektedir[4,11]. Laboratuar bulguları ve serolojik testler de nonspesifik olup bazen lökosit veya C-reaktif protein (CRP) yüksekliği görülebilir. Fizik muayene bulguları da nonspesifik olup karında şişkinlik, hassasiyet veya kitle palpe edilebilir[4].

Ultrasonografi (US) bulguları da nonspesifiktir ve duyarlılığı düşüktür. Mezenter kökünde damarları itmeyen iyi sınırlı kitle ve barsaklarda itilme görülebilir. Bu bulgular mezenterik lipomatöz tümörlerin bulgularıyla benzerdir ve net tanı için BT çekilmesi gerekir[12-16]. Mezenter kökünde dansitesi artmış mezenterik yağ dokusu (genellikle -40 ile -60 hounsfield ünitesi arasında) genellikle en sık görülen BT bulgusudur. Yağ halkası bulgusu veya yağlı halo bulgusu, tümöral psödokapsül oluşumu ve yumuşak doku nodülleri daha az sık görülen BT bulgularıdır[4,17]. Tümöral psödokapsül oluşumunda genellikle normal yağ dokusunu santraldeki inflame yağ dokusundan ayıran, 3 mmden daha ince dens kapsül formu vardır[17]. Manyetik rezonans görüntülemede (MRG) ise mezenter kökünde T2 ağırlıklı sekanlarda sınırları belirsiz intensite artışları ve ödem; mezenter yaprakları arasında lenf nodları görülür[18,19].

MP' in kanser ile birlikte görülmesi ile ilgili literatürde yapılmış çok çalışma mevcuttur. BT ile MP tespit edilen çalışmalarda hastaların; Cross ve ark.[2] %30'unda; Daskalogianaki ve ark.[1] %69.3'ünde, Wilkes ve ark.[10] %38'inde, Scheer ve ark.[20] %74.8'inde, Gögebakan ve ark.[9] %50.6'sında eş zamanlı kanser olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada da hastaların 68'inde (%54,4) eşlik eden malignite vardı ve sonuç literatürle uyumlu bulundu. Mezenterik pannikülitle birlikte en sık görülen malignite lenfoma olarak literatürde bildirilirken bizim çalışmamızda GIS maligniteleri (%27.9) bulunmuştur.

Sonuç olarak, MP tespit edilen hastalarda eşlik eden malignite yoksa malignite açısından araştırma yapmak ve hastayı takibe almak gerekli olabilir.

KAYNAKÇA:

1) Daskalogiannaki M, Voloudaki A, Prassopoulos P and et al. CT evaluation of mesenteric panniculitis: prevalence and associated diseases. AJR Am J Roentgenol. 2000;174(2):427-31. doi: 10.2214/ajr.174.2.1740427.

2) Cross AJ, McCormick JJ, Griffin N, Dixon L, Dobbs B and Frizelle FA. Malignancy and mesenteric panniculitis. Colorectal Disease 2015;18:372-7.

3) Halligan S, Plumb A, Taylor S. Mesenteric panniculitis: systematic review of cross-sectional imaging findings and risk of subsequent malignancy. Eur Radiol. 2016 Dec;26(12):4531-4537. doi: 10.1007/s00330-016-4298-2.

4) Sharma P, Yadav S, Needham CM, Feuerstadt P. Sclerosing mesenteritis: a systematic review of 192 cases. Clin J Gastroenterol. 2017 Apr;10(2):103-111. doi: 10.1007/s12328-017-0716-5.

5) Ogden WW, Bradburn DM, Rives JD. Mesenteric panniculitis: review of 27 cases. Ann Surg 1965;161:864-73.

6) Kipfer RE, Moertel CG, Dahlin DC. Mesenteric lipodystrophy. Ann Intern Med 1974;80:583-8.

7) Canyigit M, Koksal A, Akgoz A, Kara T, Sarisahin M, Akhan O. Multidetector-row computed tomography findings of sclerosing mesenteritis with associated diseases and its prevalence. Jpn J Radiol. 2011;29(7):495-502. doi: 10.1007/s11604-011-0587-5.

8) van Putte-Katier N, van Bommel EF, Elgersma OE, Hendriksz TR. Mesenteric panniculitis: prevalence, clinicoradiological presentation and 5-year follow-up. Br J Radiol 2014;87:20140451 doi: 10.1259/bjr.20140451.

9) Gögebakan Ö, Albrecht T, Osterhoff MA, Reimann A. Is mesenteric panniculitis truely a paraneoplastic phenomenon? A matched pair analysis. Eur J Radiol. 2013;82(11):1853-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.06.023.

10) Wilkes A, Griffin N, Dixon L, Dobbs B, Frizelle FA. Mesenteric panniculitis. Dis Colon Rectum 2012;55:806–9.

11) Akram S, Pardi DS, Schaffner JA, et al. Sclerosing mesenteritis: clinical features, treatment, and outcome in ninety-two patients. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(5):589–96.

12) Roso´n N, Garriga V, Cuadrado M, et al. Sonographic findings of mesenteric panniculitis: correlation with CT and literatüre review. J Clin Ultrasound. 2006;34(4):169–76.

13) Catalano O, Cusati B. Sonographic detection of mesenteric panniculitis: case report and literature review. J Clin Ultrasound. 1997;25(3):141–4.

14) Otero E, Pajaro´ A, Pardo P, et al. Mesenteritic panniculitis: detection by abdominal ultrasonography. Rev Esp Enferm Dig. 2003;95(5):338–42, 333–7.

15) Sato M, Ishida H, Konno K, et al. Mesenteric panniculitis: sonographic findings. Abdom Imaging. 2000;25(2):142–5.

16) van den Heuvel AG, Op den Orth JO. Nodular form of intraabdominal panniculitis: sonographic features. Eur J Radiol. 1990;10(3):175–6.

17) van Breda Vriesman AC, Schuttevaer HM, Coerkamp EG, et al. Mesenteric panniculitis: US and CT features. Eur Radiol. 2004;14(12):2242–8

18) Fujiyoshi F, Ichinari N, Kajiya Y, et al. Retractile mesenteritis: small-bowel radiography, CT, and MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 1997;169(3):791–3.

19) Kobayashi S, Takeda K, Tanaka N, et al. Mesenteric panniculitis: MR findings. J Comput Assist Tomogr. 1993;17(3):500–2.

20) Scheer F, Spunar P, Wiggermann P, Wissgott C, Andresen R. Mesenteric Panniculitis (MP) in CT - A Predictor of Malignancy? Rofo. 2016 Oct;188(10):926-32. English. doi: 10.1055/s-0042-110100. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27529397.

Figür 1: Kolon kanseri nedeniyle takip edilen 65y erkek hastada **(a, b)** aksiyel, **(c)** koronal ve **(d)** sagittal IV kontrastlı BT görüntülerinde mezenter kökünde, etrafında kapsül formu da izlenen yağ dokuda sınırlı dansite artışı mevcut olup mezenterik panniküli ile uyumludur (oklar).



Fig 1a



Fig 1b

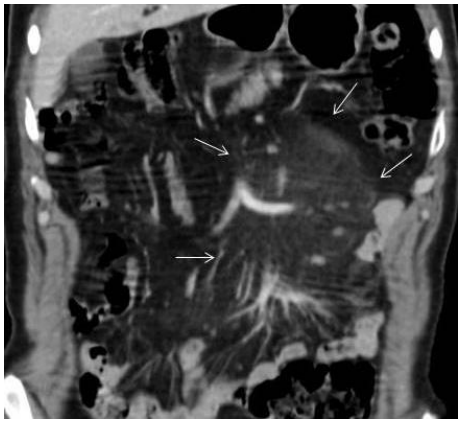


Fig 1c

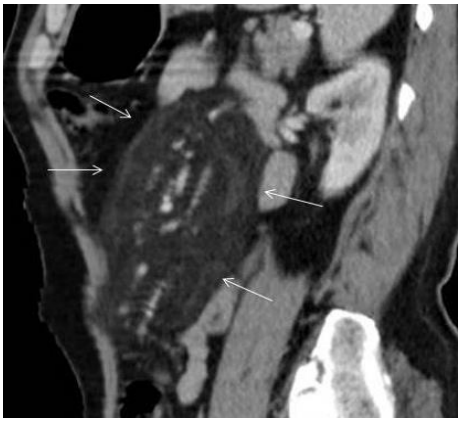


Fig 1d

Figür 2: Akciğer kanseri nedeniyle takip edilen 75y bayan hastada **(a)** aksiyel, **(b)** koronal, **(c)** sagittal IV kontrastlı BT görüntülerinde mezenter kökünde yağ dokuda dansite artışı ve etrafında kapsül formasyonu mevcut olup mezenterik panniküli̇t ile uyumludur (oklar).

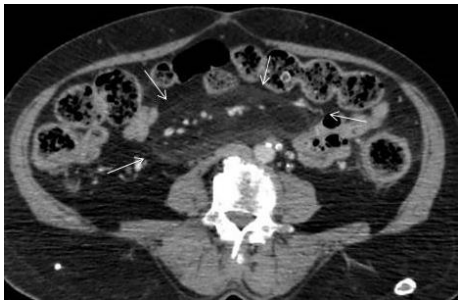


Fig2a

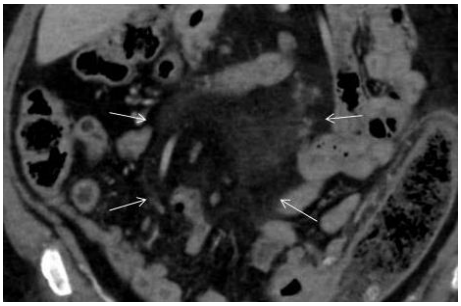


Fig2b



Fig2c

Figür 3: Meme kanseri nedeniyle takip edilen 55y bayan hastada **(a)** aksiyel, **(b)** koronal IV kontrastlı BT görüntülerinde mezenter kökünde inflamasyon ve etrafında kapsül formu da oluşturan dansite artışları mevcut olup mezenterik panniküilit ile uyumludur (oklar).

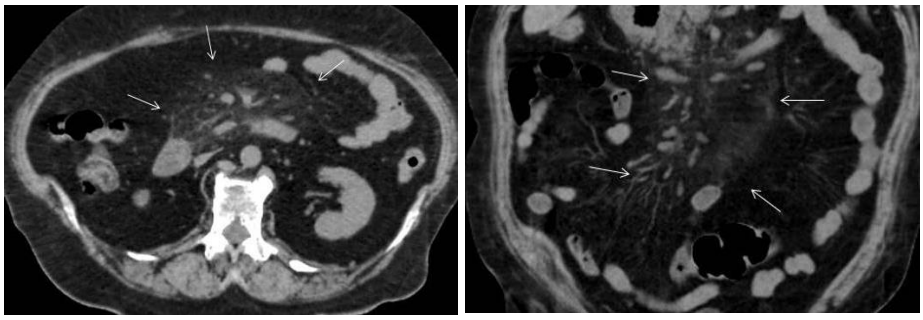


Fig 3a **Fig 3b**

İN-VITRO FERTİLİZASYON İŞLEMLERİNDE KULLANILAN KONVENSİYONEL İNKÜBATÖR İLE MİKRO-ÇEVRE OLUŞTURAN İNKÜBATÖRÜN EMBRİYO KALITESİ VE BLASTOSİST OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİSİ

Prof. Dr. Faik Gürkan YAZICI
Mersin Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Safiye TAĞA
Mersin Üniversitesi

ÖZET: İn Vitro Fertilizasyon (IVF) laboratuvarlarında, embriyo gelişimi ve takibi için oksijen ve karbodioksit gazı ile desteklenen, ısı ayarlı, büyük hacimli konvensiyonel inkübatörler kullanılmaktadır. Gelişen teknoloji ile her bir hasta için ayrı bir bölmesi olan yeni nesil inkübatörler kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada konvensiyonel inkübatörler ile mikro-çevre oluşturan (benchtop) inkübatörün embriyo kalitesi ve blastosist gelişimi üzerine etkisini karşılaştırması amaçlanmıştır. Materyal metod: Mersin Üniversitesi Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezine infertilite şikayeti ile başvuran 32 çift çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalara standart antagonist tedavi protokolü uygulandı. Toplanan 575 Metafaz II oosite mikroenjeksiyon işlemi yapıldı. İşlem sonrası 409 sayıda oosit konvansiyonel inkubatorde (grup 1), 166 sayıda oosit ise yeni tip mikro-çevre oluşturan inkubatorde (grup 2) 5. ve 6.güne kadar takip edildi. Laboratuar sürecince 3. gun ve 5.ve 6.günde embriyo kaliteleri ve gelişen blastosist sayıları kaydedildi. Bulgular: IVF laboratuvarında 3. gunde gelişen oranlara bakıldığında grup bir ve grup iki inkubatörde gelişen birinci kalite embryo oranlarında anlamlı fark izlenmedi (grup 1: 48% vs grup 2: 46%). Gelişen embriyo sayısına oranlandığında beşinci günde blastokiste ulaşma oranı her iki grupta benzerdi (grup 1: %36 vs Grup 2: %37). Sonuç: In Vitro Fertilizayon Laboratuvarında kullanılan her iki inkubatorde embryo kalitesi ve blastosist gelişimi açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak her hasta için ayrı bir bölmesi olması ve bakım-uygulama kolaylığı nedeniyle pandemi süreci yaşadığımız bu dönemde mikro-çevre oluşturan inkubatorlerin daha kullanışlı olabileceği düşünülmektedir.

ABSTRACT: In IVF laboratories incubators, with larger volume, which are heat-regulated, and which are supported by oxygen and carbodioxide gas are used. With the developing technology, new generation micro-environment (benchtop) incubators which have a separate compartment for each patient for cell culture have been used in IVF laboratories. The aim of this study is to investigate the presence of positive effects of microenvironment incubators on embryo quality and blastocyst growth rate Material and method: 32 couples with infertility complaints were included in the study. Antagonist protocol was applied for all patients. 575 Metaphase II oocytes were collected. After microinjection, 409 oocytes were followed in the conventional incubator (group 1) and 166 oocytes in a new type of micro-environment incubator (group 2) until the 5th and 6th days. Embryo qualities and the number of developing blastocysts were recorded on the 3rd day and 5th and 6th days during the laboratory process. Results: The rate of first quality embryos developed in group one and group two incubators (group 1: 48% vs group 2: 46%) were similar on the 3rd day examination. When compared to the number of developing embryos, the rate of reaching the blastocyst on the fifth day was similar also in both groups (Group 1:36% vs Group 2: 37%). Conclusion: There was no significant difference in embryo quality and blastocyst development in both incubators used in In Vitro Fertilization Laboratory. However, due to the fact that it has a separate compartment for each patient and its ease of care and application, it is thought that the incubators that create the microenvironment may be more useful in this period when we experience a pandemic period nowadays. This study was supported by Mersin University Scientific Research Project Unit 2019-1-AP5-3495.

Giriş ve Amaç:

Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezinde, doğal yolla gebe kalamayan çiftlerin gonad hücrelerinin laboratuvar ortamında birleştirilerek embriyo gelişiminin sağlanması, gelişen embriyoların tekrar anne rahmine transferi ve gebelik elde edilmesi şeklinde bir süreç işlemektedir. Bu süreçte hücreler ısı, nem ve pH ayarı fizyolojik ortama uygun şartları sağlayan inkübatörler içinde takip edilmektedir. İnkübatörün bu değerlerinin stabilitesi embriyo kalitesi, blastosiste gitme oranını ve gebelik sonuçlarını direk etkilemektedir. In Vitro Fertilizasyon (IVF) laboratuarlarında oksijen ve karbodioksit gazı ile desteklenen, ısı ayarlı, konvensiyonel inkubatörler olarak tanımlanan büyük hacimli inkübatörler kullanılmaktadır. İnkübatörün kapağın her açılıp kapatılması ile inkübatör içi ısı, karbondioksit ve oksijen değerleri

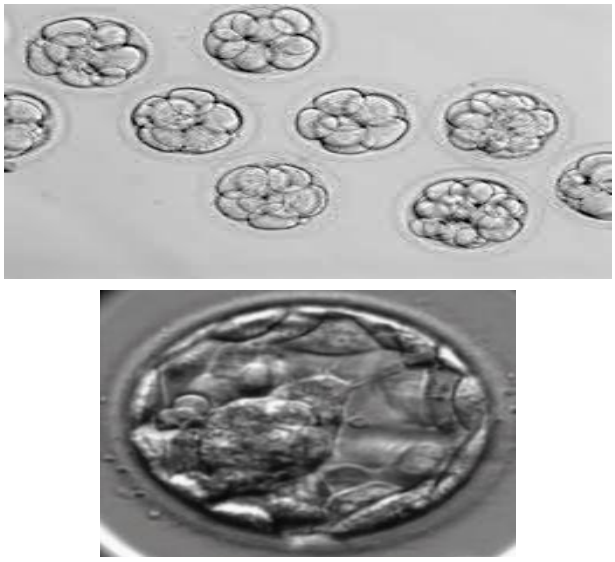
etkilenmektedir. Gelişen teknoloji ile birlikte IVF laboratuarlarında hücre kültürü için yeni nesil inkübatörler kullanılmaya başlanmıştır. Kapak açma-kapama esnasında inkübatörün tekrar kendini eski değerlere getirmesi arasında bir süre geçmekte ve bunun embriyo kalitesi ve blastosist oluşumu üzerine olumsuz etkisinin olabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Günümüzde her bir hasta için ayrı bir bölmesi olan, kapağı açılınca sadece o bölmeyi etkileyen değişimlere olanak veren inkübatörlerin çok daha kısa sürede oksijen, karbondioksit ve ısı değerlerinin istenilen değere ulaştırdığı belirtilmektedir. Bu çalışmada, laboratuvarlarda kullanılan konvensiyonel inkübatörler ile mikroçevre oluşturan inkübatörlerde takip edilen embriyo kalitesi ve blastosiste gitme oranının araştırlması amaçlanmıştır.

Materyal Metod:

Çalışmaya 1 Haziran 2019- 30 Haziran 2020 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezine inferilite nedeni ile başvuran 24 ile 40 yaş aralığında 32 çift dahil edilmiştir. Bunlar infertilite nedenine göre 10'u erkek faktörü, 12'si açıklanamayan infertilite, 10'u polikistik over sendromlu olgulardır. Tüm olgulara standart antagonist tedavi protokolü uygulandı. Toplam 575 oosit (Metafaz II) mikroenjeksiyon işlemine alınmıştır. Bunlardan 409 tanesi konvensiyonel inkubatörde(grup 1), 166 tanesi mikro-çevre oluşturan inkubatörde (grup 2) takip edilmiştir. Fertilizasyon oranı, embriyo kalitesi ve blastosiste gitme oranları açısından takip edilmiştir. Embriyonun kalitesi, bölünme hızına, bölünen bastomer (hücre) sayısına, embriyonun fragmantasyon oranına gibi faktörlere bakılarak belirlenir. Embriyonun hacmine göre fragmantasyonun kapladığı yüzde belirlenir ve bu oran % olarak ifade edilir.

Mikroenjeksiyon işleminden 42-44 saat sonra 2. Gün embriyo değerlendirilmesi yapılır. 2.gün embriyosu 3-4 hücreli, 3.gün embriyosu 7-8 hücreli olmalıdır. Örn. 1.kalite 3.gün embriyosunda, embriyo 7- 8 eşit hücreli olmalı ve fragmantasyon gözlenmemelidir (şekil-1). 3. gün 2. Kalite embriyo ise en az 7-8 hücreli blastomer boyutları eşit veya değil %10-20 fragmantasyon gösteren, 3. ve 4. Kalite embriyolar ise fragmantasyon oranı %20 ve üzeri olan hücre boyutları eşit olmayan bir yapı gösterirler. İyi kalite embriyoların takibi 5.güne kadar devam ederek blastosist transferi ve blastosiste gitme oranları hesaplanır. Embriyo transferinden 12-14 gün sonra kanda gebelik hormonuna (β-hCG) bakılır. Gebelik pozitif olan kadınlarda bebeğin ilk kalp atışı duyulunca klinik gebelik olarak tanımlanır.

Şekil-1: 3.gün embriyoları ve 5.gün blastosisti



Bulgular:

IVF laboratuvarında 3. gunde gelişen oranlara bakıldığında grup bir ve grup iki inkubatörde gelişen birinci kalite embryo oranlarında anlamlı fark izlenmedi (grup 1: 48% vs grup 2: 46%). Gelişen embriyo sayısına oranlandığında beşinci günde blastokiste ulaşma oranı her iki grupta benzerdi (grup 1: %36 vs Grup 2: %37)

Sonuç:

Yapılan çalışmalarda, konvensiyonel inkübatör ile mikro-çevre oluşturan (benchtop) inkübatör karşılaştırılmış, mikroçevre oluşturan inkübatörün iyi kalitede embriyo ve blastosist gelişimi üzerine konvensiyonel inkübatöre göre anlamlı düzeyde etkisin olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda, In Vitro Fertilizayon Laboratuvarında kullanılan her iki inkubatörde embriyo kalitesi ve blastosist gelişimi açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların 10'u erkek faktörüne bağlı infertilite olması nedeniyle blastosiste gitme oranının negatif yönde etkileneceği düşünülmektedir. Ancak her hasta için ayrı bir bölmesi olması ve bakım-uygulama kolaylığı nedeniyle pandemi süreci yaşadığımız bu dönemde mikro-çevre oluşturan inkubatorlerin daha kullanışlı olabileceği düşünülmektedir.

Kayaklar

1-Fujiwara M, Takahashi K, Izunu M, Daun YR, Kazano M, Kimura F and Noda Y. Effect of micro-environment maintance on embryo culture after in- vitro fertilization:comparison of top-load mini incubatör and conventional front-load incubatör. J Asian Reprod Genet(2007)24:5-9

2-Lee M, Grazi R and Seifer DB. Incorporation of Cook K-Minc Incubator and Media System into the IVF Lab:The Future of IVF. The jornal of Clinical Embryology.2010, Vol 13 (3):21-32

3-Swain Jason E. Decisions for the IVF laboratory:comparative analysis of embryo culture incabatörs. Reproductive Biomedicine Online(2014)28, 535-547.

4-Sımopaulou M, Sfakıanoudıs K, Rapanı A, Gıannelou P, Anıfandıs G, Bolaris S, Pantou A, Lambropoulou M, Pappas A, Delıgeroglou E, Fantos K ana Koutsılıeris M. Concideration Regarding Embryo Culture Conditions:From Media to Epigenetics,in vivo(2018)32:451-460

ACİL SERVİSTE KAN TRANSFÜZYONU YAPILAN HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Öğr. Gör. Dr. Fatih ÇAKMAK
İstanbul Üniversitesi

ÖZET:

Giriş ve Amaç: Kan transfüzyonun acil servisteki amacı hastanın unstabil durumunu düzeltmek ya da kaybedilen kanın yerine konulmasını sağlamaktır. Kanın acil serviste kullanımında en önemli nokta doğru endikasyonla birlikte uygun kan bileşenlerinin kullanılmasıdır. Çalışmamızın amacı hastanemiz acil servisinde çeşitli nedenlerle kan transfüzyonu yapılan hastaların demografik özelliklerini, ek hastalıklarını, yapılan transfüzyon türünü, geliş ve transfüzyon sonrası laboratuvar değerlerini retrospektif olarak inceleyip bu hasta grubunu acil servis işleyişi üzerindeki rolünü ortaya koymak ve çözüm önerileri sunmaktır.

Materyal ve metod: Çalışmamıza hastanemiz acil servisine 01.09.2020-30.09.2020 arasında başvuran ve kan ürünleri transfüzyonu yapılan hastalar dahil edildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, geliş şikayetleri, ek hastalıkları, geliş laboratuvar değerleri, aldıkları tanılar, transfüzyon sonrası laboratuvar değerleri ve kan grupları kayıt altına alındı. Hastaların transfüzyon işlemi sonrası acil servisten taburcu edilip edilmedikleri incelendi.

Bulgular: Kan ürünü transfüzyonu yapılan 39 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortancası 66 yıl ve %53.8'i kadındı. Hastaların en sık başvuru şikayeti halsizlik (%41) ve nefes darlığı (%20.5) idi. Hastalarda en sık görülen ek hastalık %61.5 ile malignite idi. Kronik hastalık anemisi %35.9 ile en sık konan tanı idi. Hastaların %48.7'si transfüzyon uygulandıktan sonra acil servisten taburcu edilmişti. En sık kullanılan transfüzyon ürünü %89.7 ile eritrosit süspansiyonu iken transfüzyon ürünlerinin %38.5'i A rh(+) idi

Tartışma ve Sonuç: Beyer A ve ark. yaptıkları çalışmada ortalama yaş 62.0 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda yaş ortalamamız bu çalışmayla benzer şekildeydi. Yine aynı çalışmada cinsiyet dağılımı olarak kadınlar %52.9 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar da bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda hastalar acil servise en sık halsizlik ve ikici sıklıkta nefes darlığı şikayeti ile başvurdu. Hastaların ek hastalıkları incelendiğinde en çok karşılaşılan hastalık maligniteydi ve bunların içinde hematolojik maligniteler

%41 ile ilk sırayı almaktaydı. Hematoloji ve onkoloji gibi birimlerde özellikle mesai saatleri saat 18.00'e kadar uzatılan transfüzyon birimlerinin açılmasının acil servisteki transfüzyon sayılarını azaltacağı ve acil servis kalabalığını azaltacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Transfüzyon, Acil Servis, Acil Kalabalığı

Demographic Characteristics of Patients Receiving Blood Transfusion in Emergency Department

ABSTRACT:

Introduction: The purpose of blood transfusion in the emergency room is to correct the unstable condition of the patient or to replace the lost blood. The most important point in the use of blood in the emergency room is to use appropriate blood components together with the correct indication. The aim of our study is to retrospectively examine the demographic characteristics, comorbidities, type of transfusion, and laboratory values after arrival and after transfusion of patients who underwent blood transfusion for various reasons in the emergency department of our hospital, and to reveal the role of this patient group in the functioning of the emergency service and offer solutions.

Material and method: Patients who were admitted to the emergency department of our hospital between 01.09.2020-30.09.2020 and who received blood products transfusion were included in our study. Patients' ages, gender, admission complaints, additional diseases, admission laboratory values, diagnoses, post-transfusion laboratory values and blood groups were recorded. It was examined whether the patients were discharged from the emergency service after the transfusion procedure.

Results: 39 patients who received blood product transfusion were included in the study. The median age of the patients was 66 years and 53.8% were women. The most common complaints of the patients were weakness (41%) and shortness of breath (20.5%). The most common additional disease in patients was malignancy with 61.5%. Chronic disease anemia was the most common diagnosis with 35.9%. 48.7% of the patients were discharged from the emergency department after transfusion. While the most commonly used transfusion product was erythrocyte suspension with 89.7%, 38.5% of the transfusion products were A rh (+).

Conclusion: Beyer A et al. In their study, the average age was found to be 62.0. Our average age in our study was similar to this study. In the same study, the gender distribution of women was found to be 52.9%. These results are also similar to our study. In our study, patients presented to the emergency department with the most frequent complaints of weakness and the second frequency of shortness of breath. When the comorbidities of the patients were

examined, the most common disease was malignancy, and among them, hematological malignancies were in the first place with 41%. We think that opening transfusion units, especially in units such as hematology and oncology, whose working hours are extended until 18:00 will reduce the number of transfusions in the emergency room and reduce the emergency room crowd.

Key Words: Transfusion, Emergency room, Overcrowding

1. Giriş ve Amaç

Kan transfüzyonu, doku transplantasyonuna eş değerdir ve beraberinde birçok risk barındırır. Kan transfüzyonun acil servisteki amacı hastanın unstabil durumunu düzeltmek ya da kaybedilen kanın yerine konulmasını sağlamaktır. Kanın acil serviste kullanımında en önemli nokta doğru endikasyonla birlikte uygun kan bileşenlerinin kullanılmasıdır (1). Günümüzde kronik hastalıklarla acil servis başvurularının artması, poliklinik değerlendirmeleri sonucu saptanan kronik anemi gibi patolojilerin acil servise yönlendirilmesi gibi nedenlerle acil servislerde yapılan kan transfüzyonu sayısı artmaktadır (2). Çalışmamızın amacı hastanemiz acil servisinde çeşitli nedenlerle kan transfüzyonu yapılan hastaların demografik özelliklerini, ek hastalıklarını, yapılan transfüzyon türünü, geliş ve transfüzyon sonrası laboratuvar değerlerini retrospektif olarak inceleyip hangi hasta grubunda kan transfüzyonu düşünmemiz gerektiğini ve acil serviste yapılan kan transfüzyonunun efektif sonuç verip vermediğini göz önüne koymaktır.

2. 1. Materyal ve metod

Çalışmamıza hastanemiz acil servisine 01.09.2020-30.09.2020 arasında başvuran ve kan ürünleri transfüzyonu yapılan hastalar dahil edildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, geliş şikayetleri, ek hastalıkları, geliş laboratuvar değerleri, aldıkları tanılar, transfüzyon sonrası laboratuvar değerleri ve kan grupları kayıt altına alındı. Hastaların transfüzyon işlemi sonrası acil servisten taburcu edilip edilmedikleri incelendi.

2.2. İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde SPSS 21.0 (Windows) istatistiksel programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde ortanca, minimum-maksimum (min-maks), frekans (n) ve

yüzde (%) değerleri kullanıldı. Transfüzyon öncesi ve sonrası tam kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş örneklem t-Testi kullanıldı. P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Kan ürünü transfüzyonu yapılan 39 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortancası 66 yıl ve %53.8'i kadındı. Hastaların en sık başvuru şikayeti halsizlik (%41) ve nefes darlığı (%20.5) idi. Hastalarda en sık görülen ek hastalık %61.5 ile malignite idi. Kronik hastalık anemisi %35.9 ile en sık konan tanı idi. Hastaların %48.7'si transfüzyon uygulandıktan sonra acil servisten taburcu edilmişti. En sık kullanılan transfüzyon ürünü %89.7 ile eritrosit süspansiyonu iken transfüzyon ürünlerinin %38.5'i A rh(+) idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	n	**%**
Yaş, yıl, ortanca (min-maks)	66 (1-85)	
Cinsiyet		
Erkek	18	46.2
Kadın	21	53.8
Başvuru Şikayeti		
Çarpıntı	6	15.4
Halsizlik	16	41
Baş ağrısı	5	12.8
Ateş	5	12.8
Nefes darlığı	8	20.5
Senkop	2	5.1
Karın ağrısı	6	15.4
Kanama	5	12.8
Ek Hastalıklar		
HT	15	38.5
DM	11	28.2
SVO	2	5.1

KBY	4	10.3
KKY	7	17.9
KAH	10	25.6
KOAH	4	10.3
Hematolojik malignite	16	41
Solid malignite	8	20.5
Tanı		
Kronik hastalık anemisi	14	35.9
SVT	4	10.3
Pnömoni	4	10.3
TTP	2	5.1
Gis kanama	3	7.7
ABY	2	5.1
Travma	3	7.7
Pansitopeni	3	7.7
İleus	1	2.6
Diğer	4	10.3
Sonlanım		
Yatış	20	51.3
Taburcu	19	48.7
Transfüzyon Ürünü		
Eritrosit süspansiyonu	35	89.7
Taze donmuş plazma	5	12.8
Trombosit süspansiyonu	4	10.3
Kan Grubu		
0 Rh (-)	2	5.1
0 Rh (+)	12	30.8
A (-)	4	10.3
A Rh (+)	15	38.5
AB Rh (+)	1	2.6
B Rh (+)	5	12.8

Hastalarda transfüzyon öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri incelendiğinde hemoglobin, hematokrit ve Mchc değerlerinde anlamlı yükselme tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların transfüzyon öncesi ve sonrası tam kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması

Laboratuvar	**Transfüzyon**		
	Öncesi	**Sonrası**	**p**
Hb	6.94±1.39	8.56±1.01	< 0.0001
Htc	21.56±4.50	26.24±3.51	<0.0001
Mcv	80.46±10.15	81.30±7.05	0.185
Mch	26.08±4.58	26.68±3.16	0.060
Mchc	32.24±2.24	32.75±1.64	0.030
Plt	217.23±159.10	213.31±167.84	0.662

4. Tartışma ve Sonuç

Beyer A ve ark. acil serviste kan transfüzyonu yapılan hastalar ile ilgili yaptıkları çalışmada ortalama yaş 62.0 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda yaş ortalamamız bu çalışmayla benzer şekildeydi. Yine aynı çalışmada cinsiyet dağılımı olarak kadınlar %52.9 olarak saptanmıştır (3). Bu sonuçlar da bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda hastalar acil servise en sık halsizlik ve ikici sıklıkta nefes darlığı şikayeti ile başvurdu. Özellikle yaşlılar halsizlik, nefes darlığı ve çarpıntı şikayeti ile acil servise başvurduklarında hastalar transfüzyon ihtiyacı yönünden değerlendirilmelidir. Hastaların ek hastalıkları incelendiğinde en çok karşılaşılan hastalık maligniteydi ve bunların içinde hematolojik maligniteler %41 ile ilk sırayı almaktaydı. Literatüre bakıldığında bağcı ve ark çalışmasında da en sık malignite kaynaklı anemilerde kan verildiğini görmekteyiz (4). Bizim çalışmamızdaki malignite hastalarının büyük bir kısmı poliklinik kontrolleri sırasında anemi tespit edilmesi sonrası acil servise gönderilen hastalardan oluşmaktaydı. Hematoloji ve onkoloji gibi birimlerde özellikle mesai saatleri saat 18.00'e kadar uzatılan transfüzyon

birimlerinin açılmasının acil servisteki transfüzyon sayılarını azaltacağı ve acil servis kalabalığını azaltacağı düşüncesindeyiz.

Hastaların aldıkları tanılara baktığımızda en sık anemi tanısı konulmuştu, diğer çalışmalardan farklı olarak gis kanama ve travma nedenli kan transfüzyonu sayılarımız düşüktü. Bu sonuç bize acil serviste yapılan transfüzyonların birçoğunun acil endikasyon olmadığını düşündürmektedir. Travma ve gis kanama hastamızın az olmasının nedeni çalışmanın pandemi döneminde yapılmış olması ve insanların beslenmelerine ve evde kalmaya özen gösteriyor olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda hastaların %48.7'si transfüzyon sonrası acil servisten taburcu edilmiştir. Bu sonuçta bize hastaların büyük çoğunluğunun transfüzyon işlemlerinin acil servis dışında bir yerde de yapılabileceğini düşündürmektedir. Özgür ve ark.'nın (5) yaptığı çalışmada, toplam transfüzyonu yapılan kan ve kan ürünlerinin %70'inin, Küçüktaş ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada, %59'unun eritrosit süspansiyonu olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde acil serviste en çok kullanılan kan ürünü eritrosit süspansiyonuydu.

Kan tarnsfüzyonu öncesi ve sonrası hemoglobin ve hematokrit değerleri diğer laboratuvar parametreleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu. Hemoglobin değerleri transfüzyon yapılan hastalarda ortalama 6.94±1.39 idi ve transfüzyon sonra 8.56±1.01 seviyesine yükselmişti.

Sonuç olarak acil serviste özellikle diğer bölümler tarafından kronik anemi tespit edilen hastaların kan transfüzyonları ciddi bir iş yükü oluşturmaktadır. Hastane yönetimleri acil kalabalığını önlemek amacıyla buna bir çözüm üretmelidirler. Transfüzyon gibi yakın takip ve kontrol gereken bir işlemin acil servis gibi dinamik sürekli hareketli ve genellikle kaotik bir ortamda yapılmasının uygun olmadığı düşüncesindeyiz. Hem hasta konforu, hem transfüzyon reaksiyonlarının takibi hem de acil servis işleyişi açısından transfüzyon birimlerinin genişletilmiş çalışma saatlerine göre çalışması gerektiğini önermekteyiz.

Kaynaklar

1- Doğan S, Bulut B, Kalafat UM, et al. Acil Serviste Kan ve Kan Ürünü Kullanılan Hastaların Geriye Dönük Değerlendirilmesi. İKSSTD. 2019;11(3):157-163.

2. Yüksel M, Kaya H, Eraybar S, Aygün H, Bulut M. Acil Serviste Yapılan Kan Transfüzyonları Acil Servis İşleyişini Etkiliyor mu? Uludağ Tıp Derg. 2020; 46(2): 139-143.

3. Beyer A, Rees R, Palmer C, Wessman BT, Fuller BM. Blood product transfusion in emergency department patients: a casecontrol study of practice patterns and impact on outcome. International journal of emergency medicine. 2017;10(1):5.

4. Bagci M, Özcan PE, Sentürk E, Telci L, Çakar N. Kritik Hastalarda Anemi ve Kan Transfüzyonlarinin Degerlendirilmesi/Evaluation of Anemia and Blood Transfusions in Critically Ill Patients. Türk Yogun Bakim Dergisi. 2014;12(2):45.

5. Özgür Y, Akın S, Geçmez G, Aladağ N, Keskin Ö. How urgent are blood transfusions provided in emergency service? Southern Clinics of Istanbul Eurasia. 2018;29(3). https://doi.org/10.14744/scie.2018.08370

6. Küçüktaş P, Şahin İ, Çalışkan E, Kılınçel Ö. Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde kan ve kan bileşenlerinin kliniklere göre kullanımlarının değerlendirilmesi. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2019;5(1):25-8. https://doi.org/10.30934/kusbed.460700

İZOLE VASKÜLER DÜZ KAS ÜZERİNDE LEVODROPROPİZİNİN KALSİYUM KANALINI BLOKE EDİCİ ETKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Fatma Nihan CANKARA
Süleyman Demirel Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Ekrem ÇİÇEK
Süleyman Demirel Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet Kaya ÖZER
Süleyman Demirel Üniversitesi

ÖZET:

Amaç: Çalışmamızda levodropropizinin olası kalsiyum kanal blokörü aktivitesini göstermeyi ve bu aktiviteyi tavşan aort dokusunda potent bir kalsiyum kanal bloker olan diltiazem ile karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Torasik aort izole edildi ve 25 ml Krebs solüsyonuna daldırılarak gerilim değerleri hesaplandı. Doz gevşeme yanıtı, kalsiyumsuz Krebs çözeltisinde araştırıldı. Ön kontraksiyon için 10^{-5} mol/l fenilefrin kullanıldı ve levodropropizin uygulaması ve kümülatif konsantrasyonlarda kalsiyum (10^{-4}-10^{-2} mol/l) ilavesiyle doz-cevap eğrileri oluşturuldu.

Bulgular: Levodropropizin, %51.09±5.56 oranında kalsiyumun neden olduğu kasılmaların maksimum yanıtını inhibe etmiştir. Levodropropizin ve diltiazemin inhibitör etkileri sırasıyla %95.96±3.12 ve %78.28±6.78 olarak hesaplanmıştır ($p < 0.05$). IC_{50} değerlerine göre levodropropizin ve diltiazem için -logIC50 değerleri sırasıyla 5.095 mol/l ve 4.494 mol/l olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Sonuçlarımız levodropropizinin hücre dışı kalsiyum girişini diltiazemden daha güçlü bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir.

Calcium Channel Blocking Effect of Levodropropizine on Isolated Vascular Smooth Muscle

ABSTRACT:

Objective: In the present study we aimed to demonstrate the possible calcium channel blocker activity of levodropropizine and compare that activity

with diltiazem which is a potent calcium channel blocker on aorta tissue of rabbit.

Methods: Thoracic aorta was isolated and immersed in 25 ml Krebs solution then tension levels were calculated. Dose-relaxation response was investigated in calcium free Krebs solution. 10^{-5} mol/l phenylephrine was used for pre-contraction and dose-response curves were created by levodropropizine administration and addition of calcium (10^{-4}-10^{-2} mol/l) with cumulative concentrations.

Results: Levodropropizine inhibited the maximum response of calcium-induced contractions (51.09±5.56%). After inhibitory effects of levodropropizine and diltiazem were calculated 95.96±3.12% and 78.28±6.78% respectively ($p<0.05$).

According to the IC_{50} values -logIC_{50} were calculated for levodropropizine and diltiazem (5.095 mol/l and 4.494 mol/l respectively).

Conclusion: Our results demonstrated that levodropropizine inhibited extracellular calcium entry which was more potent than diltiazem.

Keywords: Levodropropizine; vasodilatation; organ bath; calcium channels

1. INTRODUCTION

Levodropropizine is well-known anti-tussive agent with broad spectrum. This action may result from inhibition of the cough reflex and [1,2]. The link between ion channels and cough reflex is well-described. As a members of the transient receptor potential (TRP) family of ion channels, especially TRPV1 and TRPA1, has been found relevant to cough reflex. Because their expression is largely restricted to irritant sensing neurons [3]. Another example of this relationship is acid-sensing ion channels (ASICs). Acid-evoked cough has a stimulatory effect of signaling on the ion channels. That stimulation caused by hydrogen ion on sensory nerves mediated by activation ASICs and TRPV1 channels which are present in sensory neurons [4]. In particular, the TRP channels seems to have an essential importance as a regulator of cough reflex response observed in disease states[5]. Specifically, the relationship between calcium (Ca^{2+}) channels and antitussive drugs has been demonstrated. The role of Ca^{2+} release-activated calcium channels and Ca^{2+} channel antagonists in the pathophysiology of in vitro experimental citric acid-induced cough reflex were confirmed on isolated airway smooth muscle strips [6,7]. As a consequence of these in vitro studies Ca^{2+} channel antagonists exhibited antitussive effects and acted as an antitussive agent. Diltiazem, a Ca^{2+} channel blocker, was also studied and shown its inhibitory

effect on cough reflex through the same way [8]. Additionally, it was shown that not only diltiazem but also theophylline, an antitussive agent, has shown its effect by inhibiting calcium entrance in airway-specific neurons in vitro animal model [9]. Literature contains a lot of study about antitussive effect of levodropropizine. However, there are a few studies about its effects on Ca^{2+} channels. To date, no detailed investigations describing the possible role of levodropropizine on Ca^{2+} channels have been reported [6,8]. According to limited information about the relationship between Ca^{2+} channels and levodropropizine, we have hypothesized that the drug, may act as a Ca^{2+} channel blocker on vascular smooth muscle depending on its peripheral mechanism on airways and it may be used as an antihypertensive agent. Therefore, in current study, we investigated the effect of levodropropizine on voltage-dependent Ca^{2+} channels on rabbit thoracic aorta. Its potency was also compared with diltiazem which is a well-known Ca^{2+} channel blocker.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Animals

Seven both sexes albino rabbits (2-2.5 kg, about three-month-old) were maintained in constant conditions (21±2°C, humidity 60±5%, 12-12 h light-dark cycle). This study was performed at Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Pharmacology. Our study approved by animal research and use ethic committee of Suleyman Demirel University.

2.2 Drugs

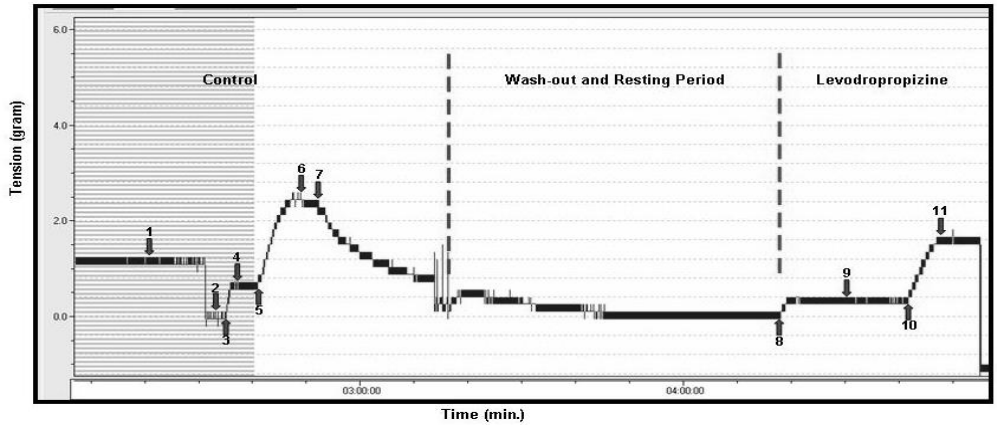
Phenylephrine (Phe, CAS 61-76-7), calcium chloride ($CaCl_2.2H_2O$, CAS 10035-04-8) and Krebs–Henseleit solution of the following composition (in mmol/l): NaCl 119.0, KCl 4.7, KH_2PO_4 1.2, $CaCl_2$ 2.5, $MgSO_4$ 1.5, $NaHCO_3$ 25, glucose 11 were obtained from Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA). Levodropropizine was obtained as lyophilized form from Abdi Ibrahim (Istanbul, Turkey) and diltiazem was purchased Mustafa Nevzat (Istanbul, Turkey). All drugs were dissolved in distilled water.

2.3 Experimental protocol

Decapitation method has been used as euthanasia. Thoracic aorta was excised carefully and perivascular fat and connective tissue were dissected in petri dishes

filled with ice-cold Krebs–Henseleit solution. Aortic tissues were divided into approximately 2-3 mm rings. Tension was measured with isometric transducers, an amplifier interface PowerLab/4SP and transferred to the ProtoWin v 1.0 software. The aortic rings were mounted in 25 ml organ baths containing Krebs–Henseleit solution. Tissues were maintained for 90 min under 1.0 g resting tension at the conditions of 37°C and continuously bubbled with combination of 95% oxygen and 5% carbon dioxide. After 90-min washout period (with an interval of 15 min), in the first section of the study; the relationship between levodropropizine Ca^{2+} channels were evaluated. To clarify this, the bath fluid was changed with Ca^{2+} free Krebs solution (normal Krebs-Henseleit solution without $CaCl_2$ 2.5 mmol/l but with 0.77 Na_2EDTA mmol/l). After 60 min, rings were contracted with 10^{-6} mol/l phenylephrine and contractions were evaluated by the cumulative addition of Ca^{2+} (10^{-4}-10^{-2} mol/l). After a 90-min washout period tissues were again taken into Ca^{2+} free environment for 60 min. Rings were contracted with 10^{-6}mol/l phenylephrine after the contractile response had reached plateau, tissues were incubated with levodropropizine (10^{-5} mol/l) for 15 minutes. The inhibitor potency of levodropropizine was evaluated after addition of cumulative Ca^{2+} (Figure 1).

Figure 1: Experimental Protocol and Effect of Levodropropizine on Inhibition of Contraction



1. resting tension, 2. baseline, 3. 10^{-5} mol/l Phe, 4. plateau phase (maximum response to Phe), 5. addition of cumulative Ca^{2+} (10^{-4}-10^{-2} mol/l), 6. maximum contraction response, 7. wash-out period, 8. 10^{-5} mol/l Phe, 9. incubation with levodropropizine, 10. addition of cumulative Ca^{2+} (10^{-4}-10^{-2} mol/l), 11. maximum contraction response

In the second section of the study, potency of both levodropropizine and diltiazem were compared. Tissues washed with normal Krebs-Henseleit solution for 90 min under 1.0 g resting tension. After a 90-min washout period, tissues are contracted with 10^{-6} mol/l phenylephrine when the vasoconstriction reached plateau, cumulative concentrations of each antagonists (10^{-9}-3x10^{-4} mol/l) were added (Figure 2, 3).

Figure 2: Cumulative Concentration–Response Curve of Levodropropizine. 1. resting tension, 2. baseline, 3. Phe (10^{-5} mol/l), 4. maximum response to Phe, from 5 to 6 addition of cumulative levodropropizine (10^{-9}-3x10^{-4} mol/l).

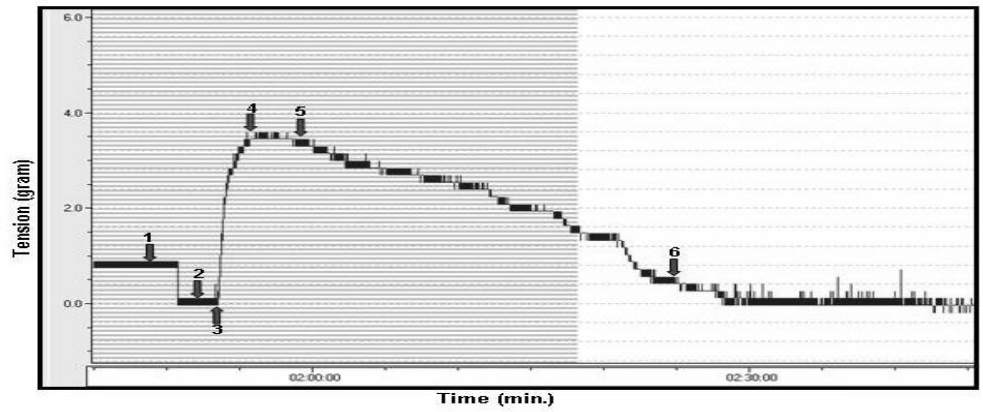
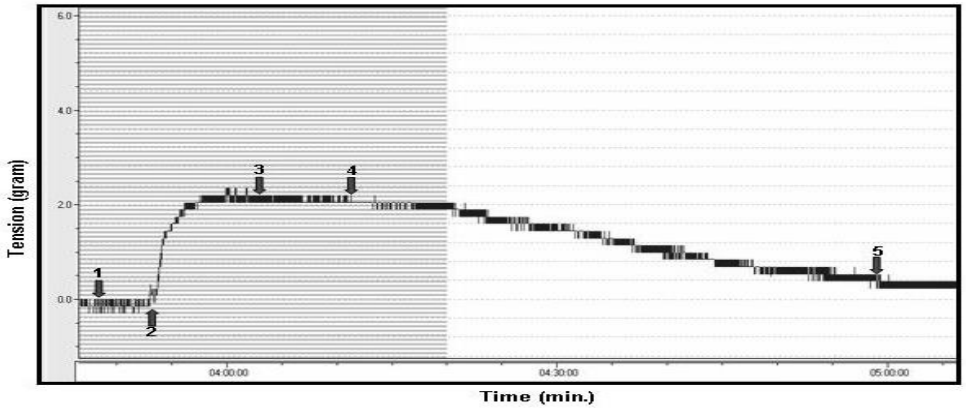


Figure 3: Cumulative concentration–response curve of diltiazem. 1. baseline, 2. Phe (10^{-5} mol/l), 3. maximum response to Phe, from 4 to 5 addition of cumulative diltiazem (10^{-9}-3x10^{-4} mol/l).



2.4 Statistical Analyzes

Statistical evaluations were made by using "SPSS 18.0 for Windows" software package. All data were presented as the mean±SEM. $p<0.05$ was considered as statistically significant. Statistical analyzes of dependent groups were carried out with Wilcoxon Signed Ranks Test. Comparison of measured values between the two independent groups Mann-Whitney U Test was used.

3. RESULTS

Phenylephrine caused repeated contractions in the Ca^{2+} free environment on the isolated rabbit thoracic aorta. In the presence of this agonist, cumulative concentrations of Ca^{2+} exhibited concentration-dependent contractions. It has been shown that addition of Ca^{2+} was inhibited (51.09±5.56%) in the presence of levodropropizine ($p<0.05$) (Figure 4). Inhibition of dose-dependent contraction responses and p values of control and levodropropizine were given in Table 1. Vasodilatation responses between levodropropizine and control groups were statistically significant in the dose range of $5x10^{-4}$ mol/l to 10^{-2} mol/l.

Figure 4: Concentration-Response Curves for Phe Induced Contractions (%) of Control (n=16) and Levodropropizine (n=16). Each point represents the mean±SEM.

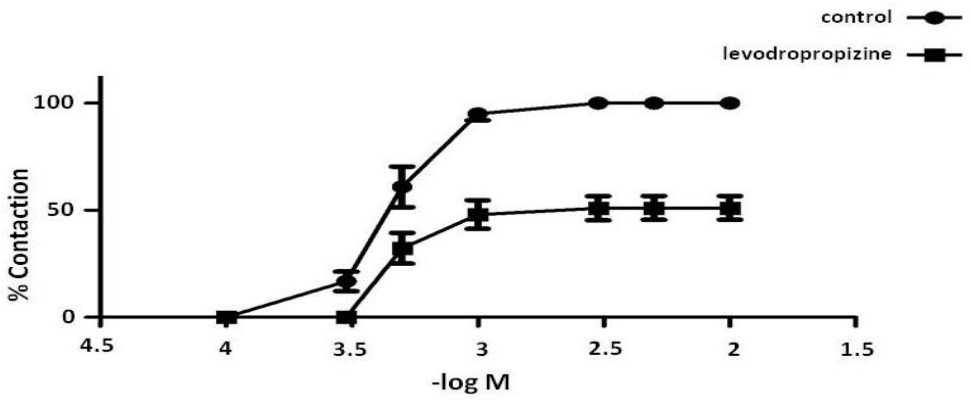


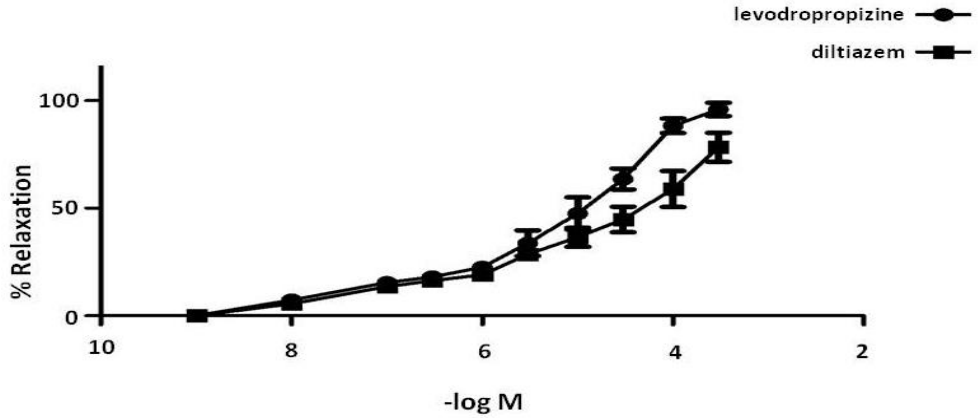
Table 1. Inhibition of Dose-Dependent Contraction Responses and p Values of Control and Levodropropizine

Doses (mol/l)	**Control (Mean ± SEM)**	**Levodropropizine (Mean± SEM)**	**Statistical p values**
10^{-4}	-	-	1.000
$3x10^{-4}$	16.75±4.61	-	0.005*
$5x10^{-4}$	60.91±9.48	32.24±7.20	0.006*
10^{-3}	95.10±2.95	47.99±6.63	<0.0001*
$3x10^{-3}$	100±0.00	50.90±5.63	<0.0001*
$5x10^{-3}$	100±0.00	51.09±5.56	<0.0001*
10^{-2}	100±0.00	51.09±5.56	<0.0001*

Wilcoxon Signed Ranks Test; $p<0.05$

In the second part of the study, levodropropizine and diltiazem inhibited the phenylephrine-induced contractions in normal Krebs solution, at a ratio of 95.96±3.12% and 78.28±6.78% respectively (Figure 5).

Figure 5: Relative Log Concentration and Mean Relaxation Response Graphs of Diltiazem (n=8) and Levodropropizine (n=6). Each point represents the mean±SEM.



Vasodilatation responses given to levodropropizine or diltiazem were described as percent of the phenylephrine-induced contraction. Also, in terms of phenylephrine contraction, the sensitivity ($-\log IC_{50}$) of levodropropizine (5.095) was significantly higher than diltiazem (4.494) on contracted aortic rings. Dose-dependent relaxation responses and p values of diltiazem and levodropropizine were given in Table 2. Differences of dose-dependent relaxation responses between levodropropizine and diltiazem were statistically significant in the dose range of $3x10^{-5}$ mol/l to $3x10^{-4}$ mol/l.

Table 2. Dose-dependent relaxation responses and p values of diltiazem and levodropropizine

Doses	**Diltiazem (Mean ± SEM)**	**Levodropropizine (Mean SEM)**	**Statistical p values**
10^{-9}	-	-	1.000
10^{-8}	5.91±2.46	5.41±1.26	0.895
10^{-7}	11.97±2.63	15.40±2.30	0.301
$3x10^{-7}$	16.57±3.66	18.06±2.55	0.897
10^{-6}	19.37±3.82	19.72±2.96	1.000
$3x10^{-6}$	22.59±4.06	38.94±9.83	0.196
10^{-5}	28.72±5.72	54.22±11.57	0.071
$3x10^{-5}$	39.49±5.53	68.52±7.85	0.010*
10^{-4}	52.51±7.46	88.37±3.40	0.007*
$3x10^{-4}$	74.47±6.21	95.96±3.11	0.012*

Mann-Whitney U Test; $p<0.05$

4. DISCUSSION

Levodropropizine is a clinically strong and well-tolerated non-opioid antitussive drug [10]. In vivo studies which were carried out on rabbits and guinea pigs had shown that mechanical and electrical activated cough reflex was decreased by this drug [11,12]. It has been reported that inhibition of cough reflex induced by strong irritant substances as capsaicin has been blocked by levodropropizine [13]. Similar studies suggested that antitussive effect of levodropropizine occurred via peripheral mechanisms [11,14,15]. The majority of the studies which were carried out with levodropropizine aimed to investigate its antitussive effect. In our study the possible link of Ca^{2+} channels with levodropropizine was investigated and therefore there wasn't enough research about to clarify the relationship between ion channels and mechanism of action of the drug on cough reflex regulation.

Several studies suggested that the increase of cationic currents as the main component of cough reflex formation mechanism induced by acidic property compounds [16–18]. Dextromethorphan, (NMDA receptor antagonist), introduces its antitussive effect by preventing increase in intracellular Ca^{2+} caused by activation of these receptors so they also clarify the relationship between this effect and Ca^{2+} channels [19]. It not only does reduce the number of coughs, it can also reduce the intensity of the motor drive to the expiratory muscles [20]. This action is also showed to be present in the mechanism of the cough suppressive effect of morphine [21]. In fact, tight relationships between Ca^{2+} channels with opioids are also known [22–24]. Hamra et al. have demonstrated that opioids such as morphine and methadone showed its effect by blocking voltage dependent Ca^{2+} channels in vagal afferent neurons [25]. In addition to opioids Dubuis et al. presented that theophylline, a non-opioid antitussive drug, inhibited calcium influx in airway-specific neurons in vitro guinea pig model [9]. As seen in literature opioid and non-opioid antitussive drugs have shown their effects associated with much type of calcium channels.

In many studies it was reported that diltiazem inhibited the cough reflex via Ca^{2+} channels (V_{Ca}) and the channels played an important role in modulation of cough reflex was also reported [8]. In the medical research on cats, it has been shown that orally administered diltiazem caused a decrease in mechanically generated cough reflex [8,9]. Similar studies with other Ca^{2+} antagonists such as flunarizine, verapamil and nifedipine were also made and similar results had been got by other researchers [6,7]. It could be said the relationship between antitussive drugs and Ca^{2+} channels are similar to relationship between well-known Ca^{2+} channel blockers its channels.

Franova et al. provided new insight about peripheral and central mechanism of the cough reflex but about function of ion channels in modulation of the cough remains to be elucidated [8]. Franova et al. had shown that diltiazem was more effective than dropropizine on inhibition of cough reflex mechanism and also on L-type calcium channels [8]. In our study the inhibitor effect of levodropropizine on Ca^{2+} channels in isolated aorta were found more effective contrarily.

These different results might occur by different chemical properties of dropropizine and levodropropizine and also Ca^{2+} channels do not play primary role in inhibition of cough reflex.

5. CONCLUSION

In the presence of phenylephrine, cumulative concentrations of Ca^{2+} caused dose-dependent contractions on the thoracic aorta. Cumulative contraction responses obtained by Ca^{2+} was significantly inhibited by levodropropizine and diltiazem. Compared with diltiazem, levodropropizine had more inhibitor effect than diltiazem on rabbit thoracic aorta pre-contracted with phenylephrine, all these means; it has acted as a Ca^{2+} antagonist because it has been decreased Ca^{2+} entry into the cell. Relaxation responses to levodropropizine, in terms of phenylephrine contraction, were significantly superior than diltiazem on pre-contracted aortic rings. Data obtained from the study were shown that levodropropizine may be a new vasodilator agent.

6. ACKNOWLEDGEMENTS

- This study has been derived from master thesis of the first author.

- This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES

1. Bruschi C, Crotti P, Dacosto E, Fanfulla F, Daffonchio L, Novellini R. Levodropropizine does not affect P0.1 and breathing pattern in healthy volunteers and patients with chronic respiratory impairment. *Pulm Pharmacol Ther*. 2003;16(4):231-236. doi:10.1016/S1094-5539(03)00053-1
2. De Blasio F, Dicpinigaitis P V., Rubin BK, De Danieli G, Lanata L, Zanasi A. An observational study on cough in children: Epidemiology, impact on quality of sleep and treatment outcome. *Cough*. 2012;8(1):1. doi:10.1186/1745-9974-8-1
3. Carr MJ. Antitussives: The pharmacological pipeline. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22(2):152-154. doi:10.1016/j.pupt.2008.12.002
4. Gu Q, Lee LY. Airway irritation and cough evoked by acid: From human to ion channel. *Curr Opin Pharmacol*. 2011;11(3):238-247. doi:10.1016/j.coph.2011.04.005
5. Grace MS, Dubuis E, Birrell MA, Belvisi MG. TRP channel antagonists as potential antitussives. *Lung*. 2012;190(1):11-15. doi:10.1007/s00408-011-9322-3
6. Kamei J, Kasuya Y. Antitussive effects of Ca2+ channel antagonists. *Eur J Pharmacol*. 1992;212(1):61-66. doi:10.1016/0014-2999(92)90072-C
7. Sutovska M, Adamkov M, Kocmalova M, Mesarosova L, Oravec M, Franova S. CRAC Ion channels and airway defense reflexes in experimental allergic inflammation. *Adv Exp Med Biol*. 2013;756:39-48. doi:10.1007/978-94-007-4549-0-6
8. Franova S, Nosalova G. Antitussive effect of diltiazem in experimental conditions. *Bratisl Lek Listy*. 2004;105(5-6):203-206.
9. Dubuis E, Wortley MA, Grace MS, et al. Theophylline inhibits the cough reflex through a novel mechanism of action. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1588-1598. doi:10.1016/j.jaci.2013.11.017
10. Schildmann EK, Rémi C, Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic diseaseA systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2011;25(3):209-218. doi:10.3109/15360288.2011.583979
11. Malandrino S, Melillo G, Bestetti A, Borsa M, Giuliani P, Tonon GC. Antitussive properties of levodropropizine. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 1988;38(8):1141-1143.

12. Gao S, Li P, Yang H, Fang S, Su W. Antitussive effect of naringin on experimentally induced cough in guinea pigs. *Planta Med*. 2011;77(1):16-21. doi:10.1055/s-0030-1250117

13. Lavezzo A, Melillo G, Clavenna G, Omini C. Peripheral site of action of levodropropizine in experimentally-induced cough: Role of sensory neuropeptides. *Pulm Pharmacol*. 1992;5(2):143-147. doi:10.1016/0952-0600(92)90033-D

14. Melillo G, Malandrino S, Rossoni G, et al. General pharmacology of the new antitussive levodropropizine. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 1988;38(8):1144-1150.

15. De Blasio F, Virchow JC, Polverino M, et al. Cough management: A practical approach. *Cough*. 2011;7(1):7. doi:10.1186/1745-9974-7-7

16. Lalloo UG, Fox AJ, Belvisi MG, Chung KF, Barnes PJ. Capsazepine inhibits cough induced by capsaicin and citric acid but not by hypertonic saline in guinea pigs. *J Appl Physiol*. 1995;79(4):1082-1087. doi:10.1152/jappl.1995.79.4.1082

17. Lowry RH, Wood AM, Higenbottam TW. Effects of pH and osmolarity on aerosol-induced cough in normal volunteers. *Clin Sci*. 1988;74(4):373-376. doi:10.1042/cs0740373

18. Belvisi MG, Hele DJ. Cough: Citric acid and nerves. *Drug Discov Today Dis Model*. 2006;3(3):237-241. doi:10.1016/j.ddmod.2006.10.006

19. Carpenter CL, Marks SS, Watson DL, Greenberg DA. Dextromethorphan and dextrorphan as calcium channel antagonists. *Brain Res*. 1988;439(1-2):372-375. doi:10.1016/0006-8993(88)91497-7

20. Bolser DC, Aziz SM, DeGennaro FC, et al. Antitussive effects of GABAB agonists in the cat and guinea-pig. *Br J Pharmacol*. 1993;110(1):491-495. doi:10.1111/j.1476-5381.1993.tb13837.x

21. Bolser DC. Current and future centrally acting antitussives. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006;152(3):349-355. doi:10.1016/j.resp.2006.01.015

22. Pradhan A, Smith M, McGuire B, Evans C, Walwyn W. Chronic inflammatory injury results in increased coupling of delta opioid receptors to voltage-gated Ca2+ channels. *Mol Pain*. 2013;9(1):8. doi:10.1186/1744-8069-9-8

23. Elyasi L, Eftekhar-Vaghefi SH, Esmaeili-Mahani S. Morphine protects SH-SY5Y human neuroblastoma cells against 6-hydroxydopamine-induced cell damage: Involvement of anti-oxidant, calcium blocking, and anti-apoptotic properties. *Rejuvenation Res*. 2014;17(3):255-263. doi:10.1089/rej.2013.1473

24. Hassan B, Ruiz-Velasco V. The κ-opioid receptor agonist U-50488 blocks Ca2+ channels in a voltage- and G protein-independent manner in sensory neurons. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;38(1):21-27. doi:10.1097/AAP.0b013e318274a8a1

25. Hamra M, McNeil RS, Runciman M, Kunze DL. Opioid modulation of calcium current in cultured sensory neurons: μ- modulation of baroreceptor input. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 1999;277(2):705-713. doi:10.1152/ajpheart.1999.277.2.h705

ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ RİSK FAKTÖRÜ OLARAK MATERNAL YAŞ

Dr. Fehmi ÜNAL
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş:

Erken Membran rüptürü (EMR), amniyotik membranların doğumun başlamasından önce prematür olarak açılması olarak tanımlanır (1-2). 37. Gebelik haftasından önce gelişen EMR, prematür-EMR (PPROM) olarak adlandırılmaktadır (2). Neonatal morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmının sebebi Prematür-EMR'dir ve preterm doğumların %30'u ile ilişkilidir (3). EMR yönetiminde gestasyonel hafta, enfeksiyon varlığı, abrupsiyo plasenta gibi komlikasyonların varlığı önem taşır (2).Gestasyonel yaşın doğru hesaplanması ve maternal, fetal, neonatal risklerin iyi bilinmesi EMR yönetiminde önem arz eder. Membran rüptürü çeşitli sebeplerle ortaya çıkabilir. Termde fizyolojik olarak zayıflamış membranlar, uterin kontraksiyonlarla açılabilir. Preterm-EMR ise patolojik mekanizmaların katıldığı bir süreçtir. İntraamniyotik enfeksiyonların sıklıkla preterm-EMR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Önceki gebeliğinde preterm-EMR öyküsü, yeni gelişebilecek preterm-EMR için majör risk faktörüdür (1-2). Diğer preterm-EMR risk faktörleri, spontan preterm doğum risk faktörleri ile benzerlik gösterir. Bunlar arasında, kısa serviks uzunluğu, hidroamniyos, çoğul gebelik, ikinci ve üçüncü trimester kanamaları, düşük vücut kitle indeksi, düşük sosyoekonomik durum, sigara ve ilaç alışkanlığı sayılabilir, ancak preterm-EMR sebebi sıklıkla belirlenemez (2). Maternal yaşın da risk faktörleri arasında olduğunu söyleyen yayınlar mevcuttur (5,6). Çalışmamızın amacı maternal yaşın EMR için bir risk faktörü olup olmadığını araştırmaktır.

Materyal Metod:

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Ocak 2020- Kasım 2020 tarihleri arasında başvuran ve servisimize yatırılan, EMR tanılı hastalar, retrospektif olarak taranmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde

tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra grupların karşılaştırılmasında normal dağılım da göz önüne alınarak student t testi kullanılmıştır. $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sonuç:

Toplam 61 gebe çalışmaya alındı. Bu hastaların 26 tanesi EMR, 35 tanesi ise kontrol grubundaydı. Kontrol grubunda ortalama yaş 30,6, EMR grubunda ortalama yaş 35,2 saptandı ($p=0,04$). Çalışmamızda, maternal yaş ele alındığında, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$).

Tartışma:

Modern yaşam koşulları, ileri yaş (35 ve üstü) gebelik sayılarında artışa sebep olmaktadır. Geleneksel olarak ileri yaş gebelikleri birçok klinikte riskli gebelik olarak kabul edilir. İleri yaş gebelikleriyle ilişkili birçok, gebeliği olumsuz etkileyen faktör bildirilmiştir. Bunlar arasında, kronik ve gebeliğin indüklediği hipertansiyon, diabet, prematür-EMR, preterm doğum, ikinci ve üçüncü trimester kanamaları,plasenta previa, abrupsiyo plasenta, malprezentasyon, konjenital anomaliler, postpartum kanama, düşük doğum ağırlığı, düşük apgar skorlu bebek, sık yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, perinatal ölüm sayılabilir (7,8). EMR ile maternal yaş ilişkisi konusunda farklı çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya konmuştur (7,8,9). Bizim çalışmamızda EMR hastaları ile kontrol grubu hastaların yaşları arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı. Yaşla birlikte prevalansı artan, diabet, bozulmuş glukoz toleransı ve hipertansiyon, vasküler endotelyal hasarla ilişkilidir. Pankreatik beta hücre fonksiyonu yaşla birlikte azalmaktadır. Bu etkiler, gebelikle ilgili komplikasyonların artışına neden olur. Amniotic membranlarda bulunan kollajen tiplerinden özellikle tip 3 kollajenin EMR gelişen hastalardaki miktarının önemli olduğu vurgulanmıştır (10). Yaşla birlikte kollajen miktarında çeşitli değişiklikler olmaktadır (11). EMR etyolojisinde bu değişiklikler de akılda tutulmalıdır.Sonuç olarak, ileri yaş gebeliği, gelişebilecek çeşitli komplikasyonlar açısından riskli kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda ileri anne yaşı nedenli komplikasyonlar arasında gösterilen EMR, sonucunda gelişebilecek maternal ve neonatal komplikasyonlar açısından yönetimi önem arz eden bir komplikasyondur.

Referanslar

1. Beckmann CRB, Ling FW, Barzansky BM, Herbert WN., Laube DW, Smith RP. Obstetrics and Gynecology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
2. ACOG Practice Bulletin No. 160: Premature Rupture of Membranes. Obstet Gynecol.2016 Jan;127(1):e39-51
3. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. William Obstetrics. 24th ed. United States of America: McGraw Hill Education; 2014
4. Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. Obstet Gynecol 1982;59:539–45.
5. Legawati, Riyanti. Determinants of Premature Rupture of Membrane in Cempaka Room dr. Doris Sylvanus Regional public hospital Palangka Raya. J Surya Med. 2018;3(2):95–105.
6. Maryuni M, Kurniasih D. Risk factors of premature rupture of membrane. Kesmas: National Public Health Journal. 2017;11(3):133-7
7. Ahmed, Shireen & Handady, Siddig & Ahmed, Khalid & Alawad, Awad & Ali, Sulafa. (2015). Advanced maternal age and late pregnancy outcome at Omdurman New Hospital in Sudan. International Journal of Medicine. 3. 115-117. 10.14419/ijm.v3i2.5357.
8. Ziadeh, S. M. (2002). Maternal and Perinatal Outcome in Nulliparous Women Aged 35 and Older. Gynecologic and Obstetric Investigation, 54(1), 6–10. doi:10.1159/000064689
9. Cleary-Goldman, Jane MD; Malone, Fergal D. MD1; Vidaver, John MA2; Ball, Robert H. MD3; Nyberg, David A. MD4; Comstock, Christine H. MD5; Saade, George R. MD6; Eddleman, Keith A. MD7; Klugman, Susan MD8; Dugoff, Lorraine MD9; Timor-Tritsch, Ilan E. MD10; Craigo, Sabrina D. MD11; Carr, Stephen R. MD12; Wolfe, Honor M. MD13; Bianchi, Diana W. MD11; D'Alton, Mary MD1 Impact of Maternal Age on Obstetric Outcome, Obstetrics & Gynecology: May 2005 - Volume 105 - Issue 5 - p 983-990 doi: 10.1097/01.AOG.0000158118.75532.51
10. Kanayama N, Terao T, Kawashima Y, Horiuchi K, Fujimoto D. Collagen types in normal and prematurely ruptured amniotic membranes. Am J Obstet Gynecol. 1985 Dec 15;153(8):899-903. doi: 10.1016/0002-9378(85)90703-3. PMID: 4073165.
11. Mays PK, Bishop JE, Laurent GJ. Age-related changes in the proportion of types I and III collagen. Mechanisms of Ageing and Development. 1988 Nov;45(3):203-212. DOI: 10.1016/0047-6374(88)90002-4.

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE TEDAVİSİ ALAN KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA KEMİK MİNERAL DANSİTELERİ VE RENAL FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Ferhan KERGET
Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi

ÖZET:

Giriş Dirence karşı yüksek bariyerli bir nükleotit anoloğu olan Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) kronik hepatit b hastalarında ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Uzun süreli TDF kullanımına bağlı renal toksisite ve kemik mineral yoğunluğunda azalma raporları mevcuttur. Biz de çalışmamızda TDF'nin kronik hepatit b hastalarının kemik mineral dansiteleri ve renal fonksiyonları üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metot Bir yıldan daha uzun süredir TDF tedavisi alan kemik ağrısı şikayetiyle dual enerjili X ışını absorbsiyometri (DEXA) ölçümü yapılan 54 hasta kronik hepatit b hastası çalışmamıza dahil edildi. Hastaların laboratuvar parametreleri ve demografik verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Sonuçlar: Hastaların tedavilerinin başlangıcında ve sonrasında bakılan kreatin, GFR, fosfor, ürik asit ve PTH düzeylerinin değerlendirmesinde kreatin, ürik asit ve PTH düzeylerinin yükseldiği, GFR ve fosfor düzeylerinin ise gerilediği gözlendi (p:0,001 hepsi için). PTH düzeyi kemik dansitometri düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde PTH ile z skor femur ve t skor femur arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı sonuç gözlendi (r:0,384, p:0,004, r:0,347, p:0,01). Ürik asit düzeyi ile kemik dansitometri sonuçlarının yapılan korelasyon analizinde ise z skor spine ve t skor spine ile ters yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlendi (r:-0,342, p:0,011, r:-0,361, p:0,007).

Tratışma TDF kullanan hastalarda kemik mineral yoğunluğundaki azalma raporları ön planda bu durumunun ilacın direk etkisine bağlansa da çalışmamızda göstermektedir ki TDF'ye bağlı renal fonksiyon bozukluğu da bu aşamada değerlendirilmeye değerdir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, kemik mineral dansitesi, tenofovir disoproksil

Evaluation of Bone Mineral Density and Renal Functions in Chronic Hepatitis B Patients Treated with Tenofovir Disoproxil Fumarate

ABSTRACT:

Background: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), a nucleotide analogue with high barrier to resistance, is recommended as the first choice of treatment for patients with chronic hepatitis B. Long-term TDF use has been associated with renal toxic effects and reduced bone mineral density. The aim of this study was to investigate the effects of TDF on bone mineral density and renal functions in patients with chronic hepatitis B.

Methods: The study included 54 chronic hepatitis B patients who were treated with TDF for at least 1 year. The patients' laboratory parameters, dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) and demographic data were evaluated retrospectively.

Results: Comparisons of pre- and posttreatment bone mineral density values revealed significant decreases in spinal Z- and T-scores and femoral T-score ($p=0.04$, 0.03, and 0.001). In addition, significant increases in creatinine, uric acid, and parathyroid hormone levels and significant decreases in GFR and phosphorus levels were observed after treatment ($p<0.001$ for all). Parathyroid hormone level was positively correlated with femoral Z- and T-scores ($r=0.384$, $p=0.004$ and $r=0.347$, $p=0.01$), while uric acid level was negative correlated with spinal Z- and T-scores ($r=-0.342$, $p=0.011$ and $r=-0.361$, $p=0.007$).

Conclusions: Although the reported reductions in bone mineral density in patients using TDF have been attributed primarily to the direct effect of this drug, our study shows that the role of TDF-induced renal dysfunction should also be investigated.

Keywords: Hepatitis B, bone mineral density, tenofovir disoproxil

Giriş

Hepatit B virüsü milyonlarca kişiyi etkileyen, kronik enfeksiyon oluşturabilen bir vürüstür. Hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte hastaların %15-40 'ında kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom gelişebilmektedir (1). Dirence karşı yüksek bariyerli bir nükleotit analoğu olan Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) kronik hepatit b hastalarında ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. TDF hepatit b virüsünün replikasyonundan sorumlu olan DNA polimeraz ve reverse transkriptaz enzimini bloke eder (2). Tenofovir öncelikle prokismal renal tübülllerde glomerüler filtrasyon ve sekresyon ile idrarda elimine edilir. TDF her ne kadar direnç gösterilmemiş oldukça güçlü bir antiviral aktiviteye sahip bir ilaç olsa da uzun süreli TDF

kullanımına bağlı renal toksisite ve kemik mineral yoğunluğunda azalma raporları mevcuttur (3, 4).

TDF proksimal tübül hasarına neden olarak renal toksisite gösterebilir. Proksimal tübül hasarlarında fosfat rezorbsiyonunda azalma, proteinüri, fosfatüri, glikozüri, aminoasitüri, hipoürisemi görülür. Bazı çalışmalarda TDF tedavisi alan HIV enfekte bireylerde proksimal renal tübüler asidoz, glikozüri, fosfatüri, proteinüri, renal tübülopati, mitokondriyal yaralanma, kemik ağrıları ve osteomalazi geliştiği bildirilmiştir. Hepatit b surface antijen kaybı nadiren geliştiğinden çoğu kronik hepatit b hastasının uzun süreli antiviral tedavi kullanması gerekmektedir. Bu nedenle tedavinin herhangi bir yan etkisinde zaman içerisinde büyüme görülebilir (5).

TDF kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olabilmektedir. TDF 'nin BMD kaybı ile ilişkisinde mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. TDF kemik üzerine toksisitesi ve kemik mineral kaybı mekanizmalarından birisi TDF ilişkili fosfat kaybı ve artmış kemik turn overıdır. Subklinik tubulopatinin kemik mineral yoğunluğunda (BMD) düşüşlerde anahtar bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Bir diğer mekanizma olarak da tartışmalı bir bilgi olarak D vitamini metabolizmasında gerçekleşen mekanizmalar düşünülmektedir (6). Bir olası açıklama TDF'nin neden olduğu hiperpatratiroidizmdir. Yapılan bazı çalışmalarda TDF içeren tedavi sonrasında paratiroid hormon (PTH) serum konsantrasyonlarında artış gösterilmiştir. PTH düzeyleri D vitamini eksikliğinde daha yüksek bulunmuştur ancak TDF kullanımının PTH serum konsantrasyonu artışında bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada paratiroid hormon düzeyindeki artışın nedeni olarak TDF'nin paratiroid bezleri içindeki kalsiyum duyarlı reseptörler (CaSR) üzerine inhibitör etkisinin sonucu olduğu gösterilmiştir (7).

Çalışmamızda TDF kullanan kronik hepatit b hastalarında TDF'nin BMD ve renal fonksiyonlardaki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve metot

Çalışmamıza dahil edilen siroz olmayan 1 yıl ve daha fazla TDF tedavisi alan ve kemik ağrıları olan 54 kronik hepatit b hastasının kemik mineral dansiteleri ve laboratuvar testleri retrospektif olarak incelendi. Kemik mineral dansiteleri ölçümleri DEXA ile femur boynundan ve lomber vertebradan yapıldı. BMD T skorları osteopeni (-2.5, -1), osteoporozu <-2.5 tanımlamak için kullanıldı. Belirgin komorbideteleri olan ve kemik hastalıkları nedeni ile tedavi gören hastalar dışlandı. Renal fonksiyon değerlendirilmesi için kreatinin, serum fosfor düzeyleri, glomeruler filtrasyon

hızları (GFR) ve idrarda protein düzeylerine bakıldı. GFR Cockcroft-Gault metodu ile hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Çalışma verilerinin analizinde Statistical Package for Social Sciensess (SPSS) v20.0 programı kullanıldı. Kategorik veriler sayı, yüzde, numerik veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simirnov testi ile araştırıldı. Tedavi gruplarında yapılan ardışık ölçüm sonuçlarının karşılaştırılmasında, normal dağılmayan numerik veriler için Friedman Testi ve Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon Testi, tedavi grupları arasında normal dağılmayan numerik verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U Testi kullanıldı. T skor spine düzeylerinin karşılaştırmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırmasında Paired-Samples t test kullanıldı. Laboratuvar testlerinin korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması 41,5±12,2 idi. Hastaların 23'ü kadın 31'i ise erkek idi. Hastaların tenofovir kullanım süreleri 39,2±31,3 ay idi.

Z skor spine sonuçlarına göre düşük düzey tespit edilen hastaların normal olan hastalara göre kalsiyum ve ürik asit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (p:0,004, p:0,02). Vitamin B12 düzeyi ise z skor spine düzeyi normal olan hastalarda düşük olan hastalara nazaran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlendi (p:0,042). Z skor femur düzeyi 53 hastada normal 1 hastada düşük olduğu için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadı. T skor spine düzeylerinin değerlendirmesinde osteoporoz gözlenen hastalarda kalsiyum düzeyi osteopeni ve normal olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (p:0,035). T skor femur düzeyi değerlendirmesinde osteoporoz olan hasta mevcut olmayıp osteopeni ve normal düzeyli hastaların değerlendirmesinde osteopeni gözlenen hastalarda ürik asit düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlendi (p:0,024)

Hastaların tedavilerinin başlangıcında ve sonrasında bakılan kreatin, GFR, fosfor, ürik asit ve PTH düzeylerinin değerlendirmesinde kreatin, ürik asit ve PTH düzeylerinin yükseldiği, GFR ve fosfor düzeylerinin ise gerilediği gözlendi (p:0,001 hepsi için).

Hastaların yükselen PTH düzeylerinin kalsiyum düzeyi ile yapılan korelasyon analizi istatistiksel olarak anlamlı değildi (r:-0,018, p:0,9). Vitamin D ile PTH arasındaki korelasyon analizinde ise hafif düzeyde negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı yönde korelasyon gözlendi (r:-0,263, p:0,05). PTH ile yaş ve GFR arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi (r:-0,028, p:0,842, r:0,065, p:0,641). PTH düzeyi kemik dansitometri düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde PTH ile z skor femur ve t skor femur arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı sonuç gözlendi (r:0,384, p:0,004, r:0,347, p:0,01).

Hastaların kemik dansitometri sonuçları ile kalsiyum düzeyinin korelasyon analizinde sadece z skor spine ile anlamlı düzeyde korelasyon gözlendi (r:-0,274, p:0,045). Vitamin D düzeyi ile kemik dansitometri sonuçları arasında yapılan korealasyon analizlerinde anlamlı korelasyon gözlenmedi.

Hastaların GFR düzeyi ile ilaç kullanım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi (r:-0,122, p:0,38). GFR düzeyi ile yaş arasındaki korelasyon analizinde yaş ile istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü korelasyon gözlendi (r:-0,069, p:0,001).

Ürik asit düzeyi ile kemik dansitometri sonuçlarının yapılan korelasyon analizinde ise z skor spine ve t skor spine ile ters yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlendi (r:-0,342, p:0,011, r:-0,361, p:0,007).

Tartışma

Çalışmamız verileri doğrultusunda TDF kullanan hastaların takiplerinde GFR düzeylerinin azaldığını, serum fosfor düzeylerinin düştüğünü ve kreatinin değerlerinde anlamlı düzeyde yükselme olduğu gösterildi. Hastaların tedavinin başında bakılan PTH ve ürik asit düzeylerinin takiplerinde ise yükselişte olduğu tespit edildi. Ürik asit düzeyi yüksek olarak tespit edilen hastalarda BMD daha düşük olarak tespit edildi.

Uzun süreli antiviral tedavinin böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri özellikle 50 yaşından büyük ve bazal renal bozuklukları olan kronik HBV hastalarında önemli konudur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY), kronik HBV hastalarında sık görülmektedir. GFR, KBY hastalarının saptanmasına, değerlendirilmesine ve yönetimine izin veren böbrek fonksiyonlarının önemli bir göstergesidir (8). TDF, HBV ve HIV'e karşı en güçlü antiviral ajanlardan biridir. Yapılan çalışmalarda TDF kullanımı sonrası renal fonksiyonlarda bozulma bildirilmekle birlikte, böbrek yetmezliği üzerindeki potansiyel etkileri hala sorgulanmaktadır. Jung ve ark. retrospektif olarak yaptıkları ve 315 antiviral tedavi alan kronik HBV hastasının alındığı çalışmada TDF

tedavisi alan hastalarda anlamlı olarak renal fonksiyonlarda bozulma olduğu gösterilmiştir. Özellikle yaşlı hastalarda, DM varlığının eşlik ettiği ve bilirubin yüksekliği olan hastalarda renal fonksiyonlarda bozulma olduğu raporlanmıştır. TDF nefrotoksisitesi mitokondriyal DNA deplesyonu, tübüler sitotoksisite ve ilaç taşıyıcılarını kodlayan genlerdeki polimorfizmlerden dolayı bireysel farklılıklar dahil çeşitli mekanizmalar ile açıklanmaktadır. TDF, esas olarak mitokondriyal fonksiyona, DNA replikasyonundan sorumlu olan DNA polimeraz gammanın inhibe edilmesi, elektron taşıma zinciri fonksiyonunda ve oksidatif fosforilasyonda yer alan farklı enzimlerin deplesyonu yoluyla etki eder. Emiliminden sonra, TDF iki bölgede fosforile edilir ve glomerulus içinden değiştirilmemiş bir şekilde filtre edilir. Fosforilasyonun bir sonucu olarak, ilaç aktive edilir ve viral RNA-yönelimli DNA polimerazının olağan substratının yapısal bir analoğu haline gelir (9).

İlaç, konak alfa ve beta DNA polimerazlarının ve mitokondriyal DNA gama polimerazının aktivitesini inhibe ederek viral DNA sentezini durdurma yeteneğine sahiptir. Bu mekanizma viral replikasyonu durdurmak için yararlıdır, fakat aynı zamanda, özellikle böbrek proksimal tübülünde TDF ile indüklenen mitokondriopatilerin temelini oluşturmaktadır. Çalışmamızda TDF kullanımı sonrası GFR düzeylerinde diğer çalışmalara parelel olarak gerilediğini gözlemledik. GFR azalmasında yaşın da önemli bir faktör olduğu unutulmamalıdır. Biz de bu veriyle uyumlu olarak yaş ile GFR düzeyi arasında negatif yönlü korelasyon gözlemledik.

TDF kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olabilmektedir. TDF ‘nin BMD kaybı ile ilişkisinde mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. TDF’nin kemik üzerine olumsuz etkinin doğrudan (osteoklastlar ve osteoblastlar üzerindeki ilaç etkisi) ve/veya dolaylı (proksimal tübülü ve/veya D vitamini metabolizması üzerindeki ilaç etkisi) olup olmadığı net olarak belli değildir. İn vitro çalışmalar TDF’nin fizyolojik dozlarına maruz kalan osteoklastlarda ve osteoblastlarda hücre sinyal enerjisi ve aminoasit metabolizmasında yer alan genlerin değişimini göstermiştir. Fanconi Sendromu olarak bilinen ciddi proksimal tübülopatinin TDF ile zamansal birlikteliği ilk kez 2002’ de gösterildi (4, 6). En şiddetli hali ile osteomalazi ve kemik ağrısına yol açan bikarbonat ve fosfat kaybı ile karakterize edilir.

Tübüler disfonksiyon TDF'de bir kez geliştiğinde genellikle devam eder, ancak HIV hastalarında yapılan çalışmalarda TDF içeren rejimlerle BMD kaybı, tedavinin ilk yılında en fazla gösterilmiştir. Uzun vadeli TDF tedavisinin, devam eden BMD kaybına yol açmadığı gösterilmiştir. Proksimal tübulopatinin kemik metabolizması üzerindeki muhtemel etkisini artıran TDF hiperparatiroidizm ile D vitamini metabolizmasını etkileyebilir ve artmış kemik döngüsüne neden olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda paratiroid hormonu (PTH) seviyelerinin, TDF kullanımından he-

men sonra yükseldiği gösterilmiştir. Kronik hepatit b hastalarında PTH düzeyleri arasındaki ilişki hakkındaki veriler azdır ve genelde D vitamin düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir . Çalışmamızda BMD ile PTH arasında pozitif yönlü, D vitamin düzeyi ile negatif yönlü korelasyon, PTH'ın ya TDF'nin oluşturduğu bir etkiye bağlı yükseldiğinin ya da D vitamin düzeyindeki düşüş ile ilşkili yükseldiği yönünde değerlendirilebilir (11, 12).

Ürik asitin antioksidan özelliği sebebiyle BMD ile olan ilişkisi bir çok çalışmada araştırılmıştır. Ürik asit düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalardaki veriler çelişkili olup kimi yayınlarda koruyucu etkinliğinde bahsedilmişken kimi yayınlarda kemik üzerine negatif etkinliği üzerinde durulmuştur (13). Çalışmamızda BMD'nin laboratuvar ve demografik verilerle yapılan korelasyon analizinde ise düşüşü ön planda tenofovirin direk kemik üzerindeki etkiye bağlanmış olsa da ürik asit yüksekliğinin de bu durumda etkili olabileceği düşünülebilir.

B12 vitaminin hematopoetik ve sinir sistemi üzerine etkileri bilinmekle beraber iskelet sistemi üzerine etkileri konusunda bilgiler azdır. B12 vitaminin iskelet sistemini Homosistein (Hcy) üzerinden etkilediği düşünülmektedir. Son yıllarda Hcy'in osteoporoz etyopatogenezinde de rolü olabileceğini gösteren kanıtlar elde edilmiştir ve Hcy'in yaşlılarda gözlenen osteoporozda bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. B12 vitamini ve folat, Hcy metabolizmasında kofaktör olarak kullanılır ve düzeylerindeki azalma Hcy düzeylerindeki artışa neden olur. Bu kofaktörler ile BMD arasında pozitif, Hcy ile BMD arasında ise negatif bir ilişki olduğu bildirilmektedir (14, 15). Ancak Hcy ile osteoporoz arasındaki ilişlkide bu kofaktörlerdeki değişikliklerin olası rolleri halen aydınlatılamamıştır. Biz de çalışmamızda litaratüre uyumlu olarak Vitamin B12 düzeyini z skor spine düzeyi normal olan hastalarda düşük olan hastalara nazaran istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak gözledik.

Çalışmaya alınan hastaların tedavi başlangıcında BMD değerlerinin olmaması tedavi sonrasında semptomları olan hastalarda uyguladığımız BMD değerleri ile karşılaştırma yapmamamıza neden olmuştur ancak semptomatik olmayan hastalarda tedavi başlamadan uygulanacak BMD ölçümünün etik olmadığı kanatinde olduğumuz için çalışmamızı bu prensipte tasarladık.

TDF uzun süre kullanılması gereken bir antiviral tedavi olup yan etkileri ilerleyen dönemlerde de ortaya çıkabilir. Hastalarda osteopeni ve osteoprozun birçok nedeni olabilmektedir. TDF 'nin BMD üzerine olumsuz etkileri bilinmekte olup hastaların tedavi takibinde ürik asit, D vitamini, B12 vitamini gibi parametrelerinde izlenerek diğer BMD üzerine olumsuz durumların ortadan kaldırılması ile yan etkilerin şiddeti azaltılabilir.

Kaynaklar

1. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. The Lancet. 2014;384(9959):2053-63.
2. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim Y-S, Fung S, Marcellin P, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. Journal of hepatology. 2018;68(4):672-81.
3. Lim TS, Lee JS, Kim BK, Lee HW, Jeon MY, Kim SU, et al. An observational study on long-term renal outcome in patients with chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate. Journal of viral hepatitis. 2019.
4. Gupta SK, Yeh E, Kitch DW, Brown TT, Venuto CS, Morse GD, et al. Bone mineral density reductions after tenofovir disoproxil fumarate initiation and changes in phosphaturia: a secondary analysis of ACTG A5224s. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2017;72(7):2042-8.
5. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. New England Journal of Medicine. 2008;359(23):2442-55.
6. Grant PM, Cotter AG. Tenofovir and bone health. Current Opinion in HIV and AIDS. 2016;11(3):326.
7. Patricio Jr JA, Lopes PF, Medeiros T, Mendes GF, Silva AA, Esberard EB, et al. Tenofovir monotherapy for hepatitis B after 1 year does not produce renal dysfunction, but is associated with hyperparathyroidism not related to vitamin D. European journal of gastroenterology & hepatology. 2016;28(1):64-9.
8. Kayar Y, Dertli R, Agin M, Sürmeli N, Konür Ş, Özkahraman A, et al. Kronik Hepatit B Hastalarında Tenofovir Tedavisinin Renal Fonksiyona Etkisi.
9. Jung WJ, Jang JY, Park WY, Jeong SW, Lee HJ, Park SJ, et al. Effect of tenofovir on renal function in patients with chronic hepatitis B. Medicine. 2018;97(7).
10. Krakower DS, Mayer KH. Renal Function and Tenofovir Disoproxil Fumarate for Preexposure Prophylaxis: How Safe Is Safe Enough? : Oxford University Press; 2016.
11. Sudjaritruk T, Bunupuradah T, Aurpibul L, Kosalaraksa P, Kurniati N, Sophonphan J, et al. Impact of tenofovir disoproxil fumarate on bone metabolism and bone mass among perinatally HIV-infected Asian adolescents. Antivir Ther. 2017;22:471-9.

12. Aloy B, Tazi I, Bagnis CI, Gauthier M, Janus N, Launay-Vacher V, et al. Is tenofovir alafenamide safer than tenofovir disoproxil fumarate for the kidneys? 2016.
13. Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, Janu MR, Waite LM, Naganathan V, et al. Serum uric acid is associated with bone health in older men: a cross-sectional population-based study. Journal of bone and mineral research. 2011;26(5):955-64.
14. Fratoni V, Brandi ML. B vitamins, homocysteine and bone health. Nutrients. 2015;7(4):2176-92.
15. Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Drevon CA, Gjessing HK, et al. Plasma total homocysteine level and bone mineral density: the Hordaland Homocysteine Study. Archives of internal medicine. 2006;166(1):88-94.

COVID-19 HASTALARINDA NÖROLOJİK HASTALIK VE SEMPTOMLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm Dr Fettah EREN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Fettah EREN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Ayşegül DEMİR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bengü ÖZKAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ÖZET:

Amaç: COVID-19 hastalarında öncelikle respiratuar ve sistemik semptomlar görülmektedir. Ayrıca bazı olgularda nörolojik hastalıklar da eşlik edebilmektedir. Bu çalışmada COVID-19 hastalarında nörolojik semptom/bulgu ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı. **Yöntem:** Toraks tomografi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile COVID-19 doğrulanmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kronik hastalıklar ve nörolojik semptomları sorgulandı. Klinik, demografik özellikler ile nörolojik semptomlar arasındaki ilişki incelendi. **Bulgular:** Çalışmada 120 hasta (45 (%37,5) kadın, 75 (%62,5) erkek) vardı. En sık kronik hastalık olarak hipertansiyon 35 (%29,2) mevcuttu. Hastalar en sık öksürük (n=53, %44,2) ve ateş (n=47, %39,2) ile başvurdu. En sık nörolojik semptom yorgunluk (n=79, %65,8) ve güçsüzlüktü (n=77, %64,2). Baş ağrısı 35 (%29,2) hastada saptandı ve şiddeti değişkendi. Tüm inme hastaları 65 yaş üstündeydi. Yorgunluk semptomu en sık öksürük ve dispnesi olan hastalarda vardı ($p < 0,001$). Baş ağrısı en sık ateş olan hastalarda vardı ($p=0,035$). Uyuşma ise ateş, öksürük ve dispne olan hastalarda daha fazlaydı. **Sonuç:** Nörolojik defisitler COVID-19 hastalarında tek başına veya respiratuar semptomları ile ortaya çıkabilir. Bu nedenle hastalar nörolojik semptomlar açısından dikkatle takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Nöroloji, Semptom, İnme, Baş ağrısı

The Evaluation of Neurological Diseases and Symptoms in Patients with COVID-19

ABSTRACT:

Aim: Respiratory and systemic symptoms are primarily seen in patients with COVID-19. In addition, neurological diseases may accompany in some cases. In this study, it was aimed to evaluate the neurological symptoms/signs and associated factors in patients with COVID-19. **Method:** Patients were included in the study with confirmed for COVID-19 by thoracic tomography and polymerase chain reaction. Chronic diseases and neurological symptoms were questioned. The relationship between clinical, demographic characteristics and neurological symptoms was examined. **Results:** There were 120 patients (45 (%37,5) kadın, 75 (%62,5) erkek) in the study. Hypertension 35 (29.2%) was the most common chronic disease. Patients most frequently presented with cough (n=53, 44.2%) and fever (n=47, 39.2%). The most common neurological symptoms were fatigue (n=79, 65.8%) and weakness (n=77, 64.2%). Headache was present in 35 (29.2%) patients and its severity varied. All stroke patients were over 65 years old. Fatigue symptoms were most common in patients with cough and dyspnea ($p<0.001$). Headache was most common in patients with fever ($p=0.035$). Numbness was more common in patients with fever, cough, and dyspnea. **Conclusion:** Neurological deficits can detect alone or with respiratory symptoms in patients with COVID-19. Therefore, these patients should be followed carefully for neurological symptoms.

Keywords: COVID-19, Neurology, Symptom, Stroke, Headache

1. GİRİŞ

COVID-19 hastalığı, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde viral bir enfeksiyon olarak başlamış ve zamanla tüm dünya yayılım gösteren bir pandemi haline dönüşmüştür. Hastalığın etkeni, ß-tip coronavirüs ailesinden zarflı bir RNA virüsü olan SARS-Cov-2'dir.[1] Bu virüs, insan konakçı hücrelerine giriş için esas olarak solunum sisteminde bulunmakla birlikte bağırsağın enterosit hücrelerinde, lenfoid dokuda, üriner traktusta, arteriyal ve venöz endotel hücrelerinde, beyindeki glial hücrelerde de bulunabilen anjiotensin-dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünü kullanmaktadır.[2,3]

Genellikle solunumsal olarak damlacık ve temas yoluyla bulaşma virüsün ana bulaş yoludur. Bu hastalarda ateş, kuru öksürük ve yorgunluk gibi semptomlar sık görülmekle birlikte boğaz ağrısı, karın ağrısı, ishal, konjonktivit ve hafif bulgulardan ciddi bulgulara kadar değişebilen nörolojik semptomlarda (baş ağrısı, baş dönmesi,

bilinç bozukluğu, ensefalopati, ensefalit, serebrovasküler hastalık, periferik sinir sistemi ve nöromuskuler bozukluklar) görülebilmektedir.[1] Çin'den yayınlanan 214 hastalık bir vaka serisinde sistemik semptomların yanında hastaların %36,4'ünde nörolojik komplikasyonların izlenebildiği gösterilmiştir.[4] Bazı hastalarda ise hastalığa ait tek klinik belirti olarak tat ve koku duyusu bozukluğu, izole baş ağrısı ve periferik fasiyal paralizi gibi nörolojik tutuluma ait bulgular izlenmiştir.[5]

SARS-Cov-2 virüsüne bağlı gelişen nöral hasar, virüsün hematojen yolla beyine yayılması, ciddi akciğer tutulumuna sekonder gelişen hipoksi ile birlikte oluşan beyin ödemi yine hastalığın ileri evrelerinde oluşabilecek sitokin fırtınasına bağlı beyin hücre hasarlanması ve tromboz riskinde artma gibi birkaç mekanizma ile açıklanabilmektedir.[3,6]

Biz de çalışmamızda COVID-19 teşhisi ile takip ettiğimiz hastaların demografik özelliklerini, hastalardaki non-spesifik semptomlara eşlik eden nörolojik ve nöromuskuler semptomların sıklığını ve literatürle uyumunu değerlendirmeyi amaçladık.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Etik Prosedür ve Hasta Popülasyonu

Çalışma için 07.07.2020 tarihinde Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı çalışma izni alındı. Çalışma süresi boyunca Helsinki Bildirgesi kuralları ve iyi klinik uygulamalar kılavuzuna bağlı kalındı. Çalışma öncesi hastalara çalışmanın yöntemi ile ilgili bilgiler verildi. Çalışmaya alınan hastaların verilerini kullanmak için onam alındı. Onam alınmayan hastaların verileri çalışmaya dahil edilmedi.

Veriler prospektif olarak (Temmuz 2020-Aralık 2020 tarihleri) toplandı. COVID-19 polikliniğine başvuran, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) COVID-19 pnömonisi ile uyumlu ve Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR) testi pozitif olan hastalar çalışmaya alındı. Çalışma verilerini ve sonuçlarını etkileyebileceği düşünülen bazı hastalıklar çalışma dışı bırakıldı (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri - Bilgisayarlı toraks tomografisi (BBT) ile konfirme edilmiş viral pnömoni - COVID-19 Polimeraz zincir (PCR) test sonucu pozitif olan hastalar - 18 yaş üstü
Dışlama Kriterleri - Özgeçmiş ve kullanmakta olduğu ilaçlardan nörolojik hastalık öyküsü olmak - Antidepresan ve antipsikotik tedavi almış veya almakta olmak

Hastalarda yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve başvuru semptomları (ateş, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk, iştahsızlık, güçsüzlük) sorgulandı. Hastaların özgeçmiş özellikleri ve kullanmış ve kullanmakta olduğu tedaviler sorgulandı. Hastane sistemi üzerinden kullandığı medikasyonlar ve kullanım süreleri incelendi. Hastalıklar hipertansiyon, diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kanser, kronik böbrek yetmezliği (KBY), tiroid hastalıkları olarak gruplandırıldı.

2.2. Nörolojik Semptom ve Bulguların Değerlendirilmesi

Hastaların demografik özellikleri ve başvuru semptomları sorgulandıktan sonra nörolojik açıdan değerlendirme yapıldı. Hastalarda yorgunluk ve güçsüzlük semptomları sorgulandı. Hastalık ile ilişkili baş ağrısı değerlendirildi. Baş ağrısı olan hastaların baş ağrıları değişken tip baş ağrısı, gelip geçici baş ağrısı ve değişmeyen ağrılar olarak 3 gruba ayrıldı.

Diğer nörolojik semptomlardan tat ve koku bozukluğu olup olmadığı değerlendirildi. Aynı zamanda baş dönmesi, dikkat dağınıklığı, çift görme, bulanık görme, kafa karışıklığı olup-olmadığı sorgulandı.

Hastalarda kas-eklem ağrısı özellikleri incelendi. Miyalji-artralji, el ve ayaklarda uyuşma ve güçsüzlük sorgulandı. Hastalarda akut gelişen ve nörolojik olarak serebrovasküler hastalık düşündüren lateralizan değeri olan fokal nörolojik defisiti

olan hastalarda inme varlığı bilgisayarlı beyin tomografisi ve difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile doğrulandı. Hastalar iskemik inme var ve yok olarak iki gruba ayrıldı.

2.3. İstatistik Analiz

Verilerin analizi için SPSS® version 17.0 statistical package software (SPSS Inc., Chicago, IL, United States) programı kullanıldı. Sayısal veriler ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerleri kullanılarak özetlendi. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak özetlendi. Kategorik veriler Chi-Square test or Fisher's exact test ile karşılaştırıldı. Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile veri dağılımı değerlendirildi. Hastaların yaşları 65 yaş üstü ve altı olarak 2 gruba ayrılarak incelendi. Kronik hastalıklar ve nörolojik semptomlar ise var-yok olarak 2 gruba ayrılarak değerlendirildi. p değerinin 0,05 altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Genel Bulgular

Çalışmaya 45 (%37,5) kadın ve 75 (%62,5) erkek olarak toplam 120 dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 58,41 ± 16,33 idi. En sık başvuru semptomu öksürüktü (n=53, %44,2). Daha sonra sırasıyla ateş, nefes darlığı ve ishal tespit edildi. Hastaların 33 (%27,5)'ü sigara kullanmaktaydı. En sık görülen kronik hastalık hipertansiyon (n=35, %29,5) idi (Tablo 2.)

Tablo 2. Çalışmaya Alınan Hastalarının Demografik Özellikleri ve Başvuru Yakınmaları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	45	37,5
	Erkek	75	62,5
Alışkanlıklar	Sigara	33	27,5
Kronik Hastalıklar	Hipertansiyon	35	29,5
	Koroner arter hastalığı	22	18,3
	Diyabetes mellitus	30	25,0
	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	18	15,0
	Kanser	1	0,8
	Kronik böbrek yetmezliği	6	5,0
	Tiroid hastalığı	3	2,5
Başvuru semptomu	Ateş	47	39,2
	Öksürük	53	44,2
	Nefes darlığı	45	37,5
	İshal	8	6,7

Hastalar nörolojik semptomlar açısından sorgulandığında en sık yorgunluk (n=79, %65,8) ve kas ağrıları (n=57, %47,5) saptandı. Hastaların 35 (%29,2) inde baş ağrısı olduğu görüldü. Hastalardaki nörolojik semptomlar ve inme sıklığı Tablo 3.'de özetlendi. Hastalardaki baş ağrısı ağrı özelliği incelendiğinde 15 (%12,5) hastada gelip geçici baş ağrıları, 16 (%13,3) hastada değişken karakterde ağrılar ve 4 (%3,3) hastada değişmeyen devamlı baş ağrıları belirlendi. İnme sıklığı (n=3, %2,5) idi. Tüm inme hastaları 65 yaş üstündeydi (yaş ortalaması 85,66±3,51).

Tablo 3. Çalışmaya Alınan Hastalarda Nörolojik Değerlendirme

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yorgunluk	79	65,8
Baş ağrısı	35	29,2
Koku bozukluğu	20	16,7
Tat bozukluğu	22	18,3
Baş dönmesi	19	15,8
Dikkat dağınıklığı	16	13,3
Çift görme	2	1,7
Bulanık görme	2	1,7
Kafa karışıklığı	14	11,7
Uyuşma	14	11,7
Miyalji	57	47,5
İnme	3	2,5
Fasiyal paralizi	2	1,7
Güçsüzlük	77	64,2

Hastalar yaş gruplarında göre 65 yaş üstü ve altı olarak iki gruba alınarak incelendiğinde çift görme ve bulanık görmesi olan iki hastanın 65 yaş altında olduğu, 65 yaş üstünde çift-bulanık görme olmadığı görüldü. İnme saptanan 3 hastanın ise 65 yaş üstünde olduğu belirlendi. Bu veriler içerinde istatistiksel olarak inmenin 65 yaş üstü grupta daha fazla olduğu görüldü (p=0,017). Ancak gruplardaki hasta sıklığı azdı. Yaş grubuna göre nörolojik değerlendirmeler Tablo 3.'de özetlendi.

Cinsiyete göre nörolojik semptomlar değerlendirildiğinde kadınlarda kafa karışıklığının ve uyuşma semptomlarının daha sık olduğu görüldü (p=0,028). Diğer semptomlar ve inme sıklığının cinsiyet parametresi arasında fark olmadığı belirlendi (p >0,05).

Tablo 4. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Nörolojik Açıdan Değerlendirilmesi

	65 yaş altı (n=78, %65)		65 yaş üstü (n=42, %35)		p değeri
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Yorgunluk	50	64,1	29	69,0	0,688
Baş ağrısı	27	34,6	8	19,0	0,093
Koku bozukluğu	13	16,7	7	16,7	1,000
Tat bozukluğu	13	16,7	7	16,7	0,622
Baş dönmesi	15	19,2	4	9,5	0,198
Dikkat dağınıklığı	11	14,1	5	11,9	0,736
Çift görme	2	2,6	0	0	0,295
Bulanık görme	2	2,6	0	0	0,295
Kafa karışıklığı	7	9	7	16,7	0,211
Uyuşma	9	11,5	5	11,9	,952
Miyalji	35	44,9	22	52,4	0,432
İnme	0	0	3	7,1	0,017
Fasiyal paralizi	1	1,3	1	2,4	0,654
Güçsüzlük	50	64,1	15	64,3	0,984

Yorgunluk semptomu en sık öksürük ve dispnesi olan hastalarda vardı ($p < 0,001$). Baş ağrısı en sık ateş olan hastalarda vardı ($p=0,035$). Kafa karışıklığı, öksürük ve ateşi olan hastalarda daha fazlaydı ($p=0,021$). Uyuşma ise ateş, öksürük ve dispne olan hastalarda daha fazlaydı ($p=0,019$; 0,029; 0,028). Diğer semptom ve nörolojik bulgular arasında ilişki yoktu ($p > 0,05$).

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

SARS-CoV-2, başlıca solunum ve kardiyovasküler sistemi etkilemekle birlikte, santral ve periferik sinir sisteminde etkileyerek nörolojik semptomlara ve komplikasyonlara neden olabilmektedir. Viral faktörler (SARS-CoV-2 virülansını artıran spesifik genlerde mutasyonlar gibi), konakçı ile ilişkili faktörler (ileri yaş, komorbiditelerin varlığı ve immüno-supresyon durumu) ve virüs ile konakçı arasındaki etkileşim, nörolojik semptomlarının derecesini ve santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonlarının ağırlığını belirlemektedir.[7]

Çok merkezli yapılan retrospektif çalışmalarda, COVID-19'lu hastalara eşlik eden hastalığın en sık hipertansiyon olduğu ve bu hastalarda mortalite ve morbiditenin daha fazla arttığı gösterilmiştir.[8,9] Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların %29,5'inde hipertansiyon mevcuttu. 2002 hastanın değerlendirildiği bir derlemede aktif sigara içenlerde ciddi hastalık gelişme riskinde 2 kat artış olduğu gösterilmiştir.[10] Bizim çalışmamızda sigara içenlerin oranı %27,5'di. Yine bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık başvuru semptomu öksürük ve ateşti (sırasıyla %44,2; %39,2).

Yaşlanmayla birlikte komorbiditelerin artması inme riskini de artırmaktadır.[11] Bizim çalışmamızda 65 yaş altı ve 65 yaş üzeri hastalar nörolojik semptomların sıklığı açısından karşılaştırıldığında iskemik inme dışında belirgin bir fark saptanmadı, 65 yaş üzeri 3 hastada iskemik inme COVID-19 hastalığına eşlik etmekteydi. Avrupa merkezli bir vaka serisinde baş ağrısı %70,3 oranla en sık görülen nörolojik semptom olarak bildirilmiştir. Bu nedenle pandemi dönemi içerisinde yeni başlayan baş ağrısı semptomu olan hastaların COVID-19 açısından da dikkatle değerlendirilmesi önerilmektedir.[12] Ayrıca önceki çalışmalar da baş ağrısı semptomunun özellikle solunum yetmezliği olan hastalarda daha sık izlendiği belirtilmiş ve bunu açıklayıcı mekanizma olarak da hipoksinin rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.[13] Bizim çalışmamızda hastalarda %29,2 sıklığında baş ağrısı semptomu mevcuttu ve yine literatürle uyumlu olarak özellikle de baş ağrısı görülme sıklığı KOAH hastalarında daha fazlaydı.

COVID-19 enfeksiyonunda miyalji de sık görülen semptomlardandır. Çok sayıda çalışma, miyaljinin başlangıçta en yaygın semptomlardan biri olduğunu ve hastaların yaklaşık % 36'sın da izlenebildiğini göstermiştir. Yine viral enfeksiyon sırasında miyalji gelişimi ile interleukin-6 seviyesinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca COVID-19 hastalarında miyaljinin genel inflamasyonu ve sitokin yanıtını yansıtabileceğine inanılmaktadır.[14] Bizim çalışmamızda hastaların %64,2'sinde güçsüz-

lük, %47,5'inde miyalji semptomları mevcuttu. Genel olarak çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda, literatürde belirtilen tüm nörolojik ve nöromuskuler semptomlar mevcuttu.

Sonuç olarak, nörolojik semptom ve bulgular COVID-19 tanısı ile takip edilen hastalarda görülen non-spesifik semptomlara eşlik edebildiği gibi bazen de tek semptom olarak görülebilmektedir. Bundan dolayı bu tür nörolojik semptomları olan hastalara, gerek beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi, gerek beyin nöro-görüntülemeleri, gerekse de elektroansefalografi ve elektromiyografi ölçümleri geciktirilmeden yapılıp bir an önce erken tanının konulması ve optimal tedavinin planlanması büyük önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jin H, Hong C, Chen S, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. Stroke Vasc Neurol. 2020;5:146- 51.
2. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virüs origins and receptor binding. Lancet. 2020;395:565- 74.
3. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissuedistribution of ACE2 protein, the function alreceptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004; 203: 631- 7.
4. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77:683- 90.
5. Beltrán-Corbellini A, Chico-García JL, Martínez-Poles J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of Covid-19: a pilot multicenter PCR- based case-control study. Eur J Neurol. 2020;27:1738- 41.
6. Wua Y, Xuc X, Chenb Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav Immun. 2020;87:18- 22.
7. Francisco J. Carod A. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. Rev Neurol. 2020; 70:311- 22.

8. Zhou F, Yu T, Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395:1054- 62.
9. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020;323:1574- 81.
10. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. J Med Virol. 2020;92:1915-21.
11. Yousufuddin M, Young N. Aging and ischemic stroke. Aging (Albany NY). 2019;11:2542- 4.
12. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. J Intern Med. 2020;288:335-44.
13. Abdullahi A, Acaroz Candan S, Aliyu Abba M, et al. Neurological and musculoskeletal features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2020;11:687.
14. Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, et al. COVID-19: Pain management in patients with SARS-CoV-2 infection-molecular mechanisms, challenges, and perspectives. Brain Sci. 2020;10:465.

COVID-19 REENFEKSİYON OLGU SUNUMU

Uzm. Dr. Filiz KOÇ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ÖZET: Koronavirüsler; insanlarda ve çeşitli hayvan türlerinde genellikle hafif ve orta seyirli solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan RNA virüsleridir. Daha patojen olanlar; Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) ve Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) olarak adlandırılan zoonotik türlerdir, bunlar ağır akut solunum yetmezliği, koagülopati, çoklu organ yetmezliği ve ölüm gibi ciddi tablolara neden olabilirler. SARS ve MERS reenfeksiyonları bildirilmemiştir.

Bu bildiride dört ay ara ile iki kez semptomatik klinik ile SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği saptanarak COVID-19 tanısı alan olgu sunulmuştur.

36 yaşında kadın hasta 100 gün arayla RT-PCR ile SARS-CoV-2 tespit edilerek farklı semptomatik klinik ve laboratuvar bulguları iki kez COVID-19 tanısı almıştır.

Literaturde Reenfeksiyon tanısında konsensüs olmasada yinede artan sayıda reenfeksiyon vaka raporları sunulmaktadır. Bildirilen reenfeksiyon vakaları daha hafif olabildiği gibi ölümcül seyreden vakalarda bildirilmiştir. Reenfeksiyonların mekanizmalarını anlamak için ileri virolojik, immünolojik ve epidemiyolojik verileri içeren daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; Reenfeksiyon; Olgu Sunumu.

Covid-19 Reinfection Case Report

ABSTRACT: Coronaviruses; They are RNA viruses that usually cause mild to moderate respiratory tract infections in humans and various animal species. More pathogenic; Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS - CoV) and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) are zoonotic species, which can cause serious manifestations such as severe acute respiratory failure, coagulopathy, multiple organ failure and death. SARS and MERS re-infections have not been reported.

In this report, a patient diagnosed with COVID-19 with symptomatic clinical symptoms of SARS-CoV-2 RT-PCR detected twice with an interval of four months is presented.

A 36-year-old female patient was diagnosed with COVID-19 twice, with different symptomatic clinical and laboratory findings, by detecting SARS-CoV-2 by RT-PCR every 100 days.

Although there is no consensus on the diagnosis of re-infection, there is still an increasing number of re-infection case reports in the literature. Reported cases of reinfection may be milder, as well as fatal cases. Larger studies including advanced virological, immunological and epidemiological data are needed to understand the mechanisms of reinfections.

Keywords: COVID-19; Reinfection; Case Report.

1. GİRİŞ

Koronavirüsler; insanlarda ve çeşitli hayvan türlerinde genellikle hafif ve orta seyirli solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan RNA virüsleridir. Daha patojen olanlar; Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) ve Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) olarak adlandırılan zoonotik türlerdir, bunlar ağır akut solunum yetmezliği, koagülopati, çoklu organ yetmezliği ve ölüm gibi ciddi tablolara neden olabilirler.

Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. Ocak 2020'de pnömoni vakalarının etkeni, daha önce insanlarda saptanmamış yeni bir koronavirüs olan ''novel'' Coronavirus (2019- nCoV) ismiyle tespit edilmiştir. Daha sonra bu yeni koronavirüsün neden olduğu hastalığın adı "Coronavirus hastalığı 2019"un kısaltması olan "COVID-19" olarak kabul edilmiş, virüs SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir.

Bu yazıda dört ay ara ile iki kez semptomatik klinik ile beraber SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği saptanan bir olgu sunulmuştur.

2. OLGU SUNUMU

2020 yılı nisan ayında kistik broşektazi nedeniyle sol alt lobektomi öyküsü mevcut olan 36 yaşında kadın hasta, 14 Haziran 2020 tarihinde hastanemiz pandemi polikliniğine başvurdu. Hastanın bir gün önce başlayan ateş, öksürük, nefes darlığı, kas ve eklem ağrıları şikayetleri vardı. Fizik muayenesinde ateş 38,5 °C, oksijen saturasyonu %95 olarak tespit edildi. Laboratuar bulguları: Beyaz küre sayısı: 5.5x10^3/mm³, hemoglobin 11.2 gr/dl, C-reaktif protein (CRP): 6,89 mg/L, ferritin 6 ng/ml, D-Dimer 890 ng/ml olarak belirlendi ve rutin biyokimyasal tetkikleri normal

sınırlarda bulundu. Akciğer bilgisayarlı tomografisinde (BT) pnömoni bulgusu olmayan hastanın sol akciğer alt lobta lineer minimal plevroparankimal sekel değişiklikler izlendi. Covid-19 araştırılması açısından kombine nazofarengeal ve orofarengeal sürüntüsü Sağlık Bakanlığı Merkez Referans Laboratuarına gönderilmiş. SARS-CoV-2 RT-PCR sonucu pozitif olarak sonuçlanan hasta, hospitalize edilerek; hidroksiklorokin ve azitromisin tedavileri verilerek 10 gün hastanede izlenmiş, hastanın 29 Haziran tarihli RT-PCR sonucu negatif olarak saptanması ile hasta taburcu edilmiş. Hastamız ilk pozitif bulunuşundan yaklaşık 4 ay sonra (negatif RT-PCR tespitinden 100gün sonra) 07 Ekim 2020 tarihinde hastanemiz pandemi polikliniğine bir gün önce başlayan ateş, kas ağrısı, baş ağrısı, öksürük nefes darlığı, tat alamama şikayetleri ile tekrar başvurdu. Fizik muayenesinde ateş 37,5°C, oksijen saturasyonu %99 olarak saptandı. Laboratuar bulguları: Beyaz küre sayısı: 5.4x10^3/mm³, hemoglobin 11.4 gr/dl, C-reaktif protein (CRP): 5,17 mg/L, ferritin 4.3 ng/ml, D-Dimer 440 ng/ml idi ve rutin biyokimyasal tetkikleri normal sınırlardaydı. Akciğer BT ‘’Sol akciğer alt lob posterobazalde fibrotik sekel değişikliklerin eşlik ettiği minimal peribronşiyal kalınlaşma, retiküler dansite artımları ve bu düzeyde sınır vermeyen buzlu cam dansitesi izlenmiştir’’şeklinde raporlandı. Hasta servise yatırıldı, favipravir ve enoksaparin sodyum tedavileri başlandı. SARS-CoV-2 RT-PCR sonucu pozitif olarak raporlandı. Takiplerinde ateşi olmadı, oksijen saturasyonları %94 ‘ün üzerinde seyretti. Genel durumu düzelen, tedavisi tamamlanan hastanın taburculuğu yapıldı.

3. TARTIŞMA

Günümüzde pandeminin etkisiyle milyonlarca kişi SARS-CoV-2 ile enfekte olmuştur. SARS-CoV-2' ye karşı bağışıklık hem hücresel hem humoral yanıtları içerir, ancak antikorların kesin viral klirens ile birlikte reenfeksiyondan koruyucu rolü belirsizdir. CDC hastalık geçiren kişilerin 3 ay süresiyle reenfeksiyondan korunduğunu ilk enfeksiyondan 90 gün sonra tespit edilen klinik ile uyumlu RT-PCR pozitifliklerinde reenfeksiyon tanısını kabul etmekle beraber, Literatürde SARS-CoV-2 ile reenfeksiyon konusunda bir konsensus mevcut değildir; kesin tanı farklı virüs genom dizilişinin gösterilmesiyle konulmaktadır Ancak Pandemi ortamında bu her zaman yapılamamaktadır yinede artan sayıda reenfeksiyon vaka raporları sunulmaktadır (1-4). Bildirilen reenfeksiyon vakaları daha hafif olabildiği gibi ölümcül seyreden vakalarda bildirilmiştir (5). Reenfeksiyonların mekanizmalarını anlamak için ileri virolojik, immünolojik ve epidemiyolojik verileri içeren daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır (6).

REFERANSLAR

1. To KK, Hung IF, Ip JD, Chu AW, Chan WM, Tam AR, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. Clin Infect Dis. 2020.
2. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. Clin Infect Dis. 2020.
3. Gupta V, Bhoyar RC, Jain A, Srivastava S, Upadhayay R, Imran M, et al. Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2. Clin Infect Dis. 2020.
4. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. Lancet Infect Dis. 2020.
5. Mulder M, van der Vegt DSJM, Oude Munnink BB, GeurtsvanKessel CH, van de Bovenkamp J, Sikkema RS,et al. Reinfection of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient: a case report. Clin Infect Dis. 2020.
6. Korean Centers for Disease Control and Prevention. Findings From Investigation and Analysis of Re-Positive Cases https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030 (Accessed on May 19, 2020).

PEPTİK ÜLSER PERFORASYONUNDA NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI VE PERFORASYON ÇAPI MORTALİTEYİ ÖNGÖREBİLİR Mİ?

Furkan KARAHAN
IKCU Ataturk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Arif ATAY
IKCU Ataturk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Halis BAĞ
IKCU Ataturk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Melek GÖKOVA
IKCU Ataturk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Haldun KAR
IKCU Ataturk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Osman Nuri DILEK
IKCU Ataturk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET:

Giriş ve amaç: Peptik ülser perforasyonu (PUP) akut batın durumu olup, acil cerrahi müdahale gerektirir. Ancak halen yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi öngörmede yeni belirteçler hastalığın seyrinde klinisyene yol gösterecektir. Bu çalışmanın amacı, PUP nedeniyle ameliyat edilenlerde, ameliyat öncesi laboratuvar değerleri ve peroperatif perforasyon çapı ile postoperatif mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: 2018-2020 yılları arasında İKÇÜ genel cerrahi kliniğinde PUP nedeniyle ameliyata alınan hastaların klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak araştırıldı. Hastalar mortalite, komplikasyon, yatış süresi ve perforasyon çapına göre gruplara ayrıldı.

Bulgular: Çalışma grubu 65 (%73,8)'i erkek, 23 (%26,2)'ü kadın toplam 88 hastadan oluşuyordu. Ortalama yaş 59,48 (±20,17) yıl idi. Hastanede kalış süresi ortalama 9,63 ± 9,25 gündü. Postoperatif dönemde toplamda 16 (%18,1) hastada komplikasyon gelişti, 16 (%18,1) hasta ise exıtus oldu. Analiz

sonucuna göre mortaliteyi göstermede NLR, PLR, crp ve lenfosit değerlerinin istatistiksel anlamlı olduğu görüldü. Komplikasyonları tahmin etmede ise yalnızca crp ve trombosit anlamlıydı. Perforasyon çapı 10 mm üzerinde olanlarda ise mortalite artmıştı (p=0,039).

Tartışma: Bu araştırmanın sonuçları NLR, PLR, crp ve perforasyon çapının, mortaliteyi tahmin etmede pratikte kullanılabilir belirteçler olduğunu göstermiştir.

GİRİŞ VE AMAÇ

Peptik ülserler, gastrointestinal sistemde en sık mide ve duodenumda daha nadiren özefagus ve meckel divertikülünde bulunan mukozal ve intramukozal lezyonlardır. Önceleri etyolojisinde asit hipersekresyonu, diyet ve stres faktörleri düşünülürken günümüzde daha sık olarak Helicobacter Pylori (HP) enfeksiyonu ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAID) kullanımı önem kazanmıştır (1). Ülser tedavisinde öncelikle medikal yöntemler tercih edilir ancak komplikasyon durumunda cerrahi gerekebilir. Kanama ve perforasyon ensık görülen komplikasyonlardır (2).

Peptik ülser perforasyonu (PUP), günümüzde halen yüksek mortalite ve komplikasyon oranlarına sahip akut batın durumudur. Literatürde %3-40 arası mortalite bildirilmektedir (3,4). Semptomlar tipik olarak şiddetli ve ani epigastrik ağrı ile başlar ve hızla peritonit bulguları gelişir. Bu hastalarda erken tanı ve cerrahi müdahale, komplikasyon, yatış süresi ve mortalite üzerinde etkilidir (5). Farklı enflamasyon durumlarında prognozu tesbit etmek için birçok kan parametresi kullanılmaktadır. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit lenfosit oranı (PLR) bu alanda yeni araştırılan biyobelirteçlerdir.

Bu çalışmada, PUP hastalarında crp, wbc, NLR, PLR ve perforasyon çapının; komplikasyon, mortalite ve hastanede yatış süresini öngörmede potansiyel rolünü belirlemeyi amaçladı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2018- haziran 2020 yılları arasında İKÇÜ tıp fakültesi genel cerrahi kliniğinde akut batın nedeniyle opere edilen ve PUP tanısı alan 88 hasta retrospektif olarak incelendi. Maligniteye bağlı ve iyatrojenik perforasyonlar çalışma dışı bırakıldı. Operasyon öncesi alınan kan örnekleri, ameliyat notları ve postoperatif takipler analiz edildi. Yaş, cinsiyet, temel hemogram parametreleri, NLR, PLR, crp, perfo-

rasyon bölgesi, delik çapı, ameliyat tipi, serviste yatış süreleri, komplikasyon ve mortalite değerleri kaydedildi. Hastalar mortalite, komplikasyon durumu, yatış süresine ve perforasyon çapına göre gruplara ayrıldı. İstatistik SPSS 26.0 programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Toplam 88 hastanın 65 (%73,8)'i erkek, 23 (%26,2)'ü kadındı. Yaş ortalaması 59,48 (±20,17) yıl idi. Hastanede yatış süresi ortalama 9 (±9,25) gündü. Ameliyat sırasında 54 (%61,3) vakada perforasyon duodenumda, 34 (%38,7) vakada ise midede saptandı. Hastaların 7'sine (%8) primer onarım tekniği, 81'ine (%92) ise primer onarım + omentoplasti (Graham yöntemi) uygulandı. Postoperatif dönemde toplamda 16 (%18,1) hastada komplikasyon gelişti, 16 (%18,1) hasta ise exıtus oldu.

Hastalar; taburcu edilenler (grup a1, n=72), mortalite ile sonuçlananlar (grup a2, n=16) (Tablo-1) ve postoperatif komplikasyon gelişenler (grup b1, n=16), komplikasyon gelişmeyenler (grup b2, n=72) (Tablo-2) olarak sınıflandırıldı. Ayrıca perforasyon çapı 10 mm altında saptananlar (grup c1, n=58) ile 10 mm ve üzerinde saptananlar (grup c2, n=30) olarak ayrıldı (Tablo-3). Son olarak, ameliyat sonrası hastanede 5 gün ve daha az süre yatanlar (grup d1, n=29), 5 günden fazla yatanlar (grup d2, n=59) olarak gruplandı (Tablo-4).

Analiz sonucuna göre mortalite ile seyredenlerde (grup a2), preoperatif NLR, PLR, lenfosit ve crp değerlerinin, taburcu olan gruba (grup a1) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görüldü ($p<0,05$). Mortalite grubunda NLR, PLR ve crp anlamlı olarak yüksek, lenfosit ise düşüktü. Komplikasyon grubunda (grup b2), crp ve trombosit değerleri komplikasyon gelişmeyenlere (grup b1) göre anlamlı ($p<0,05$) yüksekti. Peroperatif saptanan perforasyon çapına göre; perfore alan <10mm (grup c1) olanlarda, perfore alan ≥ 10mm (grup c2) olanlara göre komplikasyon gelişimi açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,138$). Bununla birlikte grup c2'de mortalite oranı grup c1'e göre anlamlı yüksekti ($p=0,039$). Hastanede yatış süresini açısından hiçbir kan parametresinde, grup d1 ve grup d2 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$).

TARTIŞMA

Peptik ülser hastalığı, etyolojisinde birçok faktörün yer aldığı ve toplumdaki sıklığı yaklaşık %5 olan yaygın bir durumdur (1). Günümüzde proton pompa inhibitörleri (PPI) ve H_2 reseptör blokerlerinin ülser tedavisinde kullanılması, hastalığın insidansında ve komplikasyon oranlarında azalmaya neden olmuştur (1,3). Bunun sonucunda da elektif ülser cerrahisi sıklığı azalmıştır. Peptik ülseri olan hastaların

yaklaşık % 2-10'unda PÜP görülür ve bu durum peptik ülsere bağlı ölümlerin yaklaşık %70'ini oluşturur (2). Özellikle yaşlı, komorbiditesi olan ve gecikmiş hastalarda yaygın peritonit ve sepsise bağlı morbitide ve mortalite oranları yüksektir.

Bu çalışma, peptik ülsere bağlı perforasyonlarda operasyon öncesi NLR, PLR ve peroperatif perforasyon çapı ile mortalite, hastanede kalış süresi ve komplikasyonlar arasındaki korelasyonu araştırdı. Hastalarımızın yaş ortalaması 59 idi ve literatüre benzerdi (4). Çalışmamızda mortalite oranımız %18 idi ve yine literatürdeki %3-40 mortalite oranları ile paraleldi (4,5). Hastaların tamamına açık operasyon yöntemleri uygulandı. Literatürde açık ve laparoskopik operasyon arasında mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (5). Yayınlarda postoperatif komplikasyonlar % 20 ile % 50 arasında değişmektedir (5,6). Bu çalışmada ise %18 olarak değerlendirildi. En sık yara yeri enfeksiyonu ve internal fistül gelişimi görüldü. Daha az olarak da ülser kanaması, batın içi abse ve pulmoner emboli görüldü. Hastaların operasyon sonrası hastanede kalış süresi ortalama 9,63 ± 9,25 gündü. Literatüre bakıldığında benzerlik göstermektedir (5,6).

Araştırmamızda mortalite ve şifa ile taburcu olan hasta grupları arasında lenfosit (p=0,01), crp (p=0,01), NLR (p=0,011) ve PLR (p=0,002) değerlerinin anlamlı farklı olduğu saptandı. Sonuçlar PLR, NLR, crp ve lenfosit değerlerinin PUP tanılı hastalarda mortalite riskini belirlemede önemli belirteçler olabileceğini gösterdi. Literatürde de NLR, PLR ve lenfosit değerleri mortaliteyi belirlemede önemli değerler olarak saptanmıştır (7). Komplikasyon grupları arasında (grup b1/grup 2) kan parametrelerinden sadece crp ve trombosit değeri anlamlı yüksek saptandı. NLR, PLR, lenfosit ve wbc değerleri için fark yoktu. Çalışmada, ameliyat sırasında saptanan perforasyon çapı 10 mm ve üzerinde olanlarda mortalite riski daha fazladır (p=0,039). Sivaram ve ark. ile Taş ve ark'nın çalışmasında, sırasıyla 1 cm ve 0,5 cm perforasyon çapı mortaliteyle ilişkili idi (4,6). Bununla birlikte verilerimizde, 10 mm'den küçük ve büyük perforasyon çapları arasında postoperatif komplikasyon açısından anlamlı fark saptanmadı. Son olarak, 5 gün ve daha az hastanede kalanlarla, 5 günden uzun hastanede kalanlar arasında hiçbir kan parametresinde anlamlı fark yoktu. Hastanede kalış süresini tahmin etmede NLR, PLR, crp, wbc, trombosit ve lenfosit değerleri prediktif değildir.

Sonuç olarak, Hastalığın daha iyi anlaşılmasına, erken tanı yöntemlerine, gelişmiş anestezi teknikleri ve erken cerrahiye rağmen PUP, önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam ediyor. PUP nedeniyle opere edilen hastalarda mortalite riskinin belirlenmesinde NLR, PLR, crp ve perforasyon çapı önemli göstergelerdir. Bu biyobelirteçler ile yüksek mortalite beklentisi saptanan hastalarda, ameliyat sonrası dönemde daha yakın izlem, ölüm oranlarını azaltmada faydalı olacaktır.

REFERANSLAR

1. Lanas, Angel, and Francis KL Chan. "Peptic ulcer disease." *The Lancet* 390.10094 (2017): 613-624.
2. Sushama Surapaneni, Rajkumar S. "The perforation-operation time interval; an important mortality indicator in peptic ulcer perforation." *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR* 7.5 (2013): 880.
3. Thorsen, K. (2013). *Epidemiology of perforated peptic ulcer: Age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. World Journal of Gastroenterology, 19(3), 347.* doi:10.3748/wjg.v19.i3.347
4. Sivaram, P., and A. Sreekumar. "Preoperative factors influencing mortality and morbidity in peptic ulcer perforation." *European Journal of Trauma and Emergency Surgery* 44.2 (2018): 251-257.
5. Søreide, Kjetil, et al. "Perforated peptic ulcer." *The Lancet* 386.10000 (2015): 1288-1298.
6. Taş, İlhan, et al. "Risk factors influencing morbidity and mortality in perforated peptic ulcer disease." *Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi* 31.1 (2015): 20.
7. Aydin, Oktay, and Faruk Pehlivanlı. "Is the platelet to lymphocyte ratio a potential biomarker for predicting mortality in peptic ulcer perforation?." *Surgical Infections* 20.4 (2019): 326-331.

TABLO-1

	Mortalite yok (grup a1, n=72)	Mortalite var (grup a2,n=16)	p değeri
Nötrofil	11,7□6,34	10,92□4,58	0,791
Trombosit	285,45□105,74	286,56□76,79	0,43
Lenfosit	1,27□1,07	0,62□0,42	0,001
CRP	7,22□11,47	14,89□10,25	0,001
WBC	13,73±6,5	12,09±5,25	0,369
Nötrofil/lenfosit oranı	14,73□12,93	23,78□15,94	0,011
Trombosit/lenfosit oranı	347,26□272,98	668,67□456,57	0,002

TABLO-2

	Komplikasyon yok (grup b1, n=72)	Komplikasyon var (grup b2, n=16)	p değeri
Nötrofil	11,43□6,30	12,14□4,85	0,537
Trombosit	274,33□94,26	336,62□115,68	0,045
Lenfosit	1,15□0,94	1,15□1,35	0,566
CRP	7,28□10,49	14,6□12,55	0,016
WBC	13,28±6,47	14,12±5,26	0,442
Nötrofil/lenfosit oranı	16,27□14,76	16,82□9,24	0,27
Trombosit/lenfosit oranı	384,73□318,52	500,07□399,38	0,13

TABLO-3

	Perfore alan □10mm (grup c1, n=58)	Perfore alan □10mm (grup c2, n=30)	p değeri
Komplikasyon			
Var	8	8	0,138
Yok	50	22	
Mortalite			
Var	7	9	0,039
Yok	51	21	

TABLO-4

	Hastanede yatış ≤5/gün (grup d1, n=29)	Hastanede yatış >5/gün (grup d2, n=59)	p değeri
Nötrofil	11,91□5,28	11,39□6,43	0,432
Trombosit	276,96□114,58	289,93□93,91	0,322
Lenfosit	1,16□1,05	1,15□1,01	0,968
CRP	6,99□9,16	9,41□12,61	0,739
WBC	13,77±5,47	13,27±6,64	0,503
Nötrofil/lenfosit oranı	17,19□14,92	15,97□13,41	0,693
Trombosit/lenfosit oranı	386,11□298,66	415,33□353,7	0,706

DESMOİD FİBROMATOSİS: NADİR BİR AKUT BATIN NEDENİ

Gül ŞALCI
Karadeniz Teknik Üniversitesi

Agresif fibromatosis olarak da bilinen desmoid tümörler muskuloaponörotik dokulardan köken alan fibröz tümörlerdir. Sıklıkla karın duvarı kaslarından gelişse de vücudun herhangi bir bölgesindeki kas dokusundan da gelişebilmektedir.[1] Desmoid tip fibromatosis yumuşak doku tümörlerinin %3'ünü ve tüm tümöral lezyonların yaklaşık %0,03'üni oluşturur.[2,3] 15-40 yaş arasında kadın hastalarda daha sık görülür.[4] Familyal Adenomatosis Poliposis, Gardner Sendromu ve Crohn hastalığına eşlik edebilir, sporadik formu oldukça nadirdir.[5-7] Benign ancak lokal invazif ve yüksek rekürrens potansiyeli bulunan bir tümördür.[8] Preoperatif tanısı oldukça güçtür. Bu yazıda karın ağrısı ile başvuran çocuk hastada sporadik desmoid fibromatosis vakasını sunmayı amaçladık.

OLGU

Karın ağrısı şikayeti ile başvuran 9 yaşında erkek hasta apendektomi planı ile ameliyata alındığında batında kitle görülmesi üzerine merkezimize sevk ediliyor. Yapılan usg'de sağ böbrek parankimi ileri derecede ince ve pelvikaliksiyel yapılarda grade 4 genişleme, mesane sağ lateral duvarında 39x24mm destrukte kitle görüldü. DMSA'da belirgin fonksiyon göstermeyen, toplayıcı sistemleri dilate sağ böbrek ve parankimal hasar izlenmeyen sol böbrek görüldü. Sağ böbreğin total böbrek fonksiyonlarına katılımı %2,94, sol böbreğin total böbrek fonksiyonlarına katılımı %97,06 olarak ölçüldü. Çekilen mrg ürografi tetkikinde mesane sağ lateral duvarında perivezikal yağ dokusuna uzanım gösteren, sağ hidroüreteronefroza neden olan 22mm duvar kalınlaşması görülüp mesane tümörü ile uyumlu olduğu düşünüldü. Sağ böbrek atrofik, sol böbrek ve sol üreter normal olarak izlenmekteydi.

Hasta bu bulgularla ameliyata alındı. Tümörün mesane posteriorundan başlayıp vertebraya, barsaklara ve iliak damarlara fikse olduğu, mesane iç kesiminden

prostata uzandığı görüldü. Sağ nefroüreterektomi yapıldı ve kitleden biyopsi alındı. Patoloji sonucu desmoid fibromatosis ile uyumlu geldi.

Hasta takibe alındı. 2 ay sonra kontrol mrg'de sağ böbrek izlenmedi, sol böbrekte kompansatris hipertrofi ve mesane duvarında 48x52mm stabil solid kitle görüldü. Sonrasında pandemi nedeni ile takibine gelmeyen hasta 9 ay sonra tekrar hastaneye başvurduğunda çekilen usg'de sağ böbrek izlenmedi; sol böbrek parankimi 6mm, pelvikaliksiyel yapıları dilate, sol böbrek AP çapı 24mm olarak ölçüldü. Mesane duvarında 21mm ulaşan duvar kalınlaşması mevcuttu. Perivezikal yağ dokusu ile mesane duvarı arasındaki sınır kaybolmuş, retroperitoneal invazyon gösteren 6x2cm solid kitle görülmekteydi. Hastaya mrg ürografi çekildi ve sağ böbrek izlenmedi, sol böbrek AP çap 27mm, sol üreter 13mm, sol hidroüreterenefroz, pyelogram fazında gecikme olarak raporlandı. Mesane duvarından başlayıp mesane lümeni içerisine polipoid uzanan, sol üreter orifisine invazyon gösteren, sağ ana iliak arter/ven ve dallarını çevreleyen, iliopsoas kası ve sağ psoas kasına, mezorektal fasyaya invazyon gösteren 60x39mm solid kitle görüldü.

Hasta bu bulgularla tekrar opere edildi yapılan sistoskopide kitlenin oldukça frajil olduğu görüldü ve üreter orifisi değerlendirilemedi. Hastaya sol üreterokutaneostomi açıldı. Pediatrik onkoloji, pediatrik nefroloji, radyoloji ve pediatrik cerrahi bölümlerinin katıldığı ortak konseyde değerlendirilen hastaya benign bir tümör olmasına rağmen kemoterapi verilmesi planlandı ve VAC protokolü başlandı.

TARTIŞMA

Desmoid tümörler myofibroblastlardan kaynaklanırlar ve gerçek kapsülleri yoktur. Bağ dokulardaki oluşum veya gelişim bozukluğunun patogenezde sorumlu tutulduğu bu tümörler, tüm kas ve bağ dokulardan köken alabilirler.[9] Histopatolojik olarak benign karakterdedirler ve metastaz yapmazlar ancak biyolojik davranışları agresiftir. Büyük boyutlara ulaşıp çevre organlara bası yaparak fonksiyon kayıplarına ve ölümlere neden olabilirler.[6]

Desmoid tümörler intraabdominal, abdominal ve ekstraabdominal olmak üzere üç sınıfa ayrılır. Abdominal tip en sık görülen gruptur. İntraabdominal grup kendi içinde mezenterik ve pelvik olarak iki gruba ayrılır.[10] Sporadik türleri oldukça nadir görülür ve bu ifadeyi kullanabilmek için geçirilmiş travma veya cerrahi, uzun süreli veya yüksek doz östrojen kullanımı, Familial Polipozis Sendromu, Gardner Sendromu veya Crohn hastalığı gibi etyolojik faktörlerin dışlanması gerekmektedir.[11]

Sıklıkla 15-40 yaşları arası ve doğurganlık çağı bayanlarda görülen bu tümörler; kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görülür.[12] Hastaların çoğu asemptomatiktir ancak karında kitle, karın ağrısı, kusma ile de başvurabilir.[13] Komşu organları invaze edebilir ve buna bağlı bağırsak tıkanıklığı, iskemi, hidronefroz gibi bulgularla ortaya çıkabilir.[13]

Hastalığın tanı ve takibinde, tümörün boyutu, çevre yapılar ile ilişkisi ve cerrahi sonrası rekürrensi tespit etmede usg, bilgisayarlı tomografi, mrg yöntemleri kullanılabilir. Desmoid tümörü, diğer yumuşak doku tümörlerinden ayırt edecek spesifik bir radyolojik tetkik bulunmamaktadır.

Desmoid tümörün, oldukça nadir görülmesinden dolayı bu hastalarda oturmuş etkin bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. En kabul görmüş tedavi geniş lokal eksizyondur.[14] Cerrahinin kontraendike olduğu veya reküren tümörlerde antiöstrojenler, prostoglandin inhibitörleri ve kemoterapi ajanları denenebilir.[15] Seçilmiş bazı rekürren tümörlerde radyoterapi uygulanmaktadır ancak mezenterik ve pelvik desmoid tümörlerde ince barsakların radyasyon sahası içinde yer almasından dolayı uygulanabilirliği düşüktür.[15] Lokal invazyon ve rekürrens eğilimleri yüksektir. Cerrahi sınır negatif olan olgularda rekürrens daha az görülür.[7] Nüksler sıklıkla operasyon sonrası ilk 5 yıl içerisinde gelişir.[7] Bu nedenle uzun dönem takip gerekir.

Bizim hastamız 9 yaşında, erkek, sporadik tip pelvik desmoid tümör vakası idi. Tanı anında kitle hidroüreteronefroza yol açmıştı ve hasta kliniğe karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Tanı ve takipte usg ve mrg yöntemlerinden faydalandık. İlk ameliyatta yaygın invazyon gösteren kitle sağ nefrektomi yapılmasına rağmen total olarak çıkarılamadı. Negatif cerrahi sınır sağlanamayan ve cerrahi sonrası takipleri de aksayan hastada kitlenin kısa sürede büyüdüğünü gördük. Kitlenin yerleşim yeri nedeni ile radyoterapiye uygun olmayan hastamızın tedavisinde kemoterapi almasını uygun bulduk.

Sonuç olarak; sporadik tip desmoid fibromatosis nadir görülen bir antitedir. Komşu organları invaze edip ileus, iskemi, hidroüreteronefroza yol açabilir. Cerrahi sırasında organ rezeksiyonlarına ihtiyaç duyulabilir. Yüksek nüks oranına sahip olduğundan hastaların yakın izlemi ve multidisipliner yaklaşım oldukça önemlidir.

REFERANSLAR

1. Fletcher AF, Naeem R, Xiao S, et al. Chromosome aberrations in desmoids tumors. Cancer Genet Cytogenet 1995;79:139-43.
2. Shields CJ, Winter DC, Kirwan WO, Redmond HP. Desmoid tumours. Eur J Surg Oncol 2001;27:701-706.
3. Bertani E, Chiappa A, Testori A, et al. Desmoid tumors of the anterior abdominal wall: Results from a monocentric surgical experience and review of the literature. Am Surg Oncol 2009;16:1642-9.
4. Posner MC, Shiu MH, Newsome JL, et al. The desmoid tumor. Not a benign disease. Arch Surg 1989;124:191-6.
5. Nieuwenhuis MH, Nederveen VW, Botma A, et al. Desmoid tumors in a dutch cohort of patients with familial adenomatous polyposis. Clin Gastr Hepatol 2008;6:215-9.
6. Lefevre JH, Parc Y, Kerneis S, et al. Risk factors for development of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. Br J Surg 2008;959:1136-9.
7. Lahat G , Nachmany I, Itzkowitz E, et al. Surgery for sporadic abdominal desmoid tumor:Is low/no recurrence an achievable goal. Isr Med Assoc J 2009;11:398-402.
8. Mendez-Fernandez MA, Gard DA. The desmoid tumor: Benign neoplasm, not a benign disease. Plast Reconstr Surg 1991;87:956- 60.
9. Middleton SB, Pack K, Phillips RK. et al. Telomere length in familial adenomatous polyposis-associated desmoids. Dis Colon Rectum 2000;43:1535-9.
10. Reitamo JJ, Scheinin TM, Hairy P. et al. The desmoid syndrome: New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of desmoid tumors. Am J Surg 1986;151:230-7.
11. Al Jadaan SA, Al Rabeeah A. Mesenteric fibromatosis: case report and literature review. J Pediatr Surg 1999;34:1130- 1132.
12. Eagel BA, Zentler MP, Smith IE. Mesenteric desmoid tumours in Gardner's syndrome- review of medical treatments. Postgrad Med J 1989;65:497–501.
13. Numanoğlu A, Davies J, Millar AS. Congenital solitary intestinal fibromatosis. Eur J Pediatric Surg 2002;12:337-340.
14. Stoeckle E, Coindre JM, Longy M, et al. A critical analysis of treatment strategies in desmoid tumours: a review of a series of 106 cases. Eur J Surg Oncol. 2009;35:129-34.
15. Gluck I, Griffith KA, Biermann JS, et al. Role of radiotheraphy in the management of desmoid tumors. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2010; July 7.

ŞİDDETLİ COVİD-19 İLİŞKİLİ İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZİS

Dr. Gülşen İSKENDER
Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET: Şiddetli klinik seyri olan Covid-19 hastalarında, viral replikasyon ve ardından gelen sitokin fırtınası ve karmaşık inflamatuar süreçler nedeniyle büyük akciğer hasarı meydana gelmektedir. İnvaziv pulmoner aspergillozis (IPA), akut solunum yetmezliği ile seyreden şiddetli Covid-19 hastalarında hastalığın seyrini kötü yönde etkileyebilen yakın zamanda tanımlanmış bir komplikasiyondur. Burada şiddetli Covid-19 ile ilişkili IPA gelişen, immün sistemi yeterli bir olgu sunulmuştur. 78 yaşında erkek hasta kuru öksürük ve nefes darlığı ile hastanemize başvurdu. Hastada yapılan incelemelerde toraks BT'nin Covid -19 ile uyumlu olduğu saptandı ve hastaneye yatışı yapıldı. Covid-19 PCR testinin pozitif olduğu saptandı hastaya favipiravir tedavisi başlandı. Hastada derin hipoksi gelişince yoğun bakım ünitesine yatışı yapıldı, deksametazon tedaviye eklendi. Devam eden ateş ve CRP yüksekliği nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotikler ilave edildi. Yoğun bakım yatışının 12. gününde hasta entübe edildi. Entübasyonun 13. gününde ateşi ve solunum parametrelerinde kötüye gidiş devam edince bronkoalveolar lavaj yapıldı ve alınan örnekte Aspergillus terreus üremesi saptandı. Hastanın aldığı tedavilere vorikonazol eklendi. Bu tedavinin 4. Gününde hasta hayatını kaybetti. Şiddetli ve kritik covid-19 hastalarında yaygın olarak görülen bakteriyal ve viral ko-enfeksiyonların yanısıra IPA da söz konusu olmakta ve mortaliteyi artırmaktadır. Klinisyenlerin bu enfeksiyona karşı uyanık olmaları gerekmektedir. Solunum yolu örneklerinden mantar kültürü ve galaktomannan testi erken tanıda yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Covid-19, İnvaziv Pulmoner Aspergillozis

Invasive Pulmonary Aspergillosis Related to Severe Covid-19

ABSTRACT: Viral replication and the ensuing cytokine storm and complex inflammatory processes cause major lung damage in Covid-19 patients with severe clinical course. Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is a recently described complication with acute respiratory failure that can adversely affect the course of the disease in patients with severe Covid-19. Here, an

immunocompetent severe Covid-19 case who developed IPA is presented. 78 years old male patient applied to our hospital with dry cough and shortness of breath. In the examinations performed on the patient, it was found that chest CT was compatible with Covid -19 so he was hospitalized. Covid-19 PCR test was found positive. Favipiravir treatment was started. The patient was taken to the intensive care unit due to deep hypoxia, and dexamethasone was added to the treatment. Broad-spectrum antibiotics were added due to persistent fever and high CRP. The patient was intubated on the 12th day of intensive care admission. Mini bronchoalveolar lavage was performed on the 13th day of intubation when fever and respiratory parameters continued to be poor. Aspergillus terreus growth was detected in the sample taken. Voriconazole was added to the treatments the patient received. The patient died on the 4th day of this treatment. In addition to common bacterial and viral co-infections in severe and critical covid-19 patients, IPA can also be involved and increases mortality. Clinicians need to be alert to this infection. Fungal culture and galactomannan test from respiratory tract samples will help in early diagnosis.

Keywords: Covid-19, Invasive Pulmonary Aspergillosis

1. GİRİŞ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu Coronavirus hastalığı 2019 (Covid-19), ilk olarak 2019'un sonunda Çin'in Wuhan şehrinde (Hubei eyaleti) bildirilen yeni bir viral solunum yolu enfeksiyonudur.[1]

Tüm dünya SARS-CoV-2 enfeksiyonu mekanizmasını ve tedavisini çözmeğe çalışırken, yayılmasının nasıl önleneceği, uygun tedavi ve aşılama da dahil olmak üzere birçok sorun belirsizliğini korumaktadır.

Covid-19; asemptomatik, hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve şiddetli pnömoniye kadar değişen klinik prezentasyona sahiptir.[2]

Şiddetli klinik seyri olan Covid-19 hastalarında, viral replikasyon ve ardından gelen sitokin fırtınası ve karmaşık inflamatuar süreçler nedeniyle büyük akciğer hasarı meydana gelmektedir.[3]. Akciğer hasarı sekonder enfeksiyon riskini artırmaktadır. Şiddetli Covid-19 hastalığı geçiren immünyetmezliği olmayan hastaların çoğunda diyabet, hipertansiyon, kronik renal yetmezlik gibi en az bir komorbid hastalık bulunmaktadır. İnvazif pulmoner aspergilloz (IPA), şiddetli influenza pnömonisi, RSV, SARS, parainfluenza, adenovirüs ve HHV6 enfeksiyonlarında bildirilmiş bir komplikasyonudur.[4,5] 2003 yılında SARS'tan ölen hastaların küçük bir otopsi serisinde,%10'unda (2/20) aspergilloz düşündüren invaziv bir enfeksiyon saptanmıştır.[6]

SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların IPA gibi mantar komplikasyonları geliştirip geliştirmediği çok önemlidir. IPA oluşumu, hastalığın doğal seyrini önemli ölçüde değiştirebilir.

Burada şiddetli Covid-19 ile ilişkili IPA gelişen immün sistemi yeterli bir hasta sunulmuştur.

2. VAKA

78 yaşında erkek hasta, 2 gündür devam eden nefes darlığı, kuru öksürük, bulantı, terleme şikayetleri olması nedeniyle acil servise başvurdu.

Hastanın özgeçmişinde; hipertansiyon, hiperlipidemi, astım, hiperkolesterolemi mevcut idi.

Son 3 ayda hastaneye yatış ve antibiyotik kullanım öyküsü yoktu. Oral veya inhaler steroid kullanımı yoktu.

Şüpheli temas öyküsü sorgulandığında; hastanın oğlunun 10 gün önce covid-19 tanısı ile favipiravir tedavisi aldığı ve komplikasyonsuz iyileştiği öğrenildi

Yapılan fizik muayenede; nabız:67/dk, ateş:38◦C, O2 saturasyonu: %76(O2siz) / %90 (maskeli O2, 3 L/dk), kan basıncı:160/70 mmHg.

Laboratuvar bulguları: wbc: 8,41 × 10^3 lenfosit:1340, CRP:185mg/L, lactat: 3,26mmol/L, troponin:17,88ng/L idi.

Hastanın akciğer grafisinde bilateral dansite artışı ve interstisiyel paternde infiltrasyon izlendi(Şekil 1).

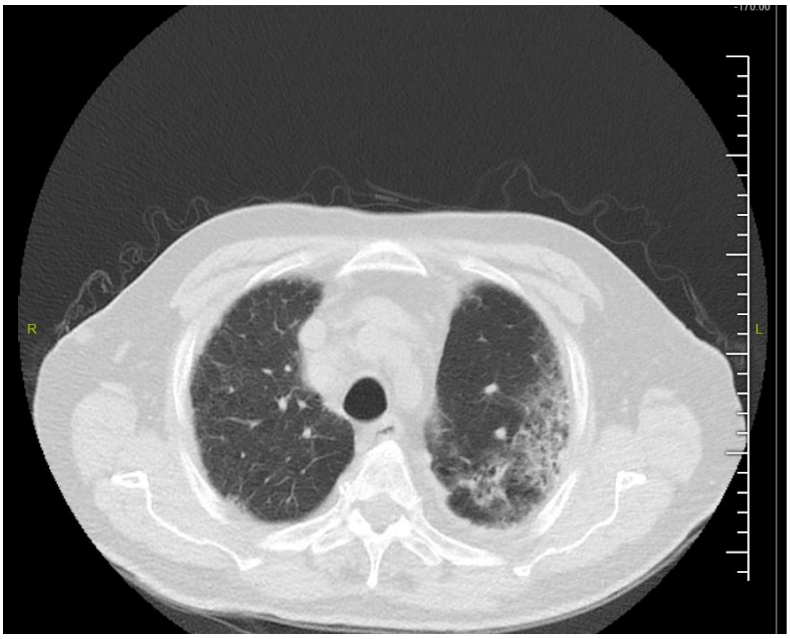
Hastadan toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi; kalp normalden büyüktür. Mediastinal büyüğünün kısa çapı 1,5cm oval lenfadeno megaliler izlendi.Her iki akciğerde amfizem alanları, en kalın yerinde 1,5cm bilateral plevral mayii izlendi. Perikardial effüzyon izlenmedi. Akciğerlerde arnavut kaldırımı görünümü mevcut olup, solda alt loblarda daha belirgin olarak izlendi. Covid 19 pnömonisi öncelikli olarak düşünülmüş olup, interstisyel akciğer hastalığı ayırıcı tanıda düşünülebilir diye rapor edildi (Şekil 2).

Hastadan Covid-19 şüphesiyle PCR testi için nazofaringeal örnek alındı, aynı gün sonuç pozitif geldi.

Şekil 1: Hastanın Başvurusunda Çekilen Akciğer Grafisi



Şekil 2: Hastanın Başvurusunda Çekilen Toraks BT



Hasta pandemi kliniğine yatırılarak seftriakson 2×1 gr/iv, klaritromisin 2×500 mg/iv ve favipravir ilk gün 2× 8 tablet ve sonra 2×3 tablet şeklinde tedavi başlandı. Pandemi kliniğine yatışın 2. günü rezervuarlı maske ile 10 Lt/dk O2 ile O2sat %80 olması üzerine deksametazon 6 mg/gün eklendi ve hasta pandemi yoğun bakım ünitesine devredildi. Hastada ateş 38,5°C idi. Pandemi yoğun bakım ünitesinde takibinin 3. Gününde difüz maske ile O2sat: %85, hastaya highflow oksijen tedavisi başlandı, O2 sat %92'e yükseldi. Ateş devam etti.

CRP: 224,06 mg/L, WBC. 8,83 x10^3cells/Ul, lenfosit: %. 4,8 (0,43 x10^3cells/uL), PCT:0,45.

Ateş ve CRP yüksekliği nedeniyle seftriakson ve klaritromisin stoplanıp, piperasilin-tazobaktam 3x4.5 gr/iv ve levofloksasin 1x750 mg/iv başlandı. CRP tedrici olarak yatışın 9. gününde 45,3 mg/L'e kadar geriledi,

Pandemi yoğun bakım ünitesinde takibinin 9. Gününde hastada ateş, hipotansiyon gelişti. Tetkiklerinde CRP: 74,58 mg/L, PCT:0,04, WBC. 6,93 x10^3cells/Ul, lenfosit: % 10,1(0,70 x10^3cells/uL) idi. Antibiyotikler linezolid 2× 600mg/iv ve meropenem 3×1 gr/iv olarak düzenlendi. Pandemi yoğun bakım ünitesinde takibinin 12. gününde (yatışın 14.günü); highflowda basınç:40, fio2: %100 den takip edilen hastanın O2sat: %60 olunca, hasta elektif olarak entübe edildi. Tetkiklerinde; CRP.104, PCT:0,06, WBC. 20,84 x10^3cells/uL,lenfosit.%. 3,6 (0,76 x10^3cells/uL) idi. Hastanın ateşi 38° C-38,5° C arasında devam ediyordu. Entübasyon sırasında ve 3 gün sonra alınan trakeal aspirat kültüründe üreme olmadı.

Pandemi yoğun bakım ünitesinde takibinin 21. gününde (entübasyonun 9. günü, yatışın 23.günü); karantina süresi dolmuş olup 24 saat ara ile alınan 2 covid-19 PCR testi negatif olunca, hasta anestezi yoğun bakıma post Covid-19 dönemi takibi için devir edildi. Hastanın CRP:14,77, PCT:0,03 olunca antibiyotikleri (meropenem ve linezolid) 14. Günde stoplandı.

Yoğun bakım yatışın 4. Gününde (entübasyonun 13. yatışın 27.günü) tekrar ateş yüksekliği, CRP :132,6 ve PCT: 3,15 gelişti, meropenem tekrar başlandı ve kültürleri alındı. Toraks BT çekildi; yatışında çekilen BT'e kıyasla ilerlemiş bilateral infiltrasyonlar izlendi (Şekil 3).

Alınan mini bronko alveolar lavaj (BAL) sıvısı kültüründe 4 gün sonra Aspergillus üremesi saptandı (Şekil 4). üreyen mantar ileri tanımlama tetkikleri için Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mantar Referans Laboratuarına gönderildi, hastaya vorikonazol 2× 6 mg/kg/iv ilk gün , 2× 4 mg/kg/iv idame tedavi şeklinde başlandı.

Serum galaktomanna : 0,5, mini BAL galaktomannan :0,7 olarak sınır değerler olarak raporlandı.

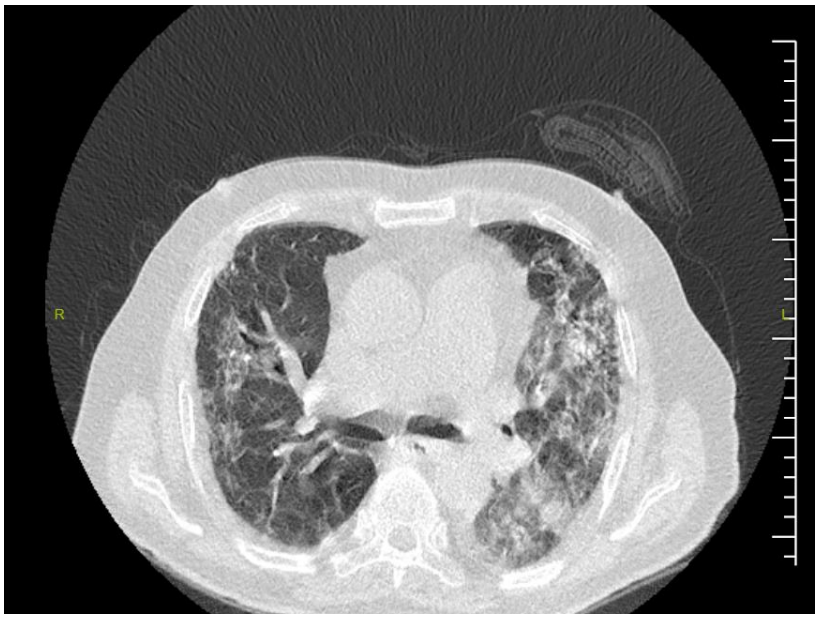
Üç gün artarda alınan mini BAL ARB boyama negatif sonuçlandı.

Laboratuvar sonuçları: CRP: 162 mg/L, PCT:1,97, WBC. 4,69 x10^3cells/uL, lenfosit %. 5,7,(0,27 x10^3cells/uL) şeklinde idi.

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, mantar referans laboratuarında üreyen aspergillus: *Aspergillus terreus* olarak tanımlandı.

Antibiyogram tetkikinde ise başlanan vorikonazole duyarlı olduğu tespit edildi (Şekil 5). Hasta vorikonazol tedavisinin 4. Gününde vefat etti.

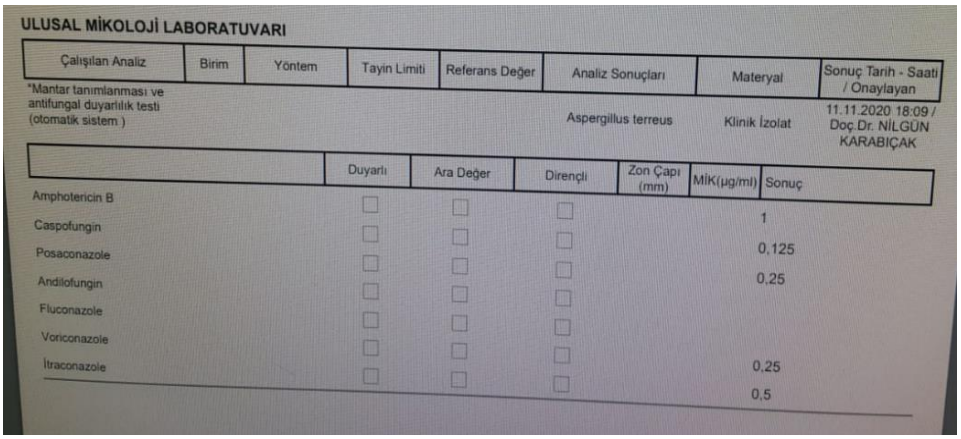
Şekil 3: Toraks BT İlerlemiş Bilateral Akciğer İnfiltrasyonları



Şekil 4: Mini BAL kültüründe üreyen *Aspergillus terreus*



Şekil 5: Mini BAL kültüründe üreyen *Aspergillus terreus* antibiyogramı.



ULUSAL MİKOLOJİ LABORATUVARI

Çalışılan Analiz	Birim	Yöntem	Tayin Limiti	Referans Değer	Analiz Sonuçları	Materyal	Sonuç Tarih - Saati / Onaylayan
*Mantar tanımlanması ve antifungal duyarlılık testi (otomatik sistem)					Aspergillus terreus	Klinik İzolat	11.11.2020 18:09 / Doç.Dr. NİLGÜN KARABIÇAK

	Duyarlı	Ara Değer	Dirençli	Zon Çapı (mm)	MİK(µg/ml)	Sonuç
Amphotericin B	☐	☐	☐		1	
Caspofungin	☐	☐	☐		0,125	
Posaconazole	☐	☐	☐		0,25	
Andilofungin	☐	☐	☐			
Fluconazole	☐	☐	☐			
Voriconazole	☐	☐	☐		0,25	
İtraconazole	☐	☐	☐		0,5	

3. TARTIŞMA

Burada invaziv pulmoner aspergilus gelişen Covid-19 hastası sunulmuştur. Covid-19 tanısıyla hastanede yatan hastaların yaklaşık %14-30'unda yoğun bakım takibi gerektiren ciddi bir solunum yetmezliği gelişmektedir.[7]

Şiddetli Covid-19 pnömonisinde alveolar akciğer hasarı ve kontrolsüz immün yanıt, bu hastaları ikincil enfeksiyonlara karşı savunmasız hale getirmektedir. Covid-

19 hastalarında viral, bakteriyel ve fungal ko-enfeksiyonlar bildirilmiştir. Bu ko-enfeksiyonların erken tanısı, uygun antimikrobiyal tedavinin uygulanmasını sağlamak için önemlidir. Covid-19 ile ilişkili invaziv pulmoner aspergilloz (CAPA), ARDS'li kritik Covid-19 hastalarını etkileyen yakın zamanda tanımlanmış bir sendromdur.[2]

Patogenez; Covid-19 hastalarında artan Th2 ve İL-10 veya Th1 ile makrofaj yanıtında azalma ve ölümcül IPA tablosuna yatkınlık görülmektedir.[4] Ayrıca Aspergillusa karşı koruyucu immünitede rol oynayan IL-6, Covid-19 sırasında gelişen sitokin yanıt ve sitokin fırtınasında yükselen önemli sitokinlerdendir. Şiddetli Covid-19 doku hasarını azaltmak amacıyla kullanılan anti IL-6 reseptör inhibitörleri diğer yandan CAPA riskini de artırabilmektedir.[8]

Yapılan araştırmalara göre CAPA, mekanik ventilatöre bağlanan Covid-19 hastalarının %19.6-%33.3'ünde rapor edilmiştir. Rapor edilen vakalarda ise ARDS ve mekanik ventilasyon ihtiyacı yüksek olup, %60 civarında mortalite ile sonlanmaktadır.[4]

En büyük seri Zhu ve ark.9 tarafından Çin'in Jiangsu eyaletindeki yerel bir hastanede 243 hasta üzerinde, 22 Ocak - 2 Şubat 2020 tarihleri arasında değerlendirilmiş, hastaların %23,3'ünde (60/243) Aspergillus ile ko-enfeksiyon tespit edilmiştir. Bu çalışmada Aspergillus ko-enfeksiyonu asemptomatik, hafif, orta, şiddetli ve kritik Covid-19 hastalarında gösterilmiştir. Yalnız bu çalışmada detaylı klinik bulgulara yer verilmemiştir.[9] Yoğun bakımda takip edilen hastalarda yapılan çalışmalarda; CAPA oranı Belçika'dan % 20.6, Hollanda'dan %19.6 ve fransa'dan %33.3 olarak bildirilmiştir. [10,11,12]

Bu gözlemler, yoğun bakım ihtiyacı olan şiddetli influenza vakalarında raporlanan invaziv pulmoner aspergillozis (infuenza-associated pulmonary aspergillosis (IAPA)) oranlarına benzerlik gösteriyor.[13]

Yapılan çalışmalara göre: ileri yaş, başlangıçtaki bir ß-laktamaz inhibitör kombinasyonunun kullanılması, mekanik ventilasyon ve KOAH, Covid-19 hastaları arasında CAPA için bağımsız risk faktörlerdir.[14]

CAPA için standart bir vaka tanımı mevcut değildir. EORTC/MSG'nin immünyetmezlikli hastalarda invaziv aspergilloz tanımları, ARDS tablosu olan kritik Covid-19 hastalarında non spesifik radyolojik bulguları nedeniyle pek uygulanabilir görünmemektedir.

Yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatör desteği alan 108, Covid-19 PCR pozitif hasta üzerinde yapılan bir prospektif sürveyans çalışmasında, BAL galaktomannan (GM) ve kültürüne dayalı yüksek bir pulmoner aspergillozis insidansı bulunmuştur. Eentübasyondan medyan 4 (2-8) gün sonra ve Covid-19 semptomlarının

başlangıcından itibaren medyan 14 (11-22) gün sonra 30 (% 27.7) vakada olası aspergilloz teşhisi konulmuştur (insidans dansitesi 38,83/100,000). Bu çalışmada yoğun bakım ünitesine kabul edilen Covid-19 pozitif hastalarda CAPA tanımında, IAPA kriterlerine benzer olarak bu bulgulardan en az birinin olması; serum GM indeksi > 0.5 veya BAL GM indeksi > 1.0 veya pozitif aspergillus BAL kültürü veya kavitasyon yapan infiltrat (başka bir nedene atfedilmeyen) baz alınmıştır.[16] Bizim hastada entübasyonun 13.gününde serum GM indeksi = 0.5, BAL GM indeksi=0,7 olup mini BAL kültüründe *Aspergillus terreu* üredi.

CAPA radyolojik bulguları ile ilgili yapılan araştırmalarda; periferik nodül, hava hilali, ters halo bulgusu, nodüler konsolidasyon, buzlu cam opasiteleri, plevral efüzyon ve pulmoner kistler rapor edilmiştir.[15,16]

30 gün mortalite oranı bu hastalarda %44, aspergilloz kriterlerine uymayan hastalarda ise %19 bulunmuştur (p=0.002). CAPA tanısı ile vorikonazol alan hastalarda almayanlara kıyasla mortalite oranının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (%46vs %59, p=0.30).[15] CAPA mikolojik tanısında; mantar kültürü, PCR, galaktomannan, β-D-glukan ve lateralflow kullanılmaktadır.[4,17] Covid-19 hastalarında invaziv aspergilloza en sık A.fumigatus ve A.flavus neden olmaktadır. Bizim hastamızda ise A.terreus izole edilmiştir.[4] İnvaziv aspergillozun antifungal tedavisinde vorikonazol ilk tercihdir. Yalnız, bu hastalarda vorikonazol dirençli aspergilloz ve olası Covid-19 tedavileri ile ilaç etkileşimini göz ardı etmemek gerekir. Vorikonazol QT uzamasına neden olabilmekte dolaysıyla benzer yan etki yapan Covid-19 hastalarının tedavisinde kullanılan hidroksiklorokin ve azitromisin ile bu yan etki şansı yükselebilmektedir.[18] CYP3A4 aracılı ilaç etkileşimleri önemli ölçüde klirensi için CYP3A'ya yüksek oranda bağımlı olan ve ayrıca CYP3A4 metabolizmasının güçlü inhibitörleri olan lopinavir / ritonavir, azitromisin ve vorikonazol kullanan Covid-19 hastalarında klinik öneme sahiptir.[19] QT uzaması yan etkisi olmayan isavuconazole (yeni bir küf etkili antifungal) CAPA gelişen Covid-19 hastalarında daha güvenli bir şekilde kullanılabilir, bu konuda daha fazla araştırmaya gerek vardır.[4]

4. SONUÇ

Sonuç olarak özellikle şiddetli ve kritik Covid-19 hastalarında yaygın olarak görülen bakteriyal ve viral ko-enfeksiyonların yanısıra invaziv pulmoner aspergilloz da görülmekte ve mortaliteyi artırmaktadır. Klinisyenlerin bu enfeksiyona karşı uyanık olmaları gerekmektedir. Solunum yolu örneklerinden mantar kültürü ve galaktomannan testi erken tanıda yardımcı olacaktır

KAYNAKÇA

1. Zhu, N, Zhang, D, Wang,W, Li X, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N. Engl. J. Med. **2020**, 382, 727–733.
2. Mohamed A, Thomas R. Rogers TR, Talento AF. COVID-19 Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. J. Fungi **2020**, 6, 115; doi:10.3390/jof6030115.
3. Blaize M, Mayaux J, Nabet C, et al. Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. Emerg Infect Dis. 2020 Jul;26(7):1636-1637. doi: 10.3201/eid2607.201603.
4. Lai C-C, Yu W-L, COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review, Journal of Microbiology, Immunology and Infection, https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.09.004.
5. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, et al.; Dutch-Belgian Mycosis study group. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensivecare unit with severe influenza: a retrospective cohort study. LancetRespirMed. 2018;6:782–92.
6. Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, Low DE, Asa SL, Butany J. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. Mod Pathol. 2005;18:1–10. https://doi.org/10.1038/modpathol.3800247.
7. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA.* 2020;323(16):1545–1546. doi:10.1001/jama.2020.4031.
8. Shen HP, Tang YM, Song H, Xu WQ, Yang SL, Xu XJ. Efficiency of interleukin 6 and interferon gamma in the differentiation of invasive pulmonary aspergillosis and pneumocystis pneumonia in pediatric oncology patients. Int J Infect Dis 2016;48:73e7.
9. Zhu X, Ge Y, Wu T, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. Virus Res 2020;285:198005.
10. Alanio A, Dellie`re S, Fodil S, Bretagne S, Me´garbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. Lancet Respir Med 2020;8:e48e9.
11. Rutsaert L, Steinfort N, Van Hunsel T, et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. Ann Intensive Care 2020;10:71.

12. van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. Am J Respir Crit Care Med 2020;202:132e5.

13. Schwartz IS, Friedman DZP, Zapernick L, Dingle TC, Lee N, Sligl W, Zelyas N, Smith SW. High Rates of Influenza-Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis May Not Be Universal: A Retrospective Cohort Study from Alberta, Canada. Clin Infect Dis. 2020 Oct 23;71(7):1760-1763. doi: 10.1093/cid/ciaa007.

14. Wang J, Yang Q, Zhang P, Sheng J, Zhou J, Qu T. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series. Crit Care 2020;24:299. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03046-7.

15. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. PREDICO Study Group, Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study, *Clinical Infectious Diseases*, Published:28 July 2020, ciaa1065, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1065.

16. Koehler P, Cornely OA, Bo¨ttiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis.Mycoses 2020;63:528e34.

17. Meijer EFJ, Dofferhoff ASM, Hoiting O, Buil JB, Meis JF. Azole resistant COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in an immunocompetent host: a case report. J Fungi (Basel) 2020;6:79. https://doi.org/10.3390/jof6020079.

18. Alkan Y, Haefeli WE, Burhenne J, Stein J, Yaniv I, Shalit I. Voriconazole-induced QT interval prolongation and ventricular tachycardia: a non-concentration-dependent adverse effect. Clin Infect Dis 2004;39:e49e52.

19. Ohno Y, Hisaka A, Suzuki H. General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standarddrugs. Clin Pharmacokinet 2007;46:681e96

ECBALİUM ELATERİUM'A BAĞLI UVULA ÖDEMİ

Gülsüm KAVALCI
Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Cemil KAVALCI
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET: Ecbalium Elaterium Akdeniz bölgesinde yetişen bir bitkidir. Sinüzit tedavisinde kocakarı ilacı olarak kullanılmaktadır. 38 yaşında bayan hasta acil servisimize nefes darlığı, yutkunma zorluğu şikayeti ile başvurdu. Öyküsünden eşek hıyarı suyundan burnuna birkaç damla damlattıktan sonra yutkunma zorluğu ve nefes darlığı şikayeti geliştiği öğrenildi. Uvulasında ödem ve yumuşak damakta kızarıklık olduğu görüldü. Hastaya 0.3 mg intramusculer adrenalin yapıldı. Şikayetleri gerileyen hasta antihistaminik reçete edilerek taburcu edildi.

Anahtar kelimeler: Uvula ödemi, sinüzit

Uvula Edema Due to Ecbalium Elaterium

ABSTRACT: Ecballium Elaterium is a plant that grows in the Mediterranean region. It is used as a folk remedy in the treatment of sinusitis. A 38-year-old female patient was admitted to our emergency department with complaints of dyspnea and difficulty swallowing. From her history, it was learned that she developed difficulty in swallowing and shortness of breath after dropping a few drops of donkey juice into her nose. There was edema in the uvula and a rash on the soft palate. 0.3 mg intramuscular adrenaline was administered to the patient. The patient whose complaints regressed was discharged with an antihistamine prescription.

Keywords: Uvula edema, sinusitis

Giriş

Ecbalium Elaterium Akdenizde yetişen bir bitkidir (Memişoğlu 2002,) (Resim 1). Deniz seviyesinden 600m yüksekliğe kadar olan yerlerde, yol kenarlarında bolca bulunur. Halk arasında eşek hıyarı, yabani hıyar, acı dülek, acı kavun, gibi isimlerle bilinir (Memişoğlu 2002, Güllü 2006). Sinüzit tedavisinde kocakarı ilacı olarak kullanılmaktadır (Souilah 2020, Satar 2001, Pekdemir 2005, Kavalcı 2007). Bunun dışında Romatizma, hepatit, hemoroid ve kabızlık tedavisi için de kullanıldığı bilinmektedir (Memişoğlu 2002, Güllü 2006) Antimikrobiyal ve antifungal etkileri olduğu, kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Adwan 2011, Yeşilada 1989, Greige-Gerges 2007) Meyvanın antiinflamatuar etkisinden Kukurbitasin B maddesi sorumludur (Memişoğlu 2002, Güllü 2006, Souilah 2020, Yeşilada:1989)

Bu olgu sunumunda eşek hıyarı kullanımına bağlı uvula ödemi gelişen bir hastanın sunulması amaçlandı.

Vaka

38 yaşında bayan hasta acil servisimize nefes darlığı, yutkunma zorluğu şikayeti ile başvurdu. Öyküsünden eşek hıyarı suyundan burnuna birkaç damla damlattıktan sonra yutkunma zorluğu ve nefes darlığı şikayeti geliştiği öğrenildi. Hastanın genel durumu iyi, vitalleri stabildi. Uvulasında ödem ve yumuşak damakta kızarıklık olduğu görüldü (Resim 2). Hastaya 0.3 mg intramusculer adrenalin yapıldı. Sonrasında 60 mg Prednol, 1amp Avil yapıldı. Oksijen 6L/dk verildi. Hasta takibe alındı. Şikayetleri gerileyen hasta antihistaminik reçete edilerek taburcu edildi.



Resim 1.Eşek hıyarı



Resim 2. Uvula ödemi

Tartışma ve Sonuç

Eşek hıyarı Akdeniz coğrafyasındaki ülkelere yaygın olarak yetişmektedir (Memişoğlu: 2002, Güllü:2006, Souilah: 2020). Bitkinin çeşitli hastalıkların tedavisinde faydalı olduğunu bildiren yayınlar yanında döküntülerden anafilaksiye kadar değişen şiddette, istenmeyen yan etkilere yol açtığını bildiren yayınlarda mevcuttur. (Souilah: 2020, Satar: 2001, Pekdemir: 2005, Kavalcı: 2007) Bizim hastamızda sinüzit tedavisi için eşek hıyarı kullanmıştı ve sonrasında uvula ödemi gelişmişti.

Eşek hıyarı kullanımı sonrası hasta geldiği zaman öncelikli olarak hastanın havayolu güvenliği sağlanmalıdır. Uvula ödem ve nefes darlığı varsa öncelikli olarak 0.3 mg Adrenalin intramuskuler yapılmalı, hasta rahatlamazsa erken entübasyon düşünülmelidir (Souilah: 2020, Satar: 2001, Pekdemir: 2005, Kavalcı: 2007). Bizde hastamıza uvula ödemi olduğu için 0.3 mg adrenalin yaptık, sonrasında hasta rahatladı.

Allerjik döküntüler ve Anjioödemle gelen hastalarda Feniramin hidrojen meleat 45.50 mg ve 1mg/kg metilprednizolon yapılmalıdır (Souilah: 2020, Satar: 2001, Pekdemir: 2005, Kavalcı: 2007). Bizde hastamıza önerilen dozda bu tedavileri ekledik. Hastalar taburcu edilirken antihistaminik reçete edilmelidir.

Geleneksel tedavide kullanılan ilaçları kullanılırken ölümcül sonuçlara neden olabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1.Memişoğlu M, Toker G. Ecballium elaterium L. A. Rich bitkisinin kimyasal bileşimi. FABAD J Pharm Sci 2002;27:19-25.

2.Güllü İB, Öcal N. Investigation of treatment areas of Ecballium elaterium as a medical plant. BAUN Fen Bil. Enst. Dergisi 2016;18(1):49-57

3.Souilah N, Amrouni R, Bendif H, Daoud N, Laredj H. Ethnobotanical study of the toxicity of Ecballium elaterium (L.) A. Rich. in the Northest of Algeria. Journal of Medicinal Botany 2020; 4: 09-13

4.Satar S, Gokel Y, Toprak N, Sebe A. Life-threatening uvular angioedema caused by Ecbalium elaterium. Eur j Emerg Med. 2001; 8: 337-339.

5.Pekdemir M, Yildiz M, Durukan P. Late presentation of a case with an uvular edema caused by ecbalium elaterium. Turkiye Acil Tip Dergisi 2005; 4: 196-198.

6.Kavalci C, Durukan P, Çevik Y, Özer M. Angıoedema Due To Ecballıum Elaterıum: Case Report. Akademik Acil Tıp Dergisi 2007;5:39-40

7.Adwan G, Salameh Y, Adwan K. Effect of ethanolic extract of Ecballium elaterium against Staphylococcus aureus and Candida albicans . Asian Pac J Trop Biomed 2011; 1(6): 456-460

8.Yeşilada E, Tanaka S, Tabata M, Sezik E. Antiinflammatory effects of the fruit juice of Ecballium elaterium on edemas in mice, Phytother. Res.1989;3(2):75-76.

9.Greige-Gerges H, Khalil RA, Mansour EA, Magdalou J, Chahine R, Ouaini N. Ecballium elaterium juice increase the binding of bilirubin and ibuprofen to albumin in human plasma. Chemico-Biological Interactions 2007; 169(1):53-62.

ÜREMEYE YARDIMCI TEDAVİ LABORATUVARLARINDA DEZENFEKSİYON VE DEKONTAMİNASYON

Gülsemin ÇİÇEK
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

ÖZET: Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri (ÜYTM) laboratuvarlarında, mikrobiyal kontaminasyona sebep olabilecek kaynaklar fazla sayıdadır. Üreme hücrelerinin kaynağı olan semen ve folikül aspirasyon sıvıları kaynak olabileceği gibi personel, ortam havası veya kullanılan malzemeler kaynaklı dış ortamdan mikroorganizmaların girişi nedenli de olabilir. Mikrobiyolojik kontaminasyon; embriyo kalitesinin düşmesi, erken gebelik kayıpları, DNA kırıkları veya embriyoların ölümüne sebep verebilecek sonuçlara sebep olabilir ve infertilite hastaları açısından hem maddi hem de manevi kayıplara yol açabilmektedir. Bu alanda yapılan araştırma sayısı oldukça azdır; ancak yapılan güncel yayınlar tüp bebek başarı sonuçlarını etkilediğini göstermektedir. Türkiye'de bünyesinde ÜYTM olan kamu ve özel sağlık kuruluşu sayısı sınırlıdır. Bu nedenle, hastanelerde enfeksiyon kontrolü açısından tüp bebekte deneyim sahibi olan çalışan sayısı azdır. Özellikli bir birim olan ÜYTM laboratuvarlarında dezenfeksiyon ve dekontaminasyon konusuna dikkat çekilmesi amaçlanmıştır. Canlı hücrelerle çalışılan embriyoloji laboratuvarlarında hem mikrobiyolojik kontaminasyonu önleyen hem de embriyo ve gamet hücrelerine toksik olmayan yöntemler kullanılmalıdır. Bu amaçla firmalar tarafından özel olarak geliştirilmiş, sadece tüp bebek merkezleri için özel kullanılan kokusuz, toksik olmayan malzemeler ve temizleme solüsyonları vardır. Ancak; folikül sıvılarını, semen örneklerini ve kültür sıvılarını ekstra yıkama prosedürleri veya embriyo besiyerlerine antibiyotik eklenmesi gibi birçok ek önlem gerekmektedir. Laboratuvar hava kalitesi ise ayrı olarak ele alınması gereken ve çok önemli bir konudur. ÜYT merkezlerinde kontaminasyonların insidansı ile ilgili yeterli veri ve çalışma bulunmamaktadır ve bu durum dezenfeksiyon konusuna daha çok dikkat etmeyi gerektirir. Üremeye yardımcı tedavilerin her aşamasında hijyenik önlemler, risk ve güvenlik yönetiminin bir parçasıdır ve hastalar, gametleri ve embriyolarının yanı sıra personel için de güvenliğin sağlanması açısından dikkate alınmalıdır. Olası tehditleri belirlenerek, embriyo kalitesini olumsuz etkileyebilecek mikroorganizma kaynaklarını engelleme amaçlı optimal şartları sağlamaya çalışmak ve klinik gebelik oranlarıyla birlikte değerlendirmek gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Üremeye yardımcı tedavi, laboratuvar, dezenfeksiyon, dekontaminasyon

Disinfection and Decontamination in Vitro Fertilization Laboratory

ABSTRACT: In Assisted Reproductive Treatment Centers (ART) laboratories, there are many resources that can cause microbial contamination. Semen and follicle aspiration fluids, which are sources of reproductive cells, can be sources, as well as the entry of microorganisms from the external environment due to personnel, ambient air or the materials used. Microbiological contamination; decrease in embryo quality can cause early pregnancy losses, DNA breaks or death of embryos, and may cause both material and moral losses for infertility patients. The number of researches conducted in this area is very few; however, current publications show that in vitro fertilization affects success results. The number of public and private health institutions in Turkey within the ART is limited. For this reason, the number of employees in hospitals with experience in IVF in terms of infection control is low. It is aimed to draw attention to disinfection and decontamination issues in ART laboratories, which is a specialized unit. In ART laboratories working with living cells, methods that prevent microbiological contamination and are non-toxic to embryo and gamete cells should be used. For this purpose, there are odorless, non-toxic materials and cleaning solutions specially developed by companies and used only for in vitro fertilization centers. But; Many additional measures are required, such as extra washing procedures of follicle fluids, semen samples and culture fluids, or the addition of antibiotics to embryo media. Laboratory air quality is a very important issue that needs to be handled separately. There are insufficient data and studies on the incidence of contamination in ART centers, and this situation requires more attention to disinfection. Hygienic measures are part of risk and safety management at all stages of assisted reproductive treatments and should be considered to ensure safety for patients, their gametes and embryos, as well as staff. It is necessary to identify possible threats, try to provide optimal conditions to prevent microorganism sources that may adversely affect embryo quality and to evaluate them together with clinical pregnancy rates.

Keywords: Assisted reproductive therapy, laboratory, disinfection, decontamination

1.GİRİŞ

İn vitro fertilizasyon (IVF) işleminin yapıldığı uygulama laboratuvarlarında, olası mikrobiyal kaynakların sayısı özellikle çok fazladır. Üremeye Yardımcı Tedavilerde, tedavinin her adımında hijyenik önlemler, risk ve güvenlik yönetiminin bir parçasıdır ve hastalar, gametleri ve embriyolarının yanı sıra personel için de güvenliğin sağlanması açısından dikkate alınmalıdır[1]. İnsan gametlerinin ve gametlerin

içinde bulunduğu sıvıların mikroorganizma taşıdığı bilinmektedir. Bu nedenle; meni, yumurtalık foliküler sıvısı, fallop tüpü yıkamaları, periton sıvısı ve endometriyal aspiratlar gibi biyolojik sıvılar, embriyoların kontaminasyonunu açısından risk oluşturan, IVF sistemine mikrobiyolojik enfeksiyon için olası geçitlerdir. Oosit toplama, sperm hazırlama, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu(ICSI), intrauterin inseminasyon(IUI), oositlerin ve embriyoların işlenmesi, kriyolojik prosedürler ve depolama (embriyo dondurma veya çözme), embriyo transferi sırasında herhangi bir aşamada meydana gelebilir. İş akışına müdahale etmeden bunu güvenilir bir şekilde önlemek için her adımda uygun önlemler alınmalıdır[2, 3].

Laboratuvar zemini, dezenfeksiyonu sağlayan pürüzsüz yüzeyli malzeme ile kaplanmalıdır. Ve rutin çalışma sırasında su veya yumuşak bir deterjanla temizlik yapılması tavsiye edilir. Biyolojik numunelerin dökülmesi durumunda, ortamdaki gamet hücrelerine zarar vermeyi önleyen acil müdahale prosedürleri belirenmeli ve laboratuvara girmeden önce o çalışma alanına özel, partikül ve koku oluşumunu engelleyen uygun giysiler kullanılmalıdır. Laboratuvarda, düzenli temizleme prosedürlerine dayanıklı özel ayakkabılar kullanılmalı ve biyolojik numunelere yönelik olası tehlikeleri önlemek için işlem olmadığı zamanlarda zemin dezenfeksiyonu gerçekleştirilmelidir. Kontaminasyonların girmesini önlemek için laboratuvara erişimi yetkili kişilerle sınırlanmalı ve laboratuvarın yanında veya yakınında özel bir değiştirme alanı kullanılmalıdır. Kullanılmış olan tüm sarf malzemeler, yasal gerekliliklere uygun bir şekilde imha edilmelidir. Laboratuvarda çalışırken yüzük, bilezik veya kolye takılmamalıdır. Özellikle vücut sıvılarıyla (foliküler sıvı, meni örneği) çalışırken steril pudrasız eldivenler ve yüz maskeleri giyilmelidir; eldivenleri giymeden önce ve eldivenleri çıkardıktan sonra eller uygun dezenfektanla (gamet veya embriyo toksik değil) dezenfekte edilmelidir. Mümkün olduğunca ağız kontrollü pipetlemeden kaçınılmalıdır; bunun yerine mekanik pipetleme aletleri (ayarlanabilir mikro-otomatik pipetler) kullanılmalıdır. Uzun saçın birbirine bağlanması veya steril bir başlık ile kapatılması gerekir ve sakallı erkek personel, tüm laboratuvar prosedürleri sırasında yüz maskesi takmalıdırlar[4].

İnsan gametlerinin veya embriyolarının işlenmesinde, kültürlenmesinde veya aktarılmasında kullanılacak tüm materyal ve ortamlar steril olmalıdır ve toksik olmamalıdır. Partikül birikimini azaltmak için çalışma alanlarında mümkün olduğunca az nesne bulundurulmalıdır. Tüm günlük işleri bitirdikten sonra alanlar tekrar dekontamine edilmelidir. Her vücut sıvısı örneği (meni, kan, foliküler sıvı) evrensel önlemler (yani kontamine olmuş gibi) kullanılarak işlenmelidir. Tüm donör dokuları ve sıvıları, uygun olduğunda uygun bulaşıcı hastalık taramalarına ve karantina dönemlerine tabi tutulmalıdır. Laboratuvarda yeme, içme, sigara içme, makyaj yapma veya kontakt lens manipülasyonu yapılmasına izin verilmememlidir[4].

Enfeksiyon kontrolü (yukarıdaki güvenlik prosedürlerine bakın). HIV-1 ve -2, Hepatit B, Hepatit C sifiliz ve HTLV-I ve -II taranmış serum ürünlerini kullanılmalıdır. Steril teknikler, uygun hastalık taramaları ve güvenli laboratuvar prosedürleri; *Sağlık Bakanlığı'nın; ''İnsan doku ve hücreleri ile bunlarla ilgili merkezlerin kalite ve güvenliği hakkında yönetmelik''Ek-3*' te belirtildiği şekilde kullanılmalıdır.

Laboratuvarda kullanılan malzemeler ve temizlik maddeleri tarafından sürekli olarak üretilen volatil organik komponentler (VOC), iç mekan ozonuyla reaksiyona girer. Bu kimyasal reaksiyonlar, daha kötü IVF sonuçlarıyla ilişkilendirilen mikron altı boyutta partiküller ve zararlı yan ürünler üretir. Mobilyalar, plastik eşyalar, inşaat malzemeleri ve koku üreten diğer bütün kaynaklar VOC oluşumuna sebep olurlar. Bakteriler, mantarlar ve sporlar kendilerini partiküllere bağlayabildikleri için, IVF ortamında hava filtrelemesinin önemli bir amacı, yüksek verimli filtrasyon sistemleri kullanarak hava süspansiyonundaki partikül sayısını azaltmaktır[5].

2.COVİD-19 SONRASI ÖNLEMLER

COVİD-19 pandemisi sürecinde; infertilite de bir hastalık olduğu ve tedaviye başlanması gerektiğinden, tüp bebek tedavileri de ulusal düzenlemeler çerçevesinde düzenlenmesi gerekmektedir. Kaliteden ödün vermeden tüp bebek tedavilerine başarılı bir şekilde devam edebilmek için; COVID-19'un personel ve hastalar arasında yayılmasını en aza indirmek amacıyla çeşitli değişiklikler yapılması gerekmektedir. Pandemi dönemi IVF tedavilerinde ölçülü ve tedbirli adımlar atılmalıdır.

Semen yoluyla COVID-19 bulaşma raporlarına rağmen, kriyoprezerve semen numuneleri yoluyla viral çapraz kontaminasyon raporu bulunmamakta, bu da COVID-19'un ihmal edilebilir çapraz kontaminasyon şansını öne sürmektedir. Bununla birlikte, koronavirüslerin genetik rekombinasyon süreci, farklı salgınlara neden olarak farklı genotiplere yol açabilir. Ham semen örneklerinin dondurulmasından kaçınılmalıdır ve tercihen dansite-gradyan yıkama yöntemi kullanılarak sperm kriyoprezervasyonu için yüksek güvenlikli kriyo-flakonlar kullanılmalıdır. Ayrıca, bu salgın sırasında, dondurularak korunan bu örneklerin merkezler arasında taşınması engellenmelidir. Dondurularak saklanan tüm numuneler için olası bir tehdit, COVID-19 ile kontamine olmuş ve çözülme sırasında dikkat edilmesi gereken sıvı nitrojendir. Numunelerin işlenmesinde operatörü koruduğundan, mümkün olan her yerde, sınıf II güvenlik kabini kullanılmalıdır. Sperm kriyoprezervasyonu, fertilitenin korunması için değerli zaman kaybı nedeniyle özel bir hassas hasta grubunda düşünülmelidir. Bu hasta grubu, semen kalitesini ve miktarını iyileştirmek için farklı tıbbi tedavi gören erkekleri veya kanser, otoimmün, enflamatuar hastalıkları olan erkeklerdir. Kapsamlı temizlik için vakalar arasında yeterli zaman ayrılmalıdır ve standart

kalite kontrol prosedürleri izlenmelidir. Mini embriyolog ekipleri (bir kıdemli ve bir genç) ağır iş yükü durumlarında embriyoloji laboratuvarında çalışmak üzere görevlendirilebilir[6].

Embriyologlar, oosit taramasından sonra hemen imha edilmesi için foliküler sıvı kabının uygun şekilde kapatıldığından emin olmalıdır. Donmuş Embriyo Transferi (DET); antikanser tedavisi planlayan kadınlar, zayıf yumurtalık rezervi ve / veya ileri anne yaşı gibi durumlarda yumurtalık stimülasyonunu gereken kadınlar için ertelenebilir. IVF laboratuvarında gametler veya embriyolar için herhangi bir viral kontaminasyon riski, tekrarlanan yıkama protokolleriyle minimuma indirilebilir. Çalışan tüm personel; göz koruması, yüz maskeleri, eldivenler, ayakkabı kılıfları ve tek kullanımlık laboratuvar önlüklerini içeren uygun kişisel koruyucu ekipman kullanmalıdır. Personel sayısına bağlı olarak, tesisler işte dönüşümlü olarak en az iki veya üç mini ekip ayarlamalı ve böylece herhangi bir personelin enfekte olması durumunda virüsün yayılması sınırlandırmalıdır. Her ekipte en az bir jinekolog, bir hemşire, anestezi uzmanı, en az 2 embriyolog bulunmalıdır; jinekolog A, Hemşire A, Anestezist A, Embriyolog A ve Tanık A; ve aynı şekilde B ve C gruplarına atanmalıdır. Grup A (veya B) 'deki herhangi birinin enfekte bir kişiyle temasa geçmesi durumunda, yalnızca maruz kalan grup karantinaya alınır, bu nedenle kliniğin faaliyetlerine devam etme olasılığı garanti edilir[7].

Tüm ekip üyelerine, bu COVID-19 salgını sırasında güvenlik prosedürleri hakkında gerektiği gibi talimat verilmelidir. Laboratuvar personeli, dış personel (klinisyenler, hemşireler, doğum uzmanları, vb.) ile teması en aza indirmeli ve mümkün olduğunda tamamen önlemelidir.

SONUÇ

Laboratuvarlarda en katı kurallar çerçevesinde alınan önlemlere rağmen; kontaminasyon oluşum riski her zaman mevcuttur. Üremeye Yardımcı Tedavilerin; IVF tekniklerinin uygulandığı embriyoloji ve androloji laboratuvarlarında, gametlere ve embriyolara zarar vermeyen uygun dezenfektanların uygulanmasına özel önem verilmektedir. Gamet hücrelerine ve embriyolara zarar vermeyen dezenfeksiyon ürünlerinin kullanımı ile ilgili şartlar; kurumlarda enfeksiyon kontrol komiteleri ile tartışmalara neden olabilir; ancak IVF teknikleri alanında hayati öneme sahiptir. Enfeksiyon kontrolü ile ilgili süreçler bilimsel kaynaklara dayanarak düzenlenmeli ve IVF laboratuvarlarına özel olan prosedürlerin genel kontaminasyon önlemlerinden farklı olduğu bilinmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bielanski, A. "Disinfection procedures for controlling microorganisms in the semen and embryos of humans and farm animals." Theriogenology 68.1 (2007): 1-22.

2. Borges, E. D., et al. "Microbial contamination in assisted reproductive technology: source, prevalence, and cost." Journal of assisted reproduction and genetics 37.1 (2020): 53-61.

3. Junk, Stephen. "Infection control in the IVF laboratory." Textbook of Assisted Reproduction for Scientists in Reproductive Technology (2009): 123.

4. Gianaroli, L., et al., ESHRE guidelines for good practice in IVF laboratories. 2000. 15(10): p. 2241-2246.

5. Esteves, Sandro C., and Fabiola C. Bento. "Implementation of cleanroom technology in reproductive laboratories: the question is not why but how." Reproductive biomedicine online 32.1 (2016): 9-11.

6. Hickman, Cristina, et al. "Managing the IVF laboratory during a pandemic: International perspectives from laboratory managers." Reproductive BioMedicine Online (2020).

7. Andrabi, Syed Waseem, Mir Jaffar, and Puneet Rana Arora. "COVID-19: New adaptation for IVF laboratory protocols." JBRA Assisted Reproduction 24.3 (2020): 358.

TÜRK GEBE KADINLARDA ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM GENİ İNSERSİYON / DELESYON POLİMORFİZMİ İLE GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS İLİŞKİSİ

Dr. Öğretim Üyesi Güneş Çakmak GENÇ
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Arş. Gör. Dr. Başak KURUCU İŞSİZ
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Prof. Dr. Müge HARMA
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Prof. Dr. Ahmet DURSUN
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

ÖZET:

Giriş: Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında saptanan bir tür glikoz intoleransı veya hiperglisemidir. GDM'li gebe kadınlar daha yüksek maternal ve perinatal morbidite riskine sahiptir ve yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve metabolik sendrom geliştirme riskleri artmıştır. GDM için bazı risk faktörleri bildirilmiş olmasına rağmen, bunların kesin mekanizmaları hala belirsizliğini korumaktadır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), T2DM ve GDM'nin genetik yapısının kısmen benzer olduğunu göstermiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) geni insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizminin, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, tip 2 diyabet, diyabetik nefropati gibi çeşitli komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Amaç: Çalışmamızda ilk kez GDM'li Türk kadınlarda ACE geni I/D polimorfizmi ile gestasyonel diyabet riski arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Bu vaka kontrol çalışmasına, GDM geliştirmiş 100 kadın ve hamilelik sırasında normal glikoz seviyelerine sahip 100 kadın olmak üzere 200 gebe kadın dahil edildi. Genomik DNA, tam kandan DNA izolasyon

kiti kullanılarak ekstrakte edildi. ACE geninin I/D polimorfizmi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bazlı jel elektroforezi ile genotiplendi.

Bulgular: GDM'li kadınlar arasında ACE polimorfizminin ID ve DD genotip sıklıkları sırasıyla %47.0 ve %34.0 ve GDM'siz kadınlarda %51 ve %26 idi. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (P = 0.446).

Sonuç: Çalışmamız, popülasyonumuzdaki gebelerde ACE gen I/D polimorfizmi ile GDM arasında bir ilişki olmadığını tespit etti. GDM için risk faktörlerini belirlemek ve önleme tedbirleri için kanıt sağlamak önemli klinik değere sahiptir. Bu polimorfizmin kesin metabolik etkilerini anlamak için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diabetes Mellitus, Polimorfizm, ACE, PCR

Association of Angiotensin-Converting Enzyme Gene Insertion / Deletion Polymorphism with Gestational Diabetes Mellitus in Turkish Pregnant Women

ABSTRACT:

Introduction: Gestational diabetes mellitus (GDM) is a type of glucose intolerance or hyperglycemia detected during pregnancy. Pregnant women with GDM have a higher risk for maternal and perinatal morbidity. In addition, they have an increased risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and metabolic syndrome later in life. Although some risk factors for GDM have been reported, their exact mechanisms are still unclear. Genome-wide association studies (GWAS) have shown that the genetic structure of T2DM and GDM are also partially similar. Angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion (I/D) polymorphism is shown to be associated with various complications such as coronary artery disease, hypertension, type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy.

Objective: In our study, we aimed to investigate for the first time the relationship between ACE gene I/D polymorphism and the risk of gestational diabetes in Turkish women with GDM.

Materials and Methods: In this case control study 200 pregnant women were recruited including 100 women who had developed GDM and 100 women with normal glucose levels during pregnancy. Genomic DNA was extracted using DNA isolation kit from whole blood. I/D polymorphism of the ACE gene was genotyped by polymerase chain reaction (PCR)-based gel electrophoresis.

Results: ID and DD genotype frequencies of ACE polymorphism among women with GDM were 47.0% and 34.0%, respectively, and 51% and 26% among women without GDM, respectively. These differences were not statistically significant (P=0.446).

Conclusion: Our study determined that there is no association between ACE gene I/D polymorphism and GDM among pregnant women in our population. Identifying risk factors for GDM and providing evidence for prevention measures has important clinical value. Larger prospective studies will be needed to understand the precise metabolic effects of this polymorphism.

Keywords: Gestational Diabetes Mellitus, Polymorphism, ACE, PCR

1. INTRODUCTION

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a type of glucose intolerance or hyperglycemia detected during pregnancy.[1] Pregnant women with GDM have a higher risk for maternal and perinatal morbidity. In addition, they have an increased risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and metabolic syndrome later in life.[2,3,4] Moreover the risk of obesity and T2DM is also increased in children of women with GDM, creating a vicious cycle between generations.[5,6] Although some risk factors for GDM have been reported, their exact mechanisms are still unclear.[7] GWAS studies have shown that the genetic structure of T2DM and GDM are also partially similar.[8,9]

The ACE gene is located at 17q23 and produces an enzyme called angiotensin converting enzyme (ACE) that plays a role in the renin angiotensin aldosterone system (RAS), converting Angiotensin I to angiotensin II.[10,11] Several studies showed that Alu insertion/deletion (ACE I/D) polymorphism, one of the ACE gene polymorphisms, is associated with plasma ACE levels. Studies have shown that RAS can play an important role in developing nephropathy in Type 2 diabetes mellitus, as well as ACE I/D polymorphism is shown to be associated with various complications such as coronary artery disease, hypertension, diabetic nephropathy, type 2 diabetes mellitus.[12,13]

In this study, we investigated for the first time the relationship between ACE gene I/D polymorphism and the risk of gestational diabetes in Turkish women with GDM.

2. MATERIALS AND METHODS

In our case control study 200 pregnant women were recruited including 100 women who had developed GDM and 100 women with normal glucose levels during pregnancy from obstetrics and gynecology clinic in Zonguldak Bülent Ecevit University (ZBEU), Turkey. The study was approved by the ZBEU ethics committee and written informed consent was obtained from all participants.

Oral glucose tolerance test (OGTT) were done for all women in the study between 24th–28th weeks of gestation. The cut-off value of 140 mg/dl was taken for 50 g glucose tolerance test. Patients with screening tests above 200 mg/dl were diagnosed with GDM without performing 100 g OGTT. 100 g OGTT was applied to patients with 50 g glucose tolerance test in the range of 140-200 mg/dl and it is interpreted by a qualified physician according to the NDDG criteria.[14]

Inclusion criteria for the GDM group were: being over 18 years old, being pregnant, and having a diagnosis of GDM. The exclusion criteria for this group was having a disease other than GDM. Inclusion criteria for the control group were: being over 18 years old, being pregnant, and not being diagnosed with GDM. Those with a known disease history were not included in the study.

After the information and consent procedures were completed, 2 ml of the blood from the routine control of the patients was taken and the genomic DNA was extracted using the DNA isolation kit. I/D polymorphism of the ACE gene was genotyped by polymerase chain reaction (PCR)-based gel electrophoresis. The primers of the polymorphic site of the ACE gene were: 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3 '(forward) and 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3' (reverse). DNA was amplified for 35 cycles by a denaturation at 94 °C for 1 min, annealing at 58 °C for 1 min, and extension at 72 °C for 1 min. Presence or absent from 490 bp and 190 bp fragments were run on a 2% agarose gel and analyzed by an ultraviolet transilluminator system.

Allelic frequencies of the polymorphism was calculated both for cases and controls. The X^2 test was used to compare the genotype frequency of gene polymorphism in GDM patients and controls. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals were calculated to compare the GDM risk for the alleles. Continuous variables were compared with the independent-sample t-test or the Mann-Whitney U-test. All data analyses were conducted using the SPSS 18.0 for Windows (Chicago, IL) software and the P-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

3. RESULTS

There was no significant difference in terms of age, gravida, parity, number of living children, systolic and diastolic blood pressures and smoking among the patient and control groups.

In the genotype analysis, II genotype was detected in 23.0%, ID genotype in 51.0% and DD genotype in 26.0% of the women in the control group. II, ID and DD genotype frequencies of ACE polymorphism among women with GDM were 19.0%,

47.0% and 34.0%, respectively. These differences were not statistically significant (P=0.446) (Table 1).

Allel frequencies for this polymorphism, GDM patients had a higher frequency of the D allele compared to healthy women (57.5% vs. 51.5%, respectively), although the difference wasn't significant (p=0.269) (Table 1).

Table 1: Statistical Analysis Results of Genotype and Allele Frequency

SNP	Genotype	Control Group	Patient Group	OR (%95 Confidence Interval)	P value
ACE I / D	**II**	23 (%23.0)	19 (%19.0)	Reference	**0.446**
	ID	51 (%51.0)	47 (%47.0)	1.116 (0.540-2.304)	
	DD	26 (%26.0)	34 (%34.0)	1.583 (0.716-3.501)	
	I	97 (%48.5)	85 (%42.5)	Reference	**0.269**
	D	103 (%51.5)	115 (%57.5)	1.274 (0.859-1.890)	

In the model in which the D allele was considered dominant, the patient and control groups were compared in terms of II and ID + DD genotypes. ID + DD genotype frequencies were 81% and 77% in GDM and control group, respectively, and there was no significant difference between groups (p=0.603) (Table 2).

Table 2: OD Model Statistical Analysis Results

ACE I / D	Genotype	Control Group n=100	Patient Group n=100	OR (% 95 Confidence Internal)	P value
OD Model	II	23 (%23.0)	19 (%19.0)	Referencı	0.603
	ID+DD	77 (%77.0)	81 (%81.0)	1.273 (0.643-2.521)	

4. DISCUSSION

GDM is one of the most common metabolic disorder in pregnant women, and its prevalence has increased by more than 30% in recent years.[15] It has been reported that the pathophysiological changes and some risk factors, including genetic factors in GDM are similar to T2DM. But the underlying mechanisms are not yet clearly elucidated.[2,9,16]

There are many studies in the literature to investigate the relationship between ACE I/D polymorphism and DM. Makoto Daimon et al reported that the D allele of the ACE gene I/D polymorphism is a risk factor for T2DM among Japanese cases.[17] In a Taiwanese population, the higher frequency of the DD genotype among T2DM was observed.[18] On the contrary Degirmenci et al. reported no significant difference between Turkish T2DM patients and healthy individuals in the ACE I/D genotype frequencies.[19]

However, there are few studies investigating the relationship between ACE I/D gene polymorphism and GDM development. In a case-control study by Dostalovaz et al in which 48 GDM cases and 53 healthy women were included, no significant difference was found in the ACE I/D polymorphism genotype distribution and allele frequency between groups.[20] Mirfeizi et al. reported that the frequency of DD genotype of pregnant women with GDM is higher than healthy pregnant women, but this difference was not statistically significant.[21] Khan et al. showed that there is an association between ACE gene I/D polymorphism and GDM. Their study results suggest a possible positive association between ID+DD polymorphism and the development of GDM in women of the Asian Indian population.[22]

Our study determined that there is no association between ACE gene I/D polymorphism and GDM among pregnant women in our population. Differences in the results of ACE gene I/D polymorphism among the studies performed may be related to ethnicity or limitations inherent in case-control studies. Identifying risk factors for GDM and providing evidence for prevention measures has important clinical value. Larger prospective studies will be needed to understand the precise metabolic effects of this polymorphism.

REFERENCES

1) Zhu Y, Zhang C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. Curr Diab Rep. 2016;16:7.

2) Kiss AC, Lima PH, Sinzato YK. Animal models for clinical and gestational diabetes: maternal and fetal outcomes. Diabetol Metab Syndr 2009; 19: 1–21.

3) Li S, Zhu Y, Yeung E, et al. Offspring risk of obesity in childhood, adolescence and adulthood in relation to gestational diabetes mellitus: a sex-specific association. Int J Epidemiol. 2017;46:1533-1541.

4) Xu Y, Shen S, Sun L, Yang H, Jin B, Cao X. Metabolic syndrome risk after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9:e87863.

5) Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. Diabetes Care. 2008;31:340-346.

6) Hammoud NM, Visser GHA, van Rossem L, et al. Long-term BMI and growth profiles in offspring of women with gestational diabetes. Diabetologia. 2018;61:1037-1045.

7) Zhang C, Rawal S, Chong YS. Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible? Diabetologia. 2016;59:1385-1390.

8) Kamana K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. Ann Nutr Metab. 2015;66:14–20.

9) Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. Nat Genet. 2012;44(9):981–990. doi: 10.1038/ng.2383.

10) Sayed-Tabatabaei F, Oostra B, Isaacs A, Van Duijn C, Witteman J. ACE polymorphisms. Circ Res. 2006;98(9):1123–1133.

11) Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1)(dipeptidyl carboxypeptidase 1) Nucleic Acids Res. 1992;20(6):1433.

12) Grzeszczak W, Zychma MJ, Lacka B, Zukowska-Szczechowska E. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphisms: Relationship to nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. J Am Soc Nephrol 1998;9:1664-9.

13) Baudin B. Angiotensin II receptor polymorphisms in hypertension. Pharmacogenomic Considerations Pharmacogenomics. 2002;3(1):65–73.

14) Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJ. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. Obstet Gynecol Surv. 2007 Feb;62(2):125-36.

15) Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103:176-185.

16) Wang, Y, Nie, M, Li, W. Association of six single nucleotide polymorphisms with gestational diabetes mellitus in a Chinese population. PLoS One 2011; 6: e26953.

17) Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, Kameda W, Hirata A, Yamaghchi H, et al. The D allele of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (I/D) polymorphism is a risk factor for type 2 diabetes in a population-based Japanese sample. Endocr J. 2003;50(4):393–8.

18) Hsieh MC, Lin SR, Hsieh TJ, Hsu CH, Chen HC, Shin SJ, et al. Increased frequency of angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with type 2 diabetes in Taiwan. Nephrol Dial Transplant. 2000;15(7):1008–13.

19) Degirmenci I, Kebapci N, Basaran A, Efe B, Gunes H, Akalin A, et al. Frequency of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients. Int J Clin Pract. 2005;59(10):1137–42.

20) Dostalova Z, Bienertova-Vasku AJ, Vasku A, et al. Insertion/deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme (I/D ACE) in pregnant women with gestational diabetes. Ceska Gynekol 2006; 71: 369–373.

21) Mirfeizi, M., Hasanzad, M., Sattari, M. et al. Association of eNOS and ACE gene polymorphisms as a genetic risk factor in gestational diabetes in Iranian women. J Diabetes Metab Disord. 2018: 17, 123–127.

22) Khan IA, Jahan P, Hasan Q, Rao P. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism studies in Asian Indian pregnant women biochemically identifies gestational diabetes mellitus. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2014;15:566-71.

NÖROFİBROMATOZLU YETİŞKİN BİR HASTADA NADİR GÖRÜLEN BİR TÜMÖR VAKASI: LOMBER EPENDİMOMA

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin YAKAR
Ömer Halisdemir Üniversitesi

Prof. Dr. Metin KAPLAN
Fırat Üniversitesi

ÖZET:

Nörofibromatozis tip 1'li hastalarda proto-onkogenin Ras'ın bir inaktivatörü olan neurofibromin kaybından dolayı santral sinir sisteminde tümör gelişimine eğilim artmaktadır. NF1 geniş bir klinik spektruma sahiptir. Spinal tümörlerde bu klinik spektrumun bir parçasıdır. Yetişkinlerde spinal kordun en yaygın intramedüller tümörü epandimoma olmasına rağmen bugüne kadar spinal ependimomanın eşlik ettiği çok az NF1'li hasta rapor edilmiştir ve bu vakalarda tümörlerin lokalizasyonu servikal ve torakal bölgedir. Biz kliniğimize bel ağrısı ve yürüme bozukluğu yakınması ile başvuran bir NF1 olgusunu tartıştık. Bu olgunun L3-L4 vertebra düzeyinde intradural ekstramedüller yerleşimli epandimoması vardı. Bizim bu raporumuz literatürde lomber bölgede lokalize spinal ependimoma gelişen NF1'li ilk vaka sunumudur.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis tip 1 (NF1), Spinal tümör, Lomber ependimoma

A Rare Tumor Case in an Adult Patient With Neurofibromatosis: Lumbar Ependymoma

ABSTRACT:

In patients with type 1 neurofibromatosis (NF1), there is an increased susceptibility to tumor development in the central nervous system due to the loss of neurofibromin, an inactivator of the proto-oncogene *Ras*. NF1 has a broad clinical spectrum, which includes spinal tumors. Although the most common intramedullary tumor of the spinal cord in adults is ependymoma, few patients with NF1 accompanied by spinal ependymoma have been reported to date, and the localization of the tumors is cervical and thoracic in these cases. In this study, we report the case of a patient with NF1 presenting to our clinic

with low back pain and gait disturbance. The patient had an intradural-extramedullary ependymoma at the L3-L4 vertebra level. This report is the first case of NF1 with spinal ependymoma localized in the lumbar region.

Keywords: Neurofibromatosis 1 (NF1), Spinal Tumor, Lumbar Ependymoma

1.GİRİŞ:

Nörö-kutanözbozukluklar (fakomatozlar) grubuna ait Nörofibramatozis 1 (NF1) Nörofibromatozların %90'ını oluşturur ve en sık görülen nörokutanöz sendromdur.[1] NF1 tanısı klinik belirtilere ve genetik analize dayanılarak konulur ve geniş bir klinik spektruma sahiptir (2). Kalıtsal bir tümör yatkınlık sendromu olan NF1' de hem santral sinir sistemi hemde periperik sinir sisteminde tümör gelişimine eğilim artmıştır.[3] NF1'li hastalarda gliomalar spinal kordu da içeren nöroaksisin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilirler. [4]

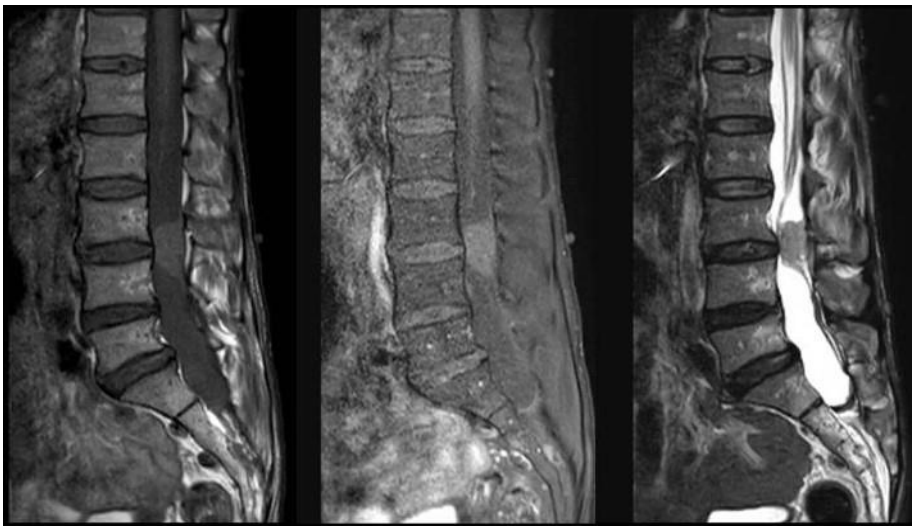
Ependimomalar yetişkinlerde spinal kordun en yaygın intramedüller tümörlerinden biri olmasına rağmen intradural ekstramedüller (İDEM) lokalizasyonda nadir olarak görülür.[5] Ayrıca bugüne kadar spinal ependimomanın eşlik ettiği çok az NF1'li vaka rapor edilmiştir. Biz L3-L4 seviyesinde intradural ekstramedüller yerleşimli ependimoma olgusunun eşlik ettiği bir NF 1'li olguyu literatürde ilk olarak sunduk.

2.VAKA SUNUMU:

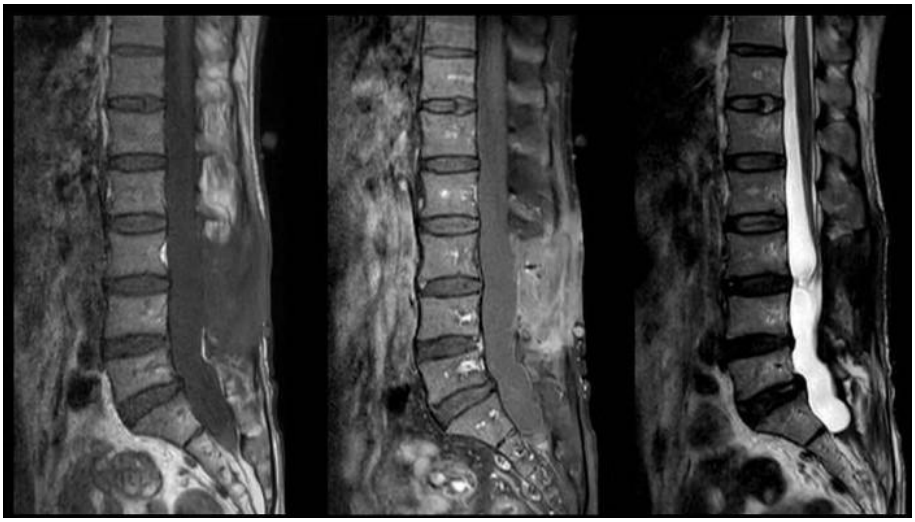
Bir aydır bel ağrısı ve yürüme bozukluğu şikayeti olan 43 yaşındaki hasta kliniğimize başvurdu. Fizik muayenede gövdesinde sütlü kahve lekeleri, aksiyal bölgede çillenme ve cilt altında yaygın nörofibrom ile uyumlu lezyonlar vardı. Nörolojik muayenede sağ ayak bileği dorsifleksiyonda 3/5 kas gücünde olup başka bir nörolojik bulguya rastlanmadı. Kontrastlı lomber manyetik rezonans Görüntüleme (MRG) tetkikinde L3-L4 vertabra düzeyinde intradural ekstramedüller yerleşimli, 30x15 mm boyutlarında heterojen kontrastlanma gösteren lezyon izlendi **(figür1)**. Spinal nörofibrom ön tanısıyla hasta ameliyat edildi ve intradural ekstramedüller kitle total olarak çıkarıldı **(figür2)**. Post-operatif nörolojik muayenesinde ek bir defisit yoktu. Patoloji sonucu miksopapiller ependimoma (gradeI) olarak raporlandı **(figür3).** Santral sinir sistemine yönelik görüntüleme tetkiklerinde kranial ve spinal de başka bir lezyon saptanmadı. Bir yıl sonraki kontrol lomber MRG'de nüks izlenmedi .

Tüm gen dizi analizi ile NF1 ve NF2 gen mutasyonları araştırıldı. Yapılan gen analiz sonucunda NF1 gen mutasyonu saptandı ve klinik olarak NF tip1 tanısı düşünülen hastaya genetik analizle de tanı konuldu.

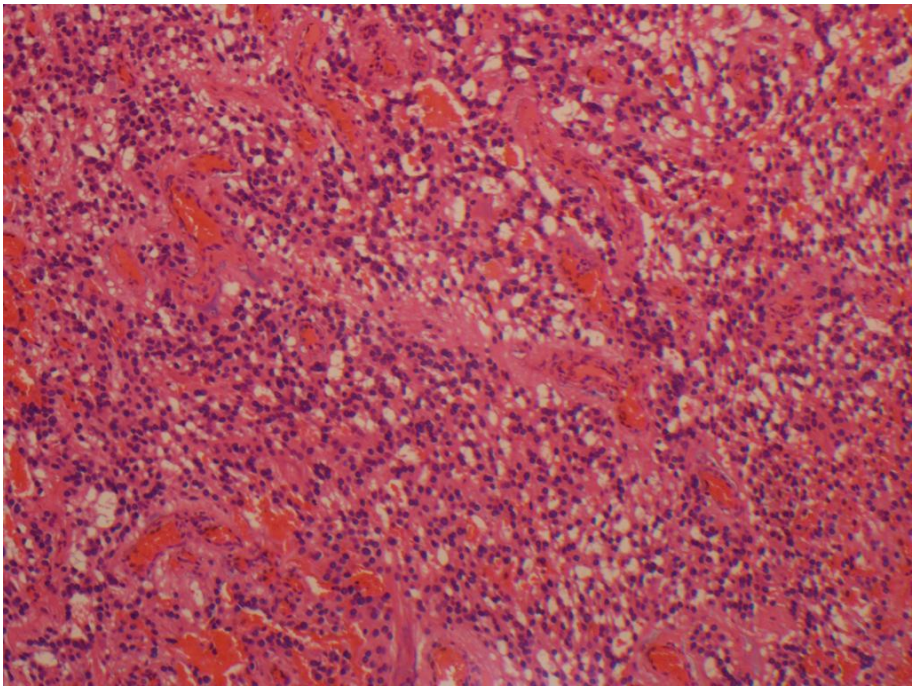
Figür 1. L3-L4 düzeyindeki intradural ekstramedüller kitleninin preoperatif MRG görüntüsü



Figür 2. Post-operatif MRG görüntüsü (3 ay sonra)



Figür 3. Tümörün mikroskobik görüntüsü
(grade I myxopapillary ependymoma)



3.TARTIŞMA:

NF1' de 17q11 kromozomu üzerinde yer alan NF1 geninin heterozigot mutasyonu vardır. 17. Kromozumun uzun kolunun 17q11.2 bölgesinde bulunan NF1 geni, neuro-fibromini kodlamayı ve sentezlemeyi gerçekleştirir. Proto–oncogene Ras inhibitörü olarak bu protein, NF1 geni fonksiyon yetersizliğinde tümör oluşumuna neden olur. İlave olarak NF1 germ line mutasyonu tümör formuna yol açar. Bu nedenle NF1'li hastalar hem bening (daha sık) hemde malign tümör gelişmesine bir yatkınlık vardır.[6,7]

Spinal kord ependimomaları, yetişkinlerde tüm spinal kord tümörlerinin %60'ını oluşturan en yaygın intramedüller tümörlerdir. Ependimomalar spinal kordun santral kanalında localize ependymal hücrelerden köken aldıklarından tamamen spinal kord içinde yerleşik olup (intradural intramedüller) intradural ekstramedüller yerleşim bu tümörler için oldukça istisnai bir durumdur. İntradural ekstramedüller spinal ependimomaların histogenezisi henüz kesin olarak belirlenmemiştir ancak nöral arkın kapanma sırasında nöral tüpte sıkışan heterotopi ependymal hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir.[8] Ekstra spinal yerleşimli ependimomaların varlığı da bu

hipotezi desteklemektedir. İntradural ekstramedüller spinal ependimomlaların çoğu torakal bölgededir. [9,10]

İntradural ekstramedüller ependimomalar yaştan bağımsız olarak ortaya çıkarlar ama sıklıkla yaşamın 3 ile 5. dekatlarında görülürler.[11,12,13,14] Klinik prezentasyonda sık görülen intradural ekstramedüller tümörlerden farklı değildir.[9,11] Genellikle ağrı ve progresif medüller kompresyon öyküsü bildirilir. Bizim olgumuzda da ön tanımız NF1 ile ilişkili nörinomdu. İntradural ekstramedüller lokalizasyonda yerleşenen sık tümörler meningioma ve nörinomalardır. Bununla beraber radyolojik görütüleme ve klinik bulguların benzerliği nedeniyle olgumuzdaki gibi NF1'li olgularda ayırıcı tanıda nadir de olsa ependimomada düşünülmelidir.

İntramedüller spinal kord tümörlerinin histolojik varyantları NF tipleri içinde farklıdır. Spinal ependimoma NF2 için patogonomik iken NF1'li hastalarda oldukça nadir rapor edilmiştir. Bugüne kadar literatürde ependimomanın eşlik ettiği çok az olgu bildirilmiş olup bunlarda servikal ve torakal bölgede yerleşim göstermektedir.[15,16,17] Bizim rapor ettiğimiz bu olgu literatürde lomber bölgede lokalize spinal ependimoma sahip NF1'li ilk vakadır.

NF1 ile ependimoma arasında bir bağlantının olup olmadığı, yoksa bu birliktelik bir rastlantı mı? bu yönünde bir çıkarımda bulunmak zordur. Olguların azlığının NF1 ile spinal ependimoma arasındaki ilişkinin tanımlanamamasında önemli bir etken olduğunu düşünüyoruz. Ependimomanın eşlik ettiği NF1 olgularının sayısının artması aradaki ilişkinin tanımlanmasında önemli rol oynayacaktır. Bu durum sunduğumuz raporun önemini daha da artırmaktadır.

REFERENCES:

1.Neurocutaneous Syndromes-Phacomatoses. Türk Nöroşirürji Dergisi, 27(2):131-136, 2017.

2. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. American Journal of Epidemiology. 2000; 151: 33-40.

3. Fausto J. Rodriguez, Arie Perry, David H. Gutmann, , Brian Patrick O'Neill, Jeffrey Leonard, Sandra Bryant and Caterina Giannini. Journal of Neuropathology Experimental Neurology. 2008; 67(3): 240–249.

4. Deng Yong Liao, Jing Zhang, Haifeng Chen Rare Giant Intradural Extramedullary Ependymoma World Neurosurgery. 2018; 111: 139-141.

5. Brems H, Beert E, De Ravel T, Legius E : Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. Lancet Oncology2009; 10 : 08-515.

6. Cnossen MH, van der Est MN, Breuning MH, van Asperen CJ, Breslau-Siderius EJ, van der Ploeg AT. Deletions spanning the neurofibromatosis type 1 gene : implications for genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1 Human Mutation.1997; 9 : 458-464.

7. I.S. Cooper, W.M. Craig, J.W. Kernohan Tumors of the spinal cord. Primary extramedullary gliomas Surgery Gynecology &Obstetrics.1951; 92: 183-190

8. Duffau H, Gazzaz M, Kujas M, FohannoD : Primary intradural extramedullary ependymoma : case report and review of the literature. Spine (PhilaPa 1976).2000; 25(15):1993-1995.

9. Robles SG, Saldana C, Boto GR, Martinez A, Zamarron AP, Jorquera M, Mata P. Intradural extramedullary spinal ependymoma: a benign pathology? Spine (PhilaPa 1976).2005;30(9) :251-254.

10. Benzagmout M, Boujraf S, Oulali N, Chbani L, Amarti A, Chakour K,:Intradural extramedullary ependymoma : is here constantly a hormonal relationship? Surg Neuro 2008; l70 : 536-538.

11.Schuurmans M, Vanneste JA, Verstegen MJ, vanFurthWR: Spinal extramedullary anaplastic ependymoma with spinal and intracranial metastases. Journal of Neuro-Oncolgy.2006; l79 : 57-59.

12.Wagle WA, Jaufman B, MincyJE :Intradural extramedullary ependymoma : MR-pathologic correlation. Journal of Computer Assisted Tomography. 1988; 12(4) : 705- 707.

13. Wahab SH, Simpson JR, Michalski JM, Mansur DB : Long term outcome with post-operative radiation therapy for spinal canal ependymoma. Journal of Neuro-Oncolgy 2007; l83 : 85-89.

14.Wolfla CE, Azzarelli B, ShahMV : Primary extramedullary ependymoma of the thoracic spine. Case illustration. Journal of Neurosurgery.1997; 87 (4) : 643.

15. YU.V. Kushel, YU.D. Belova, A.R. Tekoev . Intramedullary Spinal Cord Tumors and Neurofibromatosis. Problems of Neurosurgery Named after N.N. Burdenko1. 2017; 811: 62-65.

16. Sharma AS, Emery ME, Metcalfe KM, Sabin HIS, DrakeWMD:A case of thoracic cord ependymoma in neurofibromatosis type 1. Endocrine Abstracts. 2006; 12 : 17.

17. Hongwei Cheng, Ming Shan, Chunguo Feng, Xiaojie Wang, Spinal Cord Ependymoma Associated with Neurofibromatosis 1: Case Report and Review of the Literature Korean Neurosurgical Society. 2014: 55 : 43-47.

EVALUATION OF THE METABOLIC RISK FACTORS AMONG WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Habibe Radiye AKGÜN
State Hospıtal of Denızlı
Ömer Tolga GÜLER
Pamukkale University

ABSTRACT: *Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy in reproductive aged women. The exact pathophysiology of the disease is unknown and it is considered to be multifactorial. In this study, 62 cases with newly diagnosed PCOS and 58 healthy controls were analyzed. Age, body mass index, gravida, parity, and waist to hip ratio was found to be similar among case and control groups. The prevalence of clinical hyperandrogenism was found to be 71% in the PCOS group. Fasting glucose, HOMA-IR, total cholesterol, HDL, LDL, and triglyceride levels were similar between the two groups. When LF/FSH, DHEAS, free testosterone, SHBG, fasting glucose, HOMA-IR and lipid profile was compared between cases with Low and high AMH levels, only free testosterone levels were found to be significantly different. Although several metabolic risk factors may be similar, there seem to be significant discrepancies for the subgroups in PCOS cases. With this respect, AMH levels may provide discrimination of different PCOS subgroups with different pathogenesis. More prospective studies with larger sample sizes are urgently needed to draw definitive conclusions.*

Keywords: *Polycystic ovary syndrome, Hyperandrogenism, Metabolic risk factors*

Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağında en sık görülen endokrinopatidir (1). Tüm kadınların yaklaşık %6-8'ini etkiler (2). PKOS'un asıl sebebi bilinmemekle beraber multifaktöryel bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Ancak, aile içi geçişin fazla olması nedeniyle genetik sebepler de suçlanmaktadır (3). Doğumsal ad-

renal hiperplazisi (KAH), androjen üreten neoplazi ve hiperprolaktinemi gibi hastalıklar da androjen fazlalığına veya oligoovulasyona yol açabileceğinden PKOS tanısı koymak için diğer endokrinopatilerin dışlanmış olması gerekmektedir. PKOS bir dışlama tanısıdır. PKOS tanısı, belirtilen üç ölçütten en az ikisinin olmasıyla koyulur; Bunlar Oligo-anovulasyon, Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve Ultrasonografide polikistik over görünümüdür (4).

Patofizyoloji

PKOS hastalarında patogenezi açıklayan mekanizma olarak, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımı sıklığındaki artış gösterilmektedir. Buna bağlı olarak luteinizan hormon (LH) salınımı sıklığı artar ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımı nispeten azalır (5,6). Bu salınım sıklığındaki artışın sebebi net olarak açıklanamamakla beraber, devamlı yüksek seyreden GnRH salınımı, LH salınımını göreceli olarak FSH salınımından fazla arttırmaktadır (7). PKOS hastalarının yaklaşık %50'sinde LH yüksekliği mevcuttur (8). Bundan başka, LH/FSH oranı artmıştır ve hatta PKOS hastalarının %60'ında iki katına çıkmıştır (9). PKOS hastaları, zayıf veya kilolu olsa bile daha yüksek oranda insülin direncine sahip olduğu görülmüştür (10, 11). İnsülin ve LH, teka hücrelerinde androjen yapımını uyarır (11). Bunun sonucu olarak, overler yüksek miktarda testosteron ve androstenedion üretir. PKOS hastalarının yaklaşık %70'inde serbest testosteron ve yaklaşık %50'sinde ise yüksek dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir (12-14). Yüksek androstenedion düzeyleri, aromataz etkinliğinin artması sonucu çevresel dokulardaki östron seviyesinin artmasına neden olur.

Klinik Bulgular

PKOS hastalarındaki menstrüel bozukluklar; amenore, oligomenore veya rekürren menometroraji şeklinde kendini gösterebilir ve genellikle menarşla başlar. PKOS hastalarının %30'unda düzenli menstrüel kanamalara rağmen anovulasyon saptanmıştır (15,16). Hiperandrojenizmde klinik bulgu olarak en sık hirsutizm, akne ve erkek tipi saç dökülmesi gözlenir. Bunların içinde en sık hirsutizme rastlanır. Hiperandrojenizmin tespitinde kullanılan hormonlar; testosteron, androstenedion ve DHEAS olarak sıralanır. Androjen artışından en çok etkilenen bölgeler dudak üstü, çene, kulak ön yüzü, göğüs ve linea alba olarak sayılabilir. Hirsutizm, klinik olarak, modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) sistemine göre derecelendirilir. Bu sistemde, 9 vücut bölgesindeki kıllanma değerlendirilir ve 0-4 arası puan verilir. Toplam skorun 8'den küçük olması normal kabul edilirken, skorun 8-15 arası olması hafif hirsutizm

ve toplam skorun 15'ten büyük olması ise ciddi hirsutizm olarak tanımlanır (17). Hem zayıf hem de kilolu PKOS hastaları insülin direncinde ve tip 2 diyabette artış gözlemlenmiştir (10). PKOS hastalarında, akantozis nigrikans %5-10 daha fazla görülmektedir. Karakteristik olarak cildin fleksiyona uğrayan ense, aksilla, kasık ve bel bölgesi gibi alanlarda kadifemsi, kalınlaşmış, gri-kahverengi plaklarla kendini gösterir (18). Diğer adı sendrom X olan metabolik sendrom; aterojenik dislipidemi, insülin direnci, obezite ve hipertansiyon ile tanımlanır. Aynı zamanda, artmış koroner arter hastalığı ve tip 2 diabetes mellitus ile ilişkilidir (19). PKOS hastaları yaş olarak eşleşen sağlıklı kontrol olgularıyla kıyaslandığında artmış vücut kitle indeksi ve bel/kalça oranı saptanır (20). Uzun süreli karşılanmamış östrojen maruziyeti, endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri için risk etkenidir. PKOS gibi kronik anovulasyon durumlarında, karşılanmamış östrojen maruziyeti görülür. Yapılan çalışmalarda, PKOS hastalarında endometrium kanseri riskinin yaklaşık 3 kat arttığı saptanmıştır (21). PKOS hastalarında infertiliteye çok sık rastlanır. Kronik anovulasyon, PKOS hastalarındaki infertilitenin en önemli sebebini oluştursa da oosit sayısındaki düşüşle birlikte endometrium ve implantasyon anormallikleri de infertiliteye katkıda bulunur (22).

Gereç ve Yöntem

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran, üreme çağında (18-39 yaş) bulunan, Rotterdam tanı ölçütlerine uyan (kronik oligo/anovulasyon; klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm; ultrasonografide polikistik over görünümü ölçütlerinden en az ikisi olan) kadınlar çalışma grubunu oluşturmuştur. Tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, diabetes mellitus, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler ve geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliği gibi bir endokrinopatisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Akut veya kronik enfeksiyonu bulunan hastalar, hipertansiyon hastaları, kronik karaciğer hastalığı bulunanlar, sigara ve/veya alkol alışkanlığı olan kadınlar ve insülin salgılanmasını ve fonksiyonunu, seks hormonlarını ve lipit profilini etkileyen veya değiştiren ilaç kullananlar da çalışmaya alınmamıştır.

Düzenli menstrüel döngüsü olan (25-34 günde bir 2-7 gün süren menstrüel kanama) ve üreme çağında (18-39 yaş) bulunan sağlıklı kadınlar ise kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Serum örneklerinin alındığı gün, olguların bel çevresi , kalça çevresi, boy ve ağırlık ölçümleri yapılarak, bel-kalça oranı ve beden kitle indeksi (kg/m^2) hesaplanmıştır.

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, sürüm 17.0) programı kullanıldı. Veriler, ortalama ± standart hata ($\overline{X}$ ± SE) ile belirtildi. Çalışılan değişkenlerin hepsinde normal Gaussian dağılım gözlendiği için parametrik bir karşılaştırma yöntemi olan Student t-testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek amacıyla Pearson korelasyon analizinden yararlanıldı. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılan bu çalışmaya yeni PKOS tanısı almış 62 hasta ve sağlıklı kontrol grubuna alınan 58 olgu dâhil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun temel demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında sadece vücut ağırlığı için anlamlı farklılık izlenmiştir ($p<0.05$). İki grup da yaş, Vucut kitle indeksi, gravidite, parite ve bel/kalça oranı bakımından istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Antropometrik Ölçümleri

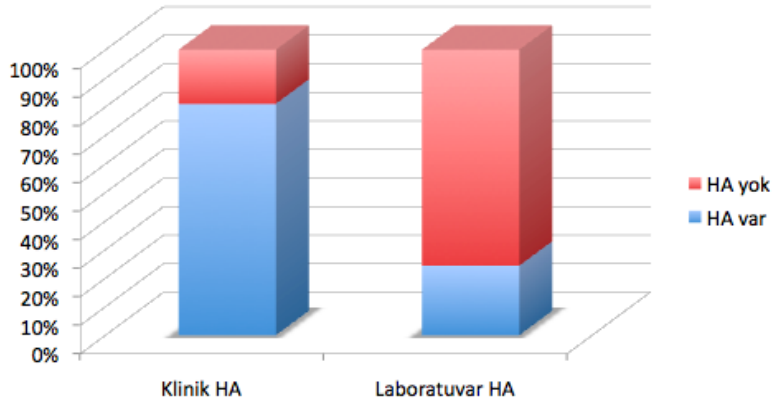
Ölçümler	**PKOS Grubu (n =62)** $\overline{C} \pm SE$	**Kontrol Grubu (n =58)** $\overline{C} \pm SE$	**P değeri**
Yaş (yıl)	24.5 ± 0.6	26.2 ± 0.7	> 0.05
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	24.7 ± 0.8	23.0 ± 0.6	> 0.05
Gravidite	0.2 ± 0.1	0.9 ± 0.2	> 0.05
Parite	0.1 ± 0.1	0.7 ± 0.1	> 0.05
Bel/Kalça oranı	0.8	0.8	> 0.05

Ferrimann-Gallwey skorlaması 8 ve üzerinde olan olgular, klinik hiperandrojenizm olarak değerlendirilmiştir. Biyokimyasal hiperandrojenizm için olguların testlerinin yapıldığı laboratuardaki referans değerleri temel alınmıştır. Buna göre; PKOS tanısı almış 62 hastanın 44'ünde (%71) klinik hiperandrojenizm ve kontrol grubunda bulunan 58 sağlıklı kadının 10'unda (%17.2) biyokimyasal hiperandrojenizm saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların dermatolojik bulguları ayrıca değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeye ilişkin sonuçlar Tablo 2'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubundaki Dermatolojik Bulgular

Dermatolojik bulgu	**PKOS grubu (n=62)**	**Kontrol grubu (n=58)**
Akne	41 (%66.1)	20 (%34.5)
Saç dökülmesi	18 (%29.0)	18 (%31.0)
Sebore	13 (%21.0)	13 (%22.4)
Akantozis nigrikans	3 (%1.8)	1 (%1.7)

Çalışamamıza dahil edilen PKOS hastalarındaki klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Hasta grubunda hiperandrojenizm prevelansı

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Sonuçları

Biyokimyasal değer	PKOS Grubu (n =62) $\bar{C} \pm SE$	Kontrol Grubu (n =58) $\bar{C} \pm SE$	P
LH/FSH	1.2±0.08	0.8±0.006	< 0.001
DHEAS (ng/mL)	279±17	227±17	0.04
Serbest testosteron (pg/mL)	2.0±0.2	1.7±0.1	> 0.05
Sex hormone binding globulin	54±5.6	62±5.2	> 0.05
Açlık kan şekeri (mg/dL)	87±0.9	86±1.3	> 0.05
HOMA-IR	2.3±0.2	2.1±0.2	> 0.05
Total kolesterol (mg/dL)	163±4.8	159±4.6	> 0.05
HDL (mg/dL)	57±1.8	57±1.7	> 0.05
LDL (mg/dL)	91±3.8	92±3.7	> 0.05
Trigliserit (mg/dL)	97±9.2	92±6.3	> 0.05

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, PKOS grubundaki LH, DHEAS ve serbest testosteron seviyeleri ve LH/FSH oranı anlamlı olarak yüksek bulunurken FSH düzeyi anlamlı olarak düşük saptanmıştır. PKOS ve kontrol grupları; açlık kan şekeri, HOMA-IR, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit düzeyleri bakımından istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Tablo 3).

Daha ileri bir analiz olarak tüm PKOS hastaları kendi içerisinde Anti müllerian hormon (AMH) değerine göre ikiye ayrıldı. Bu ayırım için AMH eşik değeri 5.5 ng/ml olarak kabul edildi. Bu ayırıma göre oluşturulan düşük ve yüksek AMH grupları; LH/FSH, DHEAS, serbest testosteron, SHBG, açlık kan şekeri, HOMA-IR, total Kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit değerleri bakımından karşılaştırıldığında sadece serbest testosteron için anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. PKOS Hastalarının AMH Değerlerine Göre Biyokimyasal Değerleri

Biyokimyasal değer	**Düşük AMH (n =22)** $\bar{C} \pm SE$	**Yüksek AMH (n =22)** $\bar{C} \pm SE$	**P**
LH/FSH	1.08±0.13	1.39±0.15	> 0.05
DHEAS (ng/mL)	313.7±28	254.7±26	> 0.05
Serbest testosteron (pg/mL)	1.7±0.2	2.5±0.3	0.03
Sex hormone binding globulin	41±5	58±9	> 0.05
Açlık kan şekeri (mg/dL)	87±1.5	87.5±1.7	> 0.05
HOMA-IR	2.4±2	1.9±2	> 0.05
Total kolesterol (mg/dL)	160±7	168±8	> 0.05
HDL (mg/dL)	56±3	58.5±3	> 0.05
LDL (mg/dL)	90±6	95.5±5.5	> 0.05
Trigliserit (mg/dL)	92±14	97±14	> 0.05

Tartışma

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılan bu çalışmaya yeni tanı almış Polikistik Over Sendromlu 62 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilen 58 olgu dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında sadece vücut ağırlığı için anlamlı farklılık izlenmiştir. ($p<0,05$). Yaş, VKİ (Vücut Kitle İndeksi), Gravide, Parite ve Bel/Kalça oranı için anlamlı farklılık saptanmamıştır. PKOS tanılı 62 hastasının, 44 (%71) tanesinde klinik hiperandrojenizm, kontrol grubunda ise 10 (%17,2) olguda laboratuvar hiperandrojenizm saptanmıştır. PKOS tanılı hasta grubunda LH seviyeleri, DHEA-S, Serbest Testesteron ve LH/FSH oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek; FSH seviyeleri ise düşük bulunmakla birlikte, Açlık Kan Şekeri, HOMA-IR, Total Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit düzeyleri için hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı

farklılık saptanmamıştır. PKOS hastaları kendi içlerinde yüksek AMH ve düşük AMH'lı olarak ikiye ayrılarak karşılaştırıldığında ise iki grup arasında serbest testosteron seviyeleri açısından anlamlı farklılık izlenmiştir.

Bir hastalık olarak PKOS'un literatürde tanımlanması oldukça eski yıllara dayanmaktadır. İlk olarak Stein ve Leventhal isimli araştırmacılar 1935 yılında polikistik over morfolojisi olan bir kadında, obezite, hirsutismus, infertilite birlikteliğini farketmişlerdir (23). PKOS üreme çağında en sık görülen endokrinopatidir (1). Ancak etyopatogenezi hakkında halen kesin bir açıklama mevcut değildir. Öne sürülen birçok mekanizma olmakla birlikte, halen tüm kliniği açıklayabilen bir görüş bulunamamıştır. Genel olarak altta yatan nedenin hipotalamus–hipofiz–overyen aksın normal ilişki ve işleyişinin bozulması, intraoveryen büyüme faktörlerinde değişiklik ve insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda PKOS grubunu kontrol grubuyla karşılaştırıldığımızda klinik olarak; oligo-amenore, hirsutizmde (yüksek modifiye Ferriman-Gallway Skoru), laboratuar değerlerinde; serum serbest testoteron ve DHEA-S düzeylerinde, ve ultrason bulgusu olarak anlamlı yükseklik içeren polikistik over görünümü vardı. Bu sonuçlar literatürde daha önceden bildirilen veriler ile uyumludur (8,24).

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, vücut ağırlığı, VKİ, boy, gravida, parite, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranları arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Bu durum hasta ve kontrol grupları arasında demografik ve antropometrik ölçümlerde homojenizasyon sağlandığını göstermektedir ve çalışmamızın güvenilirliğini ortaya koymaktadır. Mevcut literatür incelendiğinde çalışmaların büyük kısmında bu şekilde bir eşleme olduğundan verilerin bu diğer çalışmalarla karşılaştırılabilir olması yüksektir (25).

Hiperandrojenizm denince karşımıza en sık çıkan klinik bulgu hirsutizmdir. Hirsutizmi tanımlamak ve değerlendirmek için evrensel bir yöntem olan mFG skorlaması kullanılır. Bu skorlama için hastanın 3 aydır lazer epilasyon veya elektroliz yapmamış olaması, 4 haftadır kılların kökünden koparılmamış olması ve 5 gündür kısaltılmamış olması gerekmektedir. Bu sistem artmış olan kıllanmayı 9 vücut bölgesinde değerlendirmiş ve 0-4 arası puan vermiştir. 8'den küçük skorlar normal kabul edilirken, 8-15 arası skorlar hafif hirsutizm, >15 skorlar ise ciddi hirsutizm olarak tanımlanır (17). Demir ve ark. Türkiye'de yaptığı bir çalışmada mFG açısından PKOS ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğu gösterilmiştir (26). Bizim çalışmamızda Ferrimann-Gallwey skorlaması 8 ve üzerinde olan olgular klinik hiperandrojenizm olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde PKOS tanılı hastalar anlamlı olarak klinik hiperandrojenizm bulguları içermektedir (%71). Yine

çalışmamızda serbest testosteron ve DHEA-S düzeyleri PKOS'lu hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu veriler sonucunda klinik ve laboratuvar hiperandrojenizm bulguları PKOS'lu hasta grubunda anlamlı olarak yüksektir ve bu da hasta seçiminin doğruluğunu göstermektedir.

PKOS'lu hastalarda patogenezi açıklayan mekanizma olarak; GnRH frekansında artış sonucu LH frekansında artış ve FSH rölatif azalmanın olduğu düşünülmektedir (5,6). LH yüksekliği PKOS'lu hastaların yaklaşık %50'sinde mevcuttur (8). LH:FSH oranı ise artmıştır ve PKOS'lu hastaların %60'ında iki katına çıkmıştır (9). Çalışmamızda PKOS tanılı hasta grubunda LH seviyeleri ve LH/FSH oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek; FSH seviyeleri ise düşük bulunmuştur. Ayrıca DHEA-S ve Serbest Testesteron da hasta grubunda istatistiksel olarak yüksek seviyede izlenmiştir. Ancak PKOS hastalarının kendi içerisindeki farklı fenotiplerin patogenezini açıklayan kuvvetli bir analiz bulunmamaktadır (27,28).

PKOS'i olan hastalarda sıklıkla insülin direnci ve hiperinsülinemi mevcuttur. Son yapılan çalışmalarda PKOS tanısı ve tedavisinde insülin direncinin yeri olmadığı belirtilse de bu testler bozulmuş glukoz metabolizmasının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılır (29). İnsülin direncinin belirlenebilmesi için kullanılan yöntemlerden başlıcaları; bazal insülin düzeyi tayini, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, OGTT ve HOMA-IR'dir. Bizim çalışmamızda PKOS'li hasta ve kontrol grubunda açlık kan şekeri ve açlık insülin düzeylerine bakıp HOMA-IR değerlerini hesaplanmıştır. Ancak açlık kan şekeri, HOMA-IR düzeylerinde olduğu gibi; Total Kollesterol, HDL, LDL, Trigliserit düzeyleri için de hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular hasta sayısının göreceli olarak az olması ile açıklanabileceği gibi, olgu grubu içerisinde metabolik sendrom özellikleri taşıyan bireylerin akümüle olmadığı gerçeği ile ilişkilidir. Ayrıca ilk tanı sırasındaki hastalar çalışmaya dahil edildiğinden, bizim popülasyonumuz genç bireylerden oluşmakta ve uzun dönem riskleri henüz ortaya çıkmamış olabilmektedir. Bunun yanında gerek hasta gerekse kontrol grubunda obez bireylerin az olması da dikkati çekmektedir. Bu durum çalışma dizaynımızın kaçınılmaz bir sonucudur.

Bu çalışmada, ayrıca PKOS grubu kendi içerisinde iki alt gruba ayrılarak ileri bir değerlendirme yapılmıştır. Burada kriter olarak AMH değeri göz önüne alınmıştır. Bu değer kliniğimiz henüz yayınlanmamış verileri ışığında belirlenmiş olup, PKOS hastalarının fenotipik farklılıklarında daha önemli olduğu düşünülerek araştırılmaya başlanmıştır. Bu analize göre düşük AMH ve yüksek AMH grupları arasında serbest testosteron düzeylerinde anlamlı bir fark göze çarpmaktadır. İlginç olarak

yüksek AMH'li grupta serbest testosteron düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu durum PKOS hastalarının kendi içlerindeki farklı fenotiplerle ilişkili olabileceği gibi farklı patogenez mekanizmaları neticesinde de oluşmuş olabilir. Bizim çalışmamızdaki göreceli olarak az hasta sayısı ve kesitsel değerlendirme yapılmış olması, daha detaylı yorum yapmamıza izin vermemektedir. Bu açıdan daha geniş olgu sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç ve Öneriler

Polikistik over sendromu üreme çağında en sık görülen endokrinopatidir. Ancak etyopatogenezi hakkında halen kesin bir açıklama mevcut değildir. Öne sürülen birçok mekanizma olmakla birlikte, halen tüm kliniği açıklayabilen bir görüş bulunamamıştır. Kontrol grubu ile olan farklılıklar göz önüne alınarak PKOS hastaları kendi içerisinde farklı fenotiplere ayrılabilir. Birçok metabolik risk faktörleri açısından farklılık saptanmasa bile, PKOS hastalarının kendi içerisinde ayrışan özellikleri bulunmaktadır. Bu anlamada AMH seviyelerine göre yapılacak bir değerlendirmeye göre PKOS hastalarının kendi içerisindeki farklı alt grupların farklı patogenezler ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Bu konuda kesin sonuçlara ulaşmak için geniş serili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Referanslar

1. Sharif E, Rahman S, Zia Y, Rizk NM. The frequency of polycystic ovary syndrome in young reproductive females in Qatar. Int J Womens Health. 2016 Dec 16;9:1-10.
2. Azziz R. PCOS: a diagnostic challenge. Reprod Biomed Online. 2004; 8(6):644–648.
3. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, McCarthy M. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 1997 Dec;12(12):2641-8.

4. Gazi E, Gencer M, Hancı V, Temiz A, Altun B, Cakır Güngör AN, Oztürk U, Kırılmaz B. Relationship of QT dispersion with sex hormones and insulin in young women with polycystic ovary syndrome: an observational study. Anadolu Kardiyol Derg. 2013 Dec;13(8):772-7..
5. Burt Solorzano CM, Beller JP, Abshire MY, Collins JS, McCartney CR, Marshall JC. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. Steroids. 2012 Mar 10;77(4):332-7.
6. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Jul;83(7):2343-9.
7. Marshall JC, Dalkin AC, Haisenleder DJ, Paul SJ, Ortolano GA, Kelch RP. Gonadotropin-releasing hormone pulses: regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. Recent Progress in Hormone Research. 1991;47:155-87; Discussion 88-9.
8. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. Human Reproduction. 1995 Aug;10(8):2107-11.
9. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. J Clin Invest. 1976 May;57(5):1320-9.
10. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes. 1989 Sep;38(9):1165-74
11. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. Diabetes. 1992 Oct;41(10):1257-66.
12. Morán C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. Fertil Steril. 1999 Apr;71(4):671-4.
13. Morán C, Tapia MC, Hernández E, Vázquez G, García-Hernández E, Bermúdez JA. Etiological review of hirsutism in 250 patients. Arch Med Res. 1994 Autumn;25(3):311-4.

14. O'Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC. A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Aug;41(2):231-6.

15. Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. Fertility and Sterility. 1998 Aug;70(2):274-8.

16. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. Hum Reprod. 2000 Jan;15(1):24-8.

17. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol. 1981;140:815-30.

18. Panidis D, Skiadopoulos S, Rousso D, Ioannides D, Panidou E. Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. Br J Dermatol. 1995 Jun;132(6):936-41.

19. Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The metabolic syndrome in women. Cardiol Rev. 2006 Nov-Dec;14(6):286-91.

20. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. Diabetes. 2002 Sep;51(9):2734-41

21. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Feb;86(2):517-20.

22. Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. Fertil Res Pract. 2016 Dec 5;2:14.

23. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935;29:181-6.

24. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. Fertil Steril. 2005 Jun;83(6):1717-23.

25. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8 th ed. U.S.A: Lippincott Williams&Wilkins, 2011; 12: 495-533

26. Demir B, Pasa S, Demir S, Tumer C, Atay AE, Gul T, Atamer Y. Hirsutism score and the severity of hyperandrogenism associated with polycystic ovary syndrome in the southeastern region of Turkey. J Int Med Res. 2011;39(4):1529-35.

27. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insülin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2003 May;88(5):2031-6.

28. Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. Clinical Endocrinology. 2007 Dec;67(6):811-5.

29. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PKOS Consensus Workshop Group,200

YOĞUN BAKIM TAKİBİNDE YEŞİL İDRARI OLAN OLGUYA YAKLAŞIM

Dr. Öğr. Üyesi Hafize KIZILKAYA
Yozgat Bozok Üniversitesi

ÖZET: Propofol, 1970-1980'li yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanıma başlayan intravenöz sedatif ve hipnotik ilaçtır. Propofolün uzun zamandır anestezide tercih edilmiş ve indüksiyon için kullanılır hale gelmiştir. Diğer anestezik indüksiyon ilaçlarına göre önemli avantajlarından biri hızlı genel anestezi indüksiyonu, hızlı bilinç dönüşü, merkezi sinir sisteminden minimum kalıntı etkisi olaması ve postoperatif bulantı ve kusma oranlarının az olmasıdır(1). Sedasyon ve status epileptikus tedavisinde yaygın kullanılan bu ajanda, nadir yeşil idrar görüldüğü bildirilmiştir. Propofole bağlı yeşil idrarın bildirilen insidansı % 1'den azdır(2,3). Quinol propofolün bir metabolitidir ve böbreklerden atılır(4). İdrardaki yeşil renk değişikliğiyse 'quinol'e bağlıdır(5).Bu bildiride kolanjite bağlı septik şok nedeniyle yoğun bakımda ünitesinde takipliyken sedasyon amacıyla propofol infüzyonu yapılan ve buna bağlı yeşil idrar gelişen bir olgu sunulmuştur. Sonuçta, olguda propofol metaboliti olan "quinol" ün bilinen yeşil idrarın ana nedeni olabileceği düşünülmüştür. Bu sunum ile propofolün, klinisyenlerin tedirgin edebileceği ve nedenini saptamak amacıyla ileri tetkik harcamalara neden olabilecek, nadir görülen ve benign karakterli bir yan etkisi olan yeşil idrar görünümünü oluşabileceği belirtilmiştir. Özellikle pandemi döneminde dünya ülkelerinde ekonominin büyük oranda sağlık alanında yoğunlaştığı dönemde, bu beningn yan etkiyi araştırmak amaçlı gereksiz tahlil ve tetkikler için harcamaların yapılmaması ve zaman kaybedilmemesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Yeşil idrar, propofol, quinol

Approach to a Case Wıth Green Urine Following Intensive Care

ABSTRACT: Propofol is an intravenous sedative and hypnotic drug that started to be used in the United States in the 1971980s. Propofol has long been preferred in anesthesia and has become used for induction. One of its important advantages compared to other anesthetic induction drugs is rapid general anesthesia induction, rapid return of consciousness, minimal residual effect from the central nervous system, and low postoperative nausea and vomiting

rates (1). This agent, which is widely used in the treatment of sedation and status epilepticus, has reported rare green urine. The reported incidence of green urine due to propofol is less than 1% (2,3). Quinol is a metabolite of propofol and is excreted by the kidneys (4). The green color change in the urine is due to 'quinol' (5). In this report, a case of septic shock due to cholangitis was given propofol infusion for sedation while being followed up in the intensive care unit and related green urine developed. As a result, it was thought that the propofol metabolite "quinol" may be the main cause of the known green urine in the case. With this presentation, it was stated that propofol may cause anxiety to clinicians and cause further examination expenses in order to determine the cause, and the appearance of green urine, which is a rare and benign side effect. Especially during the pandemic period, when the economy in the world countries is mostly concentrated in the field of health, it is important to avoid spending and not wasting time for unnecessary analyzes and examinations to investigate this benign side effect.

Keywords: Green urine, propofol, quinol

Olgu Sunumu

61 yaşında bayan hasta üç gündür olan ateş, sağ üst kadran ağrısı ve halsizlik şikayetleri ile acile başvurdu. Hasta acilde yapılan muayenesinde sağ üst kadranda belirgin hassasiyet mevcuttu ve hasta dehidrate görünümdeydi. Hastanın vitallerinde ateş:38,2 °C, tansiyon:80/50mmHg olarak kaydedildi. Laboratuvar değerlerinde kreatinin: 1,34 mg/dl, CRP:200 mg/L , ALT: 40 IU/L, AST: 29,3 IU/L,ALP: 437 IU/L , GGT: 427 IU/L, t.bil: 2.2 IU/L , d. Bil: 1.5 IU/L, WBC:18600/mm3 olan hasta kolanjite bağlı septik şok nedeniyle yoğun bakıma yatırıldı. Orali kapatılan hastanın kan ve idrar kültürleri alındıktan sonra ampirik metronidazol 3*500 mg ve seftriakson (1x2g) tedavisi başlandı. Hipotansiyon nedeniyle noradrenalin infüzyonu başlandı. Takibi yapılırken sedasyon uygulamak için propofol (0.5 mg/kg/saat) infüzyonu başlandı. Propofol infüzyonun yaklaşık 65. saatinde idrar renginin yeşil renk aldığı görüldü. Yeşil renk değişiminin propofole bağlı olduğuna karar verildiğinde infuzyon kesildi. Takibinin 24. saatinde yeşil renk değişimi düzeldi. Yatışının 4. Gününde inotrop infüzyonu stoplanan ve tetkikleri düzelen hasta önce servise alındı, 2 gün servis takibinden sonra medikal tedavisi düzenlenerek taburcu edildi.

Kaynaklar

1) Moos, D. D. (2006). Propofol. Gastroenterol Nurs, 29(2), 176-178. doi: 10.1097/00001610-200603000-00097

2) Leclercq P, Loly C, Delanaye P, Garweg C, Lambermont B. Green urine. Lancet. 2009;373:1462

3) Lepenies J, Toubekis E, Frei U, Schindler R. Green urine after motorcycle accident. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:725–6.

4) Tirosh R, Barzilay Z, Almog S et al. Propofol and green urine. Pediatric Anaesthesia 1996; 6(3), 244.

5) Bowling P, Belliveau RR, Butler TJ. Intravenous medications and green urine. Journal of the American Medical Association 1981, 246(3), 216.

AKUT KARIN İLE GELEN NADİR BİR OLGU SUNUMU: *BARTONELLA* ENFEKSİYONU

Dr. Öğr. Üyesi Hatice Sonay YALÇIN CÖMERT
Karadeniz Teknik Üniversitesi

ÖZET:

Amaç: *Bartonella henselae*, insanlarda kedi tırmığı hastalığına neden olmaktadır. Burada akut karın şikayeti ile başvuran ve laparotomi yapılıp *Bartonella* enfeksiyonu çıkan pediatrik hastaya yaklaşımımız sunulmuştur.

Olgu: 16y kız hasta akut apandisit ön tanısı ile merkezimize sevk edildi. Gönderildiği merkezde 2 kere COVID-19 testi negatif gelen hastanın sağ alt kadranda hassasiyet ve defansı vardı. Akut faz reaktanları yüksek olan hastanın abdominal ultrasonografisinde apandisit çapı 9mm, çevre mezenterde inflamasyon ve en büyüğü 14mm reaktif lenfadenopati saptandı. Appandektomi ve nekrotik görünümdeki mezenter lenf nodlarından eksizyonel biyopsi yapıldı. Patoloji sonucu; reaktif lenfoid hiperplazi ve iskemik infarkt izlenen lenf nodu geldi. Post-operatif dönemde kusmaları olan hasta pediatrik enfeksiyon hastalıklarına konsulte edildi. "Multisystem Infalammatory Syndrome in Children" (MIS C) ön tanısı altında kültürleri, ekokardiyografi, PPD testi, Covid antikor testi, toraks tomografisi, Hs Troponin T, CK-MB, *Toxoplazma*, *Brucella* ve *Bartonella* PCR gönderildi. Hastanın *Bartonella* PCR testi pozitif geldi. Tedavi sonrası genel durumu düzelen hasta şifa ile taburcu edildi.

Tartışma: *Bartonella henselae* gram-negatif kokobasil, olup, genellikle bölgesel lenfadenopatiye neden olur. Nadir olarak ensefalit, nedeni bilinmeyen ateş, nöroretinit, granülomatöz konjunktivit, hepatosplenik tutulum, atipik pnömoni ve trombositopenik purpuraya da neden olabilir. Hastamızda atipik yerleşimli *Bartonella* enfeksiyonunun yol açtığı akut karın tablosunu ve tecrübemizi paylaştık.

Anahtar Kelimeler: *Bartonella henselae,* akut karın, lenfadenopati

A Rare Case Report With Acute Abdomen: *Bartonella* Infection

ABSTRACT:

Aim: *Bartonella henselae* causes cat scratch disease in humans. Here, our approach to a pediatric patient who presented with acute abdomen and had *Bartonella* infection after laparotomy was presented.

Case: A 16year old female patient was referred to our center with a prediagnosis of acute appendicitis. The patient, who had a negative COVID-19

test twice, had tenderness and defense in the right lower quadrant. Abdominal ultrasonography of the patient with high acute phase reactants revealed an appendicitis diameter of 9mm, inflammation in the surrounding mesentery and reactive lymphadenopathy, the largest of which was 14mm. Appendectomy and excisional biopsy was performed from necrotic mesentery lymph nodes. Pathology result; lymph node with reactive lymphoid hyperplasia and ischemic infarction came. The patient, who had vomiting in the post-operative period, was consulted with pediatric infectious diseases. Cultures, echocardiography, PPD test, Covid antibody test, thorax tomography, Hs Troponin T, CK-MB, *Toxoplasma, Brucella* and *Bartonella* PCR were sent under the pre-diagnosis of "Multisystem Infalammatory Syndrome in Children" (MIS C). *Bartonella* PCR test of the patient was positive. The patient whose general condition improved after treatment was discharged with full recovery.

Discussion: *Bartonella henselae* is a gram-negative coccobacillus and usually causes regional lymphadenopathy. Rarely, encephalitis may also cause fever of unknown cause, neuroretinitis, granulomatous conjunctivitis, hepatosplenic involvement, atypical pneumonia, and thrombocytopenic purpura. We shared our experience and the acute abdomen picture caused by the atypical *Bartonella* infection in our patient**.**

Key Words: *Bartonella henselae,* acute abdomen, lymphadenopathy

Giriş

Kedi rezervuarlarında asemptomatik intraeritrositik bakteriyemiye neden olan *Bartonella henselae*, insanlarda kedi tırmığı hastalığına neden olmaktadır. Ayrıca kene ısırıkları sonucunda da hastalık meydana gelmektedir. [1] Hastalık genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür.[2] Genellikle bölgesel lenfadenopati ile seyreden hastalık nadir olarak sistemik bulgulara da sebep olabilir. [3] Hastalığın tanısı için kültür, seroloji ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Çoğunlukla kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Yaygın hastalık tablosu dışında ve immün sisteminde baskılanma söz konusu değilse genellikle antibiyotik tedavisi gerekmez.

Burada akut karın şikayeti ile başvuran ve öncelikle akut apandisit ön tanısı ile laparotomi yapılan fakat sonrasında *Bartonella* enfeksiyonu çıkan pediatrik hastaya yaklaşımımız sunulmuştur.

Olgu: 16y kız hasta dış merkeze karın ağrısı şikayeti ile başvurmuş. Hastanın bir hafta önce boyun ağrısı, ateş ve baş ağrısı varmış ve son 4-5 gündür karın ağrısı ve kusma ve ishal şikayetleri olmuş. Dış merkezde akut apandisit ön tanısı alan hasta merkezimize sevk edildi. Hastaya gönderildiği merkezde pandemi dönemi olduğu için 2 kere COVID-19 testi yapılmış ve sonucu negatif gelmiş. Akut apandisit ön tanısı ile kabul edilen hastanın fizik muayenesinde, karında sağ alt kadranda hassasiyet ve defansı vardı. Beyaz küresi 10.15 x10^3/μL olan hastanın akut faz reaktan-

larından CRP değeri 272,8mg/L geldi. Hastanın abdominal ultrasonografisinde apandisit çapı 9mm, çevre mezenterde inflamasyon, sağ alt kadranda en büyüğü 14mm reaktif mezenterik lenfadenopati saptandı. Laparotomi yapılan hastaya appandektomi yapıldı. Hastanın ileoçekal bölgesinin etrafındaki mezenter lenf nodları büyümüş ve koyu renkli nekrotik görünümde idi. Bunun üzerine mezenter lenf nodlarından eksizyonel biyopsi yapıldı. Patoloji sonucu; reaktif lenfoid hiperplazi ve iskemik infarkt izlenen lenf nodu şeklinde raporlandı. Post-operatif dönemde oral intolerans ve kusmaları olan hasta pediatrik enfeksiyon hastalıklarına konsulte edildi. Pediatrik enfeksiyon bölümü; "Multisystem Infalammatory Syndrome in Children" (MIS C) ön tanısı altında hastayı ileri tetkik etti. Kan ve idrar kültürleri, akut faz reaktanları, ekokardiyografi, PPD testi ve 3 günlük açlık mide suyu örneği, Covid antikor testi, toraks tomografisi, Hs Troponin T, CK-MB, *Toxoplazma, Brucella* ve *Bartonella* PCR gönderildi. Kültürlerinde üreme olmayan hastanın prokalsitonin değeri 12µg/L ve sedimentasyon değeri ise 62mm/saat geldi. Ekokardiyografisi normal gelen hastanın PPD testi negatif geldi. Covid antikor testi negatif çıkan hastanın toraks tomografisi de normal olarak raporlandı. Hs Troponin T, CK-MB, *Toxoplazma* ve *Brucella* testleri normal çıkan hastanın *Bartonella* PCR testi pozitif geldi. Semtopatik tedavi sonrası genel durumu düzelen hasta şifa ile taburcu edildi.

Tartışma: *Bartonella henselae* gram-negatif kokobasil, hareketsiz, fakültatif intraselüler bir bakteri olup, kedi tırmığı hastalığının etkenidir**.** İlk kez 1889 yılında Dr. Henri Parinaud tarafından tıp literatürüne girmiş ve hastalığın adı 1931 yılında Dr. Robert Debré tarafından konulmuş. [4] Kedi ısırığı veya tırmalaması sonrası gelişir ve kendi kendini sınırlar nitelikte genellikle bölgesel lenfadenopatiye neden olur. Hastalık bazen kedi pireleri tarafından indirekt yol ile de bulaşabilmektedir. Kedi tırmığı hastalığının mevsimsel farklılık gösterildiği bildirilmiş ve daha çok sıcak iklim kuşaklarında ve sonbahar/kış aylarında daha çok görülmüştür. [4]

Klasik hastalık bulguları ısırık yerinde kutanöz inokülasyon sonrasında bölgesel lenfadenopati gelişmesi şeklinde olur. Nadir olarak ensefalit, nedeni bilinmeyen ateş, nöroretinit, granülomatöz konjunktivit, hepatosplenik tutulum, atipik pnömoni ve trombositopenik purpura gibi klinik tablolar şeklinde de ortaya çıkabilir. [5] Bizim hastamız atipik olarak akut karın ile başvurdu. Hastamızın lenfadenopatisi mezenter lenfadenopati şeklinde idi. Lenf nodlarının görüntüsü oldukça büyük ve nekrotik görünümde idi. Hastamızın ayırıcı tanısında enfeksiyöz nedenler ve malignite kaynaklı nedenler düşünülmüştür. Yaptığımız literatür taramasında sadece 2 olgu sunumunda mesenterik lenfadenopatiye neden olan Bartonella enfeksiyonuna rastadık. İlk olguda ateş ve mesenterik lenfadenopatisi olan ve lenfoma ön tanısı ile laparotomi yapılan hastada bizim hastamıza da benzer şekilde *Bartonella* enfeksiyonu olduğu tespit edilmiş. [6] Liapi-Adamidou ve arkadaşlarının çalışmasında ise iki kardeşte akut febril gastroenterit sonucu gelişen mezenterik lenfadenopatiye neden olan *Bartonella* enfeksiyonu oldukları anlatılmıştır. [7]

Kedi tırmığı hastalığı tedavisi genellikle semptomatik tedavidir. Ancak dirençli olgularda ve yaygın hastalık tablosu durumunda antibiyotik tedavisi gerekmektedir. Hastanın ayrıca immün sisteminde baskılanma söz konusu ise yine antibiyotik tedavisi gerekir. Tedavi gerektiğinde sıklıkla kullanılan antibiyotikler makrolidler (özellikle azitromycin), ciprofloxacin, gentamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole ve rifampisindir. Bizim hastamızda tanı aldığında hastanın klinik durumu düzelmişti ve mevcut bir immun sistemiyle ilgili ek bir hastalığı olmadığı için ek tedaviye ya da antibiyotik tedavisine gerek duyulmamıştır.

Diğer enfeksiyöz nedenlerin atipik yerleşimli patolojilere sebep olabilmesi gibi *Bartonella* enfeksiyonu da özellikle kedi ile teması olan ve geçmeyen lenfadenopatilerde mutlaka akılda tutulması gereken bir etkendir. Bizim hastamızda da atipik yerleşimli *Bartonella* enfeksiyonunun yol açtığı akut karın ile gelen ve laparotomi yapmak zorunda kaldığımız hastadaki tecrübemizi paylaştık.

Kaynaklar

1. Klotz SA, Ianas V, Elliott SP. Cat-scratch Disease. Am Fam Physician 2011 Jan 15;83(2):152-5.
2. Korkmaz P, Naz H, Gücüyener MN, Çevik FÇ, Aykın N. Kedi Tırmığı Hastalığı: Olgu Sunumu. Klimik Dergisi 2011; 24(2): 116-8.
3. Psarros G, Riddell J, Gandhi T, Kauffman CA, Cinti SK. Bartonella henselae infections in solid organ transplant recipients: report of 5 cases and review of the literatüre. Medicine (Baltimore) 2012 Mar;91(2):111-21. doi: 10.1097/MD.0b013e31824dc07a.
4. Çelebi B. *Bartonella Henselae* ve Enfeksiyonları. Mikrobiyol Bül 2008; 42: 163-175
5. Smith DL. Cat-scratch disease and related clinical syndromes. Am Fam Physician 1997 Apr;55(5):1783-9, 1793-4.
6. Hancock BJ, Ouimet A. Cat-scratch disease: an unusual presentation. J Pediatr Surg 1993 Sep;28(9):1126-7. doi: 10.1016/0022-3468(93)90145-b.
7. Liapi-Adamidou G, Tsolia M, Magiakou AM, Zeis PM, Theodoropoulos V, Karpathios T. Cat scratch disease in 2 siblings presenting as acute gastroenteritis. Scand J Infect Dis 2000;32(3):317-9. doi: 10.1080/00365540050165992.

UTERİN SEPTUM REZEKSİYONU SIRASINDA GELİŞEN ANİ KARDİYAK ARREST VE PULMONER ÖDEM: OLGU SUNUMU

İlknur Suidiye YORULMAZ
Düzce Üniversitesi

Amaç: Olgumuzda 45 yaşında uterin septum nedeniyle opere olan hastada koter yardımıyla septum rezeksiyonu sırasında gelişen kardiyak arrest ve sonrasında masif akciğer ödemi olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu: 45 yaş, American Society Anesthesiologist Status 2 (ASA-2) (hipotiroidi), anamnezinde ek özellik bulunmayan bayan hasta 5 ay önce uygulanan başarısız invitro fertilizasyon sonrasında uterin septum rezeksiyonu nedeniyle spinal anestezi altında operasyona alındı. Oturur pozisyonda yapılan spinal anestezi sonrasında 40. dakikada torakal 6 vertebra düzeyinde duysal blok olan ve hemodinamik olarak stabil seyreden hastada septum koterle rezeke edilirken hipotansiyon olmaksızın aniden başlayan bilinç bulanıklığı, apne sonrasında kardiyak arrest gelişti. Hastaya uygulanan 30 saniye kardiyopulmoner resüstasyon sonrasında kardiyak aktivitesi geri döndü. Hasta 3 dakika maske ile solutuldu. Spontan göz açma, ajitasyon, spontan solunumu olan ve takipneik olan Glaskow koma skalası (GKS) 11 olan hastanın tekrar GKS'nın 8' e gerilemesi nedeniyle 250 mg pentotal ve videolaringoskop ve guide kullanılarak entübe edildi. Hasta pozitif basınçlı ventilasyonla manuel solutuldu. Toplam 1200 ml sıvı verildiği tespit edildi. Endotrakeal tüp içinden bol miktarda köpüklü akciğer ödemini düşündüren sekresyon aspire edildi. Hastaya gelişen ventriküler ekstrasistolleri nedeniyle 150 mg amiadaron ve 40 mg furosemid yapıldı. Ajitasyonu devam eden hastaya pentotal uygulandı. Vital bulguları stabil hale geldikten sonra yoğun bakım ünitesine devredildi. Yoğun bakım ünitesinde 60 mg daha furosemid uygulanan hasta pentotal infüzyonu durdurularak 5 saat sonra GKS 15 olması ve spontan solunumunun nedeniyle ekstübe edildi. 2. gün sonunda vital bulguları stabil seyreden hasta kadın doğum servisine devredildi. Hastanın postoperatif yoğun bakımdaki anamnezinde önceki küretajında da hipotansiyon ve bradikardi atağı, kısa süreli bilinç kaybı oluştuğu öğrenildi. Hastada vagal uyarıya bağlı bradikardi geliştiği

düşünüldü. Postoperatif dönemde sağ böbrekte atrofi ve serum prolaktin seviyelerinin 60 mcg/L olduğu tespit edildi.

Tartışma: Anestezi nedenli kardiyak arrest insidansı 10000 vaka başına 5,6 vaka olarak bildirilmiştir (1). Yirmidört saat içinde cerrahi operasyon geçirmiş olanlarda asistol en sık kardiyak arrest ritmi olarak bulunmuştur (2). Operasyon sırasında asistol oluşanlarda cerrahi sonrası hayatta kalım oranı %30-%80 olarak gözlenmiştir (3).

Operasyon sırasındaki kardiyak arrest nedenleri arasında: cerrahi uyarıya vagal yanıt, vagatonik anestetikler, anestezik ajanlar tarafından oluşturulan sempatolizis, beta blokerler, nöroaksiyal anestezi sırasında torakal 1-4 vertebra seviyesine ulaşan blokaj, zor havayolu uygulaması sırasındaki hipoksi, kanayan hastada hipovolemi nedeniyle oluşan nabızsız elektriksel aktivite, anafilaksi, tansiyon pnömotoraks, artmış intraabdominal basınç, uzun QT sendromu, transfüzyon, hava embolisi, hipovolemik şok, vazovagal refleksler, bronkospazm, malign hipertermi, lokal anestezik sistemik toksisitesi, inhalasyon ve intravenöz anestezik ajanların yüksek dozlarına bağlı dolaşım kollapsı bulunmaktadır.

Spinal anestezi sırası ve sonrası oluşan yan etkiler basit baş ağrısından kardiyak arreste kadar değişen bir skala içermektedir. Spinal anestezi sırasında en sık ve en ciddi oluşan yan etkiler hipotansiyon ve bradikardidir (4-5). Spinal anestezi sırasında oluşan sempatik blokaj nedenli vazodilatasyon nedeniyle düşen sistemik vasküler rezistans sonucunda kanın venlerde göllenmesi nedeniyle hipotansiyon meydana gelmektedir. Spinal anestezi sırasında bloke olan segmentin torakal 1-4 vertebra seviyesine yükselmesi sonucunda kardiyoakselatör lifler de tutulmakta, bradikardi ve kardiyak arrestle sonuçlanabilmektedir. Spinal anestezi sonrası oluşan kardiyak arrest %0,07 olarak bildirilmiştir (9). Bu arrestin mekanizması henüz net olarak ortaya çıkarılmamasına rağmen sempatik blokaj sırasında oluşan artmış parasempatik sistem aktivitesi sonucu meydana gelen otonomik sinir sistemindeki dengesizlik yolağın son noktası olduğu düşünülmektedir (7). Resüstasyon sonrasında myokardiyal bir sersemleme olabilir ki, bu da kardiyak outputda düşmeye ve kardiyojenik şoka neden olabilir (9). Adet gören kadınlar orta dereceli hiponatremi ve hipo osmolarite durumlarına maruz kaldıklarında beyin hasarı ve ölüm açısından yüksek risk altındadırlar. Çünkü seks hormonları beyin hücrelerindeki sodyum pompasına olumsuz etki ederler ve bu da serebral ödeme neden olur (9).

Diagnostik histeroskopi düşük riskli işlemler arasındadır. Fakat histeroskopi operasyonları sırasında ve sonrasında oluşan çeşitli derecelerde ve şekillerde karşımıza çıkan gerek cerrahi gerekse anestezik komplikasyonlarla karşılaşılmaktadır.

Anestezik açıdan en sık karşılaşılan komplikasyonlar spinal anestezinin neden olduğu komplikasyonlardır. Ürojinekolojik işlemler sırasında meydana gelen komplikasyonlar ise, karbondioksit ve hava embolisi, vazovagal refleks, pelvik refleksler sonucu bradikardi ve kardiyak arrest, sıvı yüklenmesi sonucu oluşan sendromlardır. Kardiyak arrest sonrası oluşan pompa yetmezliği sonucunda kardiyojenik pulmoner ödem oluşabileceği gibi, histeroskopi operasyonu sırasında yüksek volümde genişletmek amacıyla kullanılan solüsyonlar nedeniyle de olabilir. Büyük miktarda sıvı emilimi sürekli yıkama gerektiren, uzamış histeroskopik işlemlerden dolayı oluşabileceği gibi, myometriyum içindeki açık kan damarlarından da olabilmektedir. Operasyon sırasında kullanılan rezektoskopların monopolar ya da bipolar olmasına bağlı olarak kullanılan solüsyonlar elektrolit olmayanlar ve olanlar olmak üzere 2 kısma ayrılır. Non elektrolit solüsyonlar glisin, mannitol ve sorbitol iken elektrolit solüsyonlar arasında sodyum klorür, ringer laktat bulunmaktadır (10). Vakamızda monopolar koter ve solüsyon olarak 1000 ml mannitol kullanılmıştır.

Kardiyovasküler sistemin sağlığı için normal bir endokrin sistem fonksiyonu ana esasdır. Vakamızda olduğu gibi tiroid hormon seviyesindeki ve prolaktin seviyesindeki değişiklikler herhangi bir sebepten dolayı oluşabilecek kardiyovasküler cevabın derecesini etkileyebilmektedir.

Prolaktin anterior pitüter bezdeki laktotrop hücrelerden sentezlenir ve salınır. Prolaktin tonik olarakhipotalamik dopamin tarafından baskılanır. Patalojik hiperprolaktinemi inhibisyon azalmış dopaminerjik inhibisyondan olabilir. Hiperprolaktinemi prevelansı genel erişkin populasyondaki %0,4' den üreme bozuklukları olan kadın populasyondaki gibi % 9' lara kadar çıkabilir (11).

Fizyolojik düzeyleri erkeklerde 0,5-19 mcg/L, kadınlarda 4,0-25 mcg/L (olgumuzda postarrest dönemde bakılan prolaktin düzeyinin 60 mcg/L olduğu tespit edilmiştir). Yüksek oksidatif stres prolaktinin anjiostatik ve proapoptotik 16 kDa fragmantasyonunu promote eder. Bu 16kDa fragman endotel üzerine istenmeyen etkilere sahiptir. Örneğin kardiyak damarlanma, kardiyomiyosit fonksiyonu ve peripartum kardiyomiyopati için potansiyel bir kofaktördür. Prolaktin damar formasyonunu veya kardiyak yeniden yapılanmayı inhibe ya da stimüle eden bir hormondur ve defektif kardiyogenezis, kalp yetmezlik ve mortalite üzerine etkilidir (12).

20-81 yaşları arasında 3929 katılımcının alındığı ve 10 yıl boyunca gözlendiği bir çalışmada fizyolojik sınırlar içerisindeki yüksek prolaktin seviyelerinin tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalite ile bağımsız pozitif bir ilişkisi olduğu gözlemlenmiştir (13).

Artmış serbest tiroid hormon seviyeleri ve saptanamayan veya düşmüş TSH seviyeleri hipertiroidizm olarak nitelendirilir. Subklinik hipertiroidizm saptanamayan veya düşük TSH seviyeleri ve normal periferik serbest tiroid hormon seviyeleri ile karakterizedir. Hastalar genellikle asemptomatikdir ama hipertiroidizm ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerini barındırmaktadırlar (14).

Uzlaşı paneli önerileri, kalıcı olarak baskılanmış bir serum tiroid stimülan hormon (TSH) (TSH <0.1mIU / L) için tedavinin değerlendirilmesini önermektedir (15).

Hipertiroidizmde tiroid hormonunun düzenlediği damarlardaki düz kas gevşemesi ve artmış endotelyal nitrik oksit (NO) nedeniyle sistemik vasküler rezistans (SVR) düşer. Bu düşen SVR nedeniyle renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olur ve plazma volümü artar. Kardiyak önyük artar. Ayrıca eritropoietin sekresyonunu da arttırır. Sonuç artmış plazma volümüdür. Bu artmış volüm artmış kardiyak output ve kalp hızında artma ile kompanse edilir. Bu volüm artışı normale göre belirgin hipertiroidli hastada %50 ila %300 düzeyinde olabilir (16-17).

Yine subklinik hipertiroidizmli hastalar artmış atrial fibrilasyon riski taşırlar. Hastamızda TSH: 0,11mIU/L düzeylerinde tespit edilmiştir. Yine serum T4 düzeylerinin kritik hastalarda 3 mcg/dL altında olması %85'i aşan ölüm oranları ile ilişkilendirilmiştir (17).

Yine düşük TSH (0,11 mIU/L) ve serbest T4 düzeyinin 2 mikrogram/dL altında olmasının da ağır hastalığı olanlarda olduğu gibi spinal anestezi altında kardiyak arrest olgularında mortalite oranlarında yükselmeye yol açabileceğini düşünmekteyiz. Vakamızdaki ani gelişen sağ kalp yetmezliğinin bu artmış volüm yüküne, hormonal düzensizliklerin yol açtığı endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler yetersizliğe ve tek böbreğin akut dönemde bu patalojiler nedeniyle artmış volüm yükünün azaltılmasına yeterli yanıtı verememesi nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Yayınlarda intraoperatif kardiyak arrest gelişmesi durumunda uygulanacak algoritmalar içinde krizin tanuımlanması, yardım çağırılması, defibrilatörün istenmesi, %100 oksijen uygulanması, havayolu pozisyonunun doğrulanması ve fonksiyonel hale getirilmesi, end-tidal karbondioksit takibi, intravenöz damar yollarının açılması, 10 saniye boyunca nabız kontrolü, 2 etkin kardiyopulmoner resüstasyon yapacak sağlık çalışanı, göğüs kompresyonu, (100-120 atım/dk), 10 soluk/dk solunum sayısının sağlanması, şoklanabilen ritimlerin defibrile edilmesi öneriler arasındadır(18). Yine ileri kardiyak destek algoritmaları sol ventriküler şok, sağ ventriküler şok, kardiyovasküler resüstasyon sırasında entübasyon, bradikardi ve kapsamlı algoritmalar da önerilmiştir (18).

Sonuç olarak intraoperatif kardiyak arrest her ne kadar hipovolemi, vagal refleksler ya da yüksek epidural, spinal bloklar gibi yalın nedenlerle oluşuyormuş gibi görünse de bu son noktaya getiren nedenler, çok faktörlü bir sebepler zincirinin uç noktası da olabilmektedir. Anestezistlerin çok boyutlu bir perspektiften hastayı preoperatif dönemde değerlendirmesi anestezi ve operasyon sırasındaki olası senaryolarda tedavi seçeneklerinin olabildiğince hızlı değerlendirmesini ve ivedilikle doğru tedaviye yönlenilmeyi sağlayacaktır.

Referanslar

1. Nunnally ME, O'connor MF, Kordylewski H, Westlake B, Dutton RP. The incidence and risk factors for perioperative cardiac arrest observed in the national anesthesia clinical outcomes registry. Anesth Analg. 2015; 120:364–370.
2. Ramachandran SK, Mhyre J, Kheterpal S, et al; American Heart Association's get with the guidelines-resuscitation ınvestigators. Predictors of survival from perioperative cardiopulmonary arrests: a retrospective analysis of 2,524 events from the get with the guidelines-resuscitation registry. anesthesiology. 2013; 119:1322–1339.
3. Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. Resuscitation. 2003; 58:297–308.
4. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R (1992). Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. Anesthesiology 76: 906-916.
5. Arndt JO, Bömer W, Krauth J, Marquardt B. Incidence and time course of cardiovascular side effects during spinal anesthesia after prophylactic administration of intravenous fluids or vasoconstrictors. Anesth Analg. 1998; 87: 347-354.
6. Pollard JB. Cardiac arrest during spinal anesthesia: common mechanisms and strategies for prevention. Anesth Analg 2001; 92:252–256.
7. Limongi JA, Lins RS. Cardiopulmonary arrest in spinal anesthesia. Rev Bras Anestesiol 2011; 61:110–120.
8. Desai N, Chaudhry K, Aji J. Impella left ventricular assist device in cardiac arrest after spinal anaesthesia for caesarean section. BMJ Case Rep. 2015; 2015: bcr2015211958.

9. Sethi N, Chaturvedi R, Kumar K. Operative hysteroscopy intravascular absorption syndrome: A bolt from the blue. Indian J Anaesth. 2012 Mar-Apr; 56(2): 179–182.
10. Umranikar S, Clark JT, Saridogan E, Miligkos D, Arambage K, Torbe E, Campo R, Sardo AS, Tanos V, Grimbizis G and British Society for Gynaecological Endoscopy /European Society for Gynaecological Endoscopy Guideline Development Group for Management of Fluid Distension Media in Operative Hysteroscopy. BSGE/ESGE guideline on management of fluid distension media in operative hysteroscopy. Gynecol Surg. 2016; 13(4): 289–303.
11. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R, et al.Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. J ReprodMed. 1999; 44:1075–1084.
12. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, et al. Acathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. Cell. 2007; 128:589–600.
13. Haring R, Friedrich N, Völzke H, Vasan RS, Felix SB, Dörr M, HEM Schwabedissen, Nauck M, Wallaschofski H. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. Eur Heart J. 2014 May;35(18):1215-1221.
14. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev. 2008; 29:76–131.
15. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinicalthyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA. 2004; 291:228–238.
16. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone oncardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, andmyocardial contractility in the regulation of cardiac performance in humanhyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:968–974.
17. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. MinervaEndocrinol. 2004; 29:139–145.
18. Moitra VK, Einav S, Thies KC, Nunnally ME, Gabrielli A, Maccioli GA, Weinberg G, Banerjee A, Ruetzler K, Dobson G, McEvoy MD, O'Connor MF. Cardiac Arrest in the Operating Room: Resuscitation and Management for the Anesthesiologist: Part 1. Anesth Analg. 2018 Mar;126(3):876-888.

YENİDOĞAN İŞİTME TARAMASINDA AUDIOTORY BRAINSTEM RESPONSE(ABR) SONUÇLARIMIZ

Uzm. Kemal Koray BAL
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET:

AMAÇ: Bebeklerde işitme kaybında erken tanı ve tedavi, konuşma ve dil gelişiminin oluşması ve doğru gelişmesi açısından önemlidir. Sağlıklı yenidoğanlarda konjenital işitme kaybı oranı %0.1-0.6 arasında değişmektedir. Biz 2019 yılından bu yana ülkemizde OAE ' nin yerini alan ABR testindeki sonuçları tespit etmeyi amaçladık .

MATERYAL VE METOD: 01.06.2020 – 01.08.2020 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği'nde ABR yapılan 895 yenidoğan hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların cinsiyet, yaş,ilk test,ikinci test,sağ kulak,sol kulak gibi bilgileri kayıt altına alınıp , retrospektif olarak dosyalardan taranmıştır.

BULGULAR: Çalışmamızda ABR yapılan 895 yenidoğan bulunmakta olup 494 ' ü (55,2%) kız, 401 ' i (44,8%) erkekti.692 (77,3%) yenidoğan ilk testten bilateral olarak geçmiştir.203(22,7%) yenidoğan ilk testten kalmıştır.

SONUÇ: İşitme kaybı erken dönemde saptanıp , tedavi ve rehabilitasyon açısından zaman kaybedilmemelidir . Tarama ABR güvenilir bir testtir .

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, İşitme, İşitme Kaybı

Auditory Brainstem Response (ABR) Results in Newborn Hearing Screening

ABSTRACT:

OBJECTIVES: Early diagnosis and treatment of hearing loss in babies is important for the formation and correct development of speech and language. Congenital hearing loss in healthy newborns varies between 0.1-0.6%. We aimed to determine the results in the ABR test, which has replaced OAE in our country since 2019.

MATERIALS AND METHODS: 895 newborn patients who underwent ABR at Adana City Training and Research Hospital ENT Clinic between

01.06.2020 - 01.08.2020 were included in the study. It was scanned retrospectively from the files.

RESULTS: In our study, there were 895 newborns who underwent ABR, 494 (55.2%) were girls and 401 (44.8%) were boys.692 (77.3%) newborns passed the first test bilaterally.203 (22.7%) the newborn failed the first test.

CONCLUSION: Hearing loss should be detected in the early period and time should not be wasted in terms of treatment and rehabilitation. Screening ABR is a reliable test.

Keywords: Newborn , Hearing , Hearing Loss

GİRİŞ

Bebeklerde işitme kaybında erken tanı ve tedavi, konuşma ve dil gelişiminin oluşması ve doğru gelişmesi açısından önemlidir. Sağlıklı yenidoğanlarda konjenital işitme kaybı oranı %0.1-0.6 arasında değişmektedir. Yenidoğanlarda işitme kaybı, 1000 canlı doğumda 1-3 insidansla en yaygın görülen doğumsal defekttir.[1,2]

Konjenital işitme kaybının ilk üç ayda belirlenmesi ve erken rehabilitasyonu ile çocukların konuşma ve lisan yeteneklerinin; duygusal, sosyal ve bilişsel gelişimlerinin daha başarılı olduğu bilinmektedir.[3,4,5]

Dünya Sağlık Örgütü işitme eksikliği bulunan ya da böyle bir durumdan kuşku duyulan çocukların ilk üç ay içerisinde test edilmesini önermektedir.[6]

Yenidoğan işitme taramalarında, yaygın olarak uyarılmış otoakustik emisyon(OAE) ve işitsel beyin sapı cevabı (ABR; Auditory Brainstem Response) ölçümleri tek tek ya da birlikte kullanılır.[7]

ABR, duysal bir uyaranın beyin sapına kadarki oluşan uyarılmış potansiyelleridir. Bunlar baş bölgesine yerleştirilen elektrotlarla kaydedilir.[8]

Yedi dalga tipi olmasına rağmen her zaman görülmese de I, III ve V. dalganın normal işitenlerde izlenmesi gerekir. Bu dalgalar karmaşık bir sistemle oluşsa da genel kabule göre; koklear sinirin alt bölümü I. dalga, üst bölümü II. dalga, bulbus III. dalga, üst oliver kompleksi IV. dalga, lateral lemniskus ve inferior kollikulus V. dalga, mediyal genikulat çekirdek ve alt kollikulus ise VI. ve VII. dalgaları oluşturur.[9]

OAE testine kıyasla ABR testi daha pahalı olmakla beraber yanlış pozitiflik oranı çok daha düşük olup yaklaşık %0,25 civarındadır. Buna karşın ABR testi dış

etkilerden ve hareketten etkilenebileceği için zaman zaman premedikasyon lüzumlu olabilir.[10]

Ülkemizde daha önce tarama için OAE kullanılmaktayken günümüzde ABR tercih edilmektedir.Çalışmadaki amacımız OAE ' den daha ileri bir tetkik olan ABR sonuçlarını değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD

01.06.2020 – 01.08.2020 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği'nde ABR yapılan 895 yenidoğan hasta çalışmaya dahil edilmiştir.Hastaların cinsiyet,yaş,ilk test,ikinci test,sağ kulak,sol kulak gibi bilgileri kayıt altına alınıp , retrospektif olarak dosyalardan taranmıştır.Çalışmamız için etik kurul onayı alınmıştır.(Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu,21.10.2020,Toplantı Sayısı: 68, Karar No: 1112)

Yapılan çalışmanın istatistiksel analizlerinde; tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama± Standart Sapma şeklinde verilirken kategorik değişkenler için yüzde ve frekansları kullanılmıştır. Kategorik yapıdaki değişkenlerin analizlerinde ki-kare testine başvurulmuştur. Tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık derecesi (p değeri) 0,05 olarak belirlenmiştir. Tüm analizler R version 3.6.0 programı ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda ABR yapılan 895 yenidoğan bulunmakta olup 494 ' ü (55,2%) kız , 401 ' i (44,8%) erkekti.692 (77,3%) yenidoğan ilk testten bilateral olarak geçmiştir.203(22,7%) yenidoğan ilk testten kalmıştır.Kalanların 32 ' sinin (3,5%) sadece sağ kulağında , 32 ' sinin (3,5%) sadece sol kulağında , 139 ' unun (15,5%) her iki kulağında da işitme sorunu saptanmıştır.İkinci testte tabi tutulan 203 hastanın 188 ' i (92,6%) testten bilateral olarak geçmiştir.15 (7,4%) yenidoğan ikinci testte her iki kulağından da kalmıştır.Toplamda 15 (1,6%) yenidoğan ikinci testten de kalmış olup , yakın klinik takibe alınmıştır.

İlk test 1 ile 79 gün arasında uygulanmış olup ortalama ilk testin yapılma süresi 2,05 ± 6,62 ' dir.İkinci test 21 ile 99 gün arasında yapılmış olup ortalama ikinci testin yapılma süresi 25,63 ± 13,31 ' dir .

Kızların 382 ' si , erkeklerin 310 ' u ilk testten bilateral olarak geçmiştir . İlk testten kalan 112 kız hastanın 71 ' i her iki kulağından , 24 ' ü izole sağ kulağından ,

17 ‘ si izole sol kulağından kalmıştır . İlk testten kalan 91 erkek hastanın 68 ‘ i her iki kulağından , 8’ i sağ kulağından , 15 ‘ i izole sol kulağından kalmıştır.112 kız , 91 erkek ikinci teste tabi tutulmuştur . İkinci testten 6 kız , 9 erkek kalmıştır . İkinci testten kalanların hepsi her iki kulağından da kalmıştır .

Cinsiyet grupları ile ilk testten ve ikinci testten geçme – kalma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.Cinsiyet grupları ile sağ – sol kulaklar arasında geçme – kalma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.(Tablo 1)

Tablo 1: P Değerleri

		Bebek Cinsiyet		**P Değeri**
		Kız	Erkek	
İlk Test Sonucu	Geçti	382	310	1,000
		77,3%	77,3%	
	Kaldı	112	91	
		22,7%	22,7%	
İkinci Test Sonucu	Geçti	106	82	0,309
		94,6%	90,1%	
	Kaldı	6	9	
		5,4%	9,9%	
İlk Test Sağ Kulak	Geçti	399	325	0,932
		80,8%	81,0%	
	Kaldı	95	76	
		19,2%	19,0%	
İlk Test Sol Kulak	Geçti	406	318	0,305
		82,2%	79,3%	

	Kaldı	88	83	
		17,8%	20,7%	
İkinci Test Sağ Kulak	Geçti	106	82	0,283
		94,6%	90,1%	
	Kaldı	6	9	
		5,4%	9,9%	
İkinci Test Sol Kulak	Geçti	106	82	0,283
		94,6%	90,1%	
	Kaldı	6	9	
		5,4%	9,9%	

TARTIŞMA

Prenatal ve erken postnatal dönemde işitme, görme gibi duysal sistemlerin gelişiminin tam olarak tamamlanmamış olması, çocuğun sonraki algısal ve davranışsal gelişimini etkilemektedir.[11] Amerikan Pediatri Akademisi Bebek İşitme Komitesi, tüm çocuklarda 3. aydan önce işitme taraması yapılmasını ve 6. Aydan önce de uygun girişimlerin başlatılması gerektiğini bildirmiştir.[12] Normal yenidoğanlarda %0.1 işitme kaybı görülürken, riskli grupta %10 beklenmektedir.[13,14] Konuşma ve normal gelişim için gerekli olan frekanslarda 30 dB ve üzerindeki işitme kayıplarının saptanması taramada amaçlanmaktadır. Bu amaçla işitsel beyin sapı yanıtları (Auditory Brainstem Response, ABR) ve uyarılmış otoakustik emisyonlar (Evoked Otoacoustic Emissions, EOAE) kullanılabilmektedir.[15] Genç ve ark. Hacettepe Üniversitesi'nde zamanında doğmuş 5485 yenidoğan bebek üzerinde yaptıkları işitme taraması çalışmasında ileri/çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı oranını % 0,20 olarak bildirmişlerdir .[16] Övet ve ark. zamanında doğmuş 19464 yenidoğan bebek üzerinde yaptıkları işitme taraması çalışmasında ileri derecede sensörinöral işitme kaybı oranını % 0,1 olarak bildirmişlerdir.[6]Yenidoğan işitme taraması sonrasında konjenital işitme kayıplarına ilişkin verilen değerler,bilateral işitme kaybı için %0.13-0.60, unilateral işitme kaybı için %0.17-0.38 arasında değişmektedir .[17]

Bizim çalışmamızda yenidoğan işitme taramasında ABR kullanılmıştır . Hastalara ilk test 1 ile 79 gün arasında uygulanmış olup ortalama ilk testin yapılma süresi 2,05 ± 6,62 ‘ dir.İkinci test 21 ile 99 gün arasında yapılmış olup ortalama ikinci testin yapılma süresi 25,63 ± 13,31 ‘ dir . Testler sonucunda işitme kaybı saptama oranımız 1,6% olarak bulunmuştur . Bu hastaların 6 ‘ sı kız 0,6 %) , 9 ‘ u erkektir (1%) .İşitme kayıpları bilateraldir . Hastalar erken dönemde tedavi programına alınıp , yakın takiple izlenmektedir . Literatürdeki işitme kaybı oranları genellikle daha önceden kullanılan OAE referans olarak tespit edilmiştir.Ülkemizde 2019 yılından sonra OAE ‘ nin yerini ABR almıştır. Bizim çalışmamızda işitme kaybı oranının daha yüksek çıkması ABR yapılmış olmasından , coğrafik olarak akraba evliliklerinin fazlalığından ve Suriye ‘ li mültecilerin (Küçük anne yaşı , takipsiz gebelik , kontrolsüz üreme trendi) yoğun olarak başvurduğu bir kurum olmamızdan kaynaklanıyor olabilir .

SONUÇ

İşitme kaybı erken dönemde saptanıp , tedavi ve rehabilitasyon açısından zaman kaybedilmemelidir . Tarama ABR güvenilir bir testtir . Erken dönemde saptanan ve tedavi edilen işitme kayıpları hastaya fayda sağladığı kadar ileriki dönemde de devlete maliyet açısından efektif bir katkı sağlamaktadır .

KAYNAKLAR

1. Thompson DC, McPhillips H, Davis RL, Lieu TL, Homer CJ,Helfand M. Universal newborn hearing screening: Summary of evidence. JAMA 2001; 286: 2000-10.
2. Oudesluys-Murphy AM, Van Straaten HL, Bholasingh R, Van Zanten GA. Neonatal hearing screening. Eur J Pediatr 1996;155: 429-35.
3. Hahn M, Lamprecht-Dinnesen A, Heinecke A, et al. Hearing screening in healty newborns: feasibility of different methods with regard to test time. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1999;51: 83- 9.
4. Erenberg A, Lemons J, Sia C, Trunkel, Ziring P. Newborn and Infant Hearing. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. American Academy of Pediatrics. Task Force on Pediatrics 1999; 103: 527- 30.

5. Thornton AR, Kimm L, Kennedy CR. Methodological factors involved in neonatal screening using transient- evoked otoacoustic emissions and automated auditory brainstem response testing. Hear Res 2003; 182: 65- 76.

6. Övet G, Işık Balcı Y, Canural R, ve ark. Yenidoğan işitme taraması sonuçlarımız. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2010; 11(1): 27- 9.

7. Gabbard SA, Northern JL, Yoshinaga-Itano C. Hearing screening in newborns under 24 hours of age. Semin Hear 1999; 20: 291-305.

8. American Academy of Pediatrics, Joint Commitee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics.* 2007;120(4):898-921.

9. Kenna MA. Neonatal hearing screening. Pediatr Clin North Am.2003;50(2):301-313.

10. Choo D, Meinzen-Derr J. Newborn hearing screening in 2010. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;18(5):399-404. doi:10.1097/MOO.0b013e32833d475d.

11. Turkewitz G, Kenny PA. The role of developmental limitations of sensory input on sensory/perceptual organization. J Dev Behav Pediatr. 1985 Oct;6(5):302-6. Review.

12. Committee on İnfant Hearing 1994 Position Statement. American Academy of Pediatrics Joint Committee on İnfant Hearing. Pediatrics 1995; 95:152-6.

13. Martin WH, Schwegler JW, Gleeson AL, et al. New techniques of hearing assessment. Otolaryngol Clin North Am 1994;27(3):487 - 510.

14. Morgan DE, Canalis RF. Auditory screening of infants.Otolaryngol Clin North Am 1991: 24(2):277 - 84.

15. Kemp DT, Ryan S. The use of transient evoked otoacoustic emissions in neonatal hearing screening programs. Semin Hear 1993; 14: 30 - 45.

16. Genç GA, Başar F, Kayıkçı ME, ve ark. Hacettepe Üniversitesi yenidoğan işitme taraması bulguları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 119- 24.

17. Owen M, Webb M, Evans K. Community based universal neonatal hearing screening by health visitors using otoacoustic emissions. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84: F157-F162.

MEME BAŞI AKINTILARINDA SITOLOJİNİN DEĞERİ ARTTIRILABİLİR Mİ? CEVAP RAPORLARDAKİ DETAYLARDA SAKLI

Doç. Dr. Kenan ÇETİN
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Oruç Numan GÖKÇE
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

ÖZET:

Giriş: Patolojik meme başı akıntılarının (MBA) en sık nedeni intraduktal lezyonlardır (IL). IL'lar benign olabileceği gibi yüksek riskli (YIL) veya malign (MIL) de olabilirler. Akıntıya neden olabilen ve tedavisinde cerrahi gerektirmeyen diğer nedenler ise duktal ektazi (DE) ve periduktal mastititir (PM). Altta yatan IL'u öngörmek ve gereksiz cerrahileri azaltmak için hastaların preoperatif değerlendirilmesinde akıntı sitolojisi kullanılmaktadır. Ancak akıntı sitolojisinin IL'i öngörmedeki sensitivite ve spesifitesi düşük olup klinik yararı tartışmalıdır. Çalışmamızda akıntı yaymalarındaki duktus hücrelerinin yanında zeminde raporlanan diğer hücrelerin, IL saptamadaki etkisi araştırıldı.

Yöntem: Nisan 2013-Mayıs 2018 arasında polikliniğimize MBA ile başvuran ve duktus eksizyonu uygulanan 95 hastanın operasyon öncesi akıntı sitolojileri retrospektif olarak değerlendirildi. Sitolojik incelemelerde atipik sitolojik bulgular ve papillom kuşkulu sitoloji olarak raporlanan hastalar IL açısından pozitif, diğer sonuçlar (normal duktus hücreleri, hiposelüler yayma ve inflamatuvar hücreler) negatif olarak kabul edildi. Hastalar ayrıca sitoloji epikrizlerindeki detaylara göre, kırmızı kan hücreleri (KKH) raporlanan ve raporlanmayan ile inflamatuvar hücreler (İH; köpüksü makrofajlar, polimorfonükleer lokositler, histiyositler) raporlanan ve raporlanmayanlar olarakta gruplandırıldı.

Bulgular: Hastaların tamamı kadın olup yaş ortalamaları 48±13(aralık:25- 81) idi. 58(%61) hastanın duktus eksizyon piyeslerinde IL saptandı. Sitoloji hastaların 43(%74,1)'ünde lezyonu öngördü. Sitolojisi negatif olarak raporlanan 33 hastanın 15(%45,5)'inde IL saptandı. Sitolojinin, IL saptamada sensitivite ve spesifitesi 74,1% ve 48,6% olarak, MIL'i saptamada ise %76,9 ve %36,3 olarak bulundu. KKH'ni sitoloji epikrizlerinde detaylandırması IL saptama açısından anlamlı bulunurken ($p<0,01$), YIL ve MIL açısından anlamlı bulunmadı. Sitoloji epikrizlerinde İH'in raporlanmış olması ise; beraberinde

papillom kuşkulu sitolojik bulgular raporlansa dahi, duktal ektazi-periduktal mastit açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Sonuç: Akıntıdan yapılan yayma sitolojisi MBA'li hastaların değerlendirilmesinde kullanılan ancak sensitivite ve spesifitesi düşüktür bir yöntemdir. Çalışmamızda, sitoloji epikrizlerinde belirtilen eritrosit zemin üzerinde duktus hücrelerinin görülmesi IL'lar açısından anlamlı iken, enflamatuvar hücrelerin görülmesi DE-PM açısından anlamlıdır. Bu iki in-direkt bulgu ile IL öngörmede ve dışlamada sitolojinin değerinin artırılabileceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Patolojik meme başı akıntısı, akıntı sitolojisi, intraduktal lezyonlar

Can the Value of Cytology be Increased in Nipple Discharges? The Answer is Hidden in the Details of the Reports

ABSTRACT:

Introduction: The most frequent reason for pathological nipple discharge (PND) is intraductal lesions (IL). IL's can be benign, high risk (HIL), or malignant (MIL). Other reasons are ductal ectasia (DE) and periductal mastitis (PM), not requiring surgery. To detect underlying IL and to minimize unnecessary surgery, discharge cytology is used in preoperative evaluation. Unfortunately, the sensitivity and specificity of discharge cytology in predicting IL are low, and its clinical benefit is debatable. In addition to ductus cells on smears, other cells on the background and their effects on IL detection were investigated.

Method: Nipple discharge cytology findings of 95 patients undergoing ductal excision between April 2013-May 2018 were evaluated retrospectively. Atypical ductal cells and suspicious findings for papilloma were defined as positive cytology. Other results (normal ductus cells, hypocellular spreading, and inflammatory cells) were defined as negative cytologic findings. Patients were also divided into groups as; red blood cells (RBC) reported/not reported, inflammatory cells (IC; foamy macrophages, polymorphonuclear leucocytes, histocytes) reported/not reported.

Results: All patients were female; the mean age was 48±13(range:25-81). IL was detected in 56(61%) of ductal excision pieces. The lesions have been predicted with cytology in 43(74.1%) of the patients. Of the 33 patients with negative cytology reports, 15(45,5%) had IL. The sensitivity and specificity of cytology in predict IL were 74,1% and 48,6%, respectively. While RBC's reporting in the cytology was associated with IL(p<0,01), it was not significant for HIL and MIL. Even if accompanied by cytological findings for papilloma, IC's reporting was associated with ductal-ectasia and periductal mastitis (p<0,001).

Conclusion: Discharge cytology for evaluating patients with PND is a method with low sensitivity and specificity. While RBCs in the cytology reports were associated with IL, ICs were with DE-PM. Our study suggests that these two indirect findings may increase cytology's value in predicting or excluding IL.

Keywords: Pathological nipple discharge, discharge cytology, intraductal lesions

1. GIRIŞ

Meme başı akıntısı (MBA), mastalji ve ele gelen kitleden sonra meme polikliniklerine en sık üçüncü başvuru nedeni olup tüm başvuruların yaklaşık %5-7'sini oluşturmaktadır[1,2]. Patolojik olmayan akıntılar genellikle bilateral, çoklu duktustan provakasyonla gelen, sütsü-yeşil renkteki akıntılardır[3]. Bu tip akıntılar reprodüktif çağdaki kadınlarda en sık görülen akıntılar olup herhangi bir tedavi gerektirmezler. Patolojik meme başı akıntıları (PMA) ise spontan, tek taraflı, tek duktustan gelen, kanlı karakterdeki akıntılardır[3,4]. PMA'ların en sık nedeni benign lezyonlar olan intraductal papillomlar iken, %5-28'inde akıntının kaynağı malign lezyonlardır[5,6]. Bu nedenle PMA'larin etyolojisi çok dikkatli bir biçimde araştırılmalıdır.

Patolojik akıntıya neden olabilen ve tedavisinde cerrahi gerektirmeyen diğer nedenler ise duktal ektazi (DE) ve periduktal mastititir (PM). Altta yatan IL'u öngörmek ve gereksiz cerrahileri azaltmak için bu hastaların preoperatif değerlendirilmesinde akıntı sitolojisi kullanılmaktadır. Ancak akıntı sitolojisinin IL'i öngörmedeki sensitivite ve spesifitesi düşük olup klinik yararı tartışmalıdır.

Bu çalışmada akıntı sitolojisinde duktus hücrelerinin morfolojilerinin yanında zeminde raporlanan diğer hücrelerin varlığının IL öngörmede ve dışlamadaki etkisi araştırıldı. Bu in-direkt bulgular ile sitolojinin PMA'daki etkinliğini artırabilir mi sorununa cevap arandı.

2. METOD

2.1. Çalışmanın Tasarımı

Nisan 2013-Mayıs 2018 tarihleri arasında meme polikliniğimize MBA ile başvuran ve duktus eksizyon prosedürleri [mikroduktektomi (izole ductus eksizyonu) ve major ductus eksizyonu (MDE)] uygulanan 95 hastanın operasyon

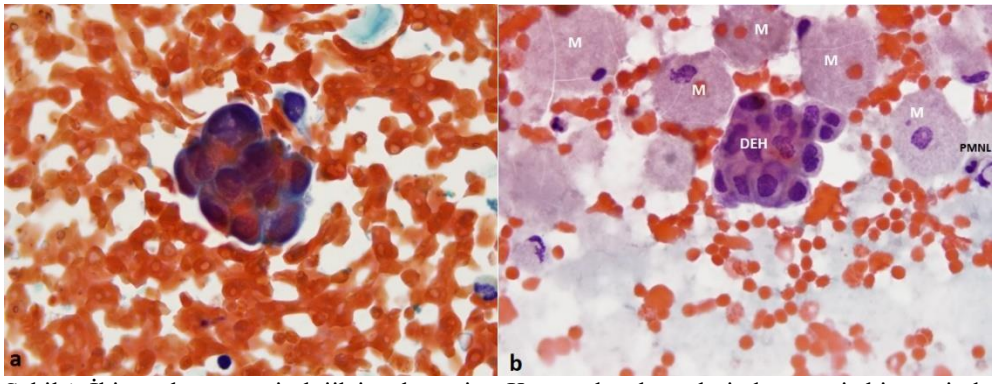
öncesi akıntı sitolojileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesi Hastane Etik Kurulu'ndan onay alındı.

2.2. Kliniğimizde MBA'lı hastaların değerlendirilmesi ve yönetimi

Laktasyon dönemi dışında meme başı akıntısı şikâyeti ile polikliniğimize başvuran tüm hastalar anamnez ve akıntı özellikleri açısından ayrıntılı olarak sorgulandıktan sonra meme muayenesinden geçirilir. Eğer hastanın hikayesi, fizik muayenesi ve akıntı karakteri fizyolojik akıntıyı düşündürüyorsa 40 yaş altı kadınlarda sadece ultrasonografi (USG), 40 yaş üstü kadınlarda ise ek olarak dijital mamografi (MMG) istenir. Özellik saptanmadıysa takibe alınır. PMA düşünülen hastalarda ise bu görüntülemelere ek olarak akıntıları lama yayılarak sitolojik incelemeye gönderilir. Ayrıca kliniğimizde PMA'lı hastalar, herhangi bir kontraendikasyon (metalik protez, klostrofobi, vb.) yok ise manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile değerlendirilir. Fizik muayenesinde ve görüntülemelerinde şüpheli kitlesi olan hastalara görüntüleme eşliğinde tru-cut biyopsi uygulanır. Biyopsi sonucu malignite tanısı konan hastalara onkolojik cerrahi prosedürler uygulanırken böyle bir durumun söz konusu olmadığı hastalarda ise duktus eksizyon prosedürleri (mikroduktektomi veya MDE) uygulanır.

2.3. Hastaların Sitoloji ve Patoloji Sonuçlarına Göre Gruplandırılması

Sitolojik incelemelerde atipik sitolojik bulgular ve papillom kuşkulu sitoloji olarak raporlanan hastaları intraduktal lezyon açısından pozitif, diğer sonuçlar (normal duktus hücreleri, hiposelüler ve inlamatuar hücreler) ise negatif sitolojik bulgular olarak kabul edildi. Hastalarımızın sitoloji raporlarını incelerken sitoloğun çoğu kez epikriz kısmında gördüklerini detaylandırdığını fark ettik. Bu detaylandırma "bol eritrosit zemin üzerinde şekilli kan elemanları görüldü" veya "inflamatuar hücreler görüldü" şeklindeydi. Bu durumda hastalar ayrıca sitoloji epikrizlerine göre de detaylandırılarak, kırmızı kan hücreleri (KKH) raporlanan ve raporlanmayan ile inflamatuvar hücreler (İH; köpüksü makrofajlar, polimorfonükleer lokositler, histiyositler) raporlanan ve raporlanmayan olarak ta gruplandırıldı (Sekil 1).



Şekil 1: İki ayrı hastanın sitolojik incelemesi; a. Kırmızı kan hücrelerinden zengin bir zeminde duktus epitel hücreleri, b. İnflamatuvar hücrelerin (M: köpüksü makrofajlar, PNML: polimorfonükleer lenfositler) yaygın olarak göründüğü yaymanın ortasında duktus epiteli hücreleri (DEH).

Hastalara uygulanan cerrahi prosedürler sonrası patolojilerde intraduktal lezyon (İL) saptanan hastalar; benign intraduktal lezyon [BİL (single papillom)], yüksek riskli intraduktal lezyon [YİL(papillamatozis, atipi içeren papillom/lar, atipik duktal hiperplazi ve lobuler carsinoma in-situ,] ve malign intraduktal lezyon [MİL(ductal carsinoma in-situ, ductal carsinoma in-situ içeren papillom, intraduktal paplilller carsinoma, papiller carsinoma, ve müsinöz carsinoma] olmak üzere üç gruba ayrıldı.

2.4. İncelenen Veriler

Çalışmamızda incelenen veriler; hastaların demografik özellikleri (yaş-cinsiyet-menopoz durumu), akıntılarının karakteri, pre-operatif sitoloji bulguları, post-operatif patolojik bulguları ve klinik sonuçları şeklinde sıralandı.

2.5. Dışlama Kriterleri

Ele gelen kitlesel lezyonu olup biyopsilerinde malignite tespit edilen, görüntüleme yöntemleri ile malignite şüphesi olan ve ardından görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsilerde malignite tanısı konan ve daha önce aynı memede malignite öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

2.6. İstatistik

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics ver. 24.0 (IBM Co., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verilerini değerlendirmek için tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, frekans, yüzde, minimum ve maksimum) kullanılırken, gruplar arasında kategorik veriler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Karşılaştırmalarda $p<0.05$ halinde fark anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamızda 5 yıllık süre içinde toplam 95 hasta dahil edildi. Bu hastaların 67 (%70,5)'sinde mikroduktektomi, 28 (%29,5)'sinde majör duktus eksizyonu uygulandı. 37(%38,9) hastada herhangi bir İL saptanmaz iken, 58(%61,1) hastada İL [BİL (n:25, %26,3), YİL (n:20, %21,1) ve MİL (n:13, %13,7)] saptandı (Tablo1).

Tablo 1: Hastaların Nihai Patoloji Sonuçları (N:95).

	Patoloji Sonucu		**n**	**%**
IL (-)	NSB		6	6,3
	DE/PM		31	32,6
	Toplam		37	38,9
İL (+)	Benign İntraduktal Lezyon (BİL)	SP	25	26,3
		Toplam	*25*	*26,3*
	Yüksek Riskli Lezyonlar (YİL)	MP	9	9,5
		Atipi içeren SP	3	3,2
		Atipi içeren MP	2	2,1
		ADH + MP	2	2,1
		ADH + Atipi içeren SP	1	1,1
		LCİS + ADH+SP	1	1,1
		ADH + Atipi içeren MP	1	1,1
		FH + Atipi içeren SP	1	1,1
		Toplam	*20*	*21,1*
	Malign Lezyonlar (MİL)	DCİS	5	3,8
		İDC	2	
		İPC	2	2,8
		MC+MP	1	1,9
		DCİS+SP	1	0,9
		PC+DCİS	1	0,9
		DCİS içeren SP	1	0,9
		Toplam	13	13,7
	Toplam		58	61,1

NSB: Nonspesifik bulgular (apokrine metaplazia, duktal hiperplazi), **DE:** duktal ektazi, **PM:** periduktal mastit. **SP**: single papilloma. **MP**: multiple papilloma, **ADH:** atipik duktal hiperplazi, **FH:** florid tip hiperplazi, **İPC:** intraductal papiller karsinom, **LCİS:** Lobular karsinoma in-situ. **DCİS**: duktal karsinoma in-situ. **PC:** papiller karsinom, **MC:** müsinöz karsinom.

Hastalarımızın tamamı kadın olup yaş ortalamaları 48±13 (aralık: 25- 81) idi. 48 (%50,5) hastamız premenopozal, 47 (%49,5) hastamız menopozal dönemdeydi. 49 (%51,6) hastanın sağ, 46 (%48,4) hastanın akıntısı soldandı.

Akıntı rengi hastaların 35 (%36,8)'inde seröz, 20 (%21,1)'sinde kanlı 19 (%20)'unda seröz-anginöz, 17 (%17,9)'sinde kahve, 2 (%2,1)'sinde yeşil ve 2 (%2,1)'sinde sütsüydü. 85 (%89,5) hasta akıntılarının spontan geldiğini, 10 (%10,5) hasta ise provokasyonla geldiğini belirtti. 91 (%95,8) hastanın akıntısı tek kanaldan, 4 (%4,2)'ünün ki birden fazla kanaldandı. Bu bulgulara göre çalışma kohortumuzda PMA'nın her üç kriterine de sahip hasta sayımız 65 (%68,4) idi. 24 (%25,3) hasta iki kriter, 6 (%6,3) hasta ise tek kriterini sağlıyordu.

Duktus eksizyon piyeslerinde İL saptanan 58 hastanın 43 (%74,1)'ünde sitoloji bu lezyonları öngördü. Sitolojisi negatif olarak raporlanan 33 hastanın 15 (%45,5)'inde ise, ductus eksizyon piyesinde İL saptandı. Çalışmamızda sitolojinin İL saptamada sensitivite ve spesifitesi sırası ile 74,1% ve 48,6% olarak, MİL'u saptamada ise %76,9 ve %36,6 olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 2: Sitolojinin intraduktal lezyonları saptamada sensitivite ve spesifitesi.

	Intraduktal lezyon (İL)		**Malign intraduktal lezyon (MİL)**	
	(+) / (-) (n)	Sensitivite/Spesifite (%)	(+) / (-) (n)	Sensitivite/Spesifite (%)
Sitoloji (n:95)		74.1 / 48.6		76.9 / 36.6
-Pozitif (62)	43 / 19		10 / 52	
-Negatif (33)	15 / 18		3 / 39	

KKH'lerinin sitoloji epikrizlerinde detaylandırılmış olması İL saptama açısından anlamlı bulunurken (p=0,006), YİL ve MİL açısından anlamlı bulunmadı (p=0,02). Sitoloji epikrizlerinde İH'lerin raporlanmış olması ise; beraberinde papillom kuşkulu sitolojik bulgular raporlansa dahi, DE-PM mastit açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo 3).

Tablo 3: Sitolojik detayların nihai patoloji sonuçları ile karşılaştırılması.

Sitolojik detaylar (n=95)	İL (+) (SP-YİL-MİL)	İL (-)	p değeri
KKH raporlanan (45); n / %	34 / 75.6% (17-11- 6)	11 / 24.4%	*.006*
KKH raporlanmayan (50); n / %	24 / 48% (8- 9- 7)	26 / 52%	
	DE / PM	İL (+) / NSB	
İH raporlanan (24); n / %	16 / 66.7%	8 / 33.3%	*<.001*
İH raporlanmayan (71); n / %	16 / 22.5%	55 / 77.5%	

İL: intraduktal lezyon, SP: single papillom, YİL: yüksek riskli intraduktal lezyon, MİL: malign intraduktal lezyon, DE: duktal ektazi. PM: periduktal mastit, NSB: nonspesifik bulgular, KKH: kırmızı kan hücreleri, İH: inflamatuar hücreler (köpüksü makrofajlar, polimorfonükleer hücreler, histiyositler)

Tüm hastalarda operasyon sonrası semptomatik rahatlama sağlandı. Mikroduktektomi yapılan bir (%1) hastada iki hafta oral antibiyotik tedavisi gerektiren postoperatif enfeksiyon gelişti. Patoloji sonucu MİL gelen hastalardan 4 (%31)'ünde yeterli cerrahi sınır elde etmek için re-eksizyona ihtiyaç duyuldu.

4. TARTIŞMA

Gebelik ve laktasyon dışında spontan, tek taraflı, tek duktustan kaynaklanan, kanlı veya seröz akıntı PND'yi tarifler. Bizim çalışmamızda da çıkan sonuçlarla uyumlu olarak bu akıntıların en sık nedeni soliter intraduktal papillomalar gibi benign meme lezyonlarıdır (35-48%)[4]. Khan ve arkadaşları atipisiz soliter papillomlarda kanser gelişme riskinin düşük olduğunu (5 yılda 4,2%) ve eksizyondan kaçınmak gerektiğini belirtmişlerdir[7]. Ancak akıntıya neden olan patolojinin YİL ya da MİL olmadığını ispatlamak oldukça zordur. Üstelik polikliniklere PMA ile başvuran

hastaların birçoğunda palpabıl bir lezyonun olmaması ve konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile sitolojinin de sıklıkla negatiftir olması klinisyenin işini daha da zorlaştırmaktadır. Oysaki bu hastaların tedavisindeki temel amaç semptomları ortadan kaldırmadan ziyade altta yatan maligniteyi dışlamaktır. Klinisyenin asıl hedefi olan bu hastalar bizim serimizde de literatürle uyumlu oranda saptanabilmiştir (n=13, %13,7)[4,8-11].

Akıntıdan yapılan yayma sitolojisi PMA'li hastaların değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Ancak sitoloji doğası gereği tek başına intraduktal papillom, ADH veya DCIS'i ayırt edemez. Ayrıca PMA'larda sitolojinin malignite saptamadaki değerini araştıran çalışmalarda çok farklı aralıklarda sensitivite ve spesifite oranları bildirilmektedir. Örneğin Kalu ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada sitolojinin sensitivitesi 74,5%, spesifitesi 30% olarak saptarken, Ohlinger ve ark.'ları bir diğer retrospektif çalışmada sensitiviteyi 57.8%, spesifiteyi ise 85.2% olarak saptamışlardır[12,13]. Biz çalışmamızda sitolojinin sensitivite ve spesifitesini İL saptamada sırası ile %74,1 ve %48,6 olarak, MİL'u saptamda ise sırası ile %76,9 ve %36,6 olarak bulduk. Ayrıca çalışmamızda, sitoloji epikrizlerinde belirtilen eritrosit zemin üzerinde şekilli kan elemanlarının görülmesi İL'lar açısından anlamlı iken, enflamatuvar hücrelerin görülmesi duktal ektazi-periduktal mastit açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Bu gibi indirekt bulguların akıntıda hemoccult testinin yerine geçebileceğini ve sitolojinin değerini arttırılabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık, klinik, radyolojik ve histopatolojik değerlendirme ile malignite tanısı koyduğumuz ve onkolojik cerrahi prosedürler uyguladığımız PMA'lı hastalarımızın verilerini çalışmamıza katmamamızdır. Bu durum sitolojinin MİL'ları öngörmede sensitivite ve spesifitesini düşürmüş olabilir. Ayrıca çalışmamızın retrospektif olması ve sitolojik değerlendirmelerin farklı patologlar tarafından yapılmış olması da diğer kısıtlılıklarıdır.

5. SONUÇ

Patolojik meme başı akıntısı ile polikliniklere başvuran hastaların etiyolojide neden potansiyel-malign veya malign lezyonlar olabilir. Akıntıdan yapılan yayma sitolojisi MBA'lı hastaların değerlendirilmesinde kullanılan ancak sensitivite ve spesifitesi düşüktür bir yöntemdir. Sitoloji bu hastaların tanılarında ve maligniteyi dışlamada yeterli olmadığı için bu hastalara cerrahi önerilmelidir. Ancak çalışmamızda, sitoloji epikrizlerinde belirtilen eritrosit zemin üzerinde şekilli kan elemanlarının görülmesi İL'lar açısından anlamlı iken, enflamatuvar hücrelerin görülmesi DE-PM açısından anlamlı bulunmuştur. Bu iki indirekt bulgu ile İL öngörmede ve dışlamada sitolojinin değerinin artırılabileceği görülmüştür.

Kaynakça

1. Paterok EM, Rosental H, Sabel M. Nipple discharge and abnormal galactogram. Results of long term study (1964–1990). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993; 50:227–34.
2. Leis HP, Grene FL, Cammarata A, Hilfer SE. Nipple discharge: surgical significance. South Med J 1998; 81:22–5.
3. Cabioglu N, Hunt KK, Singletary SA, et al. Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. J Am Coll Surg 2003; 196:354–64.
4. Hussain AN, Policarpio C, Vincent MT. Evaluating nipple discharge. Obstet Gynecol Surv 2006; 61:278–83.
5. Vargas HI, Vargas MP, Eldrageely K, Gonzales KD, Khalkhall I. Outcomes of clinical and surgical assessment of women with pathological nipple discharge. Am Surg 2006; 72:124–8.
6. Goksel HA, Yagmurdur MC, Demirhan B, et al. Management strategies for patients with nipple discharge. Langenbecks Arch Surg 2005; 390:52–8.
7. Sidrah Khan,Adrian Diaz,Kellie J. Archer, et al. Papillary lesions of the breast: To excise or observe?The Breast Journal. 2017;1–6.
8. Lanitis S, Filippakis G, Thomas J, at al. Microdochectomy for single-duct pathologic nipple discharge and normal or benign imaging and cytology. Breast. 2008;17: 309–13.
9. Louie LD, Crowe JP, Dawson AE, et al. Identification of breast cancer in patients with pathologic nipple discharge: does ductoscopy predict malignancy? Am J Surg 2006; 192:530–3.
10. King TA, Carter KM, Bolton JS, Fuhrman GM. A simple approach to nipple discharge. Am Surg 2000; 66:960–5; discussion 965-6.
11. Wong Chung JE, Jeuriens-van de Ven SA, van Helmond N, et al. Does Nipple Discharge Color Predict (pre-) Malignant Breast Pathology? Breast J. 2016 Mar-Apr;22(2):202-8.
12. Ogori N. Kalu,Cassandra Chow,Amanda Wheeler,at al. The diagnostic value of nipple discharge cytology:Breast imaging complements predictive value of nipple discharge cytology. Journal of surgical oncology (2012); 106: 381-5.
13. Ohlinger R.,Stomps A.,Blohmer J.U.,at al. Ductoscopic detection of intraductal lesions in cases of pathologic nipple discharge in comparison with Standard diagnostics:the german multicenter study.Oncol res treat (2014) 682-32.

ROSA PİMPİNELLİFOLİA PETALLERİNİN TİROZİNAZ ENZİMİ İNHİBİTÖR AKTİVİTESİ

Ass. Prof. Leyla GÜVEN
Atatürk University

Ass. Prof. Ufuk ÖZGEN
Karadeniz Techinaical University

Ass. Prof. Esen SEZEN KARAOĞLAN
Atatürk University

ÖZET: *Rosa pimpinellifolia* 1200-2750 m arasında yetişen, halk arasında karakuşburnu adıyla bilinen, Rosaceae familyasından bir bitkidir. Halk arasında basur tedavisinde ve anemide kullanılmakla beraber çayı da sıklıkla tüketilmektedir. Yapılan çalışmalarda, *Rosa* türlerinin antioksidan, anti-HIV, antibakteriyel, antitüssif, hipnotik, antidiabetik, hepatoprotektif, hipolipidemik, antikanser, antihipertansif, antimikotik, purgatif, antienflamatuvar, analjezik, antimutajenik, genoprotektif, antinosiseptif, antimikrobiyal, antiülserojenik, antihiperglisemik ve antihemoroidal etkileri ortaya konmuştur. *R. pimpinellifolia* üzerinde yapılmış literatür çalışmaları ışığında, bu tür üzerinde yapılmış antitirozinaz aktivite çalışmasının bulunmadığı saptanmış ve üzerinde çalışma yapılmasına karar verilmiştir. Bu çalışma, aşağıdaki deneysel kısımlardan oluşmaktadır:

1. Bitkinin toplanması, kurutulması, ekstrelerin hazırlanması

2. Ekstrelerin antitirozinaz aktivitelerinin belirlenmesi

R. pimpinellifolia petallerinin n-hegzan, diklorometan, etilasetat ve su ekstrelerinin Likhitwitayawuid ve Sritularak tarafından modifiye edilen yöntem ile antitirozinaz biyoaktivitesi incelenmiştir. Deneyimizin sonucunda en yüksek aktivitenin etilasetat ekstresinde (500, 100, 50, 25 µg/mL'de sırasıyla inhibisyon değerleri %95, 80, 40, 16) olduğu görülmüştür. İlerleyen çalışmalarda yeni aktif bileşenler keşfetmek için Rosa pimpinellifolia petalleri bir kaynak olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: *Rosa pimpinellifolia* , Tirozinaz , Kozmetik

Thyrozinase Enzyme Inhibitor Activity of Rosa Pimpinelifolia Petals

ABSTRACT: *Rosa pimpinellifolia,* belonging to Rosaceae family, grows between 1200-2750 m. The fruits and roots of *R. pimpinellifolia* have been used for the treatment of hemorrhoids and anemia as herbal tea. It has been shown that *Rosa* species have antioxidant, anti-HIV, antibacterial, antitussive, hypnotic, antidiabetic, hepatoprotective, hypolipidemic, anticancer, antihypertensive, antimycotic, purgative, antienflamatuar, analgesic, antimutagenic, genoprotective, antinociceptive, antimicrobial, antiulcerogenic, antihyperglycemic, and anti-hemorrhoidal effects. In light of literature studies on *R. pimpinellifolia*, we detected that there is not any antityrosinase activity study on *R. pimpinellifolia*, so we decided to study this plant in this project. This study consists of some experimental parts based:

1. The collection and the drying of the plant. The preparation of the extracts

2. Determination of antityrosinase activity

Antityrosinase bioactivity of n-hexane, dichloromethane, ethyl acetate, and water extracts of Rosa pimpinellifolia petals were investigated by the method modified by Likhitwitayawuid and Sritularak. As a result of our experiment, the highest activity was observed in the ethyl acetate extract (500, 100, 50, 25 µg / mL, respectively, inhibition values 95, 80, 40, 16%).

In further studies, *R. pimpinellifolia* of petals can be a source to discover new active ingredients.

Keywords: *Rosa pimpinellifolia,* Tyrosinase, Cosmetics

1. GİRİŞ

Türkiye Florasında Rosaceae familyası 10. büyük familyadır. *Rosa* türleri taşlı ve zorlu arazi koşullarında çok az su ile yetişebilmektedir. Türkiye'nin *Rosa* türleri için en önemli germplazm merkezi olduğu, 25 *Rosa* türünün (bütün *Rosa* türlerinin %25'i) Türkiye'de yetiştiği bildirilmektedir.(Ercisli 2005)

Rosa türleri halk arasında idrar söktürücü, öksürük kesici, taş düşürücü olarak kullanılmasının yanısıra nefes darlığında, hemoroitte, kadınlardaki kısırlık tedavisinde, şeker hastalığında, egzemada, diyare ve karın ağrılarında, romatizmada ve gutta kullanıldığı bildirilmektedir. Ayrıca köklerinden boya eldesinde, kış çayı olarak, reçel ve meşrubat yapımında da kullanıldığı ifade edilmektedir (Akalın and Alpınar 1994, Gürbüz, Üstün et al. 2003, Rein, Kharazmi et al. 2004).

Doğal *Rosa* taksonlarının köklerinden ve çiçeklerinden elde edilen boyalar boya sanayi ile deri sanayiinde kullanıldığı gibi, kuşburnu yalancı meyvelerinin gıda sanayinde gıda boyası olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Yilmaz and Ercisli 2011).

R. pimpinellifolia halk arasında, karakuşburnu, koyungözü adlarıyla bilinmektedir. Tek başına veya diğer bitkilerle karışım halinde çayı hazırlanarak hemoroid tedavisinde, çeşitli enfeksiyonlarda, karın ağrısı şikâyetlerinde, kalp rahatsızlıklarında, antiseptik amaçlı ve anemide kullanılmaktadır (Özgen, Kaya et al. 2012).

Yaptığımız çalışmada, Köşk Köyü'nde (Erzurum) tıbbi amaçla kullanılan Rosaceae familyasından *Rosa pimpinellifolia* (Kara kuşburnu)'nın petalleri üzerinde tirozinaz inhibitör aktivitesi (antitrozinaz) araştırılmıştır. (Şekil 1)

Bu çalışmada, kozmetik amaçla sıklıkla kullanılan *Rosa* türlerinden *R. pimpinellifolia*'nın petallerinin (leke veya vitiligo gibi ciltte melanin pigmentinin farklılaşmasıyla meydana gelen) dermatolojik hastalıklarda, nörolojik hastalıklarda ve gıda/kozmetik sektöründe, kullanılıp kullanılamayacağını antirozinaz aktivite deneyi ile belirlemek amaçlanmıştır.

Yapılan bir çalışmada *R. rugosa* çiçeklerinde yapılan anti-tirozinaz aktivite ölçümünde 1 mg/mL %15.22, 2 mg/mL 40.54, 4 mg/mL %13.80 tirozinazı inhibe ettiği gösterilmiştir (Ya, Chun-Meng et al. 2015).

R. damascena çiçeklerinin distilasyonu işlemi sırasında, uçucu olmayan fenolik bileşikler atıkta kalmaktadır. Gül yağı damıtma suyundan izole edilen bileşiklerin yapılan antitirozinaz aktivitelerinin en aktif olduğu gösterilmiştir. Sonuçlara göre 4. fraksiyonun (IC50 = 5.81 µg/mL) en yüksek inhibisyon gücüne sahip olduğu bildirilmiştir. Bu fraksiyonun izolasyonu ile kersetin, kemferol ve elajik asit (4.2 µM, 5.5 µM ve 5.2 µM) içerdiği ve bunların tirozinaz enzimini kontrol grubu kojik asite (56.1 µM) göre 10 kat daha güçlü inhibe ettiği bildirilmiştir (Solimine, Garo et al. 2016).

Bu çalışmalar gösteriyor ki *Rosa* çiçeklerinin antitrozinaz aktivitesi gayet yüksektir. Daha farklı ve ucuz antitrozinaz aktiviteye sahip yeni türleri ortaya çıkarmak için farklı *Rosa* türleri de araştırılmalıdır. Yaptığımız bu çalışma ile üzerinde daha evvel herhangi bir antitrozinaz aktivite çalışması yapılmayan *R. pimpinellifolia* petalleri ile önemli bir boşluk doldurulmuştur ve ilerleyen çalışmalarla ülke ekonomisine potansiyel katkı sağlayabilecektir.

Enzimler doğal ortamları dışında uygun koşullar sağlanırsa *in-vitro* ortamlarda etkilerini gösterebilmektedir. Bu nedenle pek çok alanda enzimlerden yararlanılmaktadır. Enzimler ve enzim inhibitörleri tıpta, gıda endüstrisinde, pestisitlerde, kozmetik sanayinde ve tarım sanayinde kullanılmaktadır (Yan, Jing et al. 2010).

Tirozinaz, bitkiler, mikroorganizmalar ve hayvanlarda yaygın bir şekilde yer alan, cilt ve saçta melanin sentezinde dahil olunan bakır içerikli bir enzimdir. Hayvanlarda melanizasyondan sorumludur (Masuda, Yamashita et al. 2005, Bao, Dai et al. 2010). Bitki ve hayvanlarda geniş yer kaplayan melanin pigmentleri için gerekli bir enzimdir. Melanin biyosentezini üç basamakta katalizler: (i) tirozinin 3,4-dihidroksiyfenilalanine (DOPA) hidroksilasyonu; (ii) DOPA'nın dopakinona oksidasyonu; (iii) 5,6- dihidroksindolün (DHI) indolkinona oksidayonu (Hearing and Tsukamoto 1991). Melanin pigmentinin anormal üretimi insanoğlunun başlangıcından itibaren ciddi estetik problem olmuştur (Thody 1993). Tirozinaz inhibitörleri cildin beyazlatma etkisinden dolayı kozmetik endüstrisinde (Shimizu, Kondo et al. 2000) ve gıda ürünlerinin enzimatik kahverengileşmesini inhibe etme yetenekleri sebebiyle faydalanılmaktadır (Martinez and Whitaker 1995). Ayrıca tirozinazın dopamin nörotoksisiteye neden olabileceği ve nörodejenerasyonun Parkinson hastalığıyla ilişkilendirildiği bildirilmiştir (Xu, Stokes et al. 1997). Parkinson hastalığı beyinde dopaminerjik nöron eksikliğinden sonuçlanan bir nörodejeneratif hastalık olarak ifade edilmektedir. Tirozinaz inhibisyonu bu nedenle ilaç geliştirilmesinde ve Parkinson hastalığı için araştırmada popüler bir hedef olmuştur (Asanuma, Miyazaki et al. 2003).

Tirozinaz inhibitörleri kozmetik endüstrisi ve gıda sektörünün her ikisinin güçlü bir şekilde ilgisini çekmektedir. Doğal olarak meydana gelen tirozinaz inhibitörlerinin bir kısmı kozmetikte yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Tirozinaz inhibitörleri ayrıca güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir. Çünkü gün ışığını yüksek miktarda alan bitkiler güneşin zararlı ışınlarından kendilerini koruyabilmek için zararlı aktif oksijen radikallerini indükler. Bu nedenle bitkiler kendilerini hasardan korumak için güçlü antioksidatif bileşenleri için etkili antioksidasyon sistemine sahip olması gerekmektedir (Masuda, Yamashita et al. 2005).

Tirozinazın melanogenezisteki bu önemli rolünden dolayı yeni inhibitörlerin taranması ve ortaya çıkarılması hedeflenmektedir.

Şekil 1. *R. pimpinellifolia* çiçeği (Resimleyen Leyla Güven)



2. Materyal ve Yöntem

2.1. Bitki Materyali

Bitki Materyali, *Rosa pimpinellifolia* yalancı meyve, meyve ve kökleri, Ağustos 2013'de Erzurum Köşk Köyü Galer mevkiinde 1900 m yükseklikten toplanmış ve Prof. Dr. Ufuk Özgen tarafından teşhis edilmiştir. Bitki örneği Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi herbaryumunda saklanmaktadır (ATA 9876).

2.2. Tirozinaz Enzim İnhibisyon Tayini

Ekstrelerin tirozinaz inhibisyon kapasitesi, 3,4-dihidroksi-L-fenilalanin'in (L-DOPA) substrat olarak kullanıldığı Likhitwitayawuid ve Sritularak tarafından modifiye edilen yöntem ile spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir (Likhitwitayawuid and Sritularak 2001). *R. pimpinellifolia* petallerinin 10 mg/mL olarak hazırlanan n-hegzan, diklorometan, etil asetat ve su ekstreleri potasyum fosfat tamponu (pH=6.8) ile 25, 50, 100 ve 500 µg/mL konsantrasyonlarda olacak şekilde dilüsyonları hazırlanmıştır. Pozitif kontrol için farklı konsantrasyonlarda hazırlanan (25, 50, 100 ve 500 µg/mL) α-Kojik asit kullanılmıştır. Örneklerin ölçümleri 96-kuyucuklu mikroplak kullanılarak, ELISA okuyucuda gerçekleştirilmiştir. Deney protokolü için A, B, C ve D karışımları olarak hazırlanmıştır. A, 120 µL fosfat tamponu (pH 6.8), 40 µL tirozinaz solüsyonu (46 ünit/ mL); B, 160 µL fosfat tamponu (pH 6.8); C, 80 µL fosfat tamponu (pH 6.8), 40 µL tirozinaz solüsyonu (46 ünit/ mL), 40 µL örnek solüsyonu; D, 120 µL fosfat tamponu (pH 6.8), 40 µL örnek solüsyonu eklenmiş ve karışımlar 23 °C'de 10 dk inkübasyona bırakıldıktan sonra her bir karışıma 40 µL L-DOPA çözeltisi konulmuştur ve tekrar 23 °C'de 10 dk inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında mikroplaklar ELISA cihazına yerleştirilerek, örnekler ve kontrol numunesinin absorbansları 490 nm dalga boyunda okunmuş ve tirozinaz inhibisyonları aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır. Her örnek 4 paralel olarak çalışılmış ve sonuçlar 4 deneyden elde edilen % inhibisyonların ortalaması ± standart sapma olarak verilmiştir.

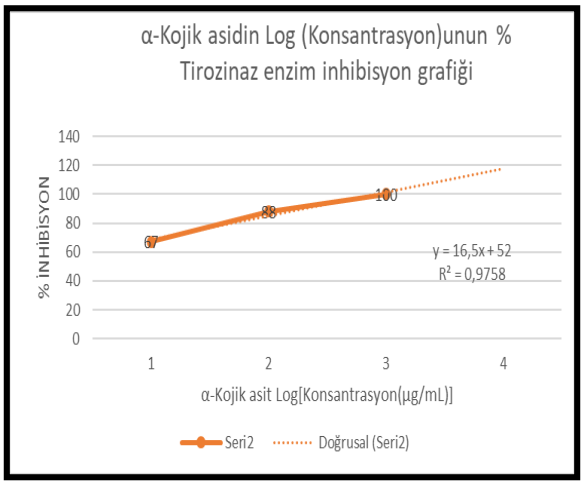
$$\% \text{ İnhibisyon} = [\ [\ (A-B)- (C-D)\ ] / (A-B)\ ] \times 10$$

3. SONUÇ

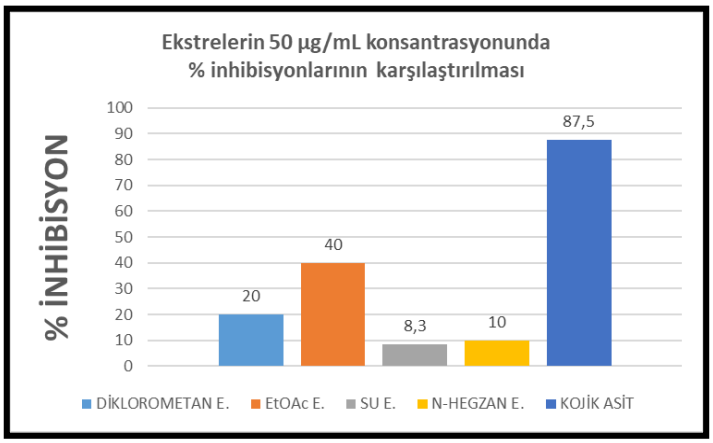
R. pimpinellifolia bitkisinin petallerinin n-hegzan, diklorometan, etil asetat ve su ekstrelerinin Tirozinaz enzim inhibisyon aktiviteleri ticari olarak temin edilebilen α-Kojik asit bileşiği referans alınarak Likhitwitayawuid ve Sritularak tarafından mo-

difiye edilen yöntem ile spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir. Standart antioksidan olarak kullanılan α-Kojik asit Tirozinaz enzimini 500 µg/mL'de %100 inhibisyon göstermiştir. Ekstrelerin ve α-Kojik asidin her bir doz aralığındaki % inhibisyon değerleri Şekil 2 ve 3'de gösterilmiştir.

Şekil 2. *α*-Kojik Asidin Log (Konsantrasyon)Unun
% Tirozinaz Enzim İnhibisyon Grafiği



Şekil 3. Ekstrelerin Log [Konsantrasyon (500 µg/ml)]da
% İnhibisyonlarının Karşılaştırılması



Ekstreler	% inhibisyon (500 µg/mL)	% İnhibisyon (100 µg/mL)	% İnhibisyon (50 µg/mL)	% İnhibisyon (25 µg/mL)
n-hegzan	40	20	20	8
Diklorometan	40	20	20	6
Etil asetat	95	80	40	16
Su	58	8.3	8.3	3,3
***α*-Kojik asit**	100	100	88	67

4. TARTIŞMA/SONUÇ

R. pimpinellifolia petallerinin metanol ekstresi fraksiyonları, Tirozinaz enzimi ve L-DOPA kullanılarak elde edilen Tirozinaz enzim inhibisyonu değerleri en yüksek 500 µg/mL'de göstermiştir. *R. pimpinellifolia* petallerinin ekstrelerinden n-hegzan %40, diklorometan %40, EtOAc %95, su ise %58 inhibisyon göstermiştir, kontrol olarak kullanılan *α*-Kojik asit etken maddesi ise %100 inhibisyon yapmıştır. 500 µg/mL'de Tirozinaz enzimi üzerine inhibitör etki sıralaması şöyledir *α*-Kojik asit> EtOAc > su > n-hegzan = diklorometan (Şekil 3). Bu çalışmaya göre etilasetat ekstresi çok yüksek bir inhibisyon göstermiştir. İlerleyen çalışmalarda etilasetat ekstresinden yola çıkılarak etkili bileşiğin araştırılması mümkündür. Ayrıca etkili bileşik elde edilerek kozmetik, gıda sektörlerinde nörololojik ve dermatolojik hastalıklar için umut verici sonuçlar da elde edilebilecektir.

5. KATKI

Bu araştırma TAB-2018-6575 kodlu Atatürk Üniversitesi BAP projesi ile desteklenmiştir. Destekçi kuruma teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

Akalın, E. and K. Alpınar (1994). "Tekirdağ'ın tıbbi ve yenen bitkileri hakkında bir araştırma." Ege Üniversitesi Eczazılık Fakültesi Dergisi **2**(1): 1-11.

Asanuma, M., I. Miyazaki and N. Ogawa (2003). "Dopamine- or L-DOPA-induced neurotoxicity: the role of dopamine quinone formation and tyrosinase in a model of Parkinson's disease." Neurotox Res **5**(3): 165-176.

Bao, K., Y. Dai, Z.-B. Zhu, F.-J. Tu, W.-G. Zhang and X.-S. Yao (2010). "Design and synthesis of biphenyl derivatives as mushroom tyrosinase inhibitors." Bioorg. Med. Chem. **18**(18): 6708-6714.

Ercisli, S. (2005). "Rose (*Rosa* spp.) germplasm resources of Turkey." Genetic Resources and Crop Evolution **52**(6): 787-795.

Gürbüz, İ., O. Üstün, E. Yesilada, E. Sezik and O. Kutsal (2003). "Anti-ulcerogenic activity of some plants used as folk remedy in Turkey." Journal of Ethnopharmacology **88**(1): 93-97.

Hearing, V. J. and K. Tsukamoto (1991). "Enzymatic control of pigmentation in mammals." FASEB J **5**(14): 2902-2909.

Kayaalp, S. O. D. T. (2012). Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Pelikan Yayıncılık.

Likhitwitayawuid, K. and B. Sritularak (2001). "A new dimeric stilbene with tyrosinase inhibitiory activity from *Artocarpus gomezianus*." Journal of Natural products **64**(11): 1457-1459.

Martinez, M. V. and J. R. Whitaker (1995). "The biochemistry and control of enzymic browning." Trends Food Sci. Technol. **6**(6): 195-200.

Masuda, T., D. Yamashita, Y. Takeda and S. Yonemori (2005). "Screening for tyrosinase inhibitors among extracts of seashore plants and identification of potent inhibitors from Garcinia subelliptica." Biosci., Biotechnol., Biochem. **69**(1): 197-201.

Özgen, U., Y. Kaya and P. Houghton (2012). "Folk medicines in the villages of Ilıca District (Erzurum, Turkey)." Turkish Journal of Biology **36**(1): 93-106.

Rein, E., A. Kharazmi and K. Winther (2004). "A herbal remedy, Hyben Vital (stand. powder of a subspecies of *Rosa canina* fruits), reduces pain and improves general wellbeing in patients with osteoarthritis a double-blind, placebo-controlled, randomised trial." Phytomedicine **11**(5): 383-391.

Shimizu, K., R. Kondo and K. Sakai (2000). "Inhibition of tyrosinase by flavonoids, stilbenes, and related 4-substituted resorcinols. Structure-activity investigations." Planta Med. **66**(1): 11-15.

Solimine, J., E. Garo, J. Wedler, K. Rusanov, O. Fertig, M. Hamburger, I. Atanassov and V. Butterweck (2016). "Tyrosinase inhibitory constituents from a polyphenol enriched fraction of rose oil distillation wastewater." Fitoterapia **108**: 13-19.

Thody, A. J. (1993). Skin pigmentation and its regulation, Wiley.

Xu, Y., A. H. Stokes, W. M. Freeman, S. C. Kumer, B. A. Vogt and K. E. Vrana (1997). "Tyrosinase mRNA is expressed in human substantia nigra." Mol. Brain Res. **45**(1): 159-162.

Ya, W., Z. Chun-Meng, G. Tao, Z. Yi-Lin and Z. Ping (2015). "Preliminary screening of 44 plant extracts for anti-tyrosinase and antioxidant activities." Pakistan journal of pharmaceutical sciences **28**(5).

Yan, W., Y. Jing, L. Zhixiang, W. Song and T. Suying (2010). "Comparative Study of Anti-inflammatory Effect of Rosa Laevigata Root and Stem [J]." Modern Chinese Medicine **3**: 010.

Yilmaz, S. O. and S. Ercisli (2011). "Antibacterial and antioxidant activity of fruits of some rose species from Turkey." Romanian Biotechnological Letters **16**(4): 6407-6411.

KRONİK NÖROPATİK AĞRILI OLGULARDA NÖRALTERAPİ (PERİFERİK LİDOKAİN ENJEKSİYONU) UYGULAMASI

Uzm. Dr.Dr. Münire BABAYİĞİT
S.B.Ü. Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi

ÖZET:

Amaç: Kronik bel ağrısı ve nöropatik ağrı, hastaların ağrı polikliniklerine en sık başvuru nedenlerindendir. Bu makalede Ağrı polikliniğimize nöropatik ağrı şikayetiyle başvuran, nöralterapi ile başarılı bir şekilde tedavi edilen iki hastamızı sunmayı amaçladık

Olgular: Olgu 1: 67 yaşında kadın hasta ayaklarda yanma ve bel ağrısı şikayetiyle başvurdu. Astım, hipertansiyon, lomber disk hernisi (10 yıl) tanıları mevcut olan hasta telmisartan + hidroklortiyazid, pregabalin 2*150 mg, zaldiar 2*1 kullanmaktaydı. Operasyon öyküsü bulunmuyor. Fizik muayene ile önemli bir bulgu saptanmadı. Hastanın MRG' de L4/5, L5/S1 seviyesinde herniasyon tespit edildi. Hastaya 6 seans servikal, lomber segmental enjeksiyon, umblikal enjeksiyon ile nöralterapi uygulandı. Her seans sonrası pregabalin dozu düşülerek pregabalin tedavisi sonlandırıldı. Tedavi sonrası hastanın tramadol ihtiyacı kalmadı.

Olgu 2 : 53 yaşında erkek hasta HT, aritmi, kronik pankreatit tanıları mevcut olan hasta bisoprolol , ramipril ve hidroklorotiazid, asetil salisilik asit kullanmaktadır. Yaklaşık 3 ay önce sağ dirsekte bursit nedeniyle cerrahi operasyon geçirmiş. Sonrasında operasyon bölgesinde allodini gelişmiş. Fizik muayenesinde cerrahi alan soluk görünümlü olup enfeksiyon bulgusu saptanmadı. Hastaya % 1 lidokain ile tek seans servikal segmental enjeksiyon ve cerrahi alanı çevreleyen intradermal enjeksiyon uygulandı. Bir hafta sonraki kontrolünde şikayetlerinin tamamen geçtiği görüldü. Fizik muayenede cerrahi alanın kanlanmasının normalleştiği gözlendi.

Sonuç: Etkinliği olgularla gösterilmiş olan nöralterapi uygulaması kronik ağrı tedavi algoritması içinde yer almalıdır.

Anahtar sözcükler: Kronik ağrı, nöropatik ağrı, nöralterapi

Application of Neuraltherapy (Peripheral Lidocain Injection) in Cases With Chronic Neuropathic Pain

ABSTRACT:

Aim: Chronic low back pain and neuropathic pain are among the most common reasons of patients presenting to pain outpatient clinics. In this article, we aimed to present two patients who were successfully treated with neuraltherapy who complained of neuropathic pain to our pain outpatient clinic.

Cases: Case 1: A 67-year-old female patient presented with burning feet and back pain. The patient with the diagnosis of asthma, hypertension, lumbar disc herniation (10 years) is using telmisartan + hydrochlorthiazide, pregabalin 2 * 150, zaldiar 2 * 1. There is no operation history. Herniation was detected at the L4 / 5, L5 / S1 level in the MRI. Six sessions of cervical, lumbar segmental injection, umbilical injection and neural therapy were applied. Pregabalin treatment was discontinued by reducing the pregabalin dose after each session. After the treatment, the patient no longer needed tramadol.

Case 2: 53-year-old male patient with diagnoses of HT, arrhythmia and chronic pancreatitis was using 5 mg bisoprolol , ramipril and hydrochlorothiazide, acetyl salicylic acid. He has allodynia after surgical operation for bursitis in his right elbow. On physical examination, the surgical area looked pale and no signs of infection were detected. A single session of cervical segmental injection and intradermal injection surrounding the surgical area with 1% lidocaine was applied. In the control one week later, it was seen that his complaints completely disappeared. On physical examination, it was observed that the blood supply of the surgical area was normalized.

Conclusion: Neural therapy, the effectiveness of which has been demonstrated with cases, should be included in the chronic pain treatment algorithm.

Keywords: Chronic pain, neuropathic pain, neural therapy

GİRİŞ

Ağrı; Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği'nin (International Association for the Study of Pain; IASP) tanımına göre var olan veya gelişmesi muhtemel bir doku hasarı ile ilişkili hoşa gitmeyen duyusal ve duygusal deneyimdir.[1,2] Nöropatik ağrı ise periferik ve merkezi sinir sistemine verilen hasardan kaynaklanan ağrı olarak tanımlanmıştır.[3,4] Klinik bakış açısıyla incelendiğinde, nöropatik ağrının, kanserden

diyabete kadar değişik hastalıkların semptomu olarak karşımıza çıktığı görülmektedir. Lokalizasyon olarak da neden olan hastalıklara bağlı olarak periferal reseptör ile beyin arasındaki bir yerden kaynaklanabilir. [1]

Nöralterapi (NT), lokal anestezik enjeksiyonları yapılarak altta yatan otonomik disfonksiyonu düzeltmeye çalışan bir tedavi şeklidir.[5] Ferdinand Huneke, kardeşi Walter Huneke ile birlikte, ilk olarak 1928'de "Lokal Anestezinin Bilinmeyen Uzak Etkileri" nin yayınlanmasıyla lokal anesteziklerin iyileştirici özelliklerine ilişkin araştırmalarının sonuçlarını bildirmiş ve nöralterapinin temelleri atılmıştır. Günümüzde tamamlayıcı bir tedavi yöntemi olarak Almanya başta olmak üzere Avrupa ülkelerinde uzun zamandan beri uygulanmaktadır. [6-8]

Nöralterapide hasarlı bölgeye, hasarın yansımasının görüldüğü cilt bölgesine, nörovegetatif sinirlerin innerve ettiği bölgelere denk gelen vertebral kolon üzerindeki segmentlere intradermal prokain veya lidokain enjeksiyonu yapılır. Amaç lokal anestezi oluşturmak değil kronik patolojik uyarılarla oluşan kısır döngüyü kırmaktır. Bu nedenle ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile olayı tetikleyen patolojilerin tespiti gereklidir.

Bütünsel değerlendirme kronik ağrı tedavisinde çok önemlidir. Kronik ağrıda tedavi her zaman çok yönlü ve gerçek hedeflere yönelmelidir. Bu makalede nöropatik ağrı şikayetiyle başvuran, nöralterapi ile başarılı bir şekilde tedavi edilen iki hastamızı sunmayı amaçladık.

OLGU 1

Altmış yedi yaşında kadın hasta ayaklarda yanma ve bel ağrısı şikayetiyle başvurdu. Astım (1 yıl), hipertansiyon (10 yıl), lomber disk hernisi (10 yıl) tanıları mevcut olan hasta telmisartan + hidroklortiyazid, pregabalin 2*150., zaldiar (37.5 mg tramadol hidroklorür ile 325 mg parasetamol) 2*1 kullanmaktaydı. Ayrıca omuzlarda ve midede ağrı tariflemekteydi. Operasyon öyküsü bulunmuyor. Ağrı yüklenmeyle ve uzun süre ayakta durmakla olup yürüme mesafesi 500 m. imiş. Fizik Muayene ile önemli bir bulgu saptanmadı. Hastanın beraberinde getirdiği MRG' de L4/5, L5/S1 seviyesinde herniasyon tespit edildi. Nöroşirürjiye danışılan hastaya operasyon düşünülmedi. Hastaya % 1 lidokain ile 6 seans servikal, lomber segmental intradermal enjeksiyon, umblikal enjeksiyon ile nöralterapi uygulandı. İlk iki seans sonrasında omuz ve mide şikayetleri geriledi. Her seans sonrası pregabalin dozu düşülerek pregabalin tedavisi sonlandırıldı. Tedavi sonrası hastanın tramadol ihtiyacı da kalmadı.

OLGU 2

Elli üç yaşında erkek hasta HT, aritmi, kronik pankreatit tanıları mevcuttu. Yaklaşık 3 ay önce sağ dirsekte bursit nedeniyle bursektomi yapılmış. Sonrasında operasyon bölgesinde allodini gelişmiş. Fizik muayenesinde cerrahi alan soluk görünümlü olup enfeksiyon bulgusu saptanmadı. Hastaya tek seans % 1 lidokain ile servikal segmental enjeksiyon ve cerrahi alanı çevreleyen intradermal enjeksiyon uygulandı. Bir hafta sonraki kontrolünde şikayetlerinin tamamen geçtiği görüldü. Fizik muayenede cerrahi alanın kanlanmasının normalleştiği gözlendi.

TARTIŞMA

Kronik bel ağrısı ve nöropatik ağrı hastaların ağrı polikliniklerine en sık başvuru nedenlerindendir. Sebebe yönelik cerrahi tedaviler uygulanabilmekle birlikte öncelikli olarak medikal tedaviler uygulanmaktadır.[9] NSAİİ tedavilere cevap vermeyen olgularda antidepresanlar, karbamazepin, pregabalin, morfin, kodein gibi ciddi yan etkileri olan ilaçlar uzun süreli kullanılmaktadır.[10-13] Bu ilaçlar kontrole tabi ilaçlar olmaları nedeniyle reçete süreçlerinde problemler yaşanabilmekte, tedavilerde aksamalar olabilmektedir. Uzun süreli kullanımlar nedeniyle hem maliyetli olmakta hem de ciddi yan etkiler görülebilmektedir.

Üstelik tedavide her zaman yüz güldürücü sonuçlar almak mümkün değildir. Lomber disk hernisi nedeniyle yapılan operasyon sonrasında görülebilen 'başarısız bel cerrahisi sendromu' nedeniyle hastaların bir kısmında ağrı devam etmektedir.[14,15]

Normal koşullarda vücutta her hücre uyaranla depolarize olur, uyarı bittiğinde istirahat membran potansiyeline geri öner. Ancak birbirini izleyen güçlü uyaranlar sonucu sürekli düşük membran potansiyeli oluşur. Doku kanlanması bozulur, iyileşme gecikir.[16] Hücre kendi kendini normalleştiremediğinde kronik problemlere yol açabilir. Nörovegetatif sistemin innerve ettiği bölgelere lokal anesteziklerle yapılan müdahalede hücre voltajının normalizasyonu sağlanır. Nörovegetatif sistem normale döndüğünde doku iyileşmesi sağlanır.[17-19]

1924 yılında Ricker bir hayvan modeli çalışmasında sempatik sinir sistemi yaralanmalarında ve uzun süre önce meydana gelen patolojik uyarıların bile saklanacağını göstermiştir. Bu patolojinin sonrasında her yeni fizyolojik uyarı patolojik cevaba yol açtığı, sempatik sinir sisteminin patolojik uyaranlar için bir tür hafızaya sahip olduğunu belirtmiştir.[20] Nöralterapide yapılan tekrarlı lokal anestezik uygulamalarının patolojik irritabiliteyi ortadan kaldırdığı ve normal doku perfüzyonunu düzelttiği düşünülmektedir. Ayrıca Cassuto lokal anesteziklerin bu tekrarlı uygulanmalarıyla nörojenik inflamasyonun da azaldığını göstermiştir.[21]

Karakan ve ark yaptıkları çalışmalarında kronik bel ağrısı olan hastalara 8 seans nöralterapi ugulaması sonrası hastaların başlangıç değerlerine göre VAS (visual analogue scale) ve ODI (Oswestry Disability Indeks) değerlendirmelerinde isatistiksel olarak anlamlı azalmalar tespit edilerek nöralterapinin etkinliği gösterilmiştir.[22] Pregabalin kullanan hastamızda da benzer şekilde 6 seans sonrasında başarılı sonuç elde edilmiş pregabalin tedavisi sonlandırılmıştır.

Cerrahi izler kronik patolojik uyarıya neden olabilir. Nöralterapi hipotezine göre, girişim alanları vücuttaki farklı dokular arasındaki elektrokimyasal iletişimi bozar. Bu bozulma, ağrı yollarında uzun süredir devam eden yanlış iletişimlere yol açabilir ve zamanla bu yanlış iletişim kronik ağrıya neden olabilir. Ağrı, cerrahi alanla sınırlı olabilir veya anatomik olarak ilişkili olamayacak kadar uzakta olabilir. Yapılan bir çalışmada kronik ağrı şikayeti olan kadın hastalarda cerrahi operasyon öyküsü ile kronik ağrı arasında ilişki tespit edilmiştir.[23] Dirsekte bursite yönelik operasyon sonrası allodini gelişen hastamıza yaptığımız tedavi sonrası cerrahi alanın kanlanması normalleşerek nöropati bulgularının geçtiği görüldü. Bu hastada erken müdahale ile uzun süreli ilaç kullanımı önlenmiş oldu.

Kronik ağrı ve nöropatilerde nöralterapinin etkinliğine yönelik yapılmış çalışmalar sınırlı olmakla birlikte başarılı sonuçlar bildirilmiştir . [23,25]

Kronik ağrı tüm dünyada tedavisi zor bir halk sağlığı sorunudur. Bu konuda nöralterapinin etkinliğine yönelik geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda kronik ağrı tedavi algoritması içerisinde yer alacağı kanatindeyiz.

KAYNAKLAR

1- Çelebi N, Canbay Ö, Şahin A. Nöropatik ağrıda tanı ve tedavide güncel yaklaşımlar. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2007;27:862-9.

2- Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag 2007;12:13-21

3- Berker E. Nöropatik ağrı ve fizyopatolojik mekanizmalar. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(Özel Ek A):A1-A5.

4- Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. Clin JPain. 2002;18:343–349.

5- Frank BL. Neural therapy. Phys Med Rehabil Clin N Am 1999;10(3):573-82.

6- Weinschenk S. Neural Therapy-a review of the therapeutic use of local anesthetics. Acupunct and Rel Ther. 2012;1:5-9.

7- Harris, GR. Effective treatment of chronic pain by the integration of neural therapy and prolotherapy. Journal of Prolotherapy 2010;2:377-386.

8- Brobyn TL, Chung MK, LaRiccia PJ Neural Therapy: An Overlooked Game Changer for Patients Suffering Chronic Pain?. J Pain Relief 2015;4:184.

9- Gül HL, Erten S, Karabulut Gül Ş, Dama D, İnan Aksoy N. Nöropatik ağrılı onkoloji hastalarında pregabalinin etkinliğinin değerlendirilmesi. Turk J Phys Med Rehab 2016;62:103-6.

10- Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. Ther Adv Drug Saf 2014;5:38-56.

11- Eisenberg E, River Y, Shifrin A, Krivoy N. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. Drugs 2007;67:1265-89

12- Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D, Melanson M, Sutton I, Major J. A treatment algorithm for neuropathic pain. Clin Ther. 2004;26:951–979.

13- Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA. 1998;280:1831–1836.

14- Şahin N, Özcan E. Başarısız Bel Cerrahisi Sendromlu Hastaların Demografik Özellikleri ve Fonksiyonel Durumları. Selçuk Tıp Derg 2012;28(4):219-221.

15- Çakır T , Evcik D , Subaşı V , Şamlı F , Kavuncu V. Başarısız Bel Cerrahisi Sendromlu Hastalarda Gabapentin Tedavisinin Etkinliği. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2014;60:323-8.

16- Harris, GR. Effective treatment of chronic pain by the integration of neural therapy and prolotherapy. Journal of Prolotherapy. 2010;2:377-386.

17- Altınbilek T. Lokomotor sistem hastalıklarında nöralterapi. Ankara: Hipokrat Kitabevi; 2017. s. 67-77.

18- Nazlıkul, H. Nöralterapi teknikleri ve bozucu alan terapisi. Nazlıkul, H. ed. Nöralterapi. Nobel Tıp Kitabevleri. 165-172.

19- Zohmann, A. (1997). Basis and use of neural therapy in diagnosis and treatment. Schweiz. Arch. Tierheilkd. 139:117-125.)

20- Egli S, Pfister M, Ludin SM, Vega KP, Busato A, and Fischer L. Long-term results of therapeutic local anesthesia (neural therapy) in 280 referred refractory chronic pain patients. BMC Complement Altern Med. 2015; 15: 200.

21- Cassuto D, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. Acta Anaesthesiol Scand. 2006;50:265–82.

22- Karakan M, Tamam Y, Gültekin S, Turhan SE, Elmacıoğlu MA, Nazlıkul H. Kronik bel ağrılarında nöralterapi uygulamalarının etkinliği. Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisİ 2016;10(3): 5-10.

23- Murat S, Altınbilek T. Is chronic pain related with the postsurgical scar tissue in women?. Med Med J. 2019;34(1):47-53.

24- Atalay NS , Sahin F ,Atalay A, Akkaya N. Comparıson Of Efficacy Of Neural Therapy And Physıcal Therapy In Chronıc Low Back Paın. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2013;10(3):431-435.

25- Altınbilek T, Terzi R, Başaran A, Tolu S, Küçüksaraç S . Evaluation of the effects of neural therapy in patients diagnosed with fibromyalgia. Turk J Phys Med Rehab 2019;65(1):1-8.

HELICOBACTER PYLORI İMMUNOPATOGENEZİSİNDE İN VİTRO SERUM DUYARLILIĞI, SERUM IgG DÜZEYİ VE İLİŞKİLİ ANTİJENLERİN ROLÜ

Dr. Müzeyyen Cömert AKSU
Mersin İl Sağlık Müdürlüğü

ÖZET: Helicobacter pylori suşlarının homolog ve heterolog insan serumlarına duyarlılıkları mikrodilüsyon yöntemiyle incelendi. Serum bakterisidal testte 20 H.pylori IgG izolatı ve bunların homolog serumları kullanıldı. Serumların H.pylori IgG düzeyleri ELISA ile 1.2-1.7 optik dansite arasında bulundu. İncelenen 20 H.pylori suşunun tümü homolog serumlara duyarlı olup 90 dakika içinde 1.8-2.9 log10cfu/ml azalmaya neden oldu. Normal insan serumlarının da H.pylori için bakterisidal olduğu belirlendi. Üç normal serum canlı bakteri sayılarında 1.9-2.4 log10 cfu/ml düşüşe neden oldu. Normal serum ile immun serum arasında önemli bir fark bulunamadı. İmmun serumlar 56 C°'de ısıyla inaktive edildiklerinde bakterisidal aktivitelerini kaybettiği saptandı. Isıyla inaktive edilmiş homolog serumlar ile karşılaştırıldığında, 5 H.pylori suşunun canlı sayılarındaki azalma 0.4-0.6 log10cfu/ml oldu. H.pylori suşlarının SDS/PAGE ile saptanan protein profilleri ile serum duyarlılık düzeyleri karşılaştırıldığında bir ilişki bulunamadı. Ayrıca, immun serumların bakterisidal güçlerinin, immunoblat ile saptanan immunoreaktif proteinler ile ilişkili olmadığı anlaşıldı.

Sonuç olarak, H.pylori 'nin immun ve normal serumlarının bakterisidal etkisine tamamen duyarlı olduğu sonucuna varıldı. Ayrıca immun serumun bakterisidal etkisinin spesifik IgG düzeyi ile ilişkili olmadığı, fakat komplement aktivasyonuna bağlı olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Helicobacter pylori, IgG, patogenezis, serum duyarlığı

The Role of Serum Susceptibilitiy, Serum IgG Level and Related Antigens in the Immunopathogenesis of Helicobacter pylori

ABSTRACT: The susceptibilities of Helicobacter pylori strains to homologous and heterologous human sera were examined by microdilution method. Twenty H. pylori IgG isolates and their homologous sera were used in the serum bactericidal test. H.pylori IgG levels of sera were found between 1.2-1.7 optical density by ELISA. All 20 H. pylori strains examined were susceptible

to homologous sera, resulting in a reduction of 1.8-2.9 log10 cfu/ml within 90 minutes. Normal human sera were also determined to be bactericidal for H.pylori . Three normal sera caused a 1.9-2.4 log10 cfu/ml decrease in viable bacteria numbers. There was no significant difference between normal serum and immune serum. When the immune sera were heat inactivated at 56°C, it was found that they lost their bactericidal activity. Compared with heat inactivated homologous serums, 5 H. pylori strain reduction in viable numbers was 0.4-0.6 log10 cfu/ml. When the protein profiles of H. pylori strains detected by SDS/PAGE were compared with the serum sensitivity levels, no relationship was found. Also, it was found that the bactericidal strengths of the immune sera were not related to the immunoreactive proteins detected by immunoblate.

As a result, it was concluded that H.pylori is completely sensitive to the bactericidal effects of immune and normal sera. In addition, it was thought that the bactericidal effect of the immune serum was not related to the specific IgG level, but was due to complement activation.

Key Words: Helicobacter pylori, IgG, pathogenesis, serum sensitivity

GİRİŞ

Helicobacter cinsi, 16S rRNA süperfamilya VI içinde yer alan bir taksondur. Bu grupta yer alan Helicobacter pylori insanlarda en çok rastlanılan ikinci patojen bakteridir ve populasyonda çok sık rastlanılan hastalıklara neden olmaktadır. H.pylori değişik yaygın gastrit formlarına, mide ve duodenum ülserlerine neden olurken mide adenokarsinomu, düşük dereceli MALT lenfoma, dispepsi ve ülsersiz dispepsi, rosacea gibi deri lezyonlarından kalp arteriosklerozuna kadar birçok patojen hastalıklada ilişkilendirilmiştir.[1,2]

Semptomatik ve asemptomatik H.pylori enfeksiyonunun gelişmiş ülkelerdeki prevalansı % 30-50 iken, gelişmekte olan ülkelerde %60-80'dir. H.pylori enfeksiyonunun erken çocukluk döneminde (3-5 yaşından önce) kazanıldığı konusunda genel bir konsensus bulunmaktadır.[3,4]

H.pylori teşhisinde kullanılan çeşitli tanı yöntemleri bulunmakta olup testler invaziv ve non-invaziv testlerler olarak iki grupta incelenebilir. İnvaziv testler arasında; histolojik değerlendirme, kültürde izolasyon, hızlı üreaz testi, moleküler tanı yöntemleri, non-invaziv testler arasında; serolojik testler, üre-nefes testi ve dışkıda antijen arayan testler yer almaktadır. Ancak H.pylori 'nin teşhisinde altın standart olarak kullanılan kriter kültürdür.[5-9]

H.pylori patojenite adasının donor bir organizmadan horizontal transfer ile kazanıldığına inanılmaktadır Yüzey proteinini kodlayan CagA geni, patojenite adasının indikatörü olarak değerlendirilir. Tip IV sekresyon sisteminde virulens faktörlerin ve

hedef hücrelerle ilişki kuracak proteinlerin salgılanmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir Tip IV sekresyon sistemi ayrıca, IL-8 gibi H.pylori patogenezisinde önemli rol oynayan sitokinleri uyaran faktörlerin salınımı ile de ilişkilidir.[10]

H.pylori immunodominant antijenler arasında: 19, 25, 30, 35, 66 kDa proteinler, üreaz A ve üreaz B alt üniteleri, flagellin, HSP60, flagellar kılıf proteini 14 ve CagA bulunmaktadır.[11,12] Çeşitli çalışmalarda, H.pylori proteinlerine karşı oluşan antikor yanıtı ile hastalık arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ülserli hastalarda CagA'nın, ülsersizlere göre serum antikorları tarafından daha çok tanındığı belirlenmiştir. Ayrıca, HSP60 proteini ülserli, dispeptik veya mide kanserli hastaların %75'i tarafından tanınırken, asemptomatiklerin %25'i tarafından tanınmıştır. Buna karşın, gastrik kanserli hastalarda 33, 59 ve 66 kDa proteinlere karşı daha az antikor yanıtı saptanmıştır.[13] Bu veriler, belirli H.pylori antijenik tiplerinin klinik patoloji tipi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Yangılı mide dokusundaki koşullar, epitel hücreleri, monositler ve dendritik hücreler üzerindeki uyarıcı moleküllerin artışı ile birlikte T hücrelerinin aktivasyonunu sağlar. Normal mide mukozası ile karşılaştırıldığında, H.pylori pozitif mukozada çoğunlukla CD4+ olmak üzere T hücre sayısında artış olmaktadır. İIntraepitelyal lenfositler (IEL) açısından bakıldığında CD4:CD8 oranında bir artış görülmektedir.[14]

Bakterilerin serumun bakterisidal etkisine duyarlılığı, humoral immun yanıtın gücünü ve enfeksiyona karşı savunmadaki rolünü belirlemek için kullanılan bir kriterdir.[15] İmmun serum bakteri üzerindeki bakterisidal etkisini antikor ve komplement ile göstermektedir. Ancak, spesifik antikor veya aktif komplement içermeyen serumun da inhibitör etki gösterebilmesi, bu faktörlerin yanında serumdaki enzimatik aktivitenin de bakterisidal etkiye katkı yapabileceğini ortaya koymuştur.[15,16] Çalışmamızla; bazı bakteriler için patojenite göstergesi olan serum dirençliliğinin H.pylori yönünden değerlendirmek için, klinik izolatlardan elde edilen H.pylori suşlarında homolog ve heterologimmun ve normal serumlara duyarlılık özellikleri ve bunun immunoreaktif proteinlerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çeşitli gastrik yakınmalarla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalına başvuran hastalardan gastrik biyopsi örnekleri ve serum alındı. Mikrobiyolojik incelemler sonucunda 20 H.pylori suşu ve H.pylori, üreaz tespit edilmeyen 4 kişiden sağlanan serum örnekleri kullanıldı. Serumda antikor düzeyinin belirlenmesinde "Captia IgG" ELISA kiti (Trinity Biotect) kullanıldı, sonuçlar

450 nm dalga boyunda ELISA Reader' da Optik Dansite (OD) cinsinden değerlendirildi.

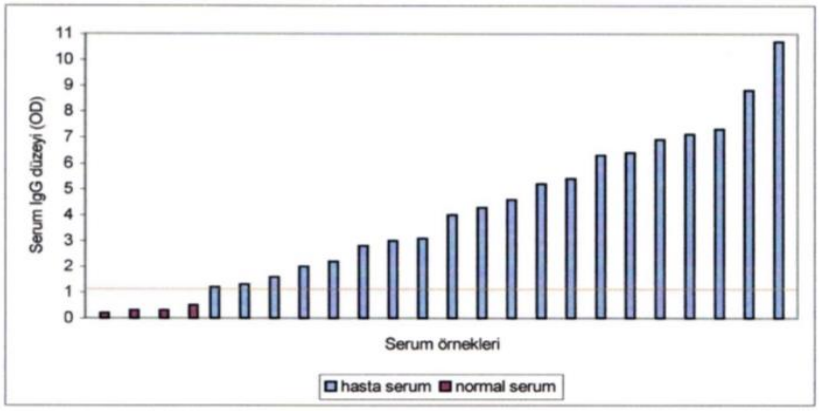
Serum bakterisidal test ile H.pylori suşlarının, insan serumlarında bakterisidal etkisine duyarlılıkları için 0.9 ml sulandırılmamış serum içine 48 saatlik taze H.pylori kültüründen PBS içinde McFarland No.1'e göre hazırlanan 0.1 ml bakteri süspansiyonu konuldu. Test karışımından 0.,15.,ve 90.canlı bakteri sayımı ve. logaritmik ölüm oranları değerlendirildi.

Serum bakterisidal test ile, H.pylori suşlarının homolog insan serumlarına ve birleştirilmiş H.pylori negatif insan serumuna duyarlılıkları incelendi. Bunun için 20 adet H.pylori suşu, homolog insan serumları ile ve 3 adet H.pylori suşu, negatif 3 insan serumu ile yukarıda belirtilen şekilde serum bakterisidal testi yapıldı. H.pylori pozitif 5 insan serumu 56 °C'de 30 dakika inaktive edildikten sonra homolog suşlarla aynı şekilde test edildi. Test ortamındaki canlı bakteri sayısı aynı şekilde incelendi. Çalışma kapsamındaki 20 H.pylori suşunun protein profillerinin saptanmasında Fauchere tarafından bildirilen yönteme göre SDS/PAGE uygulandı.[17] Elektroforez işleminden sonra, homolog serumlarının miktarı yeterli olan 7 suşa ait proteinlere immunoblat ve immunboyaması yapıldı.

BULGULAR

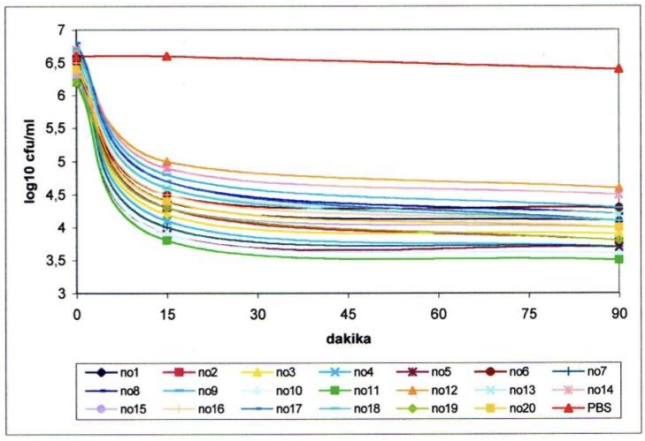
Serum antikor düzeyini belirlemek için; ELISA ile incelenen H.pylori pozitif 20 adet ve negatif 4 adet insan serumundaki IgG düzeyleri test edildi. ELISA'da 1.1 OD ve üzerindeki değerler pozitif, 0.9 OD ve altındaki değerler negatif olarak değerlendirildi. İncelenen 20 H.pylori hasta serumundaki anti- H.pylori IgG düzeyleri 1.2 ile 10.7 OD arasında bulundu (Şekil 1)

Şekil 1. Hasta ve kontrol serumlarının ELISA ile ölçülen IgG düzeyleri. Kırmızı çizgi eşik değerini (OD:1.1) göstermektedir.



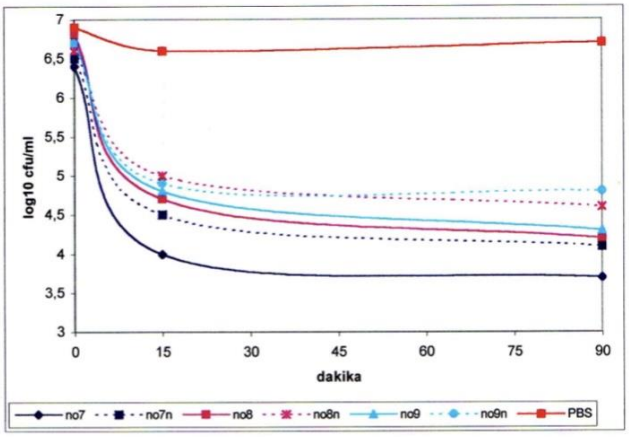
Serumun bakterisidal test etkisi incelendiğinde, 20 H.pylori suşunun tümü homolog serumlarının bakterisidal etkisine duyarlı bulundu. Test başlangıcındaki canlı bakteri sayısı 6.2-6.8 log10 cfu/ml iken 90 dakika inkubasyondan sonra canlı bakteri sayısı 3.5-4.6 log10 cfu/ml arasında bulundu (Şekil 2).

Şekil 2. Homolog insan serumlarının 20 H.pylori suşu üzerindeki bakterisidal etkileri.



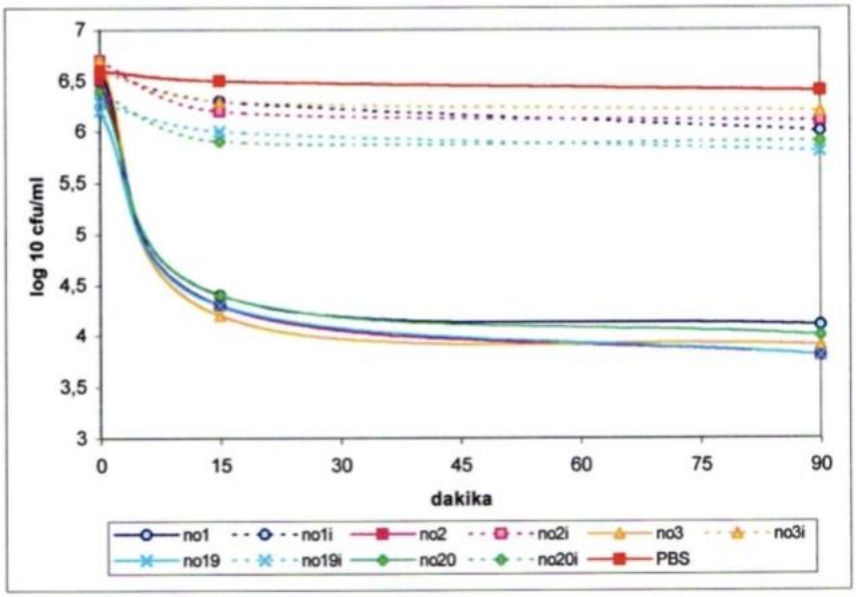
Aynı şekilde normal insan serumları H.pylori üzerinde bakterisidal etki göstermiş olup test başlangıcında 6.5-6.7 log10 cfu/ml olan canlı bakteri sayıları 90. dakikası sonunda 1.9-2.4 log10 cfu/ml düzeyine düştü (Şekil 3).

Şekil 3. İmmun homolog ve normal insan serumlarının 3 H.pylori suşu üzerindeki etkileri. Normal serumlar kesik çizgi ve "n" harfi ile gösterilmiştir.



İnaktiv bakteri serumunun etkisini belirlemek için 56°C de 30 dakika bekletilen 5 adet pozitif serumun bakterisidal aktivitelerini önemli ölçüde kaybettikleri görüldü. Test başlangıcında 6.3-6.7 log10 cfu/ml olan canlı bakteri sayıları, 90. dakikada 5.8-6.2 log10 cfu/ml olarak bulundu (Şekil 4).

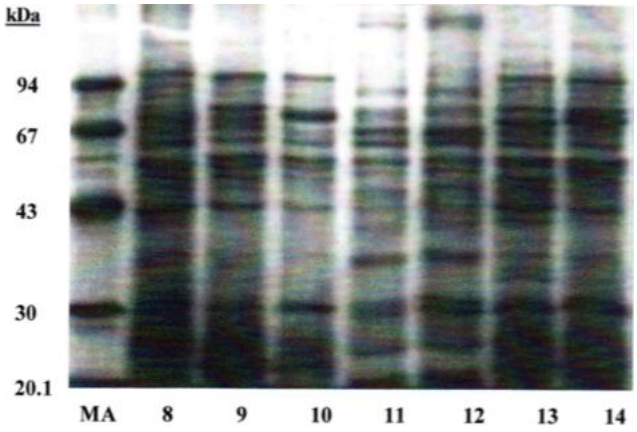
Şekil 4. İmmun ve inaktif insan serumlarının homolog H.pylori suşu üzerindeki bakterisidal etkileri. İnaktif serumlar kesik çizgi ile gösterilmiştir.



H.pylori pozitif insan serumlarının IgG düzeyleri ile bu serumların homolog suşları üzerindeki bakterisidal etkileri saptamak için kullanılan logaritmik regresyon analizi sonucunda, serumun IgG düzeyi ile bakterisidal gücü arasında bir ilişki olmadığı belirlendi. Aynı durum linear regresyon eğrisinde de görüldü.

SDS/PAGE yapılan H.pylori suşlarında 20-120 kDa arasındaki protein bantları net olarak gözlendi. İmmunoblot tekniği için miktarı yeterli olan pozitif 7 insan serumu, homolog suşları ile test edildi (Şekil 5). İmmunoblot analizi sonucunda, tüm pozitif serumların 30-66 kDa arasındaki çeşitli antijenler ile kuvvetli reaksiyon verdiği gözlendi.

Şekil 5. H.pylori suşlarının (no:8-14) SDS/PAGE ile belirlenen protein profilleri. MA; Mokekül ağırlık standartları (94-20.1 kDa).



TARTIŞMA

Gastrik bir patojen olduğu kesinlik kazanan H.pylori, son yıllarda üzerinde en çok çalışma yapılan bakterilerin başında gelmektedir. H pylori enfeksiyonunun patogenezisi üzerinde de aynı yoğunlukta araştırmalar yapılmasına rağmen açıklık ve kesinlik kazanmamış noktalar bulunmaktadır. Bunda kısmen, H.pylori 'nin dispepsiden ülsere, gastritten adenokarsinoma kadar hemen tüm gastropatilerle ilişkili olması rol oynamaktadır. H.pylori patogenezisinde kesinlik kazanmamış konulardan birisi, humoralimmun yanıtın enfeksiyon gelişimi ve savunma üzerindeki rolüdür. Humoralimmun yanıtın gerek çeşitli lezyonların gelişmesine yardım ettiği ve gerekse savunmada rolü olduğunu bildiren çelişkili çalışmalar vardır. Bu çalışmada, bazı bakteri türlerinin patojenite göstergelerinden biri olan ve patogenezisin açıklanmasında kullanılan serum dirençliliği, H.pylori suşlarında araştırılmış ve bunun immunoreaktif proteinlerle ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmada serum IgG düzeylerinin saptanması için kullanılan Captia H.pylori IgG (Trinity) kitinin AURC değeri 0.80 olarak hesaplanmıştır. Bu da daha önce bildirilen AURC değerine paralellik gösterdi.[18] Bu çalışmada kullanılan Captia H.pylori IgG kiti ile yapılan testlerde, pozitif eşik değeri olarak 1.1 OD ve üzeri, negatif eşik değeri olarak 0.9 OD ve altı alındı. Bu kriterlere göre pozitif kabul edilen 20 insan serumunda anti-H.pylori IgG düzeyleri 1.2 ile 10.7 arasında dağılım gösterdi.[19] ELISA ile yapılan çeşitli çalışmalarda, H.pylori infekte kişilerin serumlarında, infekte olmayanlara göre daha yüksek IgG düzeyi saptamışlar, ancak asemptomatik

H.pylori taşıyıcıları ile ülserli hastalar arasında fark bulunmamıştır. Çeşitli çalışmalarda H.pylori eradikasyon tedavisinin sonuçlarının ve enfeksiyon durumunun değerlendirilmesinde, ELISA ile saptanan IgG düzeyinin önemli bir kriter olduğu bildirilmiştir. Kesinlik kazanmış epidemiyolojik bilgilere göre de H.pylori enfeksiyonunun erken yaşlarda kazanıldığı ve bu çalışmada incelenen hastaların en az birkaç yıldan beri H.pylori ile infekte oldukları varsayıldığında, serum IgG düzeyleri arasındaki geniş aralık dikkati çekti.[20,21] Buna göre, serum anti H.pylori IgG düzeylerinin daha dar bir aralıkta ve homojen olarak toplanması gerekirdi. Mayo ve ark, kişiler arasında H.pylori 'ye karşı IgG düzeyleri arasındaki numerik analiz ile belirlenen heterojenitenin, birinci derecede immun yanıt gücü ile ilişkili olduğunu, fakat suşlar arasındaki antijenik farklılıkların da göz ardı edilmemesi gerektiğini ileri sürmüştür. Bu çalışmada da heterogenite olduğu görüldü.[22]

H.pylori'nin serolojik teşhisinde kriter alınacak IgG sınıfı üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. H.pylori teşhisinde serum IgG'sinin, serum IgA ve tükrük IgG ve IgA'sına göre daha duyarlı bir kriter olduğunu bildirmişlerdir. Granberg ve ark. gastrik yakınmalı hastalarda IgG pozitif IgA negatif durumun %17.4 oranında, IgG negatif-IgA pozitif durumun sadece %2 oranında görüldüğü belirlenmiştir .[23]

Serum bakterisidal testinde, bakterisidal etkinin gözlenmesi için 15. ve 90. dakikalar seçildi. Çeşitli araştırmacılar, hızlı komplement etkisinin sonuçlarının 15. dakikada görüldüğünü bildirmişlerdir.[24] Ayrıca, 90. dakikadan sonra serumun bakterisidal etkisinde bir farklılık görülmediği açıklanmıştır.[24-25]. Bu çalışmada belirlenen ölüm eğrileri de bu bulguları destekler niteliktedir.

Serum bakterisidal testinde kullanılan bakteri süspansiyonlarının yoğunluğu eşit turbidite standartına göre ayarlanmasına rağmen, pipetaj varyasyonlarına bağlı olarak test başlangıcındaki canlı H.pylori sayıları 6.2-6.8 log10 cfu/ml arasında, 0.6 log10'luk bir aralığa dağıldı. Teste sokulan canlı bakteri sayılarındaki bu farklılıktan dolayı, sonuçlar herbir suşun belli zaman periyodundaki log10 ölümü düzeyinde değerlendirildi.

Literatürde H.pylor senum duyarlılığı ile ilgili sadece üç adet çalışmaya rastlandı. Bir adet referans suş ile yaptıklan çalışmada, immun insan senumunun H.pylori sayısında 90 dakikada 2 log10 azalmaya neden olduğunu belirlemişlerdir. İnsan serumunun 8 H.pylori suşunu hızla ve yüksek düzeyde öldürme kapasitesine sahip olduğunu bildirmişlerdir.[24] Gonzales-Valencia ve ark. inceledikleri 13 H.pylori suşunun tümünün, 60 dakikalık inkubasyonda insan serumuna duyarlı olduğunu bulmuşlardır.[25] Bu çalışmada 20 H pylori suşu ile elde edilen bulgular, literatürdeki çalışmaları destekler niteliktedir Ayrıca, bu çalışmada incelenen suşların ölüm eğrileri

karşılaştırıldığında, küçük farlılıklar olmasına rağmen, tüm suşların benzer ölüm eğrisini izledikleri ve serumun bakterisidal etkisine karşı suşlar arasında önemli bir fark olmadığı kanısına varıldı.

Çalışmanın ikinci aşamasında, serumun bakterisidal aktivitede rol oynayan faktörler araştırıldı. Bu amaçla, serum antikorların rolünü saptamak için H.pylori negatif normal insan serumları, komplementin rolünü saptamak için 56°C'de inaktive edilmiş, H.pylori pozitif homolog serumlar kullanıldı. H.pylori negatif dört normal insan serumu ile yapılan çalışmada, H pylori sayılarında 1.9-2.4 log10/ml düzeyinde azalma belirlendi. Bakterisidal etki eşik düzeyi temel alındığında, bu azalma normal insan serumunun da H.pylori üzerinde bakterisidal etkiye sahip olduğunu gösterdi. Ayrıca normal serum ve immun serum değerleri ile karşılaştınldığında, arada önemli fark olmadığı, hatta normal serumun immun serum düzeyinde bakterisidal etki gösterdiği anlaşıldı. Bu durum, H.pylori spesifik antikorlarin serumun gösterdiği bakterisidal etkide önemli bir role sahip olmadığı şeklinde yorumlandı. Bu konuda H.pylori ile yapılan çalışmalarda Gonzalez-Valencia ve ark. H.pylori 'nin spesifik antikor içermeyen serumun bakterisidal etkisine duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu literatür verisi, bu çalışmada elde edilen bulgular ile paralellik göstermektedir.[25]

Bunlara ek olarak, serumdaki H.pylori spesifik IgG düzeyleri ile ölüm oranlan arasında ilişki olup olmadığını saptamak için regresyon analizi yapıldı. Bu verilere uygulanan gerek logaritmik ve gerekse linear regresyon analizleri sonucunda, spesifik IgG düzeyleri ile ölüm oranlar arasında hiçbir ilişkinin olmadığı ortaya çıktı.

Komplementin rolünü saptamak için, 56 °C'de 30 dakika inaktive edilmiş H.pylori pozitif insan serumları ile yapılan çalışmalarda, inaktif serumların homolog H.pylori suşlarında 0.4-0.6 log10 azalmaya neden olduğu belirlendi. Bu bulgu, komplement aktivitesini kaybeden serumun bakterisidal etkisini de kaybettiğini, dolayısıyla bu etkiden büyük ölçüde komplementin sorumlu olduğunu gösterdi. Gonzalez-Valencia ve ark inaktif insan serumunun H.pylori üzerindeki etkisinin tamamen kaybolduğunu bildirmişlerdir.[25] Bildirilen bulgulara uygun olarak, bu çalışmada da spesifik antikorlar ile ölüm oranı arasında bir ilişkinin saptanmaması ve inaktivasyonun bakterisidal etkiyi ortadan kaldırması, alteratif komplement yolunun H.pylori 'nin öldürülmesinde en etkili mekanizma olduğunu gösterdi. Varılan sonuçlar H.pylori enfeksiyonunun patogenezisi açısından değerlendirildiğinde, incelenen suşların ve serumların gastritli ve ülserli hastalara ait olması, serum duyarlılığının lezyonların gelişimini önleyemediğini gösterdi. H.pylori 'nin sadece mide epiteli yüzeyinde ve çok nadiren mukoza içinde bulunmasının, serum duyarlılığı ile ilişkili olabileceği kanısına varıldı. Bunların dışında, spesifik antikorların klasik komplement yolu ile,

H.pylori enfeksiyonuna karşı savunmada önemli bir rolünün olmadığı kanısına varıldı. Buna karşın, H.pylori 'nin nötrofiller tarafından opsonizasyonunda ve öldürülmesinde spesifik IgG'nin önemli rolü olduğu bildirilmiştir.[27-29]

H.pylori suşlarının konakçı serumu ile ilişkilerinde rol oynaması muhtemel antijenleri belirlemek için SDS/PAGE elektroforez ve immunoblot işlemleri uygulandı. Ancak serum dirençli H.pylori suşu bulunamadığı için elektroforez bulgularının önemli bir değeri kalmadı.

Serum dirençliliği ile ilgili olası antijenleri belirlemek için homolog serumlarının miktarı yeterli olan 7 suşa immunoblot uygulandı. Homolog serumlar ile yapılan immunoblot sonucunda tüm suşlarda, 66 kDa, 47 kDa ve 30 kDa bantlarda pozitif reaksiyon saptandı. Ayrıca bir suş dışındaki tüm suşlarda 38 kDa proteinin antijenik olduğu anlaşıldı. Bunların dışında, bazı suşlarda 57 kDa ve 33 kDa antijenik proteinler bulundu. Serum dirençli H.pylori suşu bulunmadığı için immunoreaktif proteinler ile karşılaştırma yapılamadı. Bu çalışmada tüm suşlarda ortak olarak bulunan immunodominant 30 kDa protein çalışmaların çoğunda hasta serumları ile pozitif reaksiyon vermiştir.[30-33] Karvar ve ark. 30 kDa antijenin üreaz A altünitesi olduğunu belirtmiştir. Aynı şekilde tüm suşlarda ortak reaksiyon veren 66 kDa protein de diğer suşların çoğunda bulunmaktadır. Bu çalışmada bulunan immunoreaktif proteinlerden 47 kDa bulunmuştur.[11,13] Bu dominant antijenler dışındaki immunoreaktif proteinler çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. Bu çalışmada da dominant antijenler dışındaki antijenler bazı suşlarda saptandı.

Çalışmamızda H.pylori suşları serumun bakterisidal etkisine tamamen duyarlı bulunmuş olup serumun H.pylori üzerinde gösterdiği bakterisidal etkide spesifik antikorların rolü bulunmadığı büyük olasılıkla altematif yolla komplement aktivasyonundan veya ek olarak diğer serum faktörlerinden kaynaklandığı bunun yanında belirli immunoreaktif proteinlerinlerle bir ilişkisi olmadığı görüldü.

KAYNAKÇA

1.Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-PadillaFJ. A review of Helicobacter pylori diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. World J Gastroenterol. 2014; 20(6): 1438-1449, ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online).

2.Kalem F. Dispeptik hastalarda farklı yöntemlerle Helicobacter pylori varlığının araştırılması Konya.T.C. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. 2008.

3.Feldman RA, Eccersley AJP, Hardıe JM. Epidemiology of Helicobacter pylori: acquisition, transmission, population prevalence and disease-to-infectionratio. Br. Med.1998; Bull. 54: 39-54.

4.Stone MA. Transmission of Helicobacter pylori. Postgrad. Med. J.1996; 75: 198-200.

5.Prıce AB. The histological recognition of Helicobacter pylori. 1996: In: Helicobacter pylori;Techniques for Clinical Diagnosis& Basic Research, Ed.: A. Lee and F. Megraud, W B. Saunders Co. Ltd., London, p.: 33-49.

6.Glupczynskı Y. Culture of Helicobacter pylori from gastric biopsies and antimicrobial susceptibility testing.1996; In: Helicobacter Pylori: Techniques for Clinical Diagnosis& Basic Research, Ed.: A. Lee and F. Megraud, W B. SaundersCo. Ltd., London, p.: 17-32

7.Glupczynskı Y. Microbiological and serological diagnostic tests for Helicobacter pylori: an overview. Br. Med. Bull. 1998;45: 175-186.

8.Bell GD. Clinicalpractice-breathtests. Br. Med. Bull.1998; 54: 187-194.

9.Monteıro L, Bırac C., Megraud, F. Detection of Helicobacter pylori in gastric biopsy by polymerase chain reaction. 1996; In: Helicobacter pylori: Techniques for Clinical Diagnosis& Basic Research, Ed.: A. Lee and F. Megraud, W. B. SaundersCo. Ltd., London, p.: 112-120.

10.Covaccı A, Telford J.L, Guıdıce G, Parsonnet J, Rappuolı R. 1999. Helicobacter pylori virulence and genetic geography. Science . 1999; 288: 1328-1333.

11.Aucher P, Petıt ML, Mannant PL, Pezennec L, Babın P, Fauchere JL. Use of immunoblot assay to define serum antibody patterns associated with Helicobacter pylori infection and with H.pylori -related ulcers. J. Clin. Microbiol.1998; 36: 931- 936.

12.Zeverıng Y, Jacob L, Meyer TF. Naturally acquired human immuneresponses against Helicobacter pylori and implications for vaccine development. Gut .1999; 45: 465-474.

13.Klaamas K, Held M, Wadstrom T, Lıppıng A, Kurtenkov O. IgG immuneresponse to Helicobacter pylori antigens in patients with gastric cancer as defined by ELISA and immunoblotting. Int. J. Cancer.1996; 67:1-5.

14.Sommer F, Faller G, Konturek P, Kırchner T, Hahn EG, Zeus J, Röllınghoff M, Lohoff M. Antrum- and corpusmucosa-infiltrating CD4+ lymphocytes in Helicobacter pylori gastritis display a Thl phenotype. Infect. Immun. 1998;66: 5543-5546.

15.Stratton CW. Serum bactericidal test. Clin. Microbiol Rev. 1998; 1: 19-26.

16.Sharma SK, Fatma T, Thukral SS. A simple andrapid serum bactericidal assay and its evaluation in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae. J. Microbiol. Meth. 1999;39: 45-48.

17.Fauchere JL. Evaluation of the anti-Helicobacter pylori serum antibody response. 1996; In: Helicobacter pylori: Techniques for Clinical Diagnosis Basic Research, Ed.:A. Lee and F. Megraud, W B. SaundersCo. Ltd., London, p.: 50-73.

18.Laheıj RJF, Straatman H, Jansen JBMJ, Verbeek ALM.: Evaluation of commercially available Helicobacter pylori serology kits: a review. J. Clin. Microbol. 1998; 36: 2803-2809.

19.Mattsson A, Tınnert A, Hamlet A, Longroth H, Bölın I, Svennerholm AM. Specific antibodies in sera and gastric aspirates of symptomatic and asymptomatic Helicobacter pylori infected subjects. Clin. Diag. Lab. Immunol. 1998; 5:288-293.

20.Nıshızono A, Gotoh T, Fujıoka T, Murakamı K, Kubota T, Nasu M, Watanabe M, Mıfune K. Serological assement of the early response to eradication the rapyusing an immunodominant outer membrane protein of Helicobacter pylori. Clin. Diag. Lab. Immunol.1998; 5: 856-861.

21.Laheıj RJF, Wıtteman EM, Bloembergen P, Konıng RW, Jansen JBMJ, Verbeek ALM. Short-termfollow-upbyserology of patients given antibiotic treatment for Helicobacter pylori infection. J. Clin. Microbol.1998; 36: 1193 1196.

22.Mayo K, Pretolanı S, Gasbarrını G, Ghıronzı G, Megraud F. Heterogeneity of immunglobulin G response to Helicobacter pylori measured by the unweighted pair group method with averages. Clin. Diag. Lab. Immunol. 1998;5:70-73.

23.Granberg C, Mansıkka A, Lehtonen O, Kujanı H, Gronfors R, Nurmı H, Raıha I, Stahlberg M, Leıno R. Diagnosis of Helicobacter pylori infection by using Pyloriset EIA-G and EIA-A fordetection of serum immunoglobulin G (IgG) and IgA antibodies. J. Clin. Microbiol. 1993; 31:1450-1453.

24.Reına J, Alomar P. Campylobacter pylori assensitivity to the bactericidal action of human serum. Enferm. Infec. Microbiol. 1989;Clin. 7:8-11.

25.Gonzalez-valencıa G, Perez-perez GI, Washburn RG, Blaser MJ. Susceptibility of Helicobacter pylori to the bactericidal activity of human serum. Helicobacter . 1996;1:28-33.

26.Korhonen H, Syvaoja EL, Ahola-luttıla H, Sıvela S, Kopola S, Husa J, Kosunen TU. Bactericidal effect of bovine normal and immune serum, colostrum and milk against Helicobacter pylori. J. Appl. Bacteriol. 1995;78: 655-662.

27.Jankowskı S. The role of complement and antibodies in the impaired bactericidal activity of neonatal sera against gram negativebacteria. Acta Microbiol.1995;Pol. 44:5-14.

28.Mokracka-latajka G, Jankowskı S, Grzybek-Hryncewıcz K, Krzyanowsk B. The mechanism of bactericidal action of human serum against Salmonella rods. Acta Microbiol. 1996; Pol. 45: 169-180.

29.Tosı MF, Czınn SJ. Opsonicactivity of specific IgG against Helicobacter pylori. J. Infect. Dis. 1990; 162: 156-162.

30.Faulde M, Cremer J, Zoller L. Humoral immune response against Helicobacter pylori as determined by immunoblot. Electrophoresis.1993; 14: 945-951.

31.Karvar S, Karch H, Frosch M, Burghardt W, Gross U. Use of serum specific immunoglobulins A and G for detection of Helicobacter pylori infection in patients with chronic gastritis by immunoblot analysis. J. Clin. Microbiol. 1997; 35: 3058-3061.

32.Nılsson I, Ljungh A, Aleljung P, Wadstrom T. Immunoblot assay for serodiagnosis of Helicobacter pylori infections. J. Clin. Microbiol. 1997; 35: 427-432.

33.Blanchard TG, Nedrud JG, Reardon ES, Czınn SJ. Qualitative and quantitative analysis of the local and systemic antibody response in mice and humans with Helicobacter immunity and infection. J. Infect. Dis. 1999;179: 725-728.

GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRÜ(GİST) TAKLİT EDEN SPLENOZİS OLGUSU

Dr. Mahmut Said DEĞERLİ
SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET:

Giriş: Splenozis, dalak dokusunun travma ya da cerrahi sonrası ektopik bir odakta yerleşimini ifade eder ve GİST gibi malign kitlelerle karışabilir.

Olgu sunumu: 17 yıl önce posttravmatik splenektomi öyküsü olan ve midede dolgunluk hissi nedeniyle tetkik edilen 71 yaşında kadın hastanın gastroskopisinde mide fundusu posterior duvarında submukozal lezyon tespit edildi. BT ve EUS incelemesi neticesinde GİST tanısı konuldu. Operasyonda ise mide duvarına invazyon göstermeyen, kapsüle yapıda kitle tespit edildi ve frozen çalışıldı. Frozenda normal splenik doku görülmesi üzerine mide wedge rezeksiyon yapılmaksızın, kitle total olarak eksize edildi. Nihayi patolojik incelemede kitlenin normal dalak dokusu olduğu görüldü.

Tartışma: Splenozis, girişimsel işlemler yapılmış olsa dahi preop tanısı oldukça güç bir kliniktir ve malignitelerle karışabilir. GİST'i taklit eden splenozis olguları literatürde oldukça nadir bildirilmiştir.

Sonuç: Splenektomi öyküsü olan hastalarda rastlanan kitlelerin ayırıcı tanısında splenozis mutlaka akla getirilmeli, kitleye yönelik yapılacak gereksiz agresif cerrahilerden kaçınılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Splenozis, GİST, Splenektomi

Splenosis Mimicking Gastrointestinal Stromal Tumour (Gıst) in a Patient With Post-Traumatiıc Splenectomy

ABSTRACT:

Introduction: Splenosis is the heterotopic autotransplantation of the splenic tissue in an ectopic location after trauma or surgery and can be confused with malignant masses such as gastrointestinal stromal tumour (GIST).

Presentation of case: A 71-year-old female patient, who had a history of post-traumatic splenectomy 17 years ago. An upper endoscopy carried out for abdominal fullness revealed a submucosal lesion at the posterior wall of the

gastric fundus. A GIST was diagnosed by the computed tomography and endoscopic ultrasound. At operation, a capsular mass that did not invasion to the stomach wall was detected and frozen section was performed. The normal splenic tissue was diagnosed and there was no malignancy in frozen section so the mass was totally excised without gastric wedge resection. In the final pathological examination, the mass was reported as a normal splenic tissue.

Discussion: The diagnosis of splenosis is very difficult in the preoperative examination even if interventional procedures have been performed such as EUS-guided biopsy. It could be confused with malignancy and there are very few cases of splenosis mimicking GIST in literature.

Conclusion: Splenosis should be considered in the differential diagnosis of masses in patients with a history of splenectomy, and unnecessary aggressive surgeries should be avoided.

Key words: Splenosis, GIST, Splenectomy

Giriş

Splenozis, dalak dokusunun heterotopik ototransplantasyonu olup dalağın travmatik ya da iyatrojenik olarak rüptürü neticesinde gelişen bir durumdur (1).

Splenozis insidansı, travmaya bağlı acil splenektomiler sonrasında % 58 – 67'e kadar çıkabilmektedir (2). Bazen hastalar lezyonun boyutlarına ve bulunduğu lokalizasyona göre değişebilen semptomlarla prezente olabilse de sıklıkla her hangi bir şikayet yoktur ve görüntülemelerde insidental olarak fark edilirler. Malign kitlelerden ayrımlarının yapılması gereklidir.

Biz bu yazımızda, preoperatif değerlendirmede mide duvarı yerleşimli, GİST'i taklit eden bir splenozis olgusunu sunmayı hedefledik.

Olgu Sunumu

Midede dolgunluk hissi ve karın ağrısı nedeniyle dış merkezde tetkik edilen, 71 yaşında, kadın hasta, GİST ön tanısı ile tarafımıza yönlendirildi. Hastanın özgeçmişinde 17 yıl önce travmaya sekonder splenektomi öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede göbek üstü ve altı median insizyon skarı dışında özellik yoktu.

Laboratuarda, hct %35, plt 382000/µL, tümör belirteçleri (CA 19.9 ve CEA) normal sınırlarda bulundu. Üst gastrointestinal sistem endoskopik değerlendirmesinde, mide fundusu posterior duvarında 1,5 x 2 cm ebatlarında, üzerindeki mukoza intakt olan subepitelyal lezyon izlendi. Kontrastlı tüm batın bilgisayarlı tomografi-

sinde, mide kardia komşuğunda posteriorda 33x23 mm boyutlarında, periferinde kalsifikasyon içeren nodüler lezyon (GİST?) izlendi. Hastaya endoskopik ultrason(EUS) planlandı. EUS'ta mide fundusta 27 mm boyutunda, GİST ile uyumlu, subepitelyal lezyon izlendi ve biyopsi yapıldı. EUS eşliğinde alınan ince iğne aspirasyon biyopsisinde, histiositik hücreler, lenfositler, seyrek iğsi hücreler, kan elemanları ve damarsal yapılar izlendi.

GİST ön tanısı ile hasta operasyona alındı. Göbek üstü median insizyon ile laparatomi yapıldı ve eksplorasyonda mide fundus posteriorunda 5 x 3 x 2 cm boyutlarında, kapsüle yapıda, mide duvarına yapışık ancak mide ile iştirakı olmayan kitle izlendi. Geçirilmiş, travma sonrası splenektomi öyküsü olan olguda lezyon makroskopik olarak splenozisi düşündürdü ve insizyonel biyopsi yapılarak frozen çalışıldı. Frozen değerlendirmesinin splenik doku ile uyumlu bulunması üzerine kitle kapsülü ile birlikte, mide bütünlüğüne dokunulmaksızın, total olarak eksize edildi. Ameliyat 70 dk sürdü. Hasta postoperatif aynı günde oral alıma başladı. Postoperatif 3.günde komplikasyonsuz olarak taburcu edildi.

Nihai patoloji değerlendirmesinde lezyonun ektopik yerleşimli dalak dokusu olduğu belirlendi.

Tartışma ve Sonuç ;

Splenozis ilk olarak 1939 yılında Buchbinder ve Lipkopf tarafından kullanılmış bir kavram olup dalak kapsülünün travma yada cerrahiye bağlı olarak açılması ve neticesinde dalak dokusunun heterotopik implantasyonunu ifade eder. Heterotopik dalak dokusunun, peritoneal kavite içerisinde visseral organların serozası, mesenter doku, diyafram gibi çok çeşitli lokalizasyonlarda bulunduğu olgular bildirilmiştir. Nadir de olsa toraks yerleşimli, cerrahi yara skarında yerleşimli ekstraperitoneal heterotopik odaklar da bildirilmiştir (3). Dalak kapsül bütünlüğünün bozulması splenik dokunun ekimi için zemin hazırlayıcı bir faktördür. Nitekim deneysel çalışmalarla dalak dokusunun ototransplante olabildiği gösterilmiştir. İmplante olan bu dalak dokusunun immünolojik olarak aktif olduğu ve hematolojik hastalıklar nedeniyle yapılan splenektomiler sonrasında hastalık semptomplarının yeniden geliştiği görülmüştür. Ayrıca splenozis posttravmatik splenektomiler sonrasında elektif splenektomilere göre daha sık karşılaşılan bir durumdur (4). Bu da implantasyon hipotezini destekler niteliktedir.

Splenozisli olgularda, batın içerisinde multiple, küçük, kırmızı-kahverengi, nodüler görünüm karakteristiktir. Bu tipik görüntü de implantasyon hipoteziyle

uyumludur. Gözlenen nodüllerin sayısının dalak travmasının şiddetiyle orantılı olduğu düşünülmektedir. İntratorasik ya da retroperitoneal yerleşimli splenozis vakaları da travma etkisiyle gelişen diyafragmatik ya da peritoneal rüptürlere bağlı olabilir. Öte yandan, karaciğer parankimi ya da beyin gibi lokalizasyonlarda da splenozis vakaları bildirilmiştir ve bu direk implantasyon hipotezine uymamaktadır. Bu vakalarda dalak pulpasının hematojen yolla yayılımı altta yatan mekanizma olarak düşünülmektedir (5,6). Bir diğer teori ise dalak eritrosit progenitör hücrelerinin, portal ven yoluyla karaciğere girdiği ve burada büyüdüğü şeklindedir (7).

Splenozis yavaş gelişen bir süreçtir. Bu yüzden dalak rüptürü ile splenozisin tespiti arasında uzun yıllar olabilir (8). Nitekim bizim hastamızda da 17 yıl önce geçirilmiş acil splenektomi öyküsü vardır. Vakamızda splenozisin, splenektomi esnasındaki manevralara sekonder ekim olduğunu düşünmekteyiz. Sunduğumuz splenozisin, beklenenin aksine tek bir tane ve büyük boyutlu olması ilgi çekicidir. Literatürde mide duvarı yerleşimli splenozis olguları az sayıda da olsa bildirilmiştir.

Splenozis benign bir hastalıktır ve ameliyat endikasyonları oldukça sınırlıdır. Çoğu zaman başka bir problem nedeniyle yapılan inceleme sırasında veya ameliyat esnasında tesadüfen tespit edilir. Splenik nodüllerin yerleşim yerine göre hastaların şikayetleri değişebilir. Mide duvarında yerleşenler mide karsinomu ve GİST'i, karaciğer üzerindekiler karaciğer karsinomunu taklit edebilir (9,10). Gastrointestinal sistemde yerleşenler kanamaya sebep olabilir (11). Splenik nodüller bazen bağırsaklarda yapışıklıkların oluşmasına ve böylece intestinal obstrüksiyona neden olabilir. Semptomatik olan vakamızda midede dolgunluk hissi ana şikayettir.

Splenozis odaklarının preoperatif değerlendirmede maligniteden ayrımı oldukça güçtür. Bu amaçla görüntülemede USG, BT ve MR' dan faydalanılabilir. Teknesyum-99 m sülfür kolloid (Tc-99m SC) sintigrafisi splenozis teşhisi için altın standarttır (8). Ancak bizim vakamızda olduğu gibi EUS eşliğinde biyopsi yapılmış olsa dahi malign kitlelerden ayrımı yapmak mümkün olmayabilir. Genellikle ameliyatta alınan materyalin patolojik incelemesi ile tanı kesinleşir. Vakamızda preoperatif değerlendirmede tüm tetkikler GİST lehine yorumlanmıştır.

Preoperatif değerlendirme neticesinde GİST düşünülen ve mide wedge rezeksiyon (kısmi kama şeklinde) planlanan hastamızda perioperatif bulgunun mide duvarına invazyon göstermeyen, kapsüle bir lezyon olması bizi wedge rezeksiyon yapmaktan uzaklaştırmıştır. Hastanın travma sonrası splenektomi öyküsünün varlığı ve çalışılan frozenda splenik dokunun görülmesi neticesinde lezyon kapsülü ile birlikte

mide duvarından ayrıştırılarak eksize edilmiştir. Böylelikle mide wedge rezeksiyonunun getireceği komplikasyonlardan kaçınılmış, postoperatif erken dönemde oral gıda başlanmış ve erken taburculuk sağlanmıştır.

Literatürden farklı olarak yaklaşımımızdaki frozen incelemenin faydası, hastayı overtreatment durumundan koruması ve zaten nadir olan splenektomi sonrası splenozis olgusunun sunulmasına da katkıda bulunmasıdır.

Sonuç olarak batın içerisinde, pelviste ya da toraksta yerleşim gösteren açıklanamayan kitlelerde splenozis mutlaka akla gelmeli ve hastanın anamnezi dikkatle sorgulanmalıdır. Mümkün olduğunca girişimsel işlemlerden ve gereksiz cerrahilerden kaçınılmalıdır.

Kaynaklar

1) Sato, M., Motohiro, T., Seto, S., Kogire, M., Takada, K., & Hamada, Y. (2007). A case of splenosis after laparoscopic splenectomy. *Pediatric Surgery International, 23*, 1019-1021.

2) Livingston, C.D., Levine, B., Lecklitner, M.L., & Sirinek, K. (1983). Incidence and function of residual splenic tissue following splenectomy for trauma in adults. *Archives of surgery, 118 5*, 617-20 .

3) Yeh, M., Wang, L., Huang, C., Hsieh, M., Lin, Z., Chuang, W., Chang, W., Wu, C., & Chen, C. (2008). Abdominal Splenosis Mimicking Hepatic Tumor: A Case Report. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 24*.

4) Giblin, V., & Williams, S. (2005). Post Traumatic Splenosis: A Neoplastic Mimic. *The Internet Journal of Surgery, 8*.

5) Al-Ahmadi, M., Brundage, S., Brody, F., Jacobs, L., & Sackier, J. (1998). Splenosis of the mesoappendix: case report and review of the literature. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh, 43 3*, 200-2 .

6) Rickert, C., Maasjosthusmann, U., Probst-Cousin, S., August, C., & Gullotta, F. (1998). A unique case of cerebral spleen. *The American journal of surgical pathology, 22 7*, 894-6 .

7) Kwok, C., Chen, Y., Lin, H., Su, C., Liu, Y., & Chiu, Y. (2006). Portal vein entrance of splenic erythrocytic progenitor cells and local hypoxia of liver, two events cause intrahepatic splenosis. *Medical hypotheses, 67 6*, 1330-2 .

8) Papakonstantinou, E., Kalles, V., Papapanagiotou, I., Piperos, T., Karakaxas, D., Bonatsos, V., Tsoumakas, K., Orfanos, F., & Mariolis–Sapsakos, T. (2013). Subcutaneous Splenosis of the Abdominal Wall: Report of a Case and Review of the Literature. *Case Reports in Surgery, 2013*.

9) Li, B., Huang, Y., Chao, B., Zhao, Q., Hao, J., Qin, C., & Xu, H. (2015). Splenosis in gastric fundus mimicking gastrointestinal stromal tumor: a report of two cases and review of the literature. *International journal of clinical and experimental pathology, 8 6*, 6566-70 .

10) Kang, K.C., Cho, G.S., Chung, G.A., Kang, G.H., Kim, Y., Lee, M.S., Kim, H., & Park, S.J. (2011). Intrahepatic Splenosis Mimicking Liver Metastasis in a Patient with Gastric Cancer. *Journal of Gastric Cancer, 11*, 64 - 68.

11) Arroja, B., Almeida, N., Macedo, C.R., Moreira, A., Oliveira, P., Tomé, L., Gouveia, H., & Sofia, C. (2011). Gastric splenosis: a rare cause of digestive bleeding. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva, 103 7*, 377-8 .

MEFV GENİ PATOJENİK VARYANTLARI: TÜRK POPÜLASYONUNDA DİSMENORE İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜ

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Can NACAR
Adıyaman Üniversitesi

Doç. Dr. Asker Zeki ÖZSOY
Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Prof. Dr. Fazlı DEMİRTÜRK
Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Doç. Dr. Ayse Feyda NURSAL
Hitit Üniversitesi

Doç. Dr. Nevin KARAKUS
Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Doç. Dr. Serbulent YİGİT
19 Mayıs Üniversitesi

ÖZET:

Amaç: Akdeniz ateşi (MEFV) geni, bağışıklık hücrelerinde inflamatuar aktivitenin modülatörlerinden biri olan pirin proteinini kodlar. MEFV gen varyasyonları ile inflamatuar hastalıklar arasında bir ilişki olduğu öne sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı primer dismenoreli hastalarda mefv gen varyasyonlarını araştırmaktır.

Yöntemler: Yaygın MEFV gen varyasyonlarının (M694V, M680I, V726A, E148Q ve R202Q) prevalansı, 145 primer dismenoreli genç kadın ve 135 sağlıklı kontrolde araştırıldı. MEFV gen varyasyonları, PCR tabanlı RFLP testi kullanılarak genotiplendi.

Bulgular: Çalışma grubunda doğum sayısı ve evlilik durumu kontrollere göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,001$). Hasta grubunda aile öyküsü istatistiksel olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Toplamda MEFV genotipi ve allel frekansları hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p = 0,008$ ve $p = 0,005$). Hasta grubunda MEFV gen E148Q allelinin daha yaygın olduğu bulundu ($p = 0,039$). MEFV R202Q A alleli hastalarda kontrollere göre daha yüksekti ($p = 0.045$). R202Q varyant

AA'ya karşı GG + GA genotipleri, kontrollerle karşılaştırıldığında hastalarda daha anlamlı bir ilişki gözlendi (p = 0.020).

Sonuç: Bulgularımız, bir Türk kohortunda MEFV varyasyonlarının dismenoreli hastalar için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Dismenore, akdeniz ateşi geni, gen varyantı.

MEFV Gene Pathogenic Variants: A Risk Factor for Dysmenorrhea in the Turkish Population

ABSTRACT:

Background/aim: The Mediterranean fever (*MEFV*) gene codes for protein pyrin, which is among the modulators of inflammatory activity in innate immune cells. It was suggested that there is a relation between MEFV gene variations and inflammatory diseases. The aim of this study was to investigate MEFV gene variations in the patients with primary dysmenorrhea.

Methods: The prevalence of common *MEFV* gene variations (M694V, M680I, V726A, E148Q and R202Q) was investigated in 145 young women with primary dysmenorrhea and 135 unrelated healthy controls. MEFV gene variations were genotyped using PCR-based RFLP assay.

Results: Number of childbirth and marriage status were significantly lower in the study group than the controls, respectvely (*p<0.001*, *p=0.001*). Family history was statistically higher in the patient group (*p<0.001*). In total, *MEFV* genotype and allele frequencies were significantly higher in patients than controls, respectively (*p=0.008* and *p=0.005*, respectively). It was found that *MEFV* gene E148Q allele was more common in patient group (*p=0.039*). *MEFV* R202Q A allele was higher in the patients than the controls (*p=0.045*). A significant association was observed when the patients were compared with the controls according to R202Q variant AA versus GG+GA genotypes (*p=0.020*).

Conclusion: Our findings suggest that *MEFV* variations may be a risk factor for patients with dysmenorrhea in a Turkish cohort.

Key words: Dysmenorrhea, mediterranean fever gene, gene variant.

1. INTRODUCTION

Dysmenorrhea is the most common gynecologic complaint in adolescent females and affects about half of the women at some point during their reproductive life causing important socio-economic consequences.[1] It is manifested by several symptoms ranging from lower abdominal cramping and low back pain to nausea,

vomiting, and diarrhea.[2] Primary dysmenorrhea may be related to dysregulation of normal menstruation. Uterine contractions are accompanied by decreased uterine blood flow, resulting in relative tissue ischemia and pain. Several immune factors in the endometrium play a role in decidualization, menstruation and subsequent repair. It is well established that prostoglandins (PGs) play crucial role as pro-inflammatory regulators because of their high expression in inflamed tissues and capability to generate inflammatory symptoms.[3] The plasma oxytocin and interleukin 6 (IL-6) levels are also significantly elevated in patients with dysmenorrheal compared to healthy volunteers during menstruation.[4] These regulators could enhance uterine contractility and have crucial roles in the pathophysiology of primary dysmenorrhea.[3]

The Mediterranean fever (*MEFV*) gene is located on chromosome 16 and consists of 10 exons.[5] It encodes a 781 amino acids protein named pyrin (or mareostrin) which is expressed in the cells of the innate immune system, especially granulocytes, monocytes, synovial fibroblasts and dendritic cells. Despite its precise role has not yet been clearly established, pyrin is one of the specific regulators of inflammasome, caspase-1 activation with interleukin-1β (IL-1β) synthesis, activation of nuclear factor-kB and leukocyte apoptosis.[6] The *MEFV* gene variations are believed to be the fundamental cause of familial Mediterranean fever (FMF), the most common periodic fever syndrome and the prototype of monogenic autoinflammatory disease. FMF is an autosomal recessive disorder and it is most common among the Eastern Mediterranean populations, especially Turks, Armenians, non-Ashkenazi Jews, and Arabs.[7] The INFEVERS database suggests that hitherto more than 300 sequence variants of *MEFV* have been described, and most of them are very rare mutations.[8] The FMF-associated *MEFV* variations are predominantly located within exon 10 of the gene, and they mainly lead to amino acid substitutions. The most common variations resulting in FMF are the five missense mutations: in exon 10 these are M694V, M694I, V726A, and M680I and in exon 2 – E148Q.[7] M694V homozygotes have a severe form of the disease, while mutations, such as E148Q and V726A, manifest a decreased penetrance and hardly lead to any symptoms.[9] The exact impact of R202Q change, in exon 2 of the *MEFV* gene, on inflammasome activity has been also investigated. It was shown that R202Q (c.605G>A) variant could be a disease-causing mutation at least in some FMF patients [10]. MEFV gene variations are also commonly seen in other autoinflammatory disorders.[9] Based on this background, in this study, we aimed to evaluate whether *MEFV* gene mutations/variants are a risk factor for primary dysmenorrhea patients.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1. Subjects and study design

One hundred and forty-five unrelated young women who had not responded well to non-steroidal anti-inflammatory drugs during the menstrual period, and who had admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology, Gaziosmanpasa University, Tokat, Turkey. with the complaint of recurrent pain episodes related to menstruation were enrolled in the study as primary dysmenorrhea cases. A complete gynecological evaluation was performed in all patients. Patients were included if their menstrual cycles lasted 21 to 35 days, with menstruation lasting between 3 and 7 days, and they suffered painful menses in the past 5 years with the pain starting one day before or on the day of onset of menstruation. They had no gastrointestinal, gynecologic, or autoimmune disorders, and previous pelvic surgery. Women with secondary dysmenorrhea and polycystic ovary syndrome (PCO) were excluded from the study. The patient group did not use any medications including regular nonsteroidal, anti-inflammatory drugs, and oral contraceptives. A total of 135 unrelated healthy age-matched controls were included in the study. These control cases had no previous history of dysmenorrhea, no identifiable gynecological pathology after annual gynecologic check-up examination and they received no medications including regular non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and oral contraceptives All participants-patients and healthy controls-were of Turkish origin, from the inner Central Black Sea region of Turkey. After the approval of Human Research Ethics Committee of University (IRB No: 11-BADK-094), informed consent was obtained from the participants. The experimental procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and relevant institutional regulations.

2.2. Confounders

A clinical data collection form were designed, and age, age at menarche, parity, quality of life score, and family history of dysmenorrhea, marital status, medication usage as oral and intramuscular for relief of pain, and smoking were recorded. The visual analog rating scale of health-related quality of life was used. The participants were asked to place a line perpendicular to the visual analog scale line at the point that represented their health quality and with a ruler, the score was recorded by measuring the distance on the 10-cm line from the “0 as none” anchor to the mark of patient, obtaining a range of scores from 0 to 10 cm. Arthralgia is identified by one or more types of joint pains. Backache was defined as the pain localized below the scapulae and above the buttocks; no specific cause was found.

2.3. Genotype determination

Genomic DNA was isolated from peripheral leukocytes by standard procedures. The most frequently observed mutations/variations (M694V, M680I, V726A, E148Q, and R202Q) in the *MEFV* gene were screened in this study. These *MEFV* mutations/variations were studied with the methods of polymerase chain reaction (PCR)- restriction fragment length polymorphism (RFLP). The amplified products were digested with restriction endonuclease enzymes to detect M694V, M680I, V726A, E148Q and R202Q (HphI, HinfI, AluI, BstNI and PvuII, respectively). Variations presented in exon 10 between codons 663 and 771 including M680I, M694V, V726A and the variations E148Q and R202Q in exon 2 were sought for using the procedure previously described.[5,10]

2.4. Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using computer SPSS Statistical Program Version 13.0 and OpenEpi info 2.2 software package program. Continuous data were given as mean±SD (standard deviation) and (min-max). Chi-square test was used to significance of differences in the allele frequency and genotype distribution between the two study groups. Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) test was performed for both study groups. Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated. p value $p<0,05$ was considered statistically significant.

3. RESULTS

The study was completed with 145 women with dysmenorrhea and 135 healthy controls. Table 1 presents the baseline clinical and demographical features of patients and controls. The mean age was 25.61±4.009 in the study group and 25.75±4.251 years in the control group. Age, age at menarche, history of arthralgia, history of backache and smoking were similar between the groups. Number of children and marriage were significantly lower in the patients than the controls ($p<0.001$ and $p=0.00,1$, respectively). Family history of dysmenorrhea was statistically higher in the patient group ($p<0.001$).

The analysis clinical features of dysmenorrhea patients according to the *MEFV* gene carrier status are presented in Table 2. In total, *MEFV* gene variations were found 52 (35.9%) in patients and 29 (21.5%2) in controls. Clinical features of dysmenorrhea patients including age, age at menarche, children number, life score, dysmenorrhea history, marriage, history of arthralgia, history of backache, drug use and

smoking were evaluated according to carrier status of *MEFV* gene variations. Life score was evaluated as 1: affecting daily activities minimally; 10: severe enough to interfere with daily activities. No significant results were observed between the carrier and non-carrier groups in terms of clinical features including age, age at menarche, number of children, life score, family history, marriage, history of arthralgia, history of backache, drug use and smoking.

Genotype distribution and allele frequency of *MEFV* gene variations in dysmenorrhea and control groups are presented in Table 3. In total, genotype distribution was statistically different between patients and controls (*p=0.008*, OR=2.04, 95%Cl:1.19-3.50). The frequencies of heterozygote genotype carriers (E148Q/WT, M694V/WT, M680I/WT and V726A/WT) showed no significant difference between groups. Compound heterozygote genotypes (E148Q/M694V, E148Q/M680I, E148Q/V726A) weren't seen in control group.

In total, *MEFV* gene allele frequency was significantly higher in patient group than control (*p=0.005,* OR=1.99, 95%Cl:1.23-3.25). When alleles were evaluated separately among the patient and control groups, only E148Q allele was significantly higher in the patients than in the controls (*p= 0.039,* OR=2.03, 95% Cl:1.03-4.13).

The genotype and allele distribution of *MEFV* R202Q variant are shown in Table 4. No statistically significant difference was found between patients and controls regarding R202Q genotype distribution (*p>0.005*). A significant association was observed when the patients were compared with the controls according to R202Q variant AA versus GG+GA genotypes (*p = 0.020,* OR=3.21, 95% CI: 1.18–10.06). It was found that *MEFV* R202Q allele frequency was significantly different between study group and controls. *MEFV* R202Q A allele was more common in patients compared to controls (*p=0.045*, OR=1.47, 95%Cl: 1.01-2.17).

STRING database annotates the functional interactions among the proteins in a cell. Analyzing the Pyrin protein with STRING database, predicted the functional partners of the protein with high confidence (score: 0.7) was found as follows: PYCARD, CASP1, IL18, NLRP7, NLRP1, NLRP2, NLRC4, AIM2, RHOA, PSTPIP1. The interaction network of these proteins is shown in Figure 1.

4. DISCUSSION

In present study, we aimed to investigate whether there is an association between the primary dysmenorrhea and *MEFV* gene mutations/variants. In addition, the association between *MEFV* gene variants and clinical findings are evaluated in

dysmenorrhea patients. Our findings indicate that the *MEFV* gene mutations/variantsare associated with the primary dysmenorrhea in a Turkish cohort.

Primary dysmenorrhea, identified as painful menstruation without a pelvic pathology, is a common, and often debilitating gynecological problem. Although menstrual pain is apparently linked to the menstruation phase in women with primary dysmenorrhea, there is some evidence of physiological differences between women with and without dysmenorrhea during pain-free phases of the menstrual cycle.

Chemokines have been suggested as significant regulators of uterine function. Genes encoding the pro-inflammatory cytokines IL-1β, IL-6 and TNF were up-regulated during the menstrual and secretory phases of the cycle in women with dysmenorrhea whereas members of the transforming growth factor-beta (TGF-β) superfamily were down-regulated in these women compared to women without dysmenorrhea.[3] A recent study on cytokine gene expression profiles demonstrated that, throughout the menstrual cycle, women with primary dysmenorrhea, compared with controls, showed a shift in the balance between expression patterns of pro-inflammatory cytokines and TGF-β family member genes associated with anti-inflammatory responses, with up-regulation of genes coding for pro-inflammatory cytokines and down-regulation of genes related to anti-inflammatory responses.[3] This study indicates that underlying inflammatory responses differ in dysmenorrheic women even in the absence of pain, which may play an etiological role in dysmenorrhea. In other study, Dogru et al. reported that the genotype and allele frequencies of TNF -308G A variant showed statistically significant differences between dysmenorrhea patients and controls ($p=0.023$ and $p=0.009$, respectively).[11] In addition to, they found that Macrophage Migration Inhibitory factor (MIF) -173GC variant was associated with age at menarche and history of backache ($p=0.003$ and $p=0.042$, respectively).

FMF is a frequently seen auto-inflammatory disease in Turkey. The prevalence of heterozygous carrier state for *MEFV* gene variations is also high in Turkey, Israel, Armenia, and other Eastern Mediterranean countries. Repeated abdominal attacks are the main manifestation of the disease, occurring in approximately 93.7% of the Turkish FMF patients.[12] Several predisposing factors including emotional or physical stress, cold exposure, or menstruation may trigger the abdominal attacks.[13] Up to 15% of female patients with FMF have been reported to encounter attacks during perimenstrual period.[13] Majority of the patients reported typical peritonitis of FMF that may start anywhere in the abdomen and then become generalized during their menstruations.[13] There are two more points that should be stressed about the relationship between menstruation and FMF. It is suggested that hormonal alterations

may result in the FMF attacks during menstruation. This hypothesis is supported by two clinical observations: First, hormone replacement therapy (HRT) significantly decreases the expression of intercellular adhesion molecules,[14] and secondly, estrogen can hinder tubulin formation using a binding region similar to colchicine sites.[15]

The *MEFV* gene mutations induce apoptosis and facilitate apoptosis proteins including caspase 1.[7] Activated caspase 1, in turn, induces IL-1β which is a crucial inflammatory cytokine. Hence, it has been suggested that heterozygous carriers of *MEFV* gene variations have higher acute phase responses and a different course of other inflammatory diseases.[16] In many inflammatory and autoimmune disorders, role of *MEFV* gene was reported. Experimental and clinical studies suggested that there is an increased carrier rate of *MEFV* gene mutations in the pathogenesis and prognosis of certain diseases such as rheumatoid arthritis,[17] ankylosing spondylitis,[18] Behçets disease,[19] and systemic- onset juvenile idiopatic arthritis.[20]

Taking the high frequency of FMF in Turkey into account, investigating *MEFV* mutations/variations and the effects of these variations on dysmenorrhea is crucial. Thus, we investigated whether the hot-spot mutations/variations (M694V, M694I, M680I, V726A, E148Q and R202Q) in the *MEFV* gene could be related to dysmenorrhea pathogenesis in a Turkish population. Studies conducted on the healthy population in Turkey reported that *MEFV* variation prevalence ranged between 9% and 27%.[19,21,22] This percentage in patients was quite higher than that of the general Turkish population. In total, genotype distribution and allele frequency were statistically different between the patients and the controls, respectively (*p=0.008* and *p=0.005*). Also, we found that E148Q allele frequency was significantly higher in the patients than the controls (*p=0.039*). Erten et al. and Ocak et al. previously also demonstrated that *MEFV* variants were significantly higher in patients with dysmenorrhea compared to controls.[23,24]

In present study, there was no difference in clinical and demographical characteristics between the group carrying the *MEFV* gene mutations/variants and the control group. Furthermore, association of *MEFV* gene mutations with clinical findings were evaluated in dysmenorrhoea patients. However number of children and marriage were significantly lower in the study group than the controls (*p<0.001* and *p=0.001*, respectively). Also, Ozsoy et al. found that number of children and marriage were less common in dysmenorrhae group than the controls.[1] It is well known that dysmenorrhea has negative impacts on the quality of life.We believe that these variants affect the severity of the disease and therefore influence the choice of marriage and child bearing. Family history was statistically higher in the patient group

(*p<0.001*). The relationship between dysmenorrhea and family history was previously reported by Ozsoy et al. and Dogru et al.[1,11] Presence of arthralgia, smoking, drug use and backache were assessed due to their association with *MEFV* variants. However, no significant association was found.

A high frequency of R202Q heterozygosity is found in several populations and does not appear to result in any autoinflammatory impact on its carriers. Since this high carrier rate could not be explained by inbreeding or genetic drift, it was suggested to represent a selective advantage, a type of balancing selection, perhaps toward enhanced innate immune response to a yet unidentified pathogen.[9] However, the frequency of R202Q homozygosity is very low and has been found to be related to autoinflammatory manifestations in FMF patients without any MEFV mutation or when R202Q is in compound heterozygous state with a mutation. This demonstrates that although it has a low frequency, the R202Q homozygosity bears a high penetrance rate and proposes a strong dosage-dependent pro-inflammatory effect.[25] Balkarli et al. found that MEFV R202Q variant was more frequent in the patients with metabolic syndrome.[16] Milenković et al. reported that R202Q homozygous and heterozygous genotype changes had an impaired innate immunity response.[9] In present study, we found that MEFV R202Q A allele was significantly common in the patients compared to the controls (*p=0.045*). In addition, a significant association was observed when the patients were compared with the controls according to R202Q variant AA versus GG+GA genotypes (*p=0.020*).

In present study, it is important that the common *MEFV* mutations/variants in Turkish population were evaluated in primary dysmenorrhea patients. Since some clinical characteristics and positive familial history of FMF and dysmenorrhea appear to be similar. In addition, the entire study group lives in the inner Central Black Sea region where the FMF is rather common.

There are some limitations in our study. One of them is that it only reflects the Turkish population and the results may not be generalized to the global population. Therefore, more data on the relationship between *MEFV* gene mutations/variants and primary dysmenorrhae among non-Asian populations are needed to make more reliable conclusions. Another limitation is that the relationship between *MEFV* variants and the difference of dysmenorrhea degree has not been assessed.

As a result, in present study, it was hypothesized that *MEFV* variations could predispose to dysmenorrhea and we showed that the *MEFV* gene variations may be a useful tool to predict the susceptibility of dysmenorrhea. Despite the lack of

knowledge about dysmenorrhea genetic basis, this work may provide data for further research on other markers in dysmenorrhea.

Conflict of interest: The authors declare that there was no conflict interests.

Acknowledgements: This study was supported financially by the University College of Scientific Research Committee, Tokat, Turkey (2012/30).

REFERENCES

1. Ozsoy AZ, Karakus N, Yigit S, Cakmak B, Nacar MC, Yılmaz Dogru H. The evaluation of IL6 and ESR1 gene polymorphisms in primary dysmenorrhea. Immunological investigations. 2016;45(1):75-86.
2. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents. Ann N Y Acad Sci. 2008;1135:185-95.
3. Ma H, Hong M, Duan J, Liu P, Fan X, Shang E, et al. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. PloS one. 2013;8(2):e55200.
4. Yeh M-L, Chen H-H, So EC, Liu C-F. A study of serum malondialdehyde and interleukin-6 levels in young women with dysmenorrhea in Taiwan. Life Sciences. 2004;75(6):669-73.
5. Yigit S, Inanir A, Karakus N, Kesici E, Bozkurt N. Common Mediterranean fever (MEFV) gene mutations associated with ankylosing spondylitis in Turkish population. Disease markers. 2012;33(3):113-8.
6. Chae JJ, Cho Y-H, Lee G-S, Cheng J, Liu PP, Feigenbaum L, et al. Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1β activation and severe autoinflammation in mice. Immunity. 2011;34(5):755-68.
7. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. European Journal of Human Genetics. 2001;9(7):473.
8. Touitou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, et al. Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. Human mutation. 2004;24(3):194-8.
9. Milenković J, Vojinović J, Debeljak M, Toplak N, Lazarević D, Avčin T, et al. Distribution of MEFV gene mutations and R202Q polymorphism in the Serbian

population and their influence on oxidative stress and clinical manifestations of inflammation. Pediatric Rheumatology. 2016;14(1):39.

10. Yigit S, Karakus N, Tasliyurt T, Kaya SU, Bozkurt N, Kisacik B. Significance of MEFV gene R202Q polymorphism in Turkish familial Mediterranean fever patients. Gene. 2012;506(1):43-5.
11. Dogru HY, Ozsoy AZ, Karakus N, Delibas IB, Isguder CK, Yigit S. Association of genetic polymorphisms in tnf and mif gene with the risk of primary dysmenorrhea. Biochemical genetics. 2016;54(4):457-66.
12. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. Medicine. 2005;84(1):1-11.
13. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. Annals of the rheumatic diseases. 2003;62(10):916-9.
14. Koh KK, Bui MN, Mincemoyer R, Cannon RO. Effects of hormone therapy on inflammatory cell adhesion molecules in postmenopausal healthy women. American Journal of Cardiology. 1997;80(11):1505-7.
15. Chaudoreille M, Peyrot V, Braquer D, Codaccioni F, Crevat A. Qualitative study of the interaction mechanism of estrogenic drugs with tubulin. Biochemical pharmacology. 1991;41(5):685-93.
16. Balkarli A, Akyol M, Tepeli E, Elmas L, Cobankara V. MEFV gene variation R202Q is associated with metabolic syndrome. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(15):3255-61.
17. Koca SS, Etem EO, Isik B, Yuce H, Ozgen M, Dag MS, et al. Prevalence and significance of MEFV gene mutations in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2010;77(1):32-5.
18. Cosan F, Üstek D, Oku B, Duymaz-Tozkir J, Cakiris A, Abaci N, et al. Association of familial Mediterranean fever–related MEFV variations with ankylosing spondylitis. Arthritis & Rheumatism. 2010;62(11):3232-6.
19. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. Clinical and experimental rheumatology. 2003;21(4; SUPP/30):S35-S7.
20. Lotfy HM, Kandil ME, Issac MSM, Salah S, Ismail NA, Mawla MAA. MEFV mutations in Egyptian children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Molecular diagnosis & therapy. 2014;18(5):549-57.

21. Yilmaz E, Ozen S, Balcı B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. European journal of human genetics. 2001;9(7):553.

22. Soylemezoglu O, Kandur Y, Gonen S, Düzova A, Özçakar Z, Fidan K, et al. Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies in a sample Turkish population. Clinical and experimental rheumatology. 2016;34(6 Suppl 102):97-100.

23. Erten S, Altunoglu A, Keskin H, Ceylan G, Dalgaci A, Uyanık G, et al. Increased frequency of MEFV gene mutations in patients with primary dysmenorrhea. Modern rheumatology. 2013;23(5):959-62.

24. Ocak Z, Ocak T, Duran A, Ozlü T, Kocaman EM. Frequency of MEFV mutation and genotype–phenotype correlation in cases with dysmenorrhea. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2013;39(8):1314-8.

25. Öztürk A, Özçakar B, Ekim M, Akar N. Is MEFVGene Arg202Gln (605 G> A) A Disease-Causing Mutation? Turkish Journal of Medical Sciences. 2008;38(3):205-8.

Table 1. Baseline clinical and demographical features of patients and controls

Charesteristics	**Patients n=145**	**Controls n=135**	**p**
Age (years),mean (SD)	25.61±4.009	25.75±4.251	0.786
Age at menarche (years), mean (SD)	12.27±0.615	12.26±0.585	0.893
Children number, (SD)	0.52±0.898	1.06±1.077	**<0.001**
Family history, n(%)	62 (42.8)	24 (17.8)	**<0.001**
Marriage , n(%)	61 (42.1)	84 (62.2)	**0.001**
History of arthralgia, n(%)	2 (1.4)	2 (1.5)	1.000
History of backache, n(%)	9 (6.2)	6 (4.4)	0.601
Smoking, n(%)	13 (9.0)	5 (3.7)	0.089

SD: Standard deviation. Data were analyzed by analysis of variance and $\chi 2$ test. The results that are statistically significant are shown in boldface.

Table 2**.** Clinical and demographical characteristics of primary dysmenorrhea patients according to *MEFV* gene variations..

Characteristics	**Total n=145 n (%)**	**Carrying n=52 n (%)**	**Non-carrying n=93 n (%)**	**p**
Age (years),mean (SD)	25.61±4.009	25.56±3.785	25.65±4.148	0.900
Age at menarche (years), mean (SD)	12.27±0.615	12.23±0.581	12.29±0.636	0.578
Children number	0.52±0.898	0.46±0.959	0.56±0.866	0.532
Life score (1-10)	6.93±0.925	6.90±1.015	6.95±0.877	0.792
Dysmenorhea history				
Yes	62 (42.8)	22 (42.3)	40 (43.0)	1.000
No	83 (57.2)	30 (57.7)	53 (57.0)	
Marriage				
Yes	61 (42.1)	1 7 (32.7)	44 (47.3)	0.114
No	84 (57.9)	35 (67.3)	49 (52.7)	
History of arthralgia				
Yes	2 (1.4)	2 (3.8)	0	0.127
No	143 (98.6)	50 (96.2)	93 (100)	
History of backache				
Yes	9 (6.2)	4 (7.7)	5 (5.4)	0.722
No	136 (93.8)	48 (92.3)	88 (94.6)	
Drug use				
Oral	133 (91.7)	49 (94.2)	84 (90.3)	0.538
Intramuscular	12 (8.3)	3 (5.8)	9 (9.7)	
Smoking				
Yes	13 (9.0)	2 (3.8)	11 (11.8)	0.136
No	132 (91.0)	50 (96.2)	82 (88.2)	

SD: standard deviation. Data were analyzed by analysis of variance and $\chi 2$ test. Mean plus SD values are presented for age, age at menarche,children number and life score.

Table 3. Genotype and allele frequencies of *MEFV gene variations* in patient and control groups.

MEFV	**Patients (n=145) (%)**	**Controls (n=135) (%)**	**p**	**OR (95% CI)**
Heterozygote				
E148Q/WT	23 (15.9)	13 (9.6)	0.119	1.77 (0.86-3.74)
M694V/WT	15 (10.3)	9 (6.7)	0.273	1.61 (0.68-3.98)
M680I/WT	6 (4.1)	4 (3.0)	0.618	1.41 (0.38-5.79)
V726A/WT	4 (2.8)	3 (2.2)	0.793	1.24 (0.25-6.79)
Compound heterozygote				
E148Q/M694V	2 (1.4)	-		
E148Q/M680I	1 (0.7)	-		
E148Q/V726A	1 (0.7)	-		
Total mutation (n)	52 (35.9)	29 (21.5)	**0.008**	**2.04 (1.19-3.50)**
Total allele frequency (n)	56/290	29/270	**0.005**	**1.99 (1.23-3.25)**
E148Q allele	27/290	13/270	**0.039**	**2.03 (1.03-4.13)**
M694V allele	16/290	9/270	0.211	1.69 (0.74-4.07)
M680I allele	7/290	4/270	0.427	1.64 (0.47-6.47)
V726A allele	5/290	3/270	0.569	1.56 (0.36-7.99)

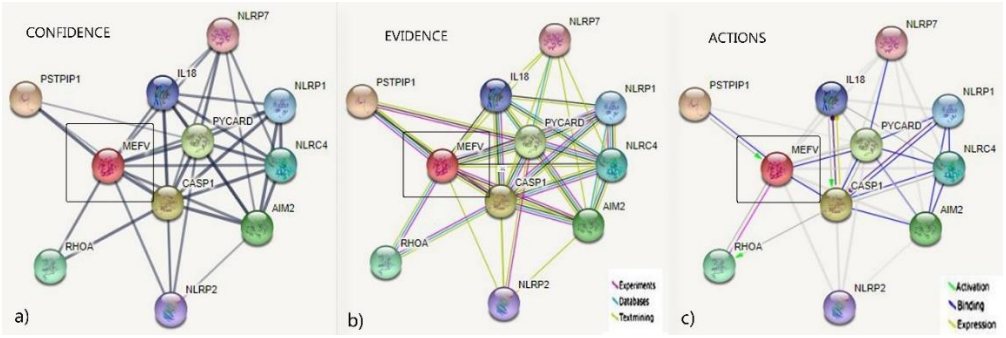
The results that are statistically significant are shown in boldface.

Table 4. Genotype and allele frequencies of *MEFV R202Q variant* in groups.

***MEFV* R202Q (c.605G>A)**	**Patients n (%)**	**Controls n (%)**	**p**	**OR (CI 95%)**
Genotypes				
GG	75 (51.7)	80 (59.3)	0.057	
GA	54 (37.2)	50 (37.0)		
AA	16 (11.0)	5 (3.7)		
GG : GA+AA	75 (51.7): 70 (48.3)	80 (59.3) : 55 (40.7)	0.205	1.36 (0.84-2.18)
GG+GA : AA	129 (89.0): 16 (11.0)	130 (96.3) : 5 (3.7)	**0.020**	**3.21 (1.18-10.06)**
Alleles				
G	204 (70.3)	210 (77.8)	**0.045**	**1.47 (1.01-2.17)**
A	86 (29.7)	60 (22.2)		

The results that are statistically significant are shown in boldface.

Figure 1. Interactions of MEFV protein, according to STRING database predictions:



a) confidence network: stronger associations are represented by thicker lines, weak associations arerepresented by thin lines.

b) this network represents the types of evidences for the association.

c) presentation of the different modes of action, involving in the protein–protein interactions.

MEFV protein is evidenced with a square.

AKSESUAR SÜTÜR: BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE TRAVMATİK BEYİN HASARININ YANILTICI BİR GÖRÜNÜMÜ

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Cihat DEMİR
Düzce Üniversitesi

ÖZET: Kemik yapının değerlendirilmesi, çocukluk çağı travmatik beyin hasarı tespiti için yapılan beyin-bilgisayarlı tomografi taramasında ciddi zorluklara neden olabilmektedir. Kraniyal kemik kırıkları ve anatomik yapılar doktorları şaşırtabilir. Sütür hatları gibi anatomik varyasyonlar yanlışlıkla kırık olarak değerlendirilebilir. Klinisyen veya radyolog, travmatik beyin hasarı olan pediatrik hasta grubunda beyin bilgisayarlı tomografi görüntülemedeki tuzak bulgulara düşmemek için, kırıklar ile sütür hatlarının ayrımını yapabilmelidir. Dokuz aylık bir kız çocuğu, 80 cm yükseklikten düşme şikayeti ile acil servise getirildi. Fizik muayenede sol frontal bölgedeki yumuşak dokuda şişme saptandı. Beyin bilgisayarlı tomografi taramasında, sağ oksipital bölgede doğrusal bir kırığı düşündüren görünüm izlendi. Bilgisayarlı tomografi üç boyutlu görüntülemeyle (3D) incelendiğinde, lambdoid sütürle aşağıya doğru zikzakla devam eden ve okipitomastoid sütür ile birleşen tek taraflı bir varyant sütür hattı olduğu görüldü. Sütür ve sütür varyantları, travmatik beyin hasarı ile başvuran pediyatrik hastalarda kırıklarla karıştırılabilir.

Anahtar kelimeler: bilgisayarlı tomografi; acil servis; sütür varyantları; travmatik beyin hasarı

Accessory Suture: A Misleading View on CT Imaging of Traumatic Brain Injury

ABSTRACT: Evaluation of the bone structure can cause severe difficulties in brain-computed tomography scanning to detect childhood traumatic brain injury. Cranial bone fractures and anatomical structures may surprise doctors. Anatomical variations such as suture lines may be mistaken for fractures. The clinician or radiologist should distinguish between fractures and suture lines in pediatric patients with traumatic brain injury to not fall into the pitfalls of brain computed tomography imaging. A nine-month-old girl was brought to the emergency department with the complaint of falling from a height of 80 cm. Physical examination revealed swelling on the soft tissue on the left frontal

region. The brain computed tomography scan showed an appearance suggestive of a linear fracture in the right occipital region. When examined by computed tomography three-dimensional imaging (3D), it was observed that there was a unilateral variant suture line continuing with a downward zigzag with lambdoid suture and joining with the occipitomastoid suture. Suture and suture variants can be confused with fractures in pediatric patients presenting with traumatic brain injury.

Keywords: computed tomography; emergency department; suture variants; traumatic brain injury

1. Introduction

Traumatic brain injury (TBI) related emergency room visits are prevalent in childhood.[1] TBI is also one of the leading causes of injury-related deaths in children.[2] Computed tomography (CT) is a universal diagnostic method for eligible patients. Natural variations and normal developmental stages can lead to difficulties in the evaluation, especially of bone structure in children.[3] In this case, the occipital suture variant mixed with a fracture will be discussed in a 9-month-old baby patient admitted to the emergency room due to persistent vomiting after TBI.

2. Case Report

A nine-month-old baby girl was brought to the emergency room with the complaint of falling from the seat (of about 80 cm). Her family brought the girl to the emergency room because the patient had vomiting following trauma and showed abnormal movements. Physical examination revealed swelling in the soft tissue in the left frontal region; all four limbs were spontaneously mobile, and no neurological deficits were detected. No meningeal irritation findings were detected in the patient, and the deep tendon reflexes were normoactive. No pathological findings that could lead to vomiting were observed in the laboratory examinations: [White blood cell count: 10,9 X 103/ uL(3-15 103/ uL), hemoglobin: 10,3 g/dL (8-17 g/dL), platelet: 416 X 103/ uL (50-500 103/ uL), aspartate aminotransferase:51 IU/L (0-40 IU/L), Alanine aminotransferase: 30 U/mL (0-41 U/mL), blood glucose: 104 mg/dL (70-115 mg/dL), urea: 31 mg/dL (13-43 mg/dL), creatine: 0,26 mg/dL (0,7-1,2 mg/dL), sodium: 138 mEq/dL (136-145 mEq/dL), calcium: 10,3 mg/dL (8,8-10,6 mg/dL)]. CT was ordered because the family stated that the child vomited four more times during the 2-hour observation period and that her movements were different from the baseline. On the patient's brain-CT, 2 x 1 cm2 soft tissue swelling was observed in

the left frontal region (**Fig 1**). No evident intracranial bleeding sign was observed. However, on the posterior opposite side of the soft tissue swelling, and appearance suggesting a linear fracture was observed in the right occipital region (**Fig 2**). The patient was hospitalized for follow-up. Since no additional complications developed, the patient was discharged after 24 hours of follow-up. When the CT was examined in three-dimensional imaging (3D), a one-sided variant suture line was observed, which continued with a zigzag downwards parallel to the lambdoid suture, and united with the occipitomastoid suture (**Fig 3**).

3. Discussion

Evaluation of bone structure presents severe difficulties in CT scan performed for childhood TBI. Detailed anamnesis and physical examination contribute to both understanding the trauma mechanism and the practical evaluation of the imaging method to be requested. While the linear fracture lines are expected to have non-sclerotic, delicate borders with soft tissue reaction around due to trauma, and asymmetrical even if it is unilateral or bilateral; suture lines have sclerotic borders zigzags pattern and are observed bilaterally.[4] However, anatomical variations can be confusing.[3, 5] In particular, the occipital bone and the lambdoid sutures, which remain open in childhood (> 2 years), are the most common regions where additional bone structures are seen in the form of an islet among variant sutures and the other sutures.[3, 6] In our case, although a traumatic soft tissue reaction was observed in the left frontal region, the variant suture line was unilateral, progressing in the form of diagonal pattern with sclerotic borders was evaluated as a fracture considering the patient's clinical presentation. However, the fact that the 3D images clearly show the accessory suture line and the soft tissue swelling at the front, altered our idea. The reporting radiologist needs to be aware of these normal variants to avoid traumatic injury and, more importantly, the wrong reporting of non-traumatic injuries.[7]

4. Conclusion

Suture and suture variants may be mistaken for fractures in pediatric patients presenting with TBI. The clinician or radiologist should know the difference of variant sutures from fractures to avoid falling into trap findings of CT imaging in patients with TBI. It should be kept in mind that determining the mechanism of trauma and physical examination guides the evaluation of radiological imaging.

References

1. Babl FE, Lyttle MD, Bressan S et al. A prospective observational study to assess the diagnostic accuracy of clinical decision rules for children presenting to emergency departments after head injuries (protocol): the Australasian Paediatric Head Injury Rules Study (APHIRST). BMC pediatr. 2014, 14(1):148.
2. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. J Head Trauma Rehabil. 2006;21(6):544-8.
3. Idriz S, Patel JH, Ameli Renani S, Allan R, Vlahos I. CT of Normal Developmental and Variant Anatomy of the Pediatric Skull: Distinguishing Trauma from Normality. Radiographics. 2015;35(5):1585-601.
4. Sanchez T, Stewart D, Walvick M, Swischuk L. Skull fracture vs. accessory sutures: how can we tell the difference? Emerg Radiol. 2010;17(5):413-8.
5. Naldemir IF, Guclu D, Baki Altınsoy H, Berk Canga H, Onbas O. Accessory occipital suture mimicking fracture in head trauma. Am J Emerg Med. 2018;36(3):530.e7-530.e8.
6. Gerszten PC, Gerszten E, Allison MJ. Diseases of the skull in pre-Columbian South American mummies. Neurosurgery. 1998;42(5):1145-51
7. Quigley AJ, Stafrace S. Skeletal survey normal variants, artefacts and commonly misinterpreted findings not to be confused with non-accidental injury. Pediatr Radiol. 2014;44(1):82-93

Fig 1. Soft tissue swelling in the frontal region

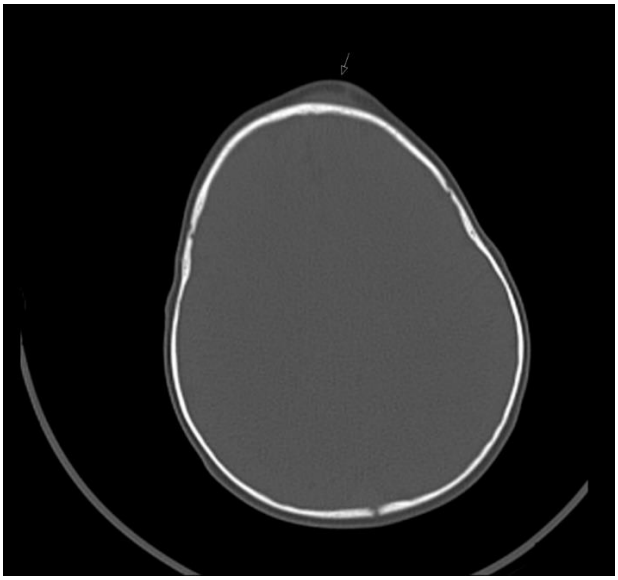


Fig 2. Variant suture line

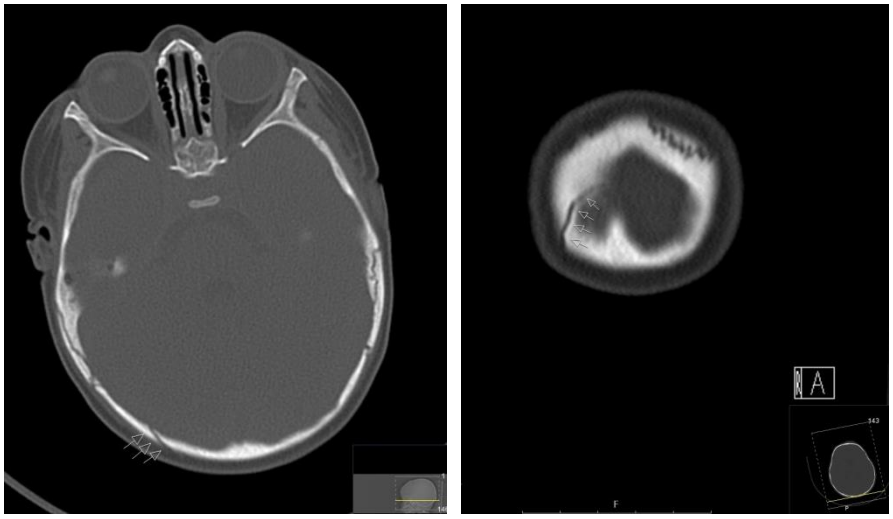
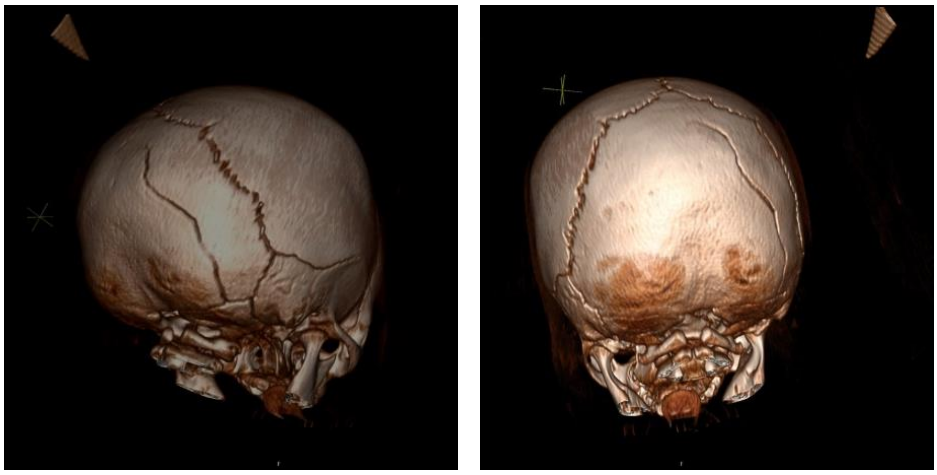


Fig 3. Variant Suture line on 3D imaging



COVID-19 TANILI ÇOCUKLARDA ELEKTROKARDİYOGRAFİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Öğretim Üyesi Mehmet TÜRE
Dicle Üniversitesi

Dr. Öğretim Üyesi Kamil YILMAZ
Dicle Üniversitesi

ÖZET:

Amaç: COVID-19'un kardiyovasküler bulguları sıklıkla miyokardiyal hasar, tromboembolik olaylar ve aritmileri içerir. Virüsün kardiyak elektrofizyoloji üzerindeki etkileri henüz tam olarak aydınlatılamadığı gibi, bu konuda çocuklarda yapılmış bir çalışma da yoktur. Bu çalışmada COVID-19 tanılı çocuklarda 12 lead yüzey elektrokardiyografisinde (EKG) aritmi markerlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Method: Çalışmaya, yaşları 0-18 yıl arasında olan 55 hasta alınmıştır. Tüm hastalarda COVID-19 tanısı nasal ve nasopharyngeal swab örneğinde SARS-CoV-2 için reverse transcriptase–polymerase chain reaction assay ile konulmuştur. Kontrol grubu, benzer yaş ve cinsiyete sahip 55 sağlıklı çocuktan oluşturulmuştur. Hasta ve kontrol grubunun 12 lead yüzey elektrokardiyografilerinde QT, QTc, QTcd, Tp-e, Tp-d ve Tp-e/QT ratio değerleri ölçülerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaşları 104.5 (±64.98) ay olup 32 hasta erkekti. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, body mass index (BMI) ve kalp hızı açısından anlamlı farklılık yoktu. Hasta grubunda QTd, QTcd, Tp-ed ve Tp-e/QT ratio kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek; QTmin ve QTcmin daha düşük saptandı (p değerleri sırasıyla <0.001, 0.014, <0.001, 0,045, 0.003, 0,012). Hastaların C-reaktif protein düzeyleri 0.17 (±0.24) gr/dl (normal değerler: 0-0.5 gr/dl) idi. Tpe/QT ile C-reaktif protein değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon (r: +0.355, p: 0.008) saptandı.

Sonuç: COVID-19 tanılı çocuklarda hayatı tehdit eden ritim sorunlarının daha az olduğu bildirilmekle beraber çocuklarda enfeksiyonun elektrokardiyografik parametreler üzerindeki etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda COVID-19 tanılı çocuklarda 12 lead yüzey elektrokardiyografisinde QTd, QTcd, Tp-ed ve Tp-e/QT ratio daha yüksek olup bunların hayatı

tehdit eden kardiyak aritimiler ile ilişkisini değerlendirmek için daha çok sayıda çalışma ve uzun süreli izlem gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, elektrokardiyografi, çocuk, QT, Tp-e

Giriş

İlk kez 2019 yılı Aralık ayında Çin'de ortaya çıkan ve birkaç ayda tüm dünyaya yayılarak pandemi boyutuna gelen koronavirüs (COVID-19) kaynaklı enfeksiyon önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (1). Hastalık ilk kez 2020 Mart ayında ülkemizde de görülmüş ve kısa süre içinde binlerce kişiyi etkilemiştir. 14 Ekim 2020 itibari ile dünyada 28 milyon kişiye COVID-19 tanısı konulmuş ve 921 bin kişi hayatını kaybetmiştir(2). Enfeksiyonun önemli bir sağlık sorununa yol açması nedeniyle gün geçtikçe konu ile ilgili çalışmaların sıklığında artış olmuştur. Hastalık çocukları da erişkinler gibi etkilemekle beraber çocukların daha az semptomatik olduğu ve daha az ciddi semptom geliştirdikleri bildirilmiştir (Preliminary evidence suggests children are just as likely as adults to become infected with COVID-19 but are less likely to be symptomatic or develop severe symptoms) (3). Ancak konu ile ilgili yapılmış çalışmaların önemli bir bölümü erişkin yaş grubundaki hastaları kapsamaktadır.

COVID-19 başta akciğerler olmak üzere çok sayıda organı etkiler. Hastalığın kardiyovasküler bulguları sıklıkla miyokardiyal hasar, tromboembolik olaylar ve aritmileri içerir (4). Virüsün kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar olmakla birlikte kardiyak elektrofizyoloji üzerindeki etkileri henüz tam olarak aydınlatılamadığı gibi, bu konuda çocuklarda yapılmış bir çalışma da yoktur. Bu çalışmada COVID-19 tanılı çocuklarda 12 lead yüzey elektrokardiyografisinde (EKG) aritmi markerlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Method

Çalışmaya, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk COVID-19 kliniğinde 1 Nisan 2020-30 Mayıs 2020 tarihleri arasında yatan ve yaşları 0-18 yıl arasında olan 55 hasta alınmıştır. Tüm hastalarda COVID-19 tanısı nasal ve nasopharyngeal swab örneğinde SARS-CoV-2 için reverse transcriptase–polymerase chain reaction assay ile konulmuştur. Kontrol grubu, benzer yaş ve cinsiyete sahip (55 subjects matched for age and gender were enrolled in the study) 55 sağlıklı çocuktan oluşturulmuştur.

Hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtları geriye dönük incelenerek hastaların epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve elektrokardiyografik (EKG) verileri değerlendirildi. Tüm hastaların tanı konulduğu gün henüz herhangi bir tedavi başlanmadan çekilen 12 lead yüzey EKG kayıtları değerlendirildi. Başka akut veya kronik bir hastalığı olanlar, tanı anında ilaç alan hastalar, kalp hastalığı ya da aritmi öyküsü olan hastalar ve serum elektrolit anomalisi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bulgular

Çalışmaya 55 hasta ve 55 sağlıklı çocuk alınmıştır. Hastaların yaşları 104.5 (±64.98) ay olup 32 hasta erkekti. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, body mass index (BMI) ve kalp hızı açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1).

Hasta ve kontrol grubunun EKG'leri karşılaştırıldı: Hasta grubunda QTd, QTcd, Tp-ed. ve Tp-e/QT ratio kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek; QTmin ve QTcmin daha düşük saptandı (p değerleri sırasıyla <0.001, 0.014, <0.001, 0,045, 0.003, 0,012). (Tablo 2).

Hastaların C-reaktif protein düzeyleri 0.17 (±0.24) mg/dL (normal değerler: 0-0.5 mgr/dL) idi. Tpe/QT ile C-reaktif protein değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon (r: +0.355, p: 0.008) saptandı. Hastalarda troponın I, kalsiyum, sodyum, potasyum, klor ve magnezyum düzeyleri normal sınırlarda idi. Tüm hastalarımız SARS-CoV-2 için reverse transcriptase–polymerase chain reaction negatif olduktan sonra sağlıklı bir şekilde taburcu edilmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada COVID-19 tanısı alan çocuklarda 12 lead yüzey EKG'de QT intervali, QTc, QTd, QTcd, Tp-e, Tp-ed ve Tp-e/QT rationun anlamlı olarak arttığını saptadık. Bu bulguların COVID-19'un çocuk hastalarda kardiyak elektrofizyoloji üzerindeki etkileri ile ilgili diğer çalışmalara ışık tutacağını düşünüyoruz.

COVID-19'un çeşitli sistemler ile birlikte kardiyovasküler sistemi de etkilediği ve başlıca kardiyak sorunların miyokardiyal hasar, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve aritmiler olduğu bildirilmiştir (6-8) . In hospitalized COVID-19 patients, cardiac arrhythmia was noted in 16.7% of 138 patients in a Chinese cohort and was more common in ICU patients than in non-ICU patients (44.4% vs. 6.9%) (6). Çocuklarda da COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili aritmiler bildirilmiştir; ancak erişkinler ile kıyaslandığında çocuklarda hayatı tehdit eden ritim sorunları daha az olup

genellikle premtür atriyal ve ventriküler vurular, sağ dal bloğu, birinci derece atriyoventriküler blok ve supraventriküler taşikardi gibi daha az zararlı aritmilerdir (9-10). Aritmilerin ve elektrofizyolojik değişikliklerin nedeni olabilecek miyokardiyal hasarın patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber birkaç teori öne sürülmüştür: COVID-19'un type 2 angiotensin converting-enzyme (ACE) receptorlerine bağlanarak direkt miyokardiyal hasara neden olabileceği bildirilmiştir (11). Diğer suçlanan neden ise hipoksidir (12). Acute phase of severe disease and electrolyte unbalance gibi nedenler de suçlanmıştır (13). Ayrıca yüksek troponin seviyeleri ile aritmi sıklığında artış arasında ilişki olduğu da bildirilmiştir (14-16). Hastalarımızda elektrokardiyografik değişikliklere neden olabilecek elektrolit imbalansı yoktu, kardiyak troponin düzeylerinde yükselme olan hasta yoktu. Ayrıca hastalarımızın ortalama oksijen satürasyonu normal sınırlarda idi.

Başta ventriküler aritmiler olmak üzere kardiyak aritmilerin için predictor olan çeşitli EKG parametreleri vardır. Bu amaçla sıklıkla QT, QTc, QTd ve QTcd, Tp-e, Tp-ed ve Tp-e/QT ölçümleri kullanılmaktadır. Erişkinlerde yapılmış çok sayıda çalışmada QT, QTc, QTd, QTcd ve Tp-e intervali ile kardiyovasküler hastalık ve mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (17-20). QT intervali ventriküler repolarizasyondaki varyasyonu göstermektedir (prolonged QT interval, which depends on variation in ventricular repolarization) (21). Tp-e intervali ise considered as the transmural dispersion index of ventricular repolarization'dur. (22-23) Ventriküler repolarizasyonu değerlendiren bu parametrelerin özellikle ventriküler aritmiler için predictör olduğu bildirilmiştir (22-24). Çalışmamızda QTd, QTcd, Tp-ed ve Tp-e/QT ratio kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Hastalarımızın hiçbirinde hayatı tehdit eden aritimiler izlenmemiştir. Ancak hastalarımızın uzun süreli izlemi yapılmamış olup saptanan bu patolojik bulguların kardiyak elektrofizyoloji üzerindeki uzun süreli etkileri bilinmemektedir. Bu nedenle bu hastaların uzun süreli takibi ve bulgularımızın daha çok çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda ayrıca Tpe/QT ile C-reaktif protein düzeyleri arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon (r: +0.355, p: 0.008) saptanmıştır. Bu durum inflamasyon ile EKG bulguları arasında ilişki olduğunu ve enflamasyon arttıkça aritmi riskinin artabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişkinin daha çok çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.

COVID-19'un elektrokardiyografideki aritmi markerleri üzerine etkisini içeren çocuk çalışması yoktur. Erişkinlerde benzer parametrelerin değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır (25). Bu çalışmada COVID 19 tanısı konulan 51 erişkin hastada tanı anındaki elektrokardiyografik değişiklikler değerlendirilmiş ve hasta grubunda QTc, QTd ve Tp-e/QT oranının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu

saptanmıştır. QT ve Tp-e ölçümleri ise benzer bulunmuştur (25) . Çalışmamızda bu çalışmaya benzer olarak COVID-19 tanılı hastalarımızda QTd ve Tp-e/QT ratio yüksek bulunmuştur. Farklı olarak QTcdiyonu ve Tp-ed değerlerini de yüksek saptadırk.

Sonuç

COVID-19 tanılı çocuklarda hayatı tehdit eden ritim sorunlarının daha az olduğu bildirilmekle beraber çocuklarda enfeksiyonun elektrokardiyografik parametreler üzerindeki etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Hasta grubunda EKG'de QTd, QTcd, Tp-ed ve Tp-e/QT ratio daha yüksek olup bunların hayatı tehdit eden kardiyak aritimiler ile ilişkisini değerlendirmek için daha çok sayıda çalışma ve uzun süreli izlem gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. J Med Virol. 2020;92:401–402.
2. www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
3. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. Pediatr Infect Dis J. 2020; 39:355-368.
4. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020;5:1-8.
5. Garson A, Jr. How to measure the QT interval – what is normal? Am J Cardiol. 1993;72:14B–16B.
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323:1061-1069.
7. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054-1062.

8. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins. Am J Med 2016;129:446. e5–446.e21.
9. Varro A and Baczko I. Cardiac ventricular repolarization reserve: a principle for understanding drug-related proarrhythmic risk. Br J Pharmacol 2011; 164: 14–36.
10. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. Pediatr Pulmonol 2020;55:1169–1174.
11. Kim K-A, Park J-Y, Lee J-S, Lim S. Cytochrome P450 2C8 and CYP3A4/5 are involved in chloroquine metabolism in human liver microsomes. Arch Pharmacal Res 2003;26: 631–637.
12. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol 2020;109:531-538.
13. Lazzerini PE, Acampa M, Capecchi PL, et al. Antiarrhythmic potential of anticytokine therapy in rheumatoid arthritis: tocilizumab reduces corrected QT interval by controlling systemic inflammation. Arthritis Care Res 2015;67: 332–339.
14. Kunal S, Gupta K, Sharma AM, Pathak V, Mittal S, Tarke C. Cardiovascular system and COVID-19: perspectives from a developing Country. Monaldi Arch Chest Dis. 2020;90: 231-241
15. Shi S, Qin M, Shen Bo, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020;5:802-810.
16. Gao L, Jiang D, Wen X-s, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. Respir Res. 2020;21:83.
17. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bemmel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly. The Rot- terdam study. Circulation. 1998;97:467–472.
18. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all- cause and cardiovascular mortality in American Indians. The Strong Heart Study. Circulation. 2000;101:61–66.

19. Gang Y, Ono T, Hnatkova K, et al. QT dispersion has no prognostic val- ues in patients with symptomatic heart failure: An ELITE II substudy. Pacing Clin Electrophysiol. 2003;26:394–400.
20. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, et al. Prolonged Tpeak-to-Tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011;4:441–447.
21. Tse G, Chan YWF, Keung W, Yan BP. Electrophysiological mechanisms of long and short QT syndromes. Int J Cardiol Heart Vasc. 2017;14:8–13.
22. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. J Electrocardiol. 2008;41:575–580.
23. Gupta P, Patel C, Patel H, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. J Electrocardiol. 2008;41:567–574.
24. De Maria E, Curnis A, Garyfallidis P, et al. QT dispersion on ECG Holter monitoring and risk of ventricular arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy. Heart Int. 2006;2:33-38.
25. Öztürk F, Karaduman M, Çoldur R, İncecik Ş, Güneş Y, Tuncer M. Interpretation of arrhythmogenic effects of COVID-19 disease through ECG. The Aging Male. 2020; 25;1-4.

CANDİDA ÖZOFAJITI İLE PREZENTE OLAN EOZİNOFİLİK ÖZOFAJİTLİ BİR ÇOCUK HASTA: OLGU SUNUMU

Uzm. Dr. Melike ARSLAN
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Necati BALAMTEKIN
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Armağan GÜNAL
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET:

Giriş ve amaç: Eozinofilik özofajit, özofagus disfonksiyonu ve özofageal biyopsi örneklerinde eozinofilik inflamasyon ile karakterize klinikopatolojik bir tanıdır. Klinik bulgular yaş gruplarına göre değişmekle birlikte irritabilite, gıda reddi, büyüme geriliği, kusma, regürjitasyon, göğüs-karın ağrısı, katı gıda disfajisi ve mide yanmasını içerir. Eozinoflik özofajitli hem çocuk hem yetişkin hastalarda sıklıkla eşlik eden alerjik hastalıklar (örneğin astım, egzama, besin alerjisi, alerjik rinit) bulunur. Kandida özofajijti, özofagusun kandidiyal enfeksiyonu olup çocukluk çağında çoğunlukla immün yetmezliği olan hastalarda bildirilmektedir. İmmün yetmezliği olmayan çocuklarda çok nadir görülen bir klinik durum olup tedavi edilmeyen kronik gastroözofageal reflü hastalığı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir.

Olgu sunumu: Yedi yaşında, inek sütü protein alerjisi ile takipli, dispeptik yakınmalar ve reflü semptomları başlaması nedeniyle özofagogastroduodenoskopi yapılan ve candida özofajiti ile eozinofilik özofajit tanısı alan erkek bir hasta sunulmuştur.

Tartışma ve sonuç: Özofagus mukozasının kronik hasarlanmasıyla giden hastalıklarından eozinofilik özofajit ve immün yetmezliği olmayan kişilerde genellikle sağlıksız özofagus mukozası zemininde fırsatçı enfeksiyon olarak ortaya çıkan kandida özofajiti literatürde ilk kez birlikte bildirilmişlerdir. Klinisyenlerin eozinofilik özofajitli hastalarda kandida özofajitinin de olabileceğini akılda tutmaları gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Eozinofilik özofajit, Candida özofajiti, inek sütü protein alerjisi, çocuk

A Pediatric Patient With Eosinophilic Esophagitis Presenting With Candida Esophagitis: Case Report

ABSTRACT: Introductıon: Eosinophilic esophagitis is a clinicopathological diagnosis characterized by eosinophilic inflammation in esophageal biopsy specimens and esophageal dysfunction. Clinical findings vary according to age groups, but includes irritability, food rejection, failure to thrive, vomiting, regurgitation, chest-abdominal pain, solid food dysphagia and heartburn. Both children and adult patients with eosinophilic esophagitis frequently present with concomitant allergic diseases (eg, asthma, eczema, allergic rhinitis). Candida esophagitis is a candidial infection of the esophagus and is often reported in patients with immunodeficiency in childhood. It is a very rare clinical condition in children without immune deficiency and is reported may to be associated with untreated chronic gastroesophageal reflux disease.

Case report: A 7-year-old male patient, who was followed up with cow's milk protein allergy, underwent esophagogastroduodenoscopy for dyspeptic complaints and reflux symptoms, was diagnosed as candida esophagitis and eosinophilic esophagitis and in this article is presented.

Conclusıons: Eosinophilic esophagitis, one of the diseases associated with chronic damage of the esophageal mucosa and candida esophagitis, which usually occurs as an opportunistic infection on the ground of unhealthy esophageal mucosa in people without immunodeficiency, has been reported together for the first time in the literature. Clinicians should keep in mind that patients with eosinophilic esophagitis may also have candida esophagitis.

Key words: Eosinophilic esophagitis, candida esophagitis, cow's milk protein allergy, child

GİRİŞ

Eozinofilik özofajit (EoE) disfaji, yutma sırasında takılma hissi, retrosternal yanma hissi gibi reflü benzeri semptomlarla seyreden ve özofagus mukozasında yoğun eozinofil infiltrasyonu ile karakterize bir hastalıktır. EoE, 1993'ten önce nadiren tarif edilirken günümüzde en sık görülen eozinofilik gastrointestinal hastalıktır ve gastroözofageal reflü hastalığından sonra özofajitin ikinci ana nedenidir. Eozinofilik özofajit hem yetişkinlerde hem de çocuklarda güçlü bir erkek cinsiyet baskınlığı göstermektedir ve erkek/kız oranı genellikle 2,5:1 ile 3:1 arasındadır. Pediyatrik popülasyonda, ortalama tanı yaşı tipik olarak 6 ila 10 yaş arasındadır (1).

Eozinofilik özofajitte klinik bulgular yetişkinler ve çocuklar arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Klinik tablodaki farklılıklar hastanın yaşına ve hastanın

özofagus disfonksiyonu ile ilişkili semptomları anlatabilme yeteneğine göre ortaya çıkar (1). Bu nedenle, disfajiyi tanımlayamayan bebekler ve küçük çocuklar, gastro-özofageal reflü hastalığına benzer şekilde, irritabilite, yiyecekten kaçınma, gelişme geriliği, kusma, göğüs ve karın ağrısı ile başvururlar. Onbir yaş ve üstü çocuklar, yetişkinlere benzer şekilde disfaji ve gıda takılması semptomları ile başvururlar. Fizik muayenede oskültasyonda hırıltı, alerjik rinit veya ekzematöz cilt bulguları gibi atopik hastalık belirtileri saptanabilir. Abdominal muayene birçok hastada normaldir (1). Endoskopik incelemede tipik olarak, ödemli mukoza, vasküler işaretlerin kaybı, beyaz eksüdalar ve uzunlamasına oluklar gibi inflamatuar bulgular söz konusudur (2). Eozinofilik özofajit, özofagus epitelinde disfonksiyon ile sonuçlanan eozinofilden baskın ciddi inflamasyon ile karakterizedir. Tanı için biyopsi örneğinin mikroskobik incelemesinde, büyük büyütmede en az 15 adet eozinofil bulunması gereklidir (3).

Kandida özofajiti, esas olarak malignite, kronik metabolik, enfektif hastalık veya immünsüpresif ilaç tedavisine bağlı immun supresyonu olan çocuklarda görülür (4). Kandida özofajiti tipik olarak disfaji ve odinofaji ile kendini gösterir. Epigastrik ağrı diğer bir yaygın özelliktir. Mide ekşimesi ve mide bulantısı gibi belirtiler de görülebilir. Klasik endoskopik bulgusu, tipik olarak üzeri beyaz eksuda ile örtülü mukozal plak benzeri lezyonlardır. Diğer makroskopik bulguları ülserasyonlar, eritem ve erozyonlardır (5).

Bu makalede eozonofilik özofajit zemininde gelişmiş bir kandida özofajitli çocuk hasta sunulmuş ve literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Yedi yaşında erkek hasta, son 1 yıldır olan midede ağrı ve yanma hissi, ağza acı-ekşi su gelmesi, göğüs ön tarafında ağrı ve özellikle büyük lokmaları yutmada güçlük şikayetleriyle çocuk gastroenteroloji polikliniğine getirildi. Özgeçmişinde, 6 aylıkken inek sütü protein alerjisi tanısı aldığı ve son 6 aya kadar eliminasyon diyeti uygulandığı öğrenildi. Son altı ay içinde fırınlanmış süt ürünlerini tüketmeye başlamasıyla birlikte hastanın şikayetlerinde artış olduğu belirtildi. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 25 kg (50-75 persentil), boy 123 cm (50-75 persentil) idi. Sistem muayenelerinde epigastrik hassasiyet saptandı. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde Hb 14,1 gr/dL, beyaz küre 13.200/mm3 (eozinofil oranı %5,5), trombosit 273.000/mm3 idi. Rutin biyokimyasal belirteçleri normaldi. Dışkıda Helicobacter pylori antijeni saptanmadı.

Hastanın şikayetleri çok belirgin olduğu için üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Endoskopik incelemede, özofagusun 1/3 üst segmenti distalinden başlayan ve alt özofageal sfinktere kadar uzanan bölümünde kandida özefajitini düşündüren beyaz renkli noktasal lezyonlar ve özefagusta longitudinal oluklanma görüldü (Resim 1-2).

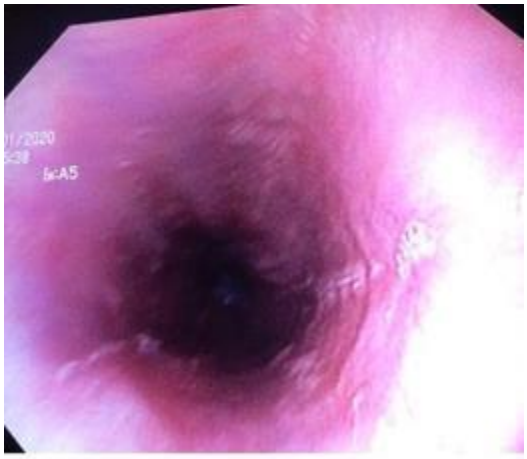


Resim 1:Özofagusta beyaz noktasal lezyonlar

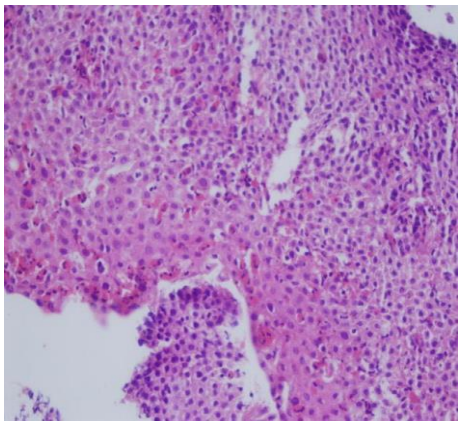


Resim 2: Özofagusta longitudinal oluklanma

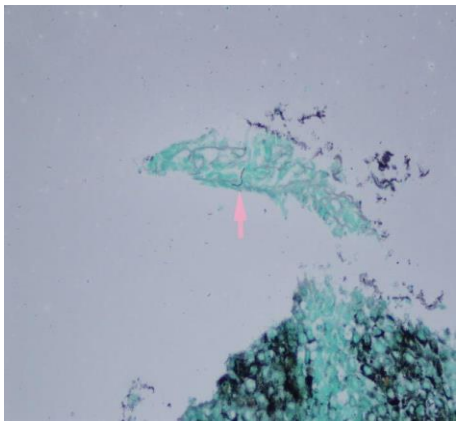
Antrum mukozası hiperemik, postbulber bölge mukozası ödemliydi. Alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi sonucunda, bir büyük büyütme alanında 15'ten fazla sayıda ve yer yer mikroabseler oluşturan eozinofilik inflamasyon ile karakterize aktif eozinofilik özofajit görüldü (Resim 4), özofagusta çok az sayıda ve mantar hifi olduğu düşünülen parçacık kandida özofajiti olarak yorumlandı (Resim 5), ek olarak inflamasyon şiddeti hafif derecede olan kronik gastrit saptandı.



Resim 3: Tedavi sonrası normal özofageal mukoza



Resim 4: Özofagus skuamöz epiteli içinde yoğun eozinofil lökosit infiltrasyonu (H&E x400) düşünülen partiküller



Resim 5: Histokimyasal boyada gösterilebilen skuamöz epitelyum içine yerleşmiş mantar hifi olduğu

Histopatolojik incelemede de Helicobacter pylori görülmedi. Hastaya 200 mg/gün flukonazol, 2000 mg/gün sükralfat, 1 mg/kg/gün lansoprazol tedavisi başlandı. Eozinofilik özofajit tanısı alan hasta Çocuk Alerji Bilim Dalı'na konsülte edildi, son 6 aydır diyeti açılan ve fırınlanmış süt ürünleri tüketmeye başlanan hastada deri prick testi uygulandı ve inek sütüne karşı 8 mm pozitif reaksiyon saptandı.

Bunun üzerine hastada tekrar inek sütü proteini eliminasyonuna geçildi. Tedavinin ikinci haftasında hastanın şikayetleri belirgin geriledi. Flukonazol tedavisi ikinci haftanın sonunda, sükralfat ise dört hafta sonunda kesildi. Lansoprazol tedavisi sekiz haftanın sonunda azaltılarak kesildi. Sekiz haftalık tedavi sonrasında hastaya kontrol özofagogastroduodenoskopi yapıldı. Özofagus ve mide mukozası normal görünümde saptandı (Resim 3), özofagustan alınan kontrol biyopsinin histopatolojik incelemesinde seyrek eozinofilik lökosit varlığı saptandı. Şikayetleri tamamen düzelen hastada tedaviye inek sütü eliminasyon diyeti ile devam edildi. Hasta halen çocuk gastroenteroloji ve çocuk allerji bölümlerince aylık kontrollerle takip edilmektedir ve tedavinin 4.ayında olan hastada şikayetlerinde tekrarlama gelişmemiştir.

TARTIŞMA

Eozinofilik özofajit (EoE), özofagusa sınırlı kronik immun/antijen-aracılı bir hastalık olarak tanımlanır ve özofageal disfonksiyon semptomları ve özofageal biyopside eozinofil baskın inflamasyonla karakterizedir. PPİ (proton pompa inhibitörü) tedavisine duyarlı özofageal eozinofili (PPI-REE) olarak adlandırılan yeni bir hastalık fenotipi 2011'den itibaren tanımlanmıştır. PPI-REE, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ile iliskili olmasa da, PPİ tedavisine tamamen yanıt veren ve eozinofilik özofajitin klinik, endoskopik ve histolojik özelliklerini gösteren hastaları ifade eder (6). Çoğunlukla yetişkin hastalardan 2011'den bu yana elde edilen sağlam kanıtlar, PPI-REE ve EoE' nin genetik düzeyde bile birbirinden ayırt edilemez olduğunu ve GÖRH' den çok farklı olduğunu vurgulamıştır. Bu nedenle, güncel kılavuzlarda PPI-REE teriminin geri çekilmesi ve PPİ tedavisinin EoE için bir tanı kriteri olarak değil, bir terapötik ajan olarak düşünülmesi savunulmaktadır. EoE'yi düşündüren klinik ve histolojik özelliklerin, PPİ tedavisi, topikal steroidler veya eliminasyon diyetleri ile tedavi edilebileceği belirtilmektedir (6). EoE'li yetişkin hastalarda 2011' de yapılan ilk büyük prospektif çalışmada, 8 haftalık PPİ tedavisinden sonra hastaların % 50 oranında yanıt verdiği bildirilmiştir (7). Çocuk hastalarda yapılan ilk prospektif çalışmada ise PPİ tedavisi ile % 47 oranında histolojik remisyon gösterilmiştir (8). Yetişkinlerde önerilen PPİ dozları günde iki kez 20-40 mg omeprazol veya eşdeğerleridir, çocuklarda ise 1-2 mg / kg omeprazol veya eşdeğerleridir (6). EoE için farmakolojik tedavi kesildiğinde, semptomlar ve / veya özofageal eozinofili tipik olarak 3-6 aylık bir süre içinde tekrar eder. Bununla birlikte, farmakolojik tedaviler için uzun süreli terapötik strateji ve en iyi idame dozları henüz tanımlanmamıştır. Dozun, hastalığın remisyonda kalmasını sağlayan en düşük doza kademeli olarak düşürüldüğü bir yaklaşım, daha fazla veri elde edilene kadar makul görünmektedir (6).

Çocuklarda ve yetişkinlerde yapılan 11 randomize çalışma, EoE hastalarında histolojik remisyon için topikal steroid tedavisinin etkinliğini doğrulamaktadır. Sistemik yan etkilerinden dolayı, sistemik steroid ciddi semptomları olan nadir EoE olguları dışında önerilmemektedir (6). Gıda alerjisi testine (spesifik IgE veya deri prick testi) dayalı eliminasyon diyeti, yetişkin hastaların üçte birinden daha azında histolojik remisyona neden olur. Bu oran çocuk hastalarda daha yüksektir. Çocuk hastalarda yapılan bir meta analizde, deri prick testi sonucuna göre uygulanan eliminasyon diyeti ile EoE hastalarının % 49' unda klinik ve histolojik remisyon sağlandığı gösterilmiştir (9). Gıdaların tetiklenmesinden uzun süre kaçınılması, EoE'nin ilaçsız sürekli klinik ve histolojik remisyonunu sağlayabilir. EoE'de elemental diyetin, sadece uygun şekilde yapılan tıbbi tedavi ve / veya eliminasyon diyetinin başarısız olması durumunda düşünülmesi gereken sınırlı bir yeri vardır. Elemental diyet, pediatrik ve yetişkin EoE hastalarının % 90' ına kadarında histolojik remisyonu sağlar (6). Özofageal kandidiyazis tedavisi içinse flukonazol önerilir. Bir haftalık tedaviden sonra flukonazole refrakter olan belgelenmiş özofagus kandidiyazisi olan hastalar için, vorikonazol veya posakonazol önerilir (10). Bizim hastamızda deri prick testinde inek sütü protein alerjisi saptandığı için PPİ ve eliminasyon diyeti eş zamanlı başlandı. Kandida özofajiti için 2 hafta flukanazol tedavisi uygulandı. Tedavinin 8.haftasında klinik ve histopatolojik iyileşme saptanan hastada PPİ kesilerek, eliminasyon diyeti ile tedaviye devam edildi.

EoE hastaları genellikle rinit, astım ve egzama dahil olmak üzere çok sayıda eşlik eden atopik bozukluktan muzdariptir. Olguların % 50-60' ında EoE tanısı öncesinde kişisel atopi öyküsü saptanır. Çoğu EoE hastası, serum IgE ölçümleri veya deri prick testleri ile tanımlanan aeroalerjenlere veya gıda alerjenlerine karşı hassastır (11). Gıda alerjisini teşhis etmek için kullanılan alerji testleri EoE hastalarında kullanıldığında; EoE hastalarının % 15-43' ünde IgE aracılı gıda alerjileri bulunmuştur ve hatta EoE hastalarında yüksek anafilaksi prevalansı belgelenmiştir, bu da IgE aracılı gıda alerjisinin varlığının yetişkin ve pediatrik hastalarda EoE'nin gelişimi için öngürücü bir faktör olabileceğini göstermektedir. Besinler içerisinde en yaygın duyarlılıklar süt, soya fasulyesi, buğday, yumurta ve kuruyemişe karşı saptanmıştır (11). Bizim hastamızda EoE' e eşlik eden inek sütü protein alerjisi vardı.

EoE tanısında kullanılabilecek özgün bir serum testi yoktur. Çocuk ve erişkin hastalarda yapılan çalışmalar, hastaların %40-50'sinde dolaşımdaki eozinofillerin sayısında hafif artış (>300-350/ mm^3) olduğunu göstermektedir (12). Alerjik hastalıklarda sık kullanılan bir başka belirteç olan serum total IgE düzeylerinin eozonofilik özofajitli çocuk ve erişkin hastalarda arttığı (>114 kU/ L) birkaç çalışmada bildirilmiştir. Total IgE artışının, EoE'ye çoğunlukla eşlik eden atopik hastalıklarla ilişkili

olduğu, EoE'nin bir tanısal kriteri olmadığı bildirilmektedir. Serum total IgE düzeyinin histolojik inflamasyonu veya tedaviye yanıtı öngörebileceğine dair yeterli veri olmaması nedeniyle rutin olarak bakılması önerilmemektedir (13).

Literatürde eozinofilik özofajit ve kandida özofajitinin beraber bulunduğu hasta bulunmamaktadır. Yapılan endoskopik çalışmalarda, eozinofilik özofajitli hastalarda kandidiazise benzer beyaz papüller veya eksüdalar görüleceği belirtilmektedir. Kesin tanı için endoskopik görüntünün yeterli olmayıp patoloji sonucunun takip edilmesi önerilmektedir (14). Hastamızın patoloji sonucunda hem özofagusta çok az sayıda mantar hifi olduğu düşünülen parçacık (kandida özofajiti) hem de yoğun eozinofilik infiltrasyon (eozinofilik özofajit) saptanmıştır. Bu bakımdan literatürde iki klinik durumun birlikte görüldüğünü bildiren ilk olgu olduğu görülmektedir. Özofagus mukozasının kronik hasarlanmasıyla giden hastalıklarından eozonofilik özofajit ve immün yetmezliği olmayan kişilerde genellikle sağlıksız özofagus mukozası zemininde fırsatçı enfeksiyon olarak ortaya çıkan kandida özofajiti birlikteliği, literatürde ilk olarak bildirilmektedir. Bu makale, eozinofilik özofajit zemininde kandida enfeksiyonu gelişebileceğini; klinisyenlerin bu gerçeği de göz önüne alarak eozinofilik özofajitli hastalarda kandida özofajitinin de olabileceğini akılda tutmaları gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1.Markowitz JE, Clayton SB. Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults. Gastrointest Endosc Clin N Am 2018; 28(1):59-75.

2. Liacouras C, Furuta G, Hirano I, Atkins D, Attwood S, Bonis P et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2011;128(1):3-20.

3. Quan M. Nhu, Fouad J. Moawad. New Developments in the Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. Curr Treat Options Gastroenterol 2019 Mar; 17(1): 48–62.

4.Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Reboli AC et al. Clinical Practice Guideline forthe Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;62(4): 1-50.

5. Patel NC, Caicedo RA. Esophageal infections: an update. Curr Opin Pediatr. 2015;27(5):642-8.

6. Lucendo A, Infante J.M, Arias A, Arnim U, J Bredenoord A, Bussmann C. et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterology J 2017, Vol. 5(3) 335–58.

7. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 110–7.

8. Junquera G.C, Fernandez S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Quevedo S et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;62:704–10.

9. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ.Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2014;146:1639–48.

10. 4. Young C, Chang MH, Chen JM. Fungal esophagitis in children. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi. 1993 Nov-Dec;34(6):436-42.

11. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. The association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Allergy Asth Immunol 2017 May;118(5):582-590.e2.

12. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Schwimmer J, Bastian JF. Distinguishing eosinophilic esophagitis in pediatric patients: clinical, endoscopic, and histologic features of an emerging disorder. J Clin Gastroenterol. 2007; 41(3): 252-6.

13.Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, Russo JM, Kelleher KJ, Platts-Mills TA. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 104(6): 496-502.

14.Yamazaki K, Kojima K, Iwata H, Kushima R. Eosinophilic Esophagitis Mimicking Candida Esophagitis. Intern Med. 2019 Mar 15;58(6):887.

SÜNNETİN ÇOCUKLARDA DEPRESİF BELİRTİ, KAYGI DÜZEYİ VE DAVRANIŞ SORUNLARINA ETKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Mesut YAVUZ
İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi

Prf. Dr. Türkay DEMİR
Özel Muayenehane Hekimi

ÖZET:

Amaç: Bu araştırmada sünnetin çocukların depresif belirti, kaygı düzeyi, ruhsal ve davranışsal süreçlerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 6 ve 11 yaş aralığında 35 erkek çocuk sünnetten bir hafta önce, bir ay sonra ve altı ay sonra değerlendirilmiştir. Çocuklar için depresyon ölçeği (ÇDÖ), çocuklar için durumluk sürekli kaygı envanteri (ÇDSKE) ve çocuklar için davranış değerlendirme ölçeği (ÇDDÖ) (4/18 yaş) uygulanmıştır. ÇDDÖ çocukların anneleri tarafından, ÇDÖ ve ÇSKE ise çocuklar tarafından doldurulmuştur.

Bulgular: Depresif belirti ve kaygı düzeyi puanları sünnetten bir ay sonra sünnet öncesi döneme göre anlamlı ölçüde düzelme göstermiştir ama altı ay sonunda sünnet öncesi döneme göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. ÇDDÖ'de ise suça yönelik ve saldırgan davranışlar, dikkat sorun puanları, bedensel yakınmalar ve depresif/kaygı sorun puanları sünnetten altı ay sonra sünnet öncesi döneme göre anlamlı düşüş göstermiştir. Tekrarlı ölçümler ANOVA testinde sünnet öncesi, sünnetten bir ve altı ay sonra uygulanan ölçek puanlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç: Sünnet sonrası dönemde, sünnet öncesi döneme göre, çocuklarda cerrahi müdahale kaygısının azalması depresif belirti/kaygı düzeyi, içselleştirme ve dışsallaştırma sorunlarında olumlu gelişmeler görülmesini açıklayabilir. Ek olarak, ülkemizde sünnete verilen dini ve kültürel olumlu anlamlar çocuklarda sünnet sonrası ruhsal ve davranışsal iyileşme durumuna katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Sünnet, depresif belirti, kaygı, davranış sorunları

The Effect of Circumcision on Depressive Symptom, Anxiety Levels and Behavioral Problems in Children

ABSTRACAT:

Objective: The aim of this study is to evaluate the effect of circumcision on depressive symptom, anxiety levels and behavioral problems in children.

Methods: 35 boys aged between 6 and 11 were evaluated one week before circumcision, one month and six months after circumcision. Child depression inventory (CDI), State trait anxiety inventory for children (STAIC), and child behavior check list (CBCL) (4/18) were used.

Findings: Depressive symptom and anxiety level scores improved significantly one month after circumcision compared to pre-circumcision period, but no significant difference was found at the end of six months compared to the pre-circumcision period. In CBCL, delinquent and aggressive behavior scores, attention problems, somatization, and depression/anxiety problem scores showed a significant decrease six months after circumcision compared to pre-circumcision period. In the repeated measures ANOVA test, no significant difference was found in the scale scores applied before circumcision, one and six months after circumcision.

Conclusion: It may be considered that the decrease in surgical intervention anxiety in children may explain the positive developments in the level of depressive symptoms / anxiety, internalization and externalization problems in the post-circumcision period compared to the pre-circumcision period, and that the religious and cultural positive meanings given to circumcision in our country may have contributed to the mental and behavioral recovery of children after circumcision.

Key words: Circumcision, depressive symptoms, anxiety, behavioral problems

1. GİRİŞ

Sünnet tarihin en eski dönemlerinden itibaren, tüm dünyada yaygın olarak uygulanan bir cerrahi girişimdir. Sünnetin uygulanma nedenleri olarak, tıbbi, kültürel, dini nedenler, kozmetik ve hijyenik nedenler sayılabilir. Türkiye'de sünnetin ana olarak dini ve kültürel nedenler ile uygulanmak olduğu bildirilmiştir.[1] Türkiye'de sünnetin ortalama yaşı 7 olarak bildirilmiştir.[2] Ülkemizde sünnet öncesi sosyal ritüeller yaygın olarak uygulanmaktadır ve erkek çocuk sünnete psikososyal olarak hazırlanmaktadır.[3]

Sünnetin cinsel yolla bulaşan ve idrar yolu enfeksiyonlarından, penil kanserden koruyucu olduğu ve cinsel işlev bozukluklarının gelişimini engelleyebildiği bildirilmiştir.[4] Bununla birlikte bazı araştırmacılar sünnet operasyonu sonrası bireylerde düşük benlik saygısı, depresyon, davranım sorunları ve travma sonrası stres bozukluğu vb. ruhsal sorunlar gelişebileceğini bildirmişlerdir.[5-7] Ek olarak sünnet sonrası uzun dönemli ağrı ve cinsel işlev sorunlarının da ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür.[8,9]

Sünnet operasyonu ile ilişkili olduğu söylenen ruhsal sorunlardan başlıcaları depresif belirtiler ve yüksek kaygı düzeyidir.[6] Depresif belirtilerin çocukluk döneminde toplumda % 1.06 oranında görülebileceği bildirilmiştir.[10] Çocukluk döneminde düşük benlik saygısı, mutsuzluk, içe kapanma, ders başarısında düşme vb. depresif belirtiler görülebildiği gibi, kolay öfkelenme ve aşırı hareketlilik gibi erişkinlikte depresif belirtiler arasında sık rastlanmayan dışsallaştırma problemleri de görülebilmektedir. Sünnet operasyonu sonrası gelişebileceği öne sürülen kaygı sorunları dikkate alındığında, çocuklarda sıklıkla görülen kaygı sorunları arasında kendisinin ve ailesinin başına kötü bir şey gelebileceği, hastalık, başarısızlık, sosyal olarak dışlanma endişeleri sayılabilir. Yüksek kaygı düzeyi çocuklarda sosyal, akademik işlevselliği düşürebilmekte ve ek ruhsal sorunlara yol açabilmektedir.[11]

Önceki araştırmalara bakıldığın sünnetin bireylerde ruhsal ve davranışsal sorunlara yol açabileceği öne sürülmüştür. Sünnetin sıklıkla çocukluk döneminde, bireyin operasyon konusunda kendi kararını veremeyecek bir dönemde uygulanıyor olması dini ve kültürel sünnet operasyonu konusunda etik tartışmalara yol açmaktadır. Bu bilgiler ışığında mevcut araştırmada, dini ve kültürel sünnetin çocukların depresif belirtilerine kaygı düzeyine ve davranışsal sorunlarına etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. YÖNTEM

2.2Katılımcılar ve İşlem

Bu çalışma 6 aylık uzunlamasına izlem çalışması olarak planlanmıştır ve İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya 6-11 yaş arası 35 erkek çocuk katılmıştır, çocuklar ve aileleri çalışma hakkında ayrıntılı bilgilendirilmiş ve ailelerinden yazılı onam alınmıştır. Tüm katılımcılar dini ve kültürel nedenler ile sünnet edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm çocukların sünnet operasyonları, ürologlar ve çocuk cerrahları tarafından lokal anestezi altında uygulanmıştır. Katılımcılar ve anneleri ile sünnet operasyonundan 1 hafta önce, 1 ay sonra ve 6 ay sonra görüşülmüş ve de çalışmaya dair ölçüm materyalleri uygulanmıştır.

2.3Ölçekler

2.2.1 Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ): Depresif belirti düzeyini belirlemek için tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ÇDÖ 27 sorudan oluşan, 0, 1 ve 2 olarak puanlanan likert tipi bir ölçektir. Orijinal ölçek Kovacs[12] tarafından geliştirilmiş, Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması ise Oy[13] tarafından gerçekleştirilmiştir. Yüksek puanlar daha şiddetli depresif belirti düzeyini işaret etmektedir.

2.2.2 Çocuklar için Durumluk Sürekli Kaygı Envanteri (ÇDSKE): Spielberger[14] tarafından geliştirilen ÇDSKE ölçeğinde, 20'şer soruluk durumluk ve sürekli kaygı kısımları bulunmaktadır. Durumluk kaygı ölçeği bireyin anlık kaygı süreçlerini değerlendirirken, sürekli kaygı ölçeği bireyin süregelen kaygı süreçlerini değerlendirmektedir. 3'lü likert tip değerlendirilen ölçeğin maddeleri, kaygı şiddetine göre 1, 2, 3 olarak puanlanmaktadır. Türkçe ÇDSKE'nin geçerlik güvenirlik çalışması Ozusta[15] tarafından yapılmıştır.

2.2.3 Çocuklar için Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) 4/18: ÇDDÖ (4/18) ölçeği 118 problem maddesi içeren; çocuğun son altı aylık sürecine göre maddeleri 0, 1 ve 2 olarak kodlanan likert tipi bir ölçüm aracıdır. Ölçekte dışsallaştırma sorunu olarak saldırgan davranışlar ve suça yönelik davranışlar alt ölçekleri; içselleştirme sorunu olarak sosyal içe dönüklük, bedensel yakınmalar ve kaygılı/depresif belirtiler alt ölçekleri bulunmaktadır. Ek olarak içselleştirme ve dışsallaştırma sorunları alt ölçeklerine dahil olmayan sosyal problemler, düşünce problemleri ve dikkat problemleri alt ölçekleri bulunmaktadır. Orijinal ölçek Achenbach[16] tarafından geliştirilmiştir. Türkçe ÇDDÖ (4/18) geçerlik güvenirlik çalışması ve Dümenci ve diğ.[17] tarafından yapılmıştır.

2.4İstatistiksel Yöntem

Tüm istatistiksel analizler Windows için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13 programı ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği basıklık ve çarpıklık değerleri hesaplanarak değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. Sıklık ve ortalama değerler hesaplanmıştır. Sünnet öncesi dönem ile sünnetten 1 hafta ve 6 hafta sonrasındaki dönemdeki ölçek ortalama puanları bağımlı gruplar t testi ile karşılaştırılmıştır. Ek olarak Sünnet öncesi dönem ile sünnetten 1 hafta ve 6 hafta sonrasındaki dönemdeki ölçek ortalama puan karşılaştırmaları için tekrarlı ölçümler ANOVA testi uygulanmıştır.

3. SONUÇLAR

Çalışmaya katılan çocukların ortalama yaşı 8.51±1.63'dü. Ailelerin ortalama aylık kazancı 714± 378 Euro'ydu. ÇDÖ puanları sünnetten 1 ay sonra sünnet öncesi döneme göre anlamlı ölçüde düşüş göstermiştir. ($p<0.05$). Sünnetten 6 ay sonra ise sünnet öncesi döneme göre ÇDÖ puanları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo1. Sünnet Öncesi, Sünnetten 1 ve 6 Ay Sonra ÇDÖ[a] Puanlarının Bağımsız Örneklem T Testi ile Karşılaştırılması

ÇDÖ	Sünnet öncesi	1 ay sonra	6 ay sonra	p*	p**	p***
Toplam skorlar	8.31±4.84	6.72±4.75	7.28±4.91	0.032	0.212	0.570

* Sünnet öncesi-1ay sonra,** Sünnet öncesi-6ay sonra,*** 1 ay sonra-6 ay sonra; [a] Çocuklar için depresyon ölçeği

Durumluk kaygı puanları sünnetten 1 ay sonra sünnet öncesi döneme göre anlamlı ölçüde düşüş göstermiştir. ($p<0.05$). Sünnetten 6 ay sonra ise sünnet öncesi döneme göre durumluk kaygı puanları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Sürekli kaygı puanları ise sünnetten 1 ay ve 6 ay sonra sünnet öncesi döneme göre anlamlı bir fark göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo2. Sünnet Öncesi, Sünnetten 1 ve 6 Ay Sonra ÇDSKE[a] Puanlarının Bağımsız Örneklem T Testi ile Karşılaştırılması

ÇDSKE	Sünnet öncesi	1 ay sonra	6 ay sonra	p*	p**	p***
Durumluk	30.14±7.00	26.48±5.65	28.52±4,91	0.003	0.190	0.062
Sürekli	33.28±8.71	31.34±6.45	32,07±7.95	0.129	0.391	0.569

* Sünnet öncesi-1ay sonra,** Sünnet öncesi-6ay sonra,*** 1 ay sonra-6 ay sonra; [a] Çocuklar için durumluk sürekli kaygı envanteri

Anksiyete/depresyon, suça yönelik davranışlar, dikkat problem skorları içselleştirme ve dışsallaştırma sorunları sünnetten 1 ay ve 6 ay sonra sünnet öncesi döneme göre anlamlı bir düşüş göstermiştir ($p<0.05$). İçselleştirme ve dışsallaştırma sorun puanları sünnetten 1 ay sonra anlamlı bir fark göstermese de ($p>0.05$), sünnetten 6 ay sonra sünnet öncesi döneme göre anlamlı bir düşüş göstermiştir ($p<0.05$) (Tablo 3).

Tablo3. Sünnet Öncesi, Sünnetten 1 ve 6 Ay Sonra ÇDDÖ[a] Puanlarının Bağımsız Örneklem T Testi ile Karşılaştırılması

ÇDDÖ	Sünnet Öncesi	1 ay sonra	6 ay sonra	p*	p**	p***
İçselleştirme sorunları	59.77±10.52	55.46±10.76	53.34±8.54	0.008	<0.001	0.078
Dışsallaştırma sorunları	60.54±8.09	57.54±7.20	55.89±6.67	0.011	<0.001	0.056
Sosyal geri çekilme	57.57±7.43	55.60±6.06	54.63±5.90	0.094	0.018	0.227
Bedensel problemler	58.03±8.50	55.80±7.15	52.71±4.28	0.133	0.001	0.017
Dışsallaştırma sorunları	53.69±11.78	48.54±12.58	49.34±10.77	0.002	0.006	0.517
Agresif davranışlar	57.26±8.76	55.43±8.34	54.57±6.83	0.115	0.025	0.249
Suça yönelik davranışlar	56.06±7.58	53.26±6.09	53.43±5.35	0.005	0.046	0.833
Sosyal problemler	55.29±6.19	53.77±5.26	54.09±5.07	0.243	0.274	0.741
Düşünce problemleri	58.09±8.29	57.09±8.27	55.57±5.94	0.464	0.079	0.199

Dikkat problemleri	58.54±8.28	55.51±6.37	55.37±6.26	0.022	0.011	0.843
Cinsel problemler	54.42±8.12	53.58±8.35	51.91±5.37	0.641	0.116	0.268
Toplam skorlar	57.51±11.57	50.97±13.11	51,34±10,07	0.001	<0.001	0.774

* Sünnet öncesi-1ay sonra,** Sünnet öncesi-6ay sonra,*** 1 ay sonra-6 ay sonra; [a] Çocuklar için davranış değerlendirme ölçeği

Tekrarlı ölçümler ANOVA testinde ÇDDÖ dışsallaştırma ve içselleştirme puanları, ÇDÖ ve ÇDSKE puanları açısından sünnet öncesi, sünnetten 1 ay ve 6 ay sonra uygulanan ölçek puanları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

4. TARTIŞMA

Mevcut araştırmada beklentilerden farklı olarak sünnet operasyonundan sonra kaygı, depresyon, somatizasyon, davranış ve dikkat sorunları açısından artış olmadığı, tersine iyileşmeler olduğu görülmüştür.

Önceki çalışmalarda sünnetin depresif belirtileri ve kaygı düzeyini arttırabileceği öne sürülmüştür.[6] Sünnet olan bireylerin kendilerini eksik hissettikleri, benlik saygılarının düşük olduğu, yaşamın ileriki dönemlerinde travma sonrası stres bozukluğu açısından risk taşıdıkları belirtilmektedir.[5,7] Araştırmamızda diğer araştırmalardan farklı olarak sünnetin ruhsal açıdan olumsuz etkilerinin görülmemesinin nedenleri farklı noktalar ile açıklanabilir.

İlk olarak çalışmamız uzunlamasına bir çalışmadır. Çocuklar sünnet öncesi dönem ve sünnet sonrası 1. ve 6. aylarda görülmüş ve ölçek uygulamaları yapılmıştır. Önceki araştırmalar genellikle sünnet olmuş olan erişkin erkekler ile yürütülmüştür. Bu yöntem farkı çalışmamızın önceki çalışmalardan farklı sonuçlar bildirmesini açıklayabilir.

Diğer bir nokta ise, batı toplumlarından farklı olarak ülkemizde sünnete dini ve kültürel açıdan verilen olumlu anlamlardır. Dini ve kültürel açıdan olumlu ve destekleyici yaklaşılan çocuk, operasyonun kaygı ve stres verici etkileri ile daha kolay

başa çıkıyor olabilir. Bu bilgi ile uyumlu olarak, Sarı ve arkadaşları[3] Türkiye'de sünnetin etkinlik ve eğlenceler ile gerçekleşen ritüellerle yoğun ilişkide olduğunu bildirmişlerdir. Sünnet olacak çocuğa, operasyon hakkında bilgi günler öncesinden verilmekte, çocuk törenler ile sünnete hazırlanmaktadır. Kültürel olarak ise sünnet erkekliğe geçişin ilk adımı olarak kabul edilmektedir. Sünnet olmayan birey kendisini toplumdan farklı ve eksik hissedebilir.

Ek olarak sünnet öncesinde oluşan cerrahi kaygı ruhsal ve davranışsal sorun riskini arttırmış olabilir. Operasyonun ve kısıtlamaların sona ermesi 1 ve 6 ay sonra operasyon kaynaklı ruhsal ve davranışsal sıkıntıları azaltmış olabilir. Son olarak çalışmamız ilköğretim yaş grubundaki çocuklar ile sürdürülmüştür. Fallik dönem çocuğun cinsel organına ilgisinin arttığı bir dönem olarak bilinmektedir. Bu dönemde uygulanan operasyon çocukta ruhsal sıkıntılara yol açabilir.[18] Çalışmamızda fallik dönemde uygulanan sünnet operasyonu araştırılmamıştır. İlköğretim yaş grubunda çocuklar operasyonun etkileri konusunda daha iyi bilgilendirilme şansları olduğu için, operasyona daha iyi hazırlanmış olabilirler. Bu bilgiler sünnet operasyonunun olumsuz etkilerini kısıtlayan faktörler olarak ele alınabilir.

Çalışmamız eksiklikleri ile birlikte ele alınmalıdır. Çalışma 6 aylık bir süreyi kapsamaktadır. Sünnet operasyonun uzun dönemli etkileri, yaşamın daha ileriki dönemlerini de içine alan uzunlamasına çalışmalar ile ele alınabilir. Göreceli olarak düşük denek sayısı nedeniyle, sonuçlar genelleştirirken dikkatli olunmalıdır. Çalışmamızda kontrol grubu kullanılmamıştır. İleriki çalışmalar tonsillektomi vb. bir cerrahi kontrol grubu ile birlikte yürütülebilir. Bu konuda yapılacak ileriki çalışmalar bilgilerimize katkıda bulunabilir.

KAYNAKÇA

1) Dekkers W, Hoffer C, Wils JP. Scientific contribution, bodily integrity and male and female circumcision. Med Health Care Philos (2005); 8(2): 179-91.
2) Sahin F, Beyazova U, Akturk A. Attitudes and practices regarding circumcision in Turkey. Child Care Heath Dev (2003); 275-80.
3) Sarı, N., Buyukunal, C. & Zulfikar, B. Circumcision ceremonies at the Ottoman Palace. J Pediatr Surg (1996); 920–4.
4) American Academy of Pediatrics (AAP). Task Force on Circumcision. Circumcision policy statement. Pediatrics 2012; 130 (3): 585–6.

5) Menage J. Post traumatic stress disorder after genital medical procedures. Male and Female Circumcision, Medical, Legal and Ethical Considerations in Pediatric Practice. Eds: Denniston GC., Hodges FM, Milos MF 1999; 215-9.
6) Cansever G. Psychological effects of circumcision. Brit J Med Psychol 1965; 321-31.
7) Tractenberg M. Psychoanalysis of circumcision. Male and Female Circumcision, Medical, Legal and Ethical Considerations in Pediatric Practice. Eds: Denniston GC, Hodges FM, Milos MF 1999; 209-14.
8) Frisch, M, Aigrain, Y, Barauskas, V ve diğ. Cultural bias in the AAP's 2012 technical report and policy statement on male circumcision. Pediatrics 2013; 131: 796- 800.
9) Goldman R. The psychological impact of circumcision. BJU Int 1999; 83(1): 93–102.
10) Karacetin G, Arman AR, Fis NP ve diğ. Prevalence of Childhood Affective disorders in Turkey: An epidemiological study. J Affect Disord 2018; *238*: 513-21.
11) Mychailyszyn MP, Méndez JL, Kendall PC. School functioning in youth with and without anxiety disorders: Comparisons by diagnosis and comorbidity. School Psych Rev 2010; *39*(1): 106-21.
12) Kovacs M. The Children's Depression lnventory (CDl). Psychopharmacol Bull 1985; (21): 995-98.
13) Oy B. Depression scale for children: A study of validity and reliablility. Turk J Psych 1991; (2): 132-36.
14) Spielberger CD. Preliminary Manuel for the State-Trait Anxiety Inventory for children. Palo Alto1973; Consulting Psychologists Press; 1973
15) Ozusta S. Turkish standardization, reliability and validity of State Trait Anxiety Inventory for children. Turk J Psychol 1995; (10) :32-44.
16) Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile. Burlington, University of Vermont 1991; Department of Psychiatry.
17) Dumenci L, Erol N, Achenbach TM, SimSek Z. Measurement structure of the Turkish translation of Child Behavior Checklist using confirmatory factor analytic approaches to validation of syndromal constructs. J Abnorm Child Psych 2004; (32): 337-42.
18) Sılay MS. Fallik Dönemde Sünnet ve Psikolojik Boyut. Turk Klinikleri Üroloji-Özel Konular 2018; 11(1): 45-8.

PREOPERATİF ALKALEN FOSFOTAZ DÜZEYİ PRİMER HİPERPARATİROİDİ HASTALARINDA PARATİROİDEKTOMİ SONRASI GÖRÜLEN GEÇİCİ HİPOPARATİROİDİYİ ÖNGÖREBİLİR Mİ?

Uzman Murat ÇALAPKULU
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Uzman Muhammed Erkam SENCA
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Uzman Davut SAKIZ
Mardin Devlet Hastanesi

Uzman İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ÖZET:

Giriş: Primer hiperparatiroidizm (PHP), otonom çalışan bir veya daha fazla paratiroid bezine bağlı paratiroid hormonun (PTH) kalsiyum (Ca) düzeyinden bağımsız şekilde aşırı salgılanmasına neden olan endokrin bir bozukluktur. Postoperatif hipokalsemi ve hipoparatiroidi paratiroidektomi operasyonlarından sonra sık görülen bir komplikasyondur. Bu iki komplikasyon geçici ve veya kaıcı olabilir. Geçici hipokalsemi daha yaygındır ve paratiroidektomi operasyonlarından sonra %12 oranında gözlenebilir. Geçici hipokalseminin, serum kalsiyumunda bir azalmaya ve buna karşılık gelen serum fosfatında bir artışa neden olan PTH'daki akut düşüşle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, ameliyat öncesi ALP düzeyinin, ameliyat sonrası geçici hipoparatiroidizm gelişimini öngörebilecek bir marker olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmaya 2017-2020 yılları merkezimizde PHP tanısı alan 18 yaşından büyük 200 hasta alındı. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri dosyalarak taranarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalarrın %83.5'i kadın, %16.5'i erkekti ve ortalama yaş 55.1±12.2 yıl olarak saptandı. Hastaların preoperatif ortalama kalsiyum düzeyi 11.2±0.8 mg/dl iken, ortalama PTH, fosfor ve ALP düzeyi sırasıyla 173 (68-922) pg/ml, 2.6±0.5 mg/dL ve 124 (47-773) U/L olarak saptandı. Postoperatif CA ve PTH düzeyleri sırasıyla 9.6±0.74 mg/dl ve 15 (0.3-

111) pg/ml olarak saptandı. Hastaların %25'inde geçici hipoparatiroidi saptandı. Preoperatif ALP düzeyi postop hipokalsemi gelişen olgularda daha yüksek saptandı (p:0.013). ALP için yapılan ROC analizinde postop hipokalsemi gelişiminde eşik değeri 119.5 pg/ml olarak alındığında sensitivite %79, spesifite %62 idi.

Tartışma ve Sonuç: Semptomatik PHP hastalarında en uygun tedavi cerrahidir. Operasyon sonrası en önemli komplikasyon hipoparatiroidi ve buna gelişen hipokalsemidir. Geçici hipoparatiroidizm, ameliyat sırasında bir veya daha fazla paratiroid bezine kan akışının manipülasyonuna veya adenom dışı bezlerin cerrahi sonrası inaktif kalmasına bağlıdır. Loke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preoperatif ALP düzeyinin 340 U/L ve üzerinde olması durumunda hipokalseminin arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak preoperatif ALP'si düşük olan hastaların postoperatif geçici hipoparatiroidi geliştirme ihtimalinin daha düşük olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimerler: Primer Hiperparatiroidi; Alkalen fosfataz; Hipoparatiroidi, Hipokalsemi

Can The Preoperative Alkalene Phosphotase Level Predict the Temporary Hypoparathyroid Rİsk After Parathyroidectomy in Primary Hyperparathyroidism Patients?

ABSTRACT:

Introduction: Primary hyperparathyroidism (*PHP)* is a common endocrine disorder caused by overactivation of one or more parathyroid glands resulting in inappropriate secretion of parathyroid hormone (PTH) by calcium (Ca) level. Postoperative hypocalcemia and hypoparathyroidism are common complications after parathyroidectomy surgery. Postoperative hypocalcemia and hypoparathyroidism are complications that may be temporary or permanent after parathyroidectomy surgery. Transient hypocalcemia can be observed in 12% of patients after parathyroidectomy surgery. Transient hypocalcemia is thought to be associated with an acute decrease in PTH level causing a decrease in serum calcium level and a corresponding increase in serum phosphate level. Transient hypocalcemia is thought to be associated with an acute decrease in PTH level causing a decrease in serum calcium level and an increase in serum phosphate level. The current study aimed to investigate whether preoperative ALP level is a marker indicating the development of temporary hypoparathyroidism after surgery.

Method: This was a single-center, retrospective trial, compiled from the database of 200 patients diagnosed with PHP who underwent parathyroidectomy between 2017 and 2020 at our institution

Results: 83.5% of the patients included in the study were female and 16.5% were male, and the mean age was 55.1 ± 12.2 years. While the preoperative mean calcium level of the patients was 11.2 ± 0.8 mg / dl, the mean PTH, phosphorus and ALP levels were 173 (68-922) pg / ml, 2.6 ± 0.5 mg / dL and 124 (47-773) U / L, respectively. Postoperative Ca and PTH levels were 9.6 ± 0.74 mg / dl and 15 (0.3-111) pg / ml, respectively. Transient hypoparathyroidism was detected in 25% of the patients. Preoperative ALP level was found to be higher in patients with postoperative hypocalcemia than those without postoperative hypocalcemia (p: 0.013). Cut-off level for ALP was found to be 119.5 pg/ml (Sensitivity:79%; specificity:62%) by ROC curve analysis to identify a cut-off level for postoperative hypocalcemia

Discussion: Surgery is the most appropriate treatment for symptomatic PHP patients. One of the most common postoperative complications is hypoparathyroidism and associated hypocalcemia. Transient hypoparathyroidism develops due to impaired blood supply of one or more parathyroid glands during surgery or due to non-adenoma glands remaining inactive after surgery. In one study, finding ALP level above 340 pg/ml was found to be associated with increased risk of postoperative hypocalcemia. The present study shows that patients with low preoperative ALP level were less likely to develop temporary postoperative hypoparathyroidism in accordance with the literature.

Keywords: Primary Hyperparathyroidism; Alkaline phosphatase; Hypoparathyroidism; Hypocalcemia

COVİD-19 NÖRODEJENERASYONA SEBEP OLUR MU?

Dr. Mustafa Nusret ÇİÇEKLİ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Araş. Gör. Caner GÜNAYDIN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Araştırmacı Çiğdem ÇİÇEKLİ
Dokuz Eylül Üniversitesi

ÖZET:

2019 yılının aralık ayında ilk resmi vakanın Çin'in Wuhan kentinde bildirilmesinden sonra tüm dünyaya hızlı bir şekilde yayılan SARS-CoV-2 (COVID-19) 2020 aralık ayı itibariyle yaklaşık 1.5 milyon insanın ölümüne neden olmuştur. Günümüzde birçok aşı ve ilaç araştırması COVID-19 tedavisi için araştırılıyor olsa da henüz kesin bir tedavi bulunamamıştır. COVID-19 geçiren hastalarda santral bulgulara rastlanması virüsün birincil etki yeri olarak kabul edilen akciğerler haricinde santral sinir sisteminede geçebildiğini göstermektedir. COVID-19 pandemisinin dünyada gösterdiği ekonomik ve sosyal sorunların yanı sıra, son bir senede pandemi dolayısıyla yapılan araştırmalar viral enfeksiyonlar sonucu nörodejenerasyonun varlığının araştırılması için uygun bir zemin hazırlamıştır. Nörodejeneratif hastalıklar arasında Parkinson hastalığı, viral veya patojen etkenler sonucunda oluştuğu düşünülen ve bu konuda en çok araştırılan hastalıktır. Bu nedenle var olan bilgilerin güncellenerek değerlendirilmesi ve olası mekanizmaların ortaya çıkartılması hem hipotezin araştırılmasına hem güncel COVID-19 hastalarında görülen santral semptomların tedavisine büyük bir bilgi aktarımı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, viral tropizm, nörodejenerasyon, Parkinson hastalığı.

Does Covid-19 Cause Neurodegeneration?

ABSTRACT

SARS-CoV-2 (COVID-19), which spread rapidly worldwide after the first official case was reported in Wuhan, China, in December 2019, caused the death of approximately 1.5 million people as of December 2020. Although

many vaccines and drug candidates are currently being investigated for the treatment of COVID-19, no definitive cure has been found yet. The presence of central findings in patients with COVID-19 indicates that the virus can pass in the central nervous system, except the lungs, which are considered the primary site of impact. In addition to the economic and social problems seen COVID-19 pandemic in the World, the researchers conducted due to the pandemic in the last year have prepared a suitable ground for investigating the presence of neurodegeneration of viral infections. Among the neurodegenerative diseases, Parkinson's disease is the disease that is thought to occur as a result of viral or pathogenic factors and is the most researched disease on this subject. For this reason, updating and evaluating the existing information and revealing possible mechanisms will provide a significant transfer of information to both the investigation of the hypothesis and the treatment of main symptoms seen in current COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, viral tropism, neurodegeneration, Parkinson's disease.

1. INTRODUCTION

In the last two decades, newly identified viral epidemics such as severe acute respiratory syndrome (SARS)[1], Middle East respiratory syndrome (MERS) are thought to pass from animals to humans[2]. Even limited therapy options for these two viruses are not clearly described; the World met a new coronavirus strain at the end of 2019. Since the first diagnosis, COVID-19 has nearly infected 65 million people around the globe[3]. Besides its devastating effects on the human body, COVID-19 vigorously affected all countries, economically and socially. This large enveloped positive-sense RNA-virus initially caused respiratory illness, characterized by fever, dry cough, sore throat, and dyspnea. As days pass, new symptoms appear that indicate the virus affects other systems more than respiratory tracts in the human body, such as gastrointestinal and nervous systems. Epidemiological studies demonstrated that age and accompanying comorbidities significantly increase the mortality rate in COVID-19 patients[4].

However, the majority of infected people is not demonstrated severe symptoms or do not require hospitalization, a significant number of patients are reported to have a broad spectrum of neurological symptoms[5]. These symptoms start from fatigue, headache, and extend to stroke, seizure, neuropathic pain, anosmia, and ageusia. More specifically, 43 confirmed COVID-19 cases in London reported having more neurological severe symptoms, including encephalopathies, inflammatory

central nervous system disorders, ischemic strokes[6]. Therefore, based on these symptoms and frailty of older people, reconciling people who had COVID-19 with long-term neurodegenerative diseases does not matter.

It is reported that coronaviruses cause neurological manifestations and cerebrospinal fluid invasion[7]. However, our experience about the neurological consequences of viral pandemics reaches nearly a hundred years ago, which is now named post-encephalitic parkinsonism after the Spanish flu pandemic in 1918. Although it has been a long time after the Spanish flu, current knowledge about viral tropism and post-encephalitic parkinsonism due to the H1N1 virus is still limited. Additionally, other viral infections such as Epstein-Barr, Japanese encephalitis, West Nile virus, and human immunodeficiency virus are also related to transient and permanent parkinsonism. Moreover, it is claimed that previous infection with herpes simplex 1, Epstein-Barr, varicella-zoster, hepatitis C and influenza A might increase the risk of Parkinson's disease in the long term, which led to the emergence of the "viral hypothesis" of Parkinson's disease[8].

2. VIRAL ENTRY TO THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

After identifying and visualization of spike proteins as priming mediators for virus entry, angiotensin-converting enzyme II (ACEII) was an entry way of the SARS-CoV-2 virus to the human cells[9]. Additional in-silico studies demonstrated that sialic acid residues found on the membrane of many cell types such as neurons and the upper respiratory tract are possible response elements for SARS-CoV-2 entry[10]. Post-mortem studies demonstrated that SARS-CoV-2 RNA and proteins are found in the brain parenchyma of 36% of people who died from COVID-19[11]. Next, preclinical animal studies were conducted to understand virus entry to the central nervous system and proposed hematogenous, lymphatic routes possible after compromised blood-brain barrier integrity due to the cytokine storm and inflammation[12]. Although this breakdown and invasive effect of SARS-CoV-2 is not a short-term result, putative receptors in the central nervous system, ACE2 and CD209L, and molecules with sialic acid residues might regulate that neurological consequences.

3. POSSIBLE NEURODEGENERATIVE MECHANISMS

It is already shown that dopaminergic neurons in the central nervous system susceptible to degenerative insults due to their intrinsic properties. Notably, high oxygen demand and tendency to the oxidative stress and unfolded protein response

could result in neuroinflammation and alpha-synuclein related toxicity after disruption of cellular homeostasis SARS-CoV-2 virus[13]. Although alpha-synuclein is demonstrated as a protective and antiviral factor-like in the West Nile virus infection, increased amount and upregulation might occur after SARS-CoV-2 infection. Furthermore, inflammatory factors in COVID-19 patients, such as cytokine storm and increased immune response, might also exacerbate alpha-synuclein accumulation and cause widespread neurodegeneration. Another mechanism might be the intervention of protein clearance mechanisms due to the SARS-CoV-2 infection. Previous studies demonstrated that other neurotropic viruses such as H1N1 influenza obstruct protein clearance mechanisms and rendering neurons unable to counterbalance α-synuclein accumulation[14]. Because SARS-CoV-2 proteins can direct human protein trafficking by molecules such as ORF8, which is an essential element in regulating the proteins in the endoplasmic reticulum, this binding may cause dysregulated proteostasis with alpha-synuclein aggregation. Recently, Sulzer et al. proposed ten possible post-viral parkinsonism mechanisms with clinical and molecular rationales related to the aforementioned mechanisms.

4. CONCLUSION

However, the COVID-19 pandemic still exists more than last months throughout the World. A large number of papers that speculate the possible relation of COVID-19 with Parkinson's disease will continue to document with clinical and molecular insights. The need for long-term quantitative analysis of olfaction, signs of neuroinflammation, and cerebrovascular changes is essential for screening neurodegeneration. Especially, in the context of Parkinson's disease, due to the clinical manifestations appears after nearly 60-70% neuronal loss in the striatum, potential long-term consequences of COVID-19 may be insufficient, too slow, or too inaccurate. Therefore, it is essential to identify risk groups which infected COVID-19, according to the family history and follow up for long term neurological signs for prodromal Parkinson's disease. Using the published resources such as The Movement Disorder Society, which tracks prodromal Parkinson's disease by considering symptoms associated with PD such as hyposmia, REM sleep behavior disorder, and constipation will provide valuable tools to handle the potential influx of parkinsonism over the next fifty years.

REFERENCES

1. Kim, S.M., et al., Avian Influenza A Viruses: Evolution and Zoonotic Infection. Semin Respir Crit Care Med, 2016. 37(4): p. 501-11.
2. Ye, Z.W., et al., Zoonotic origins of human coronaviruses. Int J Biol Sci, 2020. 16(10): p. 1686-1697.
3. Organization, W.H. WHO Coronavirus Disease. 2020; Available from: https://covid19.who.int/.
4. Chen, N., et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet, 2020. 395(10223): p. 507-513.
5. Mao, L., et al., Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol, 2020. 77(6): p. 683-690.
6. Paterson, R.W., et al., The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. Brain, 2020. 143(10): p. 3104-3120.
7. Fazzini, E., J. Fleming, and S. Fahn, Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. Mov Disord, 1992. 7(2): p. 153-8.
8. Jang, H., et al., Viral parkinsonism. Biochim Biophys Acta, 2009. 1792(7): p. 714-21.
9. Hamming, I., et al., Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol, 2004. 203(2): p. 631-7.
10. He, X., et al., Author Correction: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med, 2020. 26(9): p. 1491-1493.
11. Puelles, V.G., et al., Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med, 2020. 383(6): p. 590-592.
12. Ding, Y., et al., Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. J Pathol, 2004. 203(2): p. 622-30.
13. Tulisiak, C.T., et al., Can infections trigger alpha-synucleinopathies? Prog Mol Biol Transl Sci, 2019. 168: p. 299-322.
14. Marreiros, R., et al., Disruption of cellular proteostasis by H1N1 influenza A virus causes α-synuclein aggregation. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2020. 117(12): p. 6741-6751.

KUPA TEDAVİSİNDE BİLGİ KAYNAĞI OLARAK YOUTUBE VİDEOLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dr. Mustafa Alparslan BABAYİĞİT
Serbest Hekim

ÖZET

Amaç: YouTube, her gün 1 milyardan fazla içeriğin izlendiği bir video paylaşım sitesidir. Özellikle gençler tarafından bilgiye ulaşma aracı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Sağlıkla ilgili konularda etkin ve güvenilir bir bilgi aktarım aracı olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Bu çalışmada kupa tedavisinde bilgi kaynağı olarak YouTube videolarının genel ve tıbbi kalite açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: YouTube web sitesinde "kupa; hacamat tedavisi" anahtar sözcükleri doğrultusunda "bütün zamanlar, Türkiye ve Türkçe dilinde" arama yapıldı. İlk 120 sonuç içerisinden 1-20 dakika süreye sahip, tekrar etmeyen ve tamamen reklam içermeyen 52 video inceleme için çalışmaya dahil edildi. Her bir video için bilgiyi veren kişi, video uzunluğu, görüntülenme sayısı, beğenilme ve beğenilmeme sayıları kaydedildi. Videoların genel olarak kalitesini belirlemek için Global Kalite Ölçeği (GQS) kullanıldı.

Bulgular: Kupa ve hacamat tedavisi ile ilgili videoların %71,2'si (n=37) eğitim amaçlı kişisel paylaşım videoları iken, %17,3'ü (n=9) TV sağlık programı, %11,5'i (n=6) ise TV haber programı videosu idi. Videolarda bilgi verenlerin %71,2'si tıp doktoru iken, %26,9'u sağlık dışı kişilerdi. Videoların %38,5'inin (n=20) genel olarak kötü kalitede olduğu, %26,9'unun (n=14) kesinlikle kötü kalitede olduğu, bilgilerin çoğunun yanlış ve hastalar için faydalı olmadığı görüldü. Videoların %78,8'inde kupa tedavisiyle ilgili tamamen olumlu bir yönlendirme yapıldığı, sadece %21,2'sinde uygulamanın olumlu ve olumsuz yönlerini ortaya koyan nötr bir sunum yapıldığı belirlendi. Sağlık personeli videolarının %42,1'inde pratik uygulama içeriği bulunmazken, sağlık dışı kişilerin videolarında ise %91,9 oranında pratik uygulama içeriği bulunduğu saptandı ($p<0.05$). Günlük görüntülenme ve beğeni sayılarının sağlık dışı kişilerce hazırlanan videolarda anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda tıbbi bir uygulama olan kupa tedavisi konusunda hekim olmayan kişilerce de paylaşım yapıldığı, uygulama gösterildiği tespit edilmiştir. Tıbbi uygulamalar konusundaki videolar için belirli stan-

dartlar bulunmalı ve ilgili uzmanlık dernekleri ve meslek örgütleriyle koordineli çalışacak RTÜK benzeri bir bilimsel kurul oluşturularak bu paylaşımların denetlenmesi sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kupa tedavisi, Hacamat Tedavisi, YouTube

Evaluation of Youtube Videos as a Source of Information in Cupping Therapy

ABSTRACT:

Aim: YouTube is a video sharing website where more than 1 billion content is watched every day. It is frequently used by young people as a means of accessing information. It is a controversial issue whether it is an effective and reliable information transfer tool in health-related issues or not. In this study, it was aimed to evaluate YouTube videos in terms of general and medical quality as a source of information in cupping therapy.

Methods: “Cupping ; hijama therapy "keyword in line" all the time, Turkey and the Turkish language "call was made. Of all the first 120 results, 52 non-repetitive and completely ad-free videos with a duration of 1-20 minutes were included in the study. For each video, the person who provided the information, the video length, the number of views, the number of likes and dislikes were recorded. The Global Quality Scale (GQS) was used to determine the overall quality of the videos.

Results: While 71.2% (n = 37) of the videos about cupping and wet cupping (hijama) therapy were personal sharing videos for educational purposes, 17.3% (n = 9) were TV health programs, 11.5% (n = 6)) was a TV news program video. While 71.2% of those who gave information in the videos were medical doctors, 26.9% were out of health. It was observed that 38.5% (n = 20) of the videos were generally of poor quality, 26.9% (n = 14) were of absolutely bad quality, most of the information was wrong and not useful for patients. It was determined that 78.8% of the videos gave a completely positive guidance about the cupping treatment, and only 21.2% made a neutral presentation showing the positive and negative aspects of the application. While there was no practical application content in 42.1% of the health personnel videos, it was determined that there was a practical application content in the videos of non-health personnel at a rate of 91.9% ($p < 0.05$). It was determined that the number of views and likes per day was significantly higher in the videos prepared by non-physicians. **Conclusion:** As a result of our study, it was determined that the cupping treatment, which is a medical practice, was shared and applied by non-physicians. There should be certain standards for videos on medical applications, and a scientific board similar to RTÜK, which will work in coordination with relevant professional associations and professional organizations, should be established and these posts should be supervised.

Keywords: Cupping therapy ,Hijama therapy, YouTube

GİRİŞ

YouTube, insanların video görüntülemesine ve paylaşmasına olanak tanıyan ücretsiz bir video paylaşım sitesidir. Şubat 2005'te kurulan platform, insanlara aynı zamanda bağlantı kurarak işbirliği yapmak, orijinal medya kreasyonlarını yaratmak, çeşitli konularda hazırladıkları videoları dolaşıma sokmak ve yaymak için yeni fırsatlar sunmaktadır.1 "Global Dijital 2020" Ocak 2020 raporuna göre; sosyal medya platformları arasında en çok kullanılan Facebook sitesinin ardından YouTube ikinci sırada gelmektedir ve video içerikleri bakımından en zengin platform özelliğini taşımaktadır.2 YouTube, 2 milyarın üzerinde kullanıcısı bulunan, hergün 1 milyardan fazla içeriğin izlendiği, 100'ün üzerinde ülkede 80 dilde desteğin olduğu bir platformdur ve özellikle gençlerin büyük bir bölümü günümüzde artık bu platformu bilgiye ulaşma aracı olarak kullanmaktadır. 2-4

YouTube platformunun temel özelliklerinden birisi, geçmişine, tıbbi niteliklerine, profesyonelliğine veya niyetine bakılmaksızın herkesin bir video yayınlayabilmesidir. Bu video paylaşım sitesinin en popüler kullanımı öncelikle eğlence (müzik dinleme, film izleme, oyun vb.) amaçlı olsa da, giderek artan popülarite ile birlikte insanlar artık bu tip sosyal medya sitelerini ürün ve hizmetlerin tanıtımı ve eğitim amacıyla da yaygın olarak kullanmaktadır. Bu nedenle, bu platformda yayınlanan videolar kimi zaman yüksek kalitede bilgi ve deneyim sağlarken, kimi zaman da bir satış propagandası aracı olarak sıklıkla kullanılabilmektedir.1,5

İnterneti ve sosyal medyayı sağlık bilgisi elde etme amacıyla kullanan kişilerin sayısı da günden güne artış göstermektedir.5 Örneğin yapılan çalışmalar ABD'de 2005 yılında yetişkinlerin %53'ünün sağlık bilgisi almak için internete eriştiğini, aynı sayının 2006'da %61, 2007'de %71'e, 2017 yılında ise %80'e (üniversite öğrencileri arasında bu oran %98) yükseldiğini göstermiştir.6-8 Benzer şekilde Avrupa ülkelerinden Polonya'da da interneti sağlıkla ilgili amaçlarla kullanan nüfusun oranı 2005'te %41,7 iken zaman içerisinde önemli ölçüde artış göstermiş, 2007'de %53,3'e ve 2012'de ise %66,7'ye ulaşmıştır.9 Türkiye'de internet kullanımı ile ilgili Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TUİK) yaptığı çalışmalar (25 Ağustos 2020) incelendiğinde; paylaşım sitelerinden (YouTube, Daily Motion, Twitch vb.) video izleme oranı %70,8 iken, sağlıkla ilgili bilgi arama (yaralanmalar, hastalıklar, beslenme, sağlığın iyileştirilmesi gibi) oranının %65,4 olduğu bulunmuştur.10

Literatür incelendiğinde özellikle sağlıkla ilgili konularda YouTube aracılığıyla aktarılan videoların bilgi ve kalite yönünden incelendiği çalışmalar (aşılar, sigara bıraktırma, kalp hastalıkları, çeşitli kanser türleri, Covid-19 pandemisi, dental implant, safra taşı, solunum sistemi hastalıkları, kilo verme vb.)'ın son dönemde bir

hayli artış gösterdiği gözlenmektedir. Bu durum, YouTube'un sağlıkla ilgili konularda etkin bir bilgi aktarım aracı olup olmadığı konusunun bilim çevresi tarafından yaygın biçimde araştırıldığını göstermektedir.3,11-22

YouTube'da yayınlanan sağlıkla ilgili videolarda tespit edilen güvenlik endişeleri (sağlıksız tüketim alışkanlıkları ve riskli davranışların özendirilmesi, saldırgan ve önyargılı içeriklerin psikolojik etkisi, yanlış halk sağlığı mesajları vb.) göz önüne alındığında, bilgilerin kalitesinin şu anda sosyal medyada sağlık amacıyla nasıl değerlendirildiğini belirlemek de önem arz etmektedir.23 Bu çalışmada kupa tedavisinde bilgi kaynağı olarak YouTube videolarının genel ve tıbbi kalite açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

YouTube web sitesinde "kupa; hacamat tedavisi" anahtar sözcükleri doğrultusunda 19.10.2020 tarihinde "bütün zamanlar, Türkiye ve Türkçe dilinde" arama yapıldı. İlk 120 sonuç içerisinden 1-20 dakika süreye sahip, tekrar etmeyen ve tamamen reklam içermeyen videolar inceleme için çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya dahil olma kriterlerini karşıladığı tespit edilen toplam 52 video, T.C. Sağlık Bakanlığı GETAT Yönetmeliği Kupa sertifikasına sahip 2 adet uzman hekim (MAB ve MB) tarafından değerlendirildi. Videolar, "TV sağlık programı", "TV haber programı" ve "Eğitim amaçlı kişisel paylaşım videosu" şeklinde kategorize edildi. Her bir video için bilgiyi veren kişi, video uzunluğu, görüntülenme sayısı, beğenilme ve beğenilmeme sayıları kaydedildi. Videoların genel olarak kalitesini belirlemek için çevrimiçi olarak bulunan bilgilerin akışına, kalitesine ve kullanım kolaylığına dayanan beş puanlı bir likert ölçeği olan Global Kalite Ölçeği (GQS) kullanıldı. Videonun tıbbi içeriği "endikasyon, kontrendikasyon, komplikasyon ve sterilizasyon" anlatımlarını içermesine göre "tıbbi kalite puanı" adı altında ayrıca değerlendirilerek puanlandı. Bu tıbbi anlatımların hiçbirini içermeyen video 0 puan alırken, hepsini içeren 4 puan aldı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik veriler sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası analizinde Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testi ile normallik analizleri yapıldı. Veriler normal dağılıma uyduğu durumlarda iki grup arası analizlerde T Testi, uymadığı durumlarda Mann

Whitney U Testi kullanıldı. Analizler IBM SPSS (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı) versiyon 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak ele alındı.

BULGULAR

Kupa ve hacamat tedavisi ile ilgili YouTube videolarının %71,2'si (n=37) eğitim amaçlı kişisel paylaşım videoları iken, %17,3'ü (n=9) TV sağlık programı, %11,5'i (n=6) ise TV haber programı videosu idi. Videolarda bilgi verenlerin %71,2'si tıp doktoru iken, %26,9'u sağlık dışı kişilerdi. Video uzunluğu medyan değeri 4,7 (1-20) dk. iken, görüntülenme sayısı 11.008 (42-2.633.389), yayınlanma günü medyan değeri 780,5 (7-2698), beğeni sayısı 90 (0-2900), beğenilmeme sayısı 8,5 (0-1200), tıbbi kalite puanı medyan değeri 1 (0-4) ve 1 günlük görüntülenme sayısı medyan değeri 22 (0,08-976) olarak belirlendi.

Videoların genel kalite durumları GQS ölçeğine göre değerlendirildiğinde; videoların %38,5'inin (n=20) genel olarak kötü kalitede olduğu ve hastalar için bilgilerin bir kısmının doğru olduğu ve çok sınırlı bir fayda sağladığı, %26,9'unun (n=14) kesinlikle kötü kalitede olduğu, bilgilerin çoğunun yanlış ve hastalar için faydalı olmadığı, %19,2'sinin (n=10) orta kalite olduğu, bazı önemli bilgilerin yeterince tartışıldığı ancak bazı bilgilerin tartışılmadığı ama yine de fayda sağladığı, %11,5'inin (n=6) iyi kalite olduğu, önemli bilgileri yeterince içerdiği, sadece bazı bilgilere yer verilmediği ve hastalar için faydalı olduğu, sadece %3,8'inin (n=2) ise mükemmel kalitede olduğu, bilgilerin akışının çok iyi olduğu, hastalar için oldukça faydalı olduğu tespit edildi.

Ülkemizde yaş kupa (hacamat) uygulamasının dini özelliği de bulunduğundan videoların %40,4'ünde (n=21) bu konuya değinildiği, sadece %21,2'sinde (n=11) hassas bir grup olarak çocuklara uygulama yapılması konusuna değinildiği saptandı. Videoların %78,8'inde kupa tedavisiyle ilgili tamamen olumlu bir yönlendirme yapıldığı, sadece %21,2'sinde uygulamanın olumlu ve olumsuz yönlerini ortaya koyan nötr bir sunum yapıldığı belirlendi. Videoların %19,2'sinde sadece kuru kupa, %48,1'inde ise yaş kupa (hacamat) tedavisine yönelik pratik uygulama gösterimi yapıldığı saptandı.

Genel kalite (GQS) ölçeği ve tıbbi kalite puan ortalamalarının; TV sağlık programı ve TV haber programlarında (sırasıyla 3,0±1,26 ve 2,16±1,47) yayınlanan videolarda, eğitim amaçlı kişisel paylaşım yapılan videolara göre (sırasıyla 1,97±1,00 ve 1,24±1,11) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Sağlık personeli tarafından yayınlanan videolarda genel kalite (GQS) ve tıbbi kalite

puan ortalamalarının (sırasıyla 2,68±0,98 ve 1,89±1,10), sağlık dışı kişiler tarafından hazırlanan videolara göre (sırasıyla 1,14±0,36 ve 0,50±0,65) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p<0.001). Buna karşın sağlık personeli videolarının %42,1'inde pratik uygulama içeriği bulunmadığı ve sağlık dışı kişilerin videolarında ise %91,9 oranında pratik uygulama içeriği bulunduğu (p<0.05), günlük görüntülenme sayısı (medyan 11 vs 55) ve beğeni sayılarının (medyan 41 vs 237) sağlık dışı kişilerce hazırlanan videolarda anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0.002, p=0.010) (Tablo 1).

Tablo 1. YouTube'da yayınlanan kupa-hacamat videolarının bilgi veren kişiye göre karşılaştırılması

	Doktor (n=38)	**Sağlık dışı (n=14)**	***p***
Video uzunluğu [median (min-max)]	4,30 (1-20)	5,05 (2-10)	0.853*
Kaç gündür yayında olduğu [median (min-max)]	732,5 (7-2144)	885,5 (154-2698)	0.516*
Görüntülenme sayısı [median (min-max)]	3816 (42-513.113)	50.125 (8.627-2.633.389)	**0.007***
Günlük görüntülenme sayısı [median (min-max)]	11 (0,08-865)	55,5 (12,8-976)	**0.002***
Beğeni sayısı [median (min-max)]	41 (0-2900)	237 (51-2500)	**0.010***
Beğenmeme sayısı [median (min-max)]	4 (0-325)	28,5 (1-1200)	**0.012***
Genel kalite (GQS) ölçeği puan ortalaması (Ort±Ss)	2,68±0,98	1,14±0,36	**<0.001****
Tıbbi kalite puan ortalaması (Ort±Ss)	1,89±1,10	0,50±0,65	**<0.001****

* Mann Whitney U Testi

* T Testi

Genel kalite (GQS) ölçeği ve tıbbi kalite puan ortalamalarının süresi 10-20 dk. arası olan videolarda (sırasıyla 3,50±0,70 ve 2,80±0,63), video süresi < 5 dk. olan (sırasıyla 1,81±0,63 ve 1,03±0,87) ve süresi 5-10 dk. (sırasıyla 2,25±1,34 ve 1,50±1,31) olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$).

TARTIŞMA

YouTube hem üretim yapanların hem de eğitimler aracılığıyla hizmet üretenlerin tüketici ile buluşma noktası niteliğindedir.2 Bu çalışma kapsamında kupa tedavisiyle ilgili yapılan internet aramasında rastlanan en sık 120 YouTube videosunun 68'inin (%66,6) reklam içerikli, <1 dk. veya >20 dk. süresi olan veya popularite kazanmak isteyenlerce oluşturulan tekrarlı videolar olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma kapsamına dahil edilmemiş olan bu videoların da izleyici kitlesi bulduğu gerçeğinden hareketle doğru tıbbi bilgi ve kalite yönünden değerlendirilmiyor olması çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak görülebilir.

Yin J. ve ark.'nın 2016 yılında yaptığı ve bir ağrı yönetimi biçimi olarak kupa terapisi uygulamasına ilişkin YouTube kullanıcıları tarafından oluşturulan içerik türlerini incelemeyi amaçlayan çalışmalarında kupa terapisiyle ilgili çok sayıda tüketici tabanlı video bulunmasına rağmen, haber kaynaklarının daha geniş bir şekilde görüntülendiğini ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TV sağlık programı ve TV haber programlarında yayınlanan videolarda genel kalite ve tıbbi kalite puanlarının eğitim amaçlı kişisel paylaşım yapılan videolara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Ciddi TV haber ve sağlık programlarında alanında uzman kişilerce yapılan anlatımların, bu programların ekranlarda milyonlarca kişi tarafından izleneceği bilinciyle yapılması ve konuyu teorik ve pratik uygulama yaparak her yönüyle tartışma olanağı sunması bakımından kaliteyi arttırdığı söylenebilir.

Mevcut araştırma kapsamında incelenen videoların çoğu kupa-hacamat uygulamasının ödem, ekimoz ve eritem dahil olmak üzere olası komplikasyonlarından (%76,9) ve uygulamaya dair kontrendike durumlardan (%80,0) bahsetmemiş, buna karşın videoları hazırlayanların %78,8'i tamamen olumlu yönlendirme yaparak uygulamayı koşulsuz olarak önermiştir. Yin J. ve ark.'nın çalışmasında da hacamatın vücut ağrısını azaltmada etkili olduğunu gösteren bir çalışma bulunsa da sayısının yetersiz olduğu, İngilizce dilinde incelenen videoların çoğunda çalışmamıza benzer şekilde kupa-hacamat uygulamasının tehlikeli olabilecek yan etkilerinden bahsedilmediği bildirilmiştir.24,25 Bu durum video içeriklerini oluşturup YouTube ortamında paylaşanların uygulamaların çoğunlukla iyi yönlerini vurgulayarak yanlılık (bias) yaptıklarını ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada, pratik uygulama içeriği sağlık personeli videolarında daha az oranda bulunurken (%42,1), sağlık dışı kişilerin videolarında ise daha yüksek oranda (%91,9) oranda bulunduğu, günlük görüntülenme ve beğeni sayılarının uygulamayı gösteren videolarda anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, izleyici kitlesinin uygulamayı yapanın profesyonelliğinden veya teorik bilginin doğruluğundan daha çok uygulamanın nasıl yapıldığını öğrenmek istediğini göstermektedir. Özellikle hacamat gibi invaziv işlemlerin RTÜK tarafından denetlendiğinden dolayı TV programlarında gösterilememesinin, kalite yönünden daha yüksek olsa da bu videoların daha az popüler olmasına sebep olduğu söylenebilir.

Ruppert L. ve ark.nın güneşten korunma ve cilt kanseri önleme ile ilgili sorunları ile ilgili hazırlanan YouTube videolarını analiz ettikleri çalışmalarında; video başladıktan sadece 60 saniye sonra, izleyicilerin yarısından fazlasının bağlantıdan ayrıldığını, 5 dakika sonra izleyicilerin %10'undan azının bağlantıda kaldığını tespit etmişlerdir. Yazarlar bazı videolardan önce ve hatta video esnasında ortaya çıkan reklamların bu duruma sebep olabileceğini, pekçoğu belirli bir süre içerisinde aktif olarak atlanabilse de, reklamların izleme davranışlarını etkileyebileceğini ve bu sebeple videoların optimum uzunluğu hakkındaki bilginin genellikle belirsiz kaldığını vurgulamışlardır. 26 Buna rağmen çalışmamız, incelenen bir konunun etraflıca tartışılması ve tıbbi bilgi yönünden kaliteli olması için videoların en az 10 dakika civarında hazırlanması gerektiğini göstermiştir.

SONUÇ

Halkın sağlığına yönelik olarak hazırlanan videoların hem genel kalite hem de tıbbi içerik olarak belli standartlar taşıyor olması önemlidir. Bu çalışma kapsamında; kupa tedavisine yönelik olarak hazırlanan videoların, konunun uzmanı sağlık personeli tarafından hazırlanmış olması, ciddi izleyici kitlesine sahip TV programlarında yayınlanmış olması, en az 10 dakika uzunluğunda olması ve pratik uygulama içeriği bulunmasının izlenmeyi, beğeniyi ve kaliteyi arttıran faktörler olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamız sağlık içerikli hazırlanan videolar için belirli standartlar bulunması gerektiğini ortaya koymakta ve bir tıbbi kalite puanlama sistemi önermektedir.

YouTube başta olmak üzere sosyal medya platformları, kullanıcılar arasında işbirliği sunan güçlü bir araç ve çeşitli bireyler için bir sosyal etkileşim mekanizması olması gibi faydalarının yanısıra kalite ve güvenilirlik endişeleri başta olmak üzere gizlilik ve mahremiyet eksikliği gibi olumsuz ve yanlış bilgilerin iletilmesi gibi riskler de içermektedir.27 Bu nedenle yayınlanan videoları içerik ve kalite yönünden denetleyecek RTÜK benzeri bir bilimsel kurul oluşturularak ilgili uzmanlık dernekleri ve meslek örgütleriyle koordineli çalışması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gabarron E, Fernandez-Luque L, Armayones M, Lau AYS Identifying Measures Used for Assessing Quality of YouTube Videos with Patient Health Information: A Review of Current Literature Interact J Med Res . 2013;28:2(1):e6.
2. https://datareportal.com/reports/digital-2020-global-digital-overview, Son erişim tarihi 26 Ekim 2020.
3. Baydili, İ. Covid-19 sürecinde YouTube'daki doktor videolarının WHO ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı söylemleri ile karşılaştırılması. Turkish Studies, 2020;15(4):153-178.
4. YouTube for Press. Statistics. Available at: https://www.youtube.com/about/press/. Son erişim tarihi 26 Ekim 2020.
5. İlhan E, Aydoğdu AG. Türkiye'de YouTube Yayıncılığı ve YouTuber Olmak. İletişim Kuram ve Araştırma Dergisi 2018;47:141-166.
6. Paré, G., Malek, J. N., Sicotte, C., ve Lemire, M. Internet as a Source of Health Information and its Perceived Influence on Personal Empowerment. International Journal of Healthcare Information Systems and Informatics (IJHISI), 2009;4(4):1-18.
7. Kwan G, Shaw JA, Murnane L. Internet Usage within Healthcare: How College Students Use the Internet to Obtain Health Information. Journal of Consumer Health on the Internet Volume 2019;23(4):366-377.
8. National Cancer Institute. 2017. "Health Information National Trends Survey, HINTS-FDA Cycle 2." Last updated 2017; Son erişim tarihi 26 Ekim 2020. https://hints.cancer.gov/viewquestions-topics/question-details.aspx?PK_Cycle=9&qid=757.
9. Bujnowska-Fedak M. Trends in the use of the Internet for health purposes in Poland BMC Public Health 2015;15:194.
10. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TUİK), Son üç ay içinde İnternet kullanan bireylerin İnterneti kişisel kullanma amaçları, 2020. https://data.tuik.gov.tr/tr/main-category-sub-categories-sub-components2/#, Son erişim tarihi 26 Ekim 2020.
11. Hansen, C., Interrante, J. D., Ailes, et al. M. Assessment of YouTube Videos as a Source of Information on Medication Use in Pregnancy. Pharmacoepidemiology and drug safety 2016;25(1):35-44.
12. Hassona Y, Taimeh D, Marahleh A, Scully C. YouTube as a source of information on mouth (oral) cancer. Oral Dis. 2016;22(3):202-8.

13. Huang J, Kornfield R, Emery SL. 100 Million Views of Electronic Cigarette YouTube Videos and Counting: Quantification, Content Evaluation, and Engagement Levels of Videos. J Med Internet Res. 2016 Mar 18;18(3):e67.

14. Yaylaci S, Serinken M, Eken C, et al. YouTube videos accurate and reliable on basic life support and cardiopulmonary resuscitation? Emerg Med Australas. 2014 Oct;26(5):474-7.

15. Katipoğlu B, Akbaş İ, Koçak AO, Erbay MF, Turan Eİ, Kasali K. Assessment of the Accuracy of Cardiopulmonary Resuscitation Videos in English on YouTube according to the 2015 AHA Resuscitation Guidelines. Emerg Med Int. 2019; 2019: 1272897.

16. Donzelli G, Palomba G, Federigi I, et al. Misinformation on vaccination: A quantitative analysis of YouTube videos. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(7):1654-1659.

17. Hernández-García I, Giménez-Júlvez T. Characteristics of YouTube Videos in Spanish on How to Prevent COVID-19. Int J Environ Res Public Health. 2020;29;17(13):4671.

18. Abukaraky A, Hamdan AA, Ameera M-N, Nasief M, Hassona Y. Quality of YouTube TM videos on dental implants Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2018;23(4): e463–e468.

19. Lee JS, Seo HS, Hong TH. YouTube as a source of patient information on gallstone disease. World J Gastroenterol. 2014 Apr 14; 20(14): 4066–4070.

20. Azer SA, Algrain HA, AlKhelaif RA, AlEshaiwi SM. Evaluation of the educational value of YouTube videos about physical examination of the cardiovascular and respiratory systems. J Med Internet Res. 2013 Nov 13;15(11):e241.

21. Li HO, Bailey A, Huynh D, Chan J. YouTube as a source of information on COVID-19: a pandemic of misinformation? BMJ Global Health 2020;5:e002604.

22. Basch C.H, Fung I.C-H. Menafro A. C Mo, Yin J. An exploratory assessment of weight loss videos on YouTube™ Public Health 2017;151:31-38.

23. Lau AY, Gabarron E, Fernandez-Luque L, Armayones M. Social media in health--what are the safety concerns for health consumers? Health Inf Manag. 2012;41(2):30-5.

24. Yin J, Basch CH, Adnan MM, Dottington Fullwood M, Menafro A, Fung IC. Attributes of Videos on YouTube Related to Cupping Therapy. Altern Ther Health Med. 2018;24(6):32-37.

25. Farhadi K, Schwebel DC, Saeb M, Choubsaz M, Mohammadi R, Ahmadi A. The effectiveness of wet-cupping for nonspecific low back pain in Iran: a randomized controlled trial. Complement Ther Med. 2009;17(1):9-15.

26. Ruppert L, Køster B, Siegert AM, et al. YouTube as a source of health information: Analysis of sun protection and skin cancer prevention related issues. Dermatol Online J. 2017;15;23(1):13030/qt91401264.

27. Moorhead SA, Hazlett DE, Harrison L, Carroll JK, Irwin A, Hoving C. A new dimension of health care: systematic review of the uses, benefits, and limitations of social media for health communication. J Med Internet Res. 2013;23:15(4):e85.

TIBBI SÜLÜK TEDAVİSİ VE ÇEŞİTLİ AĞRI SENDROMLARINDA KULLANILMASI

Dr. Mustafa Nusret ÇİÇEKLİ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Araş. Gör. Caner GÜNAYDIN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Araştırmacı Çiğdem ÇİÇEKLİ
Dokuz Eylül Üniversitesi

ÖZET: Medikal sülük terapisi her ne kadar birçok hastalığın tedavisinde kullanılıyor olsa da bu hastalıklar arasında depresyon, ağrı, yara iyileşmesi öne çıkmaktadır. Hirudoterapi olarak adlandırılan sülük tedavisi hakkında son yıllarda literatürde bulunan araştırmalar artmaktadır. Bu araştırmalar içerisinde özellikle kronik ağrı ve diğer ağrı semptomların üzerine yapılan çalışmalar çoğunluktadır. Temel mekanizması sülüğün salyasında bulunan bine yakın etken maddenin kan emilimi sırasında insana geçmesine dayanmakta olsa da özellikle hangi etkenin ağrı kesici özellik gösterdiğine dair herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak bu uzun süreli analjezik etkinin klinik anlamdaki etkisinin gözlemlenmesi için farklı yöntemlerle analizler sürmekte ve medikal tıbbi sülük tedavisi uygulanmaktadır. Biz de bu derlememizde hirudoterapi hakkında son yıllarda ortaya çıkan çalışmaları özellikle ağrı ile olan ilişkisinin başlığı altında topladık.

Anahtar kelimeler: Medikal sülük, hirudoterapi, ağrı, ağrı sendromları.

Medical Leech Therapy and Its use in Various Pain Syndromes

ABSTRACT: Although medical leech therapy is used to treat many diseases, depression, pain, and wound healing stand out among these diseases. There has been an increasing amount of research in the literature about leech therapy called hirudotherapy. Among these studies, studies on chronic pain and other pain symptoms are mostly. Although its primary mechanism is based on the passage of nearly a thousand active substances in the leech's saliva to the human during blood absorption, there is no information about which agent has pain-relieving properties. However, to observe the clinical effect of this long-term analgesia, analyzes with different methods are ongoing, and medical leech

therapy is widely applied. In this review, we gathered recent studies on hirudotherapy, especially under the title of its relationship with pain.

Keywords: Medical leech, hirudotherapy, pain, pain, syndromes.

1. INTRODUCTION

The use of leeches for medicinal purposes dates back to 1500 BC, which Greco-Roman reports testify[1]. In medieval England, the "leecher" term was used as "healer" and had become so popular caused nearly eradication of natural sources of leeches. Today leech therapy is officially only approved as a legal therapeutic intervention in Europe, Germany. The government published guidelines for leech use and gave authorization for leech production to pharmaceutical companies[2].

Until today a thousand papers published about the medicinal effects of leeches. After identifying specific conditions that improved by hirudotherapy, many reports analyzed that saliva of leeches is increased. Effects of hirudotherapy on wound healing, mood disorders, and pain syndromes extensively investigated in recent decades. Although strong analgesic effects of leeches were reported, active analgesic ingredient remains elusive.

2. POSSIBLE MECHANISMS

The presence of these possible ingredients is already a matter of debate, but saliva ingredients appear to block different pain steps[1]. According to the current knowledge, the pain cascade is inhibited by counteracting cytokines with anti-inflammatory and protease-inhibiting ingredients. It is already demonstrated that components which their presence showed in leeches' saliva, such as eglin C, suppresses mast cell-mediated inflammatory reactions[2]. Additionally, active ingredients such as anti-coagulant and blood circulation enhancing agents (calin, hirudin), thrombolytics (destabilase), vasodilators (hyaluronidase), and potent anti-inflammatories (bdellins, antistasin, leech-derived tryptase inhibitor) are considered possible mediators of analgesic effects of leeches saliva.

3. CLINICAL EVIDENCE

In 2001 and 2002, Michalsen et al., conducted a pilot study as an adjunctive treatment to osteoarthritic patients for at least six months[3]. Their results demonstrated

that leech therapy-induced more rapid pain relief within three days and showed improvement in the four weeks. Later these results were re-evaluated in a randomized controlled trial by the same groups in 51 patients[4]. As seen in the previous reports, leech therapy provides pain relief for three months. Andereya (2008) conducted another randomized controlled trial with 113 osteoarthritis patients for six months[5]. The visual analog scale (VAS) pain scale was used, and their results showed that leech treatment significantly improved pain scores compared to the control.

Additionally, their results also indicate that the most significant improvement was seen after a one-month treatment period. In another study conducted by Stange et al., 40 patients underwent single leech therapy or therapeutically irrelevant application of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) as a sham control. Patients were cross-designed, and pain scores were determined according to the Lequesne Index[6]. Their study demonstrated leech treatment significantly decreased pain scores in contrast to the TENS control. Following these results, the same teams conducted a meta-analysis and presented robust evidence that leech therapy has strong short-term analgesic effects and moderate long-term advantages. In 2011 Rai et al., demonstrated the impact of a single leech therapy session in osteoarthritis patients and measured VAS scores during the 6-week treatment period[7]. Their results showed a significant decrease in the VAS scores after leech therapy. Pain measurement in these studies and their products summarized in table 1.

Table 1. Summarized results of leech therapy in osteoarthritis patients

Pain measurement scale	Results	References
VAS scale	Leech therapy decreased VAS scale ($p < 0.05$)	[3, 4]
WOMAC pain score	Leech therapy showed superior pain relief as compared to topical diclofenac ($p < 0.001$)	[4]
WOMAC pain score, KOOS pain score, VAS scale	Leech therapy decreased VAS scale ($p < 0.05$)	[5]
Lequesne index	Leech therapy reduced pain scores to TENS therapy	[6]
VAS scale	Leech therapy decreased VAS scale ($p < 0.001$)	[7]

Backer et al demonstrated the beneficial effects of leech therapy on 40 patients with epicondylitis during a one-month treatment period[8]. Additionally, Hudak et al., showed significantly increased disability scores in the leech treatment group after 45 days of treatment[9]. After these pain scores, analgesic effects of leech therapy were investigated in other pain syndromes. A very old article described potent analgesia after leech therapy to treat various forms of pain deduced from clinical experience. In 2009, Michalsen supported this view[10]. Based on the blood-related salivary ingredients, leech therapy effects on hematoma and swellings were thought to be mediated by removing excess blood and thrombolytic events. Although this hypothesis was not proven or demonstrated by clinical trials, several researchers reviewed the beneficial effects of leech therapy after edema and swelling. Different studies showed positive effects of leech therapy in varicose veins, leg ulcers, phlebitis, and cancer pain but these studies also lack clinical perspective (Table 2).

Table 2. Summarized results of leech therapy on other pathologies related with pain

Pain-related pathology	**References**
Cancer pain	[11]
Post-traumatic swellings	[12]
Blunt trauma	[13]
Intra oral surgery	[14]
Periorbital hematoma	[15]

4. CONCLUSION

It has been already known that leech therapy is widely used in pain syndromes traditionally. However, pharmacological studies on active ingredients behind leech therapy's analgesic effect, current knowledge suggests several compounds might have a role in this action. Only mild adverse effects were reported in the mentioned studies; therefore, we tried to avoid talking about them. However, available data insufficient to clearly explain analgesic effects and mechanisms, current knowledge shows further studies are urgently needed. Another limitation is that there is no

knowledge about the biochemical and molecular effects of leech therapy. This missing information will be completed soon in light of the increased use in the clinics and traditional approaches.

REFERENCES

1. Koeppen, D., M. Aurich, and T. Rampp, Medicinal leech therapy in pain syndromes: a narrative review. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2013. 164(5-6): p. 95-102.
2. Hildebrandt, J.-P. and S. Lemke, Small bite, large impact–saliva and salivary molecules in the medicinal leech, Hirudo medicinalis. Naturwissenschaften, 2011. 98(12): p. 995-1008.
3. Michalsen, A., Effect of leeches therapy (Hirudo medicinalis) in painful osteoarthritis of the knee: a pilot study. Annals of the Rheumatic Diseases, 2001. 60(10): p. 986-986.
4. Michalsen, A., et al., Effectiveness of Leech Therapy in Osteoarthritis of the Knee. Annals of Internal Medicine, 2003. 139(9).
5. Andereya, S., et al., Assessment of leech therapy for knee osteoarthritis: A randomized study. Acta Orthopaedica, 2009. 79(2): p. 235-243.
6. Stange, R., et al., Randomised controlled trial with medical leeches for osteoarthritis of the knee. Complementary Therapies in Medicine, 2012. 20(1-2): p. 1-7.
7. Rai, P.K., et al., Efficacy of leech therapy in the management of osteoarthritis (Sandhivata). AYU (An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda), 2011. 32(2).
8. Bäcker, M., et al., Effectiveness of Leech Therapy in Chronic Lateral Epicondylitis. The Clinical Journal of Pain, 2011. 27(5): p. 442-447.
9. Hudak, P.L., et al., Development of an upper extremity outcome measure: The DASH (disabilities of the arm, shoulder, and head). American Journal of Industrial Medicine, 1996. 29(6): p. 602-608.
10. Michalsen, A., Volkskrankheit Depression? Zeitschrift für Komplementärmedizin, 2010. 2(04): p. 1-1.

11. Kalender, M.E., et al., Leech Therapy for Symptomatic Relief of Cancer Pain. Pain Medicine, 2010. 11(3): p. 443-445.
12. Stawicki, S.P.A., et al., Clinical uses of the medicinal leech: A practical review. Journal of Postgraduate Medicine, 2011. 57(1).
13. Bumpous, J.M., P.J. Byrne, and P.E. Bernstein, The Use of Medicinal Leeches to Treat Macroglossia Secondary to Blunt Trauma. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 2016. 125(6): p. 649-650.
14. Smeets, I.M.G. and I. Engelberts, The use of leeches in a case of post-operative life-threatening macroglossia. The Journal of Laryngology & Otology, 2007. 109(5): p. 442-444.
15. Menage, M.J. and G. Wright, Use of leeches in a case of severe periorbital haematoma. British Journal of Ophthalmology, 1991. 75(12): p. 755-756.

DENEYSEL KARIN DUVARI DEFEKTLERİNDE PROPİLEN VE POLİTETRAFLOROETİLEN'İN KARŞILAŞTIRILMASI

Muzaffer AL
Yakın Doğu Üniversitesi

ÖZET: Günümüzde özellikle karın duvarı defektlerinde internal organlarla sürekli temas halinde bulunan biyomateryallerin seçimi ve kullanımı önem arz etmektedir. Özellikle bu biyomateryallerin organlarla temas halinde olması nedeniyle adezyonların ve fistül oluşumu bu materyallerin kullanımını sınırlamaktadır. Bu sorunların azaltılması için çeşitli alternatifler geliştirilmiş ve bu amaçla çift yüzeyli politetrafloroetilen (PTFE) ve propilen (PLP) yama geliştirilmiştir. Dizayn ettiğimiz bu çalışmada sıçanların karın ön duvarında oluşturulan defektlerde iki farklı yama sistemi kullanılmıştır (PTFE ve PLP). Defekt sonrası yamanın yerleştirilmesini takiben 14. ve 30. günlerde adezyon oluşumu, defektin iyileşme şiddeti ve histopatolojik değişiklikler araştırıldı. PTFE yamalarda 14. ve 30. günlerde PLP yamalara kıyasla adezyon oluşumunun daha az olduğu görüldü ($p<0.05$). PTFE yamalarda PLP yamaların aksine adezyon oluşumunda artış gözlemlenmedi. Ayrıca, PTFE yamalarda gerilme kuvvetinin 14. Ve 30. Günde PLP yamalara kıyasla daha az olduğu ve süreçle gerilme kuvvetinde artış olduğu görüldü ($p<0.05$). PTFE yamalarda inflamatuvar yanıtın ve biyomateryalin her iki yüzünde de inflamatuvar granülasyon dokusunun daha az olduğu görüldü. PTFE'nin rejenere dokularla bütünleşerek peritonla temas eden yüzeyinde doku birleşmesi görülmedi. PLP yamalara karşı oluşan yoğun inflamatuvar yanıtın zamanla bağ dokularla düzensiz olarak birleştiği gözlemlendi. Çalışmamız sonucu PTFE'nin PLP'ye kıyasla karın duvarı defektlerinin tamirinde ideal bir materyal olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Politetrafloroetilen, propilen, biyomateryal, karın duvarı defektleri, karın duvarı tamiri.

Comparison of Propylene and Polytetrafluoroethylene in Experimental Abdominal Wall Defects

ABSTRACT: Today, especially in abdominal wall defects, the selection and use of biomaterials in constant contact with internal organs are essential. Mainly because these biomaterials contact organs, adhesions, and fistula

formation limit the use of these materials. Various alternatives have been developed to reduce these problems, and double-sided polytetrafluoroethylene (PTFE) and propylene (PLP) meshes have been developed for this purpose. In this study, we designed two different mesh systems (PTFE and PLP) used in defects formed on the rats anterior abdominal wall. Adhesion formation, the severity of the defect healing and histopathological changes were investigated on the 14th and 30th days following the placement of the mesh after the defects. Adhesion formation was less in PTFE meshes than PLP meshes on the 14th and 30th days ($p < 0.05$). Unlike PLP meshes, no increase in adhesion formation was observed in PTFE meshes. Also, the tensile strength of PTFE meshes was less than PLP meshes on the 14th and 30th days, and the tensile strength increased with the process ($p < 0.05$). It was observed that the inflammatory response in PTFE meshes and the inflammatory granulation tissue on both sides of the biomaterial were less. Tissue consolidation was not observed on the surface of PTFE that was integrated with regenerated tissues and contacted with the peritoneum. It was observed that the intense inflammatory response to PLP meshes unevenly combined with connective tissues over time. The results of our study show that PTFE is an ideal material in the repair of abdominal wall defects compared to PLP.

Keywords: Polytetrafluoroethylene mesh, propylene mesh, biomaterial, abdominal wall defects, abdominal wall repair.

1. Giriş

Cerrahi, enfeksiyon ve travma sonrası veya konjenital oluşumlar nedeniyle karın ön duvarında oluşan geniş defektlerin cerrahi müdahalelerle iyileştirilmesi, günümüzde gerçekleştirilen cerrahi operasyonları zorlaştıran temel sorunlardandır. Bu defektlerin müskülofasyal doku eksikliğinden dolayı gerginliğin kaybolması cerrahi başarısını düşürmektedir. Karın duvarının defektlerinin iyileştirilmesinde temel hedefler, karın internal organları korumak, karın duvarının bütünlüğü ve kuvvetini sağlamak, cerrahi bölgesi veya lezyonun kapatılmasını sağlamaktır. Bu amaçla birçok değişik yöntem ve materyal araştırılmış ve denenmektedir. Sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri ise farklı polimer ve kimyasallarla oluşturulmuş materyallerin kullanılmasıdır. Kimya ve polimer endüstrisindeki yenilikler özellikle hayati önem arz eden bu cerrahi sonrası kullanılacak materyallerin gelişmesini sağlayarak tercihe göre absorbe olan veya olmayan bio-uyumlu materyallerin geliştirilmesini sağlamıştır. Günümüzde kullanılan materyaller arasında politetrafloroetilen (PTFE) ve polipropilen (PLP) yapıda olanlar öne çıkmaktadır. Ancak bu materyallerin onarım sonrası internal organlarla sürekli temas halinde bulunması ve bu nedenle adezyon ve fistül oluşumuna neden olması kullanımı sınırlandıran ve kullanım sonrası en sık ortaya

çıkan problemlerdir. Bu nedenle bu materyallerin doku ile bütünleşmesinin iyileştirilmesi ve oluşabilecek adezyonların azalması amacıyla birçok değişiklik yapılmıştır. Bunlardan biri olan politetrafloroetilen, çift yüzeye sahip bir protezdir. Her ne kadar bu materyal günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olsa da klinik öncesi çalışmalar ve bu materyallerin adezyon, inflamatuvar yanıta neden olma, karın gerginliği üzerine olan etkileri hakkında bulunan mevcut bilgiler kısıtlıdır. Bu nedenle bizde bu planladığımız bu çalışmada, sıçanlarda oluşturulan deneysel karın defekti modelinde, çift yüzeyli olan PTFE yamanın PLP yamanın adezyon, gerim üzerine etkisi ve histolojik yönden karşılaştırdık.

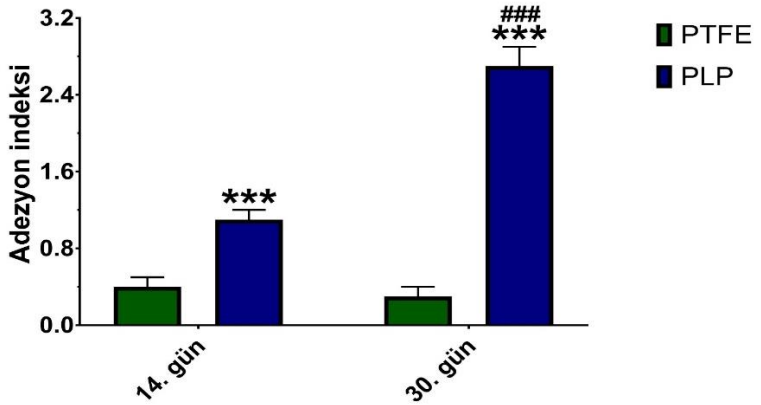
2. Materyal ve metod

Bu çalışma 40 adet erkek Sprague-Dawley (350-400 g) cinsi sıçan kullanılarak yapılmıştır. Deney hayvanları deney süresi boyunca uygun kafeslerde ve laboratuvar ortamında (%55±5 nem, 22±1°C, 12 saat aydınlık/karanlık döngüsü) sınırsız yem ve suya erişimin serbest olduğu steril koşullarda barındırılmıştır. Deney hayvanları deneylerin başlanacağı gün cerrahi ortamına getirilerek ortama uyum sağlamaları beklendikten sonra randomize olarak iki eşit gruba ayrılarak ketamin (70 mg/kg, i.m.) anestezisi altına alınmıştır. Sıçanların ön karın derisi traş edilerek sırtüstü olarak sabitlenmiştir. Cerrahi yapılacak olan bölgenin asepsiyonu polivinilpirolidon-iyod solüsyonu ile sağlanarak tüm sıçanların karın ön duvarı orta hattında 5 cm'lik cilt insizyonu yapılarak müskülofasyal dokudan dissekte edildi. İnsizyon sonrası orta hatta deri hariç kas, fasya ve pariyetal peritonu içeren 3.5x1.5 cm boyutlarında defektler oluşturuldu. Gruplardan birine 3.8x1.8 cm ebatlarında kesilen PTFE (GoreTex® Dual Mesh w.L. Gore & Assoc., Flagstaff, AZ) ve PLP (Marlex® , c.R. Bard, Inc., Murray Hill, NI) yamalar, defektin tam üzerine gelecek ve internal organlarla temas edecek şekilde defekt kenarında bulunan müskülofasyal dokuya tutturuldu. Tüm sıçanlara post-operatif antibiyotik profilaksisi uygulandıktan sonra her iki grup kendi içerisinde 14. günde ketamin anestezisi altına alınarak insizyon noktalarından açılarak makroskopik olarak incelenerek U-şeklinde insizyonla laparatomi yapılarak adezyon oluşumu puanlama sistemine göre skorlandı (0:adezyon görülmedi, 1:minimal adezyon, 2:orta adezyon, 3:sıkı ve yoğun adezyon). Aynı zamanda deneyin 14. Ve 30. Günlerinde tüm sıçanlarda 0.1 Newton duyarlığa sahip gerilim cihazıyla 1 cm'lik prostetik materyalin bulunduğu kısım tutturularak gerilim düzeyi tayin edildi. Doku örnekleri histolojik çalışmalar için kesilerek %10'luk formaldehit çözeltisinde fikse edildi. Preparatlar hematoksilen&eozin ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu (Olympus B50, Japan) altında incelendi. Deneylerden elde edilen veriler statgraf 5.0

istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak tayin edildikten sonra gruplar arası gerilme kuvveti ve adezyon skorlaması değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. 14. Ve 30. Gün aynı grup içindeki karşılaştırmalar için Wilcoxon testi uygulanarak, p değeri 0.05'ten küçük olanlar sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

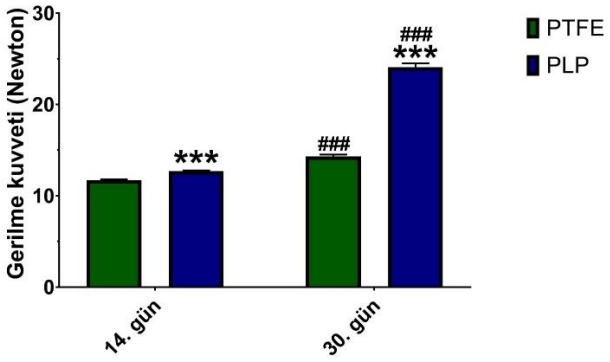
3. Sonuçlar

Deneyler sonunda tüm sıçanlar çalışma için uygun olduğu ve genel sağlık durumlarında, ağırlıklarında herhangi bir değişme ortaya çıkmadığı görüldü. Tüm sıçanların cilt insizyonlarının iyileşmiş olduğu ve implant reddi veya yer değişimine uğramadığı görüldü. 14. günde adezyon oluşumu karşılaştırıldığında her iki grupta da omentum ile prostetik materyal arasında oluştuğu gözlemlendi. PLP implante edilen sıçanlarda (1.1±0.1) PTFE implante edilen sıçanlara (0.4±0.1) kıyasla adezyon puanını istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla olduğu görüldü (***p<0.001, Şekil 1). 30. günde adezyon oluşumu incelendiğinde PTFE implante edilen sıçanlarda adezyon puanının (0.3±0.1), PLP implante eden sıçanların adezyon puanlarıyla karşılaştırıldığında (2.7±O.2) anlamlı olarak az olduğu görüldü (***p<0.001, Şekil 1). PLP implante edilen sıçanlarda omentum, ince bağırsaklar ve paratestiküler yağdokunun merkezinde yoğun adezyon varlığı gözlemlendi. Ayrıca PTFE implante edilen sıçanların 14. ve 30. gün adezyon puanları arasında anlamlı bir fark görülmezken, PLP implante edilen sıçanlarda 14. ve 30. gün implantları arasında anlamlı fark olduğu görüldü (p>0.05, ###p<0.001, Şekil 1).



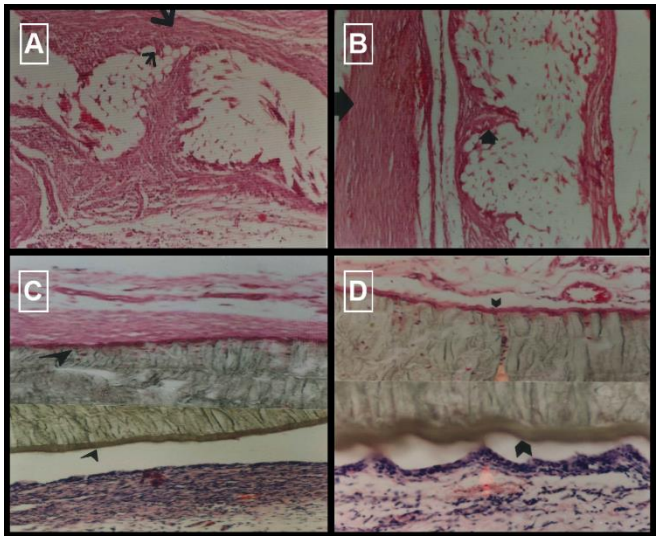
Şekil 1. Tüm sıçanların 14. ve 30. günde adezyon indekslerinin karşılaştırılması. ***p<0.001 PTFE grubu ile karşılaştırıldığında, ###p<0.001 PLP grubunun 14. gün sonucuyla karşılaştırıldığında.

Gerilme kuvveti sonuçları incelendiğinde 14. günde PLP grubunda gerilme kuvvetinin (12.7±O.07) PTFE grubuyla (11.7±O.1) karşılaştırıldığında anlamlı olduğu görüldü (***p<0.001, Şekil 2). 30. günde ise gerilme kuvvetinin PLP grubunda (24.1±O.4) PTFE grubuna göre (14.32±O.2) anlamlı olarak arttığı görüldü (***p<0.001, Şekil 2). Ayrıca 14. ve 30. gün gerilim kuvvetleri karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görüldü (###p<0.001, Şekil 2).



Şekil 2. Tüm sıçanların 14. ve 30. günde gerilme kuvvetlerinin karşılaştırılması. ***p<0.001 PTFE grubu ile karşılaştırıldığında, ###p<0.001 PLP grubunun 14. gün sonucuyla karşılaştırıldığında.

Histolojik sonuçlar incelendiğinde 14. günde PLP implantasyon yapılan gruplarda iltihabı granülasyon dokusu ve düzensiz vaskülerize skar dokusuyla kaplı olduğu görüldü (Şekil 3A). Ayrıca kollajen liflerin PLP monofilamentleri etrafında yoğun şekilde sıralandığı ve yabancı cisim reaksiyonuyla birlikte olduğu görüldü. Propilen liflerin parçalanarak fibroblastlarla çevrelenerek her iki yüzeyde de toplandığı görüldü (Şekil 3A). PLP grubunun 30. gün sonuçları incelendiğinde dokunun daha fazla yoğun ve daha az hücresel olduğu fakat yabancı cisim reaksiyonunun varlığı ayrıca skar dokusuyla kaplandığı görüldü (Şekil 3B). PTFE grubunda ise 14. günde iltihabı granülasyon dokusu ile çevrelendiği ve her iki yüzeyde hücresel hattı varlığı, hücrelerin subkütan tarafta materyalle birleşerek lifsel yapıya infiltre olduğu görüldü. Peritonel kavite tarafında ise hücrelerin biyomateryale kolonize olmadığı görüldü (Şekil 3C). 30. günde ise PTFE uygulanmasının her iki yüzeyde de inflamatuvar reaksiyonda gerilemeye ve tamir dokusunda artışı görüldü. PTFE implantı kenarında hücresel hat belirginken, hücrelerin biyomateryale kolonize olduğu fakat peritoneal kavite kısmında kolonizasyonun olmadığı görüldü (Şekil 3D).



Şekil 3. 14. gün PLP implantlarında yabancı cisim reaksiyonu (Siyah ok, A, H&E x100). 30. gün PLP implantlarında yabancı cisim reaksiyonu (Siyah ok) ve subkütan tarafta skar dokusu (Büyük siyah ok, B, H&E x100). PTFE implantlarında 14. günde hücresel kolonizasyon oluşmadığı (küçük siyah ok başı), subkütan yüzeyde hücrelerin biyomateryale kolonize olduğu görülmektedir (büyük siyah ok başı, C, H&E x200). PTFE implantlarında 30. günde peritonel yüzeyde kolonizasyon oluşmadığı (küçük siyah ok başı) ve subkütan alana bakan tarafta hücrelerin biyomateryale infltre olduğu görülmektedir (büyük siyah ok başı, D, H&E x200).

4. Tartışma

PTFE ve PLP materyalleri karın duvarı defektlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan biyomateryallerdir (Bellon, Bujan, Contreras, & Hernando, 1995). Daha önce yapılan çalışmalarda deneysel karın duvarı defektinde reseptör organizma ve implante materyal arasında farklı yanıtların oluştuğu gösterilmiştir (Bleichrodt, Simmermacher, van der Lei, & Schakenraad, 1993; Jenkins, Klamer, Parteka, & Condon, 1983). Bu yanıtların oluşmasında farklılığın materyalin yapısında bulunan gözeneklerden kaynaklandığı ve PLP gibi makroporoz yapıya sahip materyallerin tamir alanında daha iyi gerilme kuvveti sağlayarak reseptör organizma bütünlüğü daha sağlam bir şekilde oluşturduğu gösterilmiştir (Murphy, Freeman, & Dionne, 1989). Ancak bu materyallerin kullanımını en çok kısıtlayan nedenler arasında internal organlarla temas kaynaklı ortaya çıkan adezyon ve fistül oluşumudur (Bellon, Contreras, Bujan, & Carrea-San Martin, 1996). PTFE materyallerin ise mikroporoz tabakaya sahip olduğundan reseptör organizma kompleksini daha iyi oluşturduğu

gösterilmiştir (Usher, 1959). Bizde yaptığımız bu çalışmamızda PTFE ve PLP implantların makroskopik olarak benzer tolerans ortaya çıkardığını gözlemledik. Daha önceki çalışmalara paralel olarak, çalışmamız sonucunda bağ dokunun oluşumunu iki materyalde farklı olduğunu görüldü (Bellon vd, 1995). PLP yamalar genellikle skar doku ile temas halinde olunca normal boyutunu ve şeklini kaybederek enfeksiyon, deri ve intestinal sistemde erozyonla sonuçlanan mekanik irritasyona neden olur (Bleichrodt vd, 1993; Voyles vd, 1981). Daha önceki yapılan çalışmalarda mide, özefagus, kolon ve splenik fleksurasına yerleştirilen PLP yamaların erozyona neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca birçok çalışma gastroplasti revizyonu için kullanılan PLP'nin kullanım sonra gastrokütanöz fistüle neden oldu ortaya koymaktadır (Murphy vd, 1989).

PTFE ile yapılan çalışmalarda ise yana kenarlarında fibroblast kolonizasyonu gözlemlenmediği ve oluşan inflamatuvar yanıtın daha az olduğunu göstermişlerdir (Simmermacher, van der Lei, Schakenraad, & Bleichrodt, 1991). Bu çalışmalara paralel olarak bizde çalışmamızda PTFE implantlarda hücresel hattın subkütan alanda ve peritonel kaviteye bakan tarafında olduğu görüldü. Yapılan araştırmalar skar oluşumunda biyomateryalin doku ile birleşmesinde makrofajların rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir (Bellon, Bujan, Contreras, Carrera-San Martin, & Jurado, 1996). Bu rolün sitokinler ve glikans gibi yapılar vasıtasıyla oluştuğu ve biyomateryallerin bu moleküllerle etkileşerek bazı özelliklerinin değişebileceği gösterilmiştir (Bellon, Bujan, Contreras, Carreras-San Martin, vd, 1996). Bu nedenle kullanılan biyomateryal ile doku uyuşmazlığının ortaya çıkmasıyla istenmeyen reaksiyonların görüldüğü ve implantın reddinin ortaya çıkması olasıdır. Bizim yaptığımız çalışmada PLP yamalarda aktive olan inflamatuvar reaksiyon görülürken PTFE yamalarda bu reaksiyonunun görülmemesi PTFE yamaların doku uyuşmasının daha olası olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda PLP implantlarda yoğun inflamatuvar ve yabancı cisim dev hücre reaksiyonuna karşı PTFE implantlarda bu reaksiyonlarının görülmemesi daha önceki çalışmalarla uyuşmaktadır (Brown vd, 1985). Her ne kadar Jenkins ve arkadaşları bu iki biyomateryal arasında adezyon yönünden bir fark olmadığı öne sürmüş olsa da biz çalışmamızda PTFE implantların PLP implantlara kıyasla daha az adezyona neden olduğunu ortaya çıkarmıştır (Jenkins vd, 1983). Bu çalışmada ayrıca bu biyomateryallerin gerilim kuvvetinin karşılaştırılması gösterilmiştir. Daha önceki çalışmaların tersine PTFE implantların daha az dirençli olduğunu gösterdik (Jenkins vd, 1983). Ayrıca adezyon yönünden gözlemlenen farkında bu bilgilerle paralel olarak PTFE implantların daha az adezyona neden olduğunu göstererek bu materyalin PLP'ye göre üstün özelliğe sahip olduğu fikrini desteklemektedir. Yapılan çalışma-

mız sonucunda elde ettiğimiz veriler PTFE yamaların karın ön duvarı defektinin tamirinde özellikle iç organ teması ve inflamatuvar yanıtın göz önüne alınmasıyla ideal bir materyal olduğunu ve kullanımının histolojik düzeyde PLP'ye üstünlük sağladığını göstermektedir.

Kaynaklar

Bellon, J. M., Bujan, J., Contreras, L., & Hernando, A. (1995). Integration of biomaterials implanted into abdominal wall: process of scar formation and macrophage response. *Biomaterials, 16*(5), 381-387. doi:10.1016/0142-9612(95)98855-8

Bellon, J. M., Bujan, J., Contreras, L. A., Carrera-San Martin, A., & Jurado, F. (1996). Comparison of a new type of polytetrafluoroethylene patch (Mycro Mesh) and polypropylene prosthesis (Marlex) for repair of abdominal wall defects. *J Am Coll Surg, 183*(1), 11-18. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8673302

Bellon, J. M., Bujan, J., Contreras, L. A., Carreras-San Martin, A., Hernando, A., & Jurado, F. (1996). Improvement of the tissue integration of a new modified polytetrafluoroethylene prosthesis: Mycro Mesh. *Biomaterials, 17*(13), 1265-1271. doi:10.1016/s0142-9612(96)80002-0

Bellon, J. M., Contreras, L. A., Bujan, J., & Carrea-San Martin, A. (1996). Experimental assay of a Dual Mesh polytetrafluoroethylene prosthesis (non-porous on one side) in the repair of abdominal wall defects. *Biomaterials, 17*(24), 2367-2372. doi:10.1016/s0142-9612(96)00080-4

Bleichrodt, R. P., Simmermacher, R. K., van der Lei, B., & Schakenraad, J. M. (1993). Expanded polytetrafluoroethylene patch versus polypropylene mesh for the repair of contaminated defects of the abdominal wall. *Surg Gynecol Obstet, 176*(1), 18-24. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8427001

Brown, G. L., Richardson, J. D., Malangoni, M. A., Tobin, G. R., Ackerman, D., & Polk, H. C., Jr. (1985). Comparison of prosthetic materials for abdominal

wall reconstruction in the presence of contamination and infection. *Ann Surg, 201*(6), 705-711. doi:10.1097/00000658-198506000-00006

Jenkins, S. D., Klamer, T. W., Parteka, J. J., & Condon, R. E. (1983). A comparison of prosthetic materials used to repair abdominal wall defects. *Surgery, 94*(2), 392-398. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6224307

Murphy, J. L., Freeman, J. B., & Dionne, P. G. (1989). Comparison of Marlex and Gore-tex to repair abdominal wall defects in the rat. *Can J Surg, 32*(4), 244-247. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2736451

Simmermacher, R. K., van der Lei, B., Schakenraad, J. M., & Bleichrodt, R. P. (1991). Improved tissue ingrowth and anchorage of expanded polytetrafluoroethylene by perforation: an experimental study in the rat. *Biomaterials, 12*(1), 22-24. doi:10.1016/0142-9612(91)90126-u

Usher, F. C. (1959). A new plastic prosthesis for repairing tissue defects of the chest and abdominal wall. *Am J Surg, 97*(5), 629-633. doi:10.1016/0002-9610(59)90256-9

Voyles, C. R., Richardson, J. D., Bland, K. I., Tobin, G. R., Flint, L. M., & Polk, H. C., Jr. (1981). Emergency abdominal wall reconstruction with polypropylene mesh: short-term benefits versus long-term complications. *Ann Surg, 194*(2), 219-223. doi:10.1097/00000658-198108000-00017

PREMENOPOZAL ADNEKSİYAL KİTLELERİN AYIRICI TANISINDA HE4'ÜN ROLÜ

Dr. Nil ATAKUL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Prof. Dr. Fuat DEMİRKIRAN
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

GİRİŞ

Epitelyal over kanseri (EOC) Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlarda jinekolojik kanserden ölümün en çok nedeni ve beşinci en yaygın kansere bağlı ölüm nedenidir (1). Ne yazık ki, şu anda, bu malignite için etkin bir diyagnostik stratejimiz yoktur; Vakaların çoğuna (>% 80) ileri evrede hastalık tanısı konur, dolayısıyla over kanser'li kadınların % 40'ından azı tedavi edilir (2). EOC'nin bu agresif özellikleri, son yıllarda erken tanı, prognoz ve hastalık takibi için yeni stratejiler bulmak için büyük bilimsel çalışmalar yapılmasına neden olmuştur. Bu çalışmalar temel olarak yeni belirteçlere ve teşhis algoritmalarına odaklanmıştır (3). Selim adneksiyel kitleleri malign over kenserlerin'den ayırt etmek için çeşitli tümör belirteçleri, görüntüleme yöntemleri ve kombinasyon algoritmaları kullanılmıştır. Kanser antijeni-125 (CA125) en düşük özgüllüğe sahip olmasına rağmen en çok çalışılan sistemik belirteçtir ve klinik uygulama kılavuzları tarafından en sık önerilenlerdir. CA125'in preoperatif tanıda ve over kanserinin klinik izlemde değeri vardır. Ne yazık ki, erken evreli over kanserinde düşük özgüllüğü, yüksek oranda hatalı pozitif oranı ve düşük duyarlılığı nedeniyle düşük tanı değerine sahiptir (4)

Yakın zamanlarda human epididimal protein 4 (HE4) over kanserlerinde tümör belirteci olarak kullanılmaya başlanmıştır. HE4 human epididimal proteinin prekürsörü bir proteindir, kromozom 20q12–13.1 üstündeki bir genden kodlanmıştır (5,6). HE4 temel olarak reprodüktif sistem ve solunum yollarınından üretilir ve over kanserlerinde'de aşırı ekpresse edilir. HE4 gen ürünü, hücre dışı ortama salgılanan ve over kanserli hastaların kan dolaşımında tespit edilebilen bir N-glikosile edilmiş proteindir. Bu nedenlerden dolayı, HE4'e olan ilgi son yıllarda giderek artmaktadır.

HE4' ün over kanserlerinde sıklıkla ekspresyonu artar (5), fakat pulmoner, endometriyal, meme adenokarsinomu ve daha az sıklıkla gastrointestinal, renal ve transizyonel hücreli karsinomlarda da ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (6). Vücutta yaygın ekspresyonuna rağmen, yalnızca patolojik dokularda aşırı eksprese edilir ve over kanseri'nin tespitinde CA-125 'nin geleneksel rolünün üstesinden gelerek iyi duyarlılık ve özgüllük göstermiştir (7).

Çalışmaların çoğunda HE4' ün pelvik kitlesi olan hastalarda en umut vadeden serum biyomarkerı olduğu gösterilmiştir (8,9). Yapılan bir çalışmada HE4' ün ileri evre over kanserlerinde hastalıksız sağkalım için prognostik bir belirteç olduğu saptanmıştır (10).

Epitheliyal over kanserlerinde bilinen risk faktörleri cerrahi evre (FIGO), histolojik tip, asit, lenf nodu tutulumu ve sitoredüktif cerrahi sonrası kalan rezidü tümöre bağlıdır (11). Bu faktörler epitheliyal over kanserlerinin biyolojisini anlamada yetersizdir. Bu yüzden epithelyal over kanser tanısı ve prognozu için yeni kolay, düşük bütçeli ve standart serum analiz metodlarına ihtiyaç vardır.

Biz çalışmamızda premenapozal dönemde HE4 ve CA 125 serum konsantrasyonlarını adneksiyal kitlesi olan hastalarda karşılaştırarak, HE4' ün, CA 125 serum düzeylerine göre klinik yararlılığını belirlemeyi amaçlamaktayız.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji ve Genel Jinekoloji servislerinde adneksiyal kitle ön tanısıyla opere edilen 70 menopoz öncesi dönemdeki hasta çalışma kapsamına alındı (yaş 16-50)

Daha önce adneksiyal kitle nedeni ile ameliyat edilen olgular ve over kanser nedeni ile kemotarapi alan olgular çalışmaya alınmadı. Ayrıca kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olan olguların sonuçları değerlendirilmedi.

Aynı şekilde operasyondan önceki on gün içinde tüm hastalardan venöz kan (kübital venden) örnekleri alındı. Alınan kanların serumları ayrıldı ve her bir hastaya ait serumda CA 125, CA 19.9 ve HE4 gibi tümör belirteç düzeyleri bakıldı. Bu araştırmalar İstanbul Üniversitesi,Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuarında immunoradiometrik assay ile yapıldı.

Hastaların hepsinde selim hastalığı, jinekolojik hastalığı veya kanser hastalığı olanlar kan örnekleri hasteneye başvurularında herhangi bir tedavi öncesi toplandı. Çalışmamız İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi etik komitesinden onay almıştır.

Serum HE 4 düzeyleri enzim işaretli Immun yöntem (Enzyme linked immunassay;Elisa) kullanılarak belirlendi (CusabiaBiotech Co. LTD, Catalog No LSB-E 129234).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veriler önce Excel 97 sonra SPSS 7.0 veritabanı programı altmda toplandı. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 7.0 programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar olarak ortalama ve standart sapma araştırmaları yapıldı. Grupların birbiriyle olan ilişkisini araştırmak için ise Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Eşik değer belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi uygulandı ve sınır değerler saptandı. Sınır değerlere göre tam kriteri testleri (duyarlılık, özgüllük, pozitif belirleyicilik değeri,negatif belirleyicilik değeri) uygulandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Tablo 1 de belirtildiği gibi 34 (%48) selim ve 36 (%52) malign olmak üzere toplam 70 adneksiyal kitlesi olan hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların ortalama yaşı malign grupta $34.08 \pm 9,19$, selim grupta $33.44 \pm 10,46$ saptandı ($p=0,514$). Malign ve selim gruplar arasında yaş ve boyut bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı $p>0.05$.

Tablo 1: Olguların Demografik Özellikleri

Malign ve selim hastalardaki CA 124 ve HE 4 proteininin karşılaştırılması

	Malign		Selim		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
YAŞ	34,08	9,19	33,44	10,46	,514
CA125 U/ml	**353,12**	**376,97**	61,32	103,82	**,000*** **
HE4	**40,58**	**41,83**	10,55	9,25	**,000*** **
BOYUT	7,76	3,09	7,96	3,52	,805

Hastaların ortalama yaşı malign grupta $34.08 \pm 9,9$, selim grupta $33.44 \pm 10,46$ saptandı.

Malign ve selim gruplar arasında yaş ve boyut bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı $p>0.05$.

Malign grubun Ca125 ve HE4 değerleri selim gruba göre anlamlı derecede daha fazla saptandı $p<0.001$.

Malign grubun Ca125 ve HE4 değerleri selim gruba göre anlamlı derecede daha fazla yüksek saptandı $p<0.001$. 70 hastanın hepsi premenapozal dönemdeydi.

Malign adneksiyal kitlelerin histolojik dağılımına bakıldığında; kitlelerin 20'sinin (%55) seröz kistadenokarsinom, 4' ünün (%11) müsinöz kistadenokarsinom, 3'ünün (%8) endometrioid adenokarsinom, 4' ünün (%11) metastatik tümör, 2' sinin (%5) sex kord stromal tümör, 3'ünün (%8) malign germ hücreli tümör olduğu görüldü

Selim 34 olgunun histopatolojik tanılarına bakıldığında ise; 13' ünün matür kistik teratom (%37), 13 hastanın (%37) endometriyosis, 2'sinin (%5) folikül kisti, 2' sinin (%5) musinöz kistadenom ve pelvik kitle nedeniyle opere edilen 4 hastanın (%11) myom tanısı aldığı görüldü.

Tablo 2: Genel olarak cut off değeri kabul edilen serum HE4 düzeylerinde malign ve selim kitlelerin oranı

HE4	**MALİGN**	**SELİM**	**TOPLAM**
>50 pmol/L,	7(%100)	0	7
<50 pmol/L,	297(%48)	31(%52)	60
TOPLAM	36	31	67

Tablo2: Malign selim kitle ayırıcı tanısında cut off değeri kabul edilen serum HE4 düzeyi olan 56,7 değerinin üzerinde selim vakaya rastlanmamıştır. HE4>50 pmol/L değerinde malign tümörleri tanıma oranı %100 saptanmıştır.

Tablo 3: Genel olarak cut off değeri kabul edilen serum CA125 düzeylerinde malign ve selim kitlelerin oranı

CA125	**Malign**	**SELİM**	**TOPLAM**
>35 U/ml	27(%64)	15(%36)	42
<35 U/ml	7(%26)	19(%74)	26
TOPLAM	34	34	68

Tablo 3: CA 125 >35 U/ml değerinde 27(%64) malign hastayı tespit etmiştir. CA 125<35U/ml değerinde 7(%26) malign hastayı tespit etmiştir.

Tablo 4'de gösterildiği gibi epitheliyal malign grubun ortalama CA 125 değerleri 386,83 U/ml, non-epitheliyal malign grubun ortalama CA 125 değerleri 119,22 U/ml saptandı (p=0,017). Epitheliyal malign grubun ortalama HE4 değerleri 43,61 pmol/L, non-epitheliyal malign grubun ortalama HE4 değerleri 18,74 pmol/L saptandı (p=0,020).

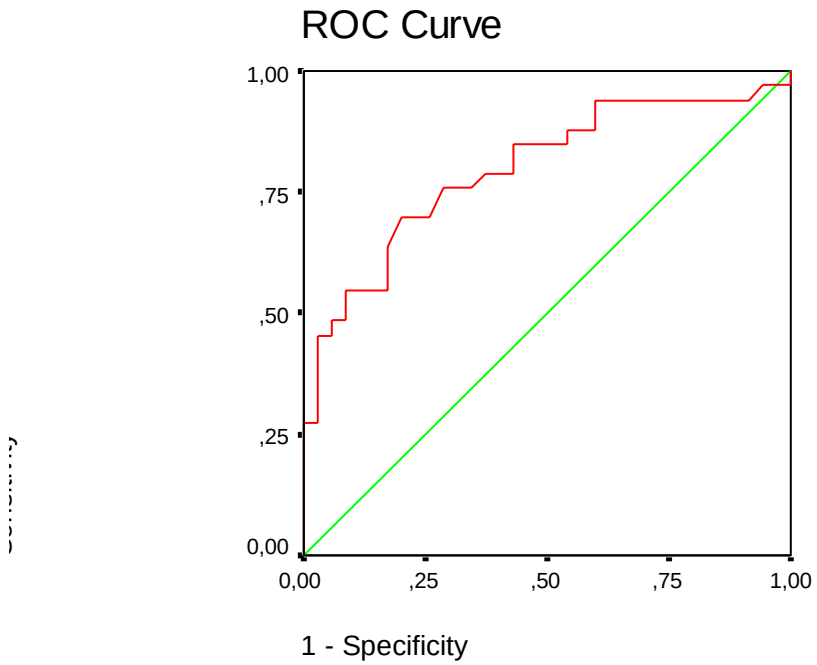
Tablo 4: Epitheliyal malign ve non- epitheliyal malign over gruplarında CA 124 ve HE 4 proteininin karşılaştırılması

	Non-epitheliyal malign		Epitheliyal malign		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
YAŞ	28,70	10,61	35,13	9,33	,118
CA125 U/ml	119,22	198,58	**386,83**	**403,03**	**,017***
HE4	18,74	15,50	**43,61**	**44,77**	**,020***
BOYUT	8,22	4,89	8,35	3,87	,946

Tablo 4: Epitheliyal malign ve non epitheliyal malign gruplar arasında yaş ve boyut bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı p>0.05. Epitheliyal malign grubun Ca125 ve HE4 değerleri Non epitheliyal malign gruba göre anlamlı derecede daha fazla saptandı p<0.001.

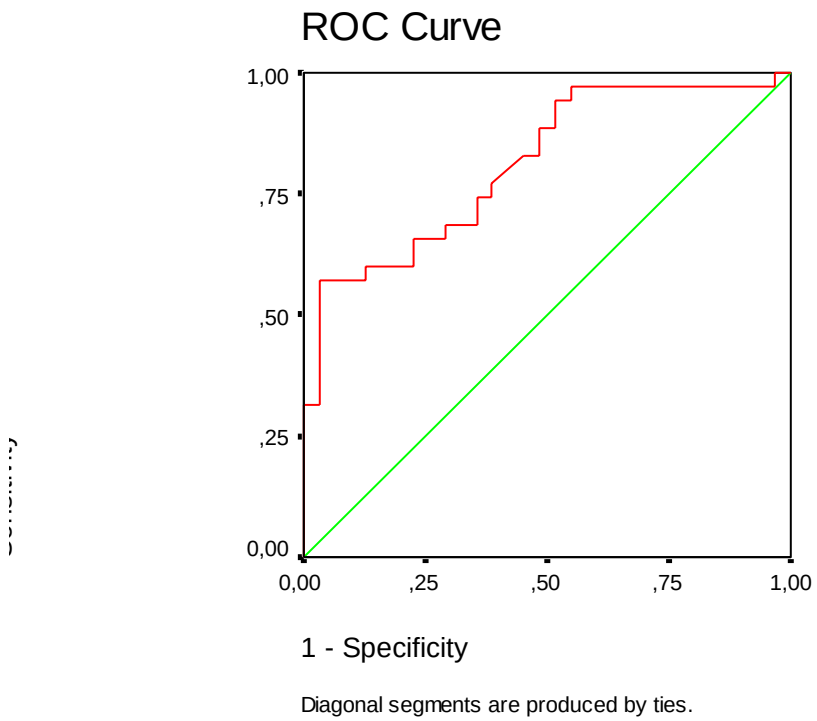
Şekil 1 ve 2' de Ca 124 ve HE4' ün menapoz öncesi hastalarda selim malign tümör ayırımındaki cut off değerleri hesaplanmıştır. HE4, Ca 125 değerine göre yüksek ölçüde özgüllük göstermiştir (sırasıyla % 83,3, %76,5).

Şekil 1: CA125 için ROC eğrisi



Yapılan ROC analizinde Ca125 malign, benign kitle ayırımında anlamlıdır (p<0.001) AUC : 0.797. Sensivite :%67,6, Spesivite :%76,5, Pozitif prediktif değer (PPV):%74,2, Negatif prediktif değer (NPV) :%70,3

Şekil 2: HE4 için ROC eğrisi



Yapılan ROC analizinde HE4 malign, selim kitle ayırımında yüksek dereceli anlamlıdır p<0.001 (AUC:0.811). Sensivite: %58,3, Spesivite: %83,3 Pozitif prediktif değer (PPV): %80,8, Negatif prediktif değer (NPV): %62,5

TARTIŞMA

Epitheliyal over kanserleri ilerlemiş evrelerde teşhis edilirler ve düşük sağkalımla karekterizelerdir. Bu yüzden jinekolojik kanserlerde en sık ölüm sebebidirler.

Diğer malignitelerde olduğu gibi over kanserinde prognoza etki eden faktörler hastalığın tedavisinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Başka bir açıdan bakıldığında ideal tedavi prognostik faktörlere göre belirlenir ve ayrıca hastalığın tedaviye cevabı aynı şekilde prognostik faktörlerin varlığına göre değişir. Cerrahi işlemler pahalı ve invazif yöntemlerdir, daha da önemlisi deneyimsiz bir cerrah hastanın sağkalımını kötü etkiler. Yüksek riskli hastaların operasyon öncesi belirlenmesi daha iyi bir operasyon hazırlığına ve hastanın merkezi hastanelere yönlendirilmesini sağlar.

Çalışmamızın en büyük özelliği, malign grup hastalarımızın yaş ortalamasının yapılan diğer çalışmalardan çok daha genç olmasıdır (Tablo 1). 2016 yılında yapılan HE4, CA 125 ve ROMA indeksini karşılaştıran toplam 64 over kanserli hastada 27 hasta menapoz öncesi dönemde hasta dahil edilmiştir (ortalama yaş 43.8±6.08). HE4 değeri özellikle premenopozal kadınlarda menapoz sonrası kadınlara göre CA-125 ve ROMA indeksinden daha yüksek özgüllük göstermiştir (sırasıyla %93,3 ve 96,9) (12).

Malign ve selim kitlelerin ayırımının iyi yapılmasının, epitheliyal over kanserlerinde sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. (13,14). Moore ve arkadaşları malign ve selim kitlelerin ayırımı için ROMA algoritmasını kurmuştur (15). ROMA algoritminde CA 125 ve HE4 beraber, menopozal durumda göz önüne alınarak incelenmiştir. Fakat ROMA' nın CA 125 ve HE4 protein ölçümlerine üstünlüğü gösterilmemiştir.

Çalışmamızda CA 125> 35U/ml değerinde selim hastaların 15 (%36)' ı tespit edilirken HE4> 50 pmol/l değerinde hiçbir selim lezyona rastlanmamıştır (Tablo2-3). Bu çalışmada daha önce yayınlanan çalışmalara benzer olarak HE4' ün malign ve selim tümör ayırımında yüksek özgüllüğe sahip olduğunu gösterdik (16, 17-19).

Çalışmamızda CA 125 ve HE4' ün malign kitlelerdeki duyarlılığı benzer hatta istatiksel anlamlı olmasada CA 125' in duyarlılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Şekil1). HE4 ün malign kitlelerde özgüllüğü CA125' e göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (Şekil 1-2). Yakın zamanda yapılan çalışmalar bu bulgularımızı desteklemektedir. Hellström ve ark. yaptıkları bir çalışmada postmenopozal kadınların serumlarında HE4 ELİZA yöntemiyle bakılmıştır, over kanseri ve selim olgular karşılaştırıldığında HE4' ün malign kitleleri ayırmada duyarlılık ve özgüllüğü benzer bulunmakla beraber HE4'ün CA 125'e göre selim tümörlerde daha az pozitif olduğu saptanmıştır (20).

Holcomb ve ark. (21) HE4 ve CA 125 serum değerlerini premenopozal kadınlarda selim borderline ve malign tümörlerde karşılaştırmışlardır. CA 125 ve HE4'ün epitheliyal over kanserlerindeki duyarlılıkları sırasıyla 83.3% ve 88.9%, özgüllükleri sırasıyla 59.5% and 91.8% saptanmıştır. Özgüllüğün HE4 proteininde CA 125' e göre yüksek olması çalışmamızla uyumludur (%83,3-%76,5).

HE4'in CA 125' e göre malign tümörlerde daha yüksek özgüllükte olmasıyla ilgili bulgularımızı destekleyen bir çalışma Anderson ve ark. tarafından yapılmıştır 74 over kanser olgusuyla 137 sağlıklı kadında HE4, CA 125'in over kanser tanısındaki prediktif değerleri lojistik regresyon analizi kullanılarak çalışılmıştır. Her iki değerde over kanser tanısında anlamlı bulunmuştur fakat selim kitlelerde CA 125

değerinin duyarlılığı HE4' e göre daha yüksek bulunmuştur (22). Park Y. Ve ark. yaptıkları çalışmada HE4 ve CA 125' in malign ve selim adneksiyal kitleleri ayırmadaki duyarlılıkları sırasıyla %44, 8 ve %55, 2 bulunmuştur (23).

Tablo 4 de gösterildiği gibi HE4 serum düzeyleri özellikle epitheliyal over kanserlerinde istatiksel anlamlı olarak yükselmiştir. HE4 ekspresyonun, over kanserinin histolojik alt tipleri arasında değişiklik gösterdiği gösterilmiştir: HE4, seröz tümörlerin%93'ünde, endometrioid tümörlerin %100' ünde ve berrak hücreli tümörlerin %50'sinde pozitif saptanmıştır, ancak müsinöz tümörlerde ekspresyonu gösterilmemiştir (24).

Over kitleleri yaşa bağlı olarak değerlendirilmelidir. Menopoz öncesi kadınlarda kitlenin malign olma olasılığı %24 iken, menopoz sonrası bu oran %60' a kadar çıkar (25). Menopoz öncesi dönemde başta endometriyozis, pelvik abse ve diğer pek çok patoloji ayırıcı tanı unsurlarında yalancı pozitif ve negatif sonuçlar vermektedir. Huang ve ark. son yıllarda yaptığı bir meta analiz çalışmasında menopoz öncesi ve menopoz sonrası alt grup analizi yapılmıştır. Sonuç olarak premenopozal ve postmenopozal grupta HE4 tanısal değerinin, her iki grup içinde de yüksek tanısal performansa sahip olduğunu, ancak tanısal özgüllüğünün gruplar arasında çok az farklı olduğunu gösterilmişdir (26).

Çalışmamız henüz yetersiz sayıda çalışma olan reprodüktif dönem pelvik kitlelerde CA-125 ve HE4 düzeylerini karşılaştırmaktadır. HE4 proteininin malign ve selim tümör ayırımında menapoz öncesi hastalarda CA 125' e göre daha özgüllüğü olduğunu gösterdik. Sonuçlarımız, klinisyenlerin reprodüktif dönem kadınlarda şişkinlik, karın veya pelvik ağrı veya anormal kanama gibi over kanseri semptomlarına pelvik kitle eşlik ediyorsa serum HE4 seviyelerine, serum CA 125 düzeylerinden daha fazla güvenilir bir belirteç olarak değerlendirmeleri gerektiğini öngörmektedir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016; 66:7-30.

2. Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. Gynecol Oncol. 2008; 110:374-382.

3. van Gorp T, Cadron I, Despierre E, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. Br J Cancer. 2011;104: 863-870

4. AndersenMR, GoffBA, LoweKA,SchollerN,BerganL,DrescherCW,etal.Use of a symptom index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2010; 116(3):378–83.

5. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. Cancer Res 2003; 63:3695–700.

6. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. Mod Pathol 2006;.19:847–53.

7. Ferraro S, Braga F, Lanzoni M, et al. Serum human epididymis protein 4 vs. carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. J Clin Pathol. 2013; 66:273-281.

8. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol 2009; 112(1):40-6.

9. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Am J Obstet Gynecol 2010;203(3): 228.e1-6.

10. Paek J, Lee SH, Yim GW, Lee M, Kim YJ, Nam EJ, et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 158:338-42.

11. Hunter RW, Alexander ND, Soutter WP. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? Am J Obstet Gynecol 1992; 166(2):504-11.

12. Wei SU, Li H, Zhang B. The diagnostic value of serum HE4 and CA-125 and ROMA index in ovarian cancer. Biomed Rep. 2016; 5(1):41-44.

13. Hunter RW, Alexander ND, Soutter WP. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? Am J Obstet Gynecol 1992; 166(2):504-11.

14. Bristow RE, Gossett DR, Shook DR, Zahurak ML, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Micropapillary serous ovarian carcinoma: surgical management and clinical outcome. Gynecol Oncol 2002; 86(2):163-70.

15. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol 2009; 112(1):40-6.

16. Bandiera E, Romani C, Specchia C, Zanotti L, Galli C, Ruggeri G, Tognon G, Bignotti E, Tassi R, Odicino F, Caimi L, Sartori E, Santin AD, Pecorelli S, Ravaggi A. Serum human epididymis protein 4 (HE4) and Risk for Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Oct 25; 20:2.

17. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. Br J Cancer 2009; 100(8):1315-9.

18. Bordin L, Fiore C, Donà G, Andrisani A, Ambrosini G, Faggian D et al. Evaluation of erythrocyte band 3 phosphotyrosine level, glutathione content, CA-125, and human epididymal secretory protein E4 as combined parameters in endometriosis. Fertil Steril 2010; 94(5):1616-21.

19. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? Clin Chem Lab Med 2011; 49(3):521-5.

20. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, Drescher C, Urban N, Hellström KE. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. Cancer Res. 2003 Jul 1; 63(13):3695-700.

21. Holcomb K, Vucetic Z, Miller MC, Knapp RC. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. Am J Obstet Gynecol 2011; 4:358.e1-6.

22. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, Scholler N, Bergan L, Drescher CW, et al. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. Gynecol Oncol 2010; 116(3):378-83.

23. Park Y, Lee JH, Hong DJ, Lee EY, Kim HS. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases. Clin Biochem 2011; 44(10-11):884-8.

24. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. Cancer Res. 2005; 65:2162-9.

25. Gillis CR, Hole DJ, Still RM, Davis J, Kaye SB. Medical audit, cancer registration, and survival in ovarian cancer. Lancet 1991; 337:611.

26. Jinbing Huang, Junying Chen, Qiaoqiao Huang. Diagnostic Value of HE4 in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018; 231:35-42.

KADIN OFİS ÇALIŞANLARINDA MENSTRUAL SİKLUSUN ÇALIŞMA PERFORMANSI VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ

Fzt. Nurcan YADIGAR
Hacettepe Üniversitesi

Prof. Dr. Tülin DÜGER
Hacettepe Üniversitesi

ÖZET:

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kadın ofis çalışanlarında menstrual siklusun çalışma performansı ve yaşam kalitesine etkisini araştırmaktır

Yöntem: Çalışmaya 25-40 yaş aralığında 110 kadın dahil edildi. Yapılan Menstrual Distress Şikayet Listesi ile kadın bireyler menstrual semptomları dominant olan grup (Grup 1, n=55) ve premenstrual semptomları dominant olan grup (Grup 2, n=55) olarak 2'ye ayrıldı. İki grubun çalışma performanslarının karşılaştırılmasında Çalışma Rolü İşlevselliği Anketi, yaşam kalitelerinin karşılaştırılmasında Nottingham Sağlık Profili kullanıldı.

Bulgular: Her iki grubun menstrual yakınmaları ($p<0,005$) ve yaşam kaliteleri arasında fark bulunurken ($p<0,000$) çalışma performansları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Grup 1'deki kadınların Grup 2'deki kadınlara göre daha şiddetli yakınmalarının olduğu ve yaşam kalitelerinin daha düşük olduğu görüldü. Grup 1'deki kadınlar en sık karın ağrısı ve yorgunluktan şikayet etmiş olup iş hayatlarında sık sık molaya ihtiyaç duyduklarını bildirdiler, yaşam kalitelerinin ise enerji azlığı ve ağrı nedeniyle düşük olduğu görüldü. Grup 2'deki kadınlar en sık bel ağrısı ve genel şişkinlikten şikayet etmiş olup çalışma ortamlarında eğilme, dönme ve uzanma aktivitelerinde zorluk yaşadıklarını ifade ettiler, yaşam kalitelerinin ise fiziksel efor içeren aktivitelerde yetersiz olmaları ve ağrı nedeniyle düşük olduğu saptandı.

Sonuç: Çalışmanın sonucunda iş yerlerinde kadınlara yönelik, fizyoterapistler tarafından gerçekleştirilecek, ağrı, spazm ve yorgunlukla başa etme yöntemlerinin, uyku hijyeninin, enerji kullanım tekniklerinin, doğru postür algısının ve egzersizlerinin öğretilmesinin, gevşeme ve kardiyovasküler endurans eğitimlerinin kadınların semptomlarında ve çalışma hayatlarında kas-iskelet sistemi hastalıklarına yakalanma risklerinde azalma, çalışma performanslarına ve yaşam kalitelerine olumlu katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz. Bu

doğrultuda fizyoterapistlerin iş yerlerinde ve birinci basamak sağlık hizmetlerindeki istihdamının önemi büyük olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Premenstrual dönem, menstrual dönem, ofis çalışanları, yaşam kalitesi

The Effect of Menstrual Cycle on Working Performance and Quality of Life

ABSTRACT:

Purpose: The aim of this study is to investigate the effect of menstrual cycle on work performance and quality of life of female office workers.

Methods: 110 women between the ages of 25-40 were included in the study. Female individuals were divided into 2 groups as the group with dominant menstrual symptoms (Group 1, n = 55) and the group with premenstrual symptoms (Group 2, n = 55) by using the Menstrual Distress Questionnaire. The Work Role Functioning Questionnaire was used to compare the study performances for the two groups and the Nottingham Health Profile was used to compare the quality of life as well.

Results: there was a difference in menstrual complaints ($p < 0.005$) and quality of life ($p < 0.000$), but no difference was found in their work performance ($p > 0.05$). It was observed that the women in Group 1 had more severe complaints and their quality of life was lower than the women in Group 2. The women in group 1 mostly complained about abdominal pain and fatigue, also stated that they need frequent breaks in their work life and their quality of life was found to be low due to lack of energy and pain. The women in Group 2, on the other hand, mostly complained about low back pain and bloating, also stated that they had difficulty in bending, turning and reaching activities in their work environment and their quality of life was found to be low due to their inadequate physical exertion and pain.

Conclusion: The instructions given by the physiotherapists about coping with pain, spasm and fatigue, sleep hygiene, energy usage techniques, correct posture perception and exercises, the trainings about relaxation and cardiovascular endurance given for the women in the workplaces by the physiotherapists will reduce the symptoms of the women and the risk of musculoskeletal diseases in their work life. We think that these could contribute positively to their working performance and quality of life. Accordingly, the employment of physiotherapists in workplaces and primary health care services would be of great importance.

Keywords: Premenstrual period, menstrual period, office workers, quality of life

GERİATRİK HASTALARDA KRONİK BÖBREK HASTALIĞI: TEK MERKEZ DENEYİMİ VE LİTERATÜR GÖZDEN GEÇİRMESİ

Uzm. Dr. Okan AKYÜZ
Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET:

Amaç: Tüm dünyada yaşlı nüfus artmaya devam ediyor. Böbrek fonksiyonundaki yaşa bağlı düşüşü bu yaş grubundaki intrinsik böbrek hastalığından ayırt etmek önemli hale geliyor. Böbrek hastalığının ilerlemesi öngörülebilir bir şekilde gerçekleşmeyebilir. Bu yaş grubundaki böbrek hastalığı sınıflandırması için ölçüm formüllerinin sınırlamaları vardır. Geriatrik popülasyonda kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastaların yönetiminde yeterli kılavuz bulunmamaktadır. Bunun için nefroloji polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzerinde olan bilinen böbrek hastalığı olan geriatrik hastaları değerlendirmeyi ve literatürü gözden geçirmeyi amaçladık. Çalışmaya 65 yaş ve üzerinde olup nefroloji polikliniğine başvuran 85 hasta dahil edildi. Hastaların ortama yaşı 71.91 ± 5.27(yıl), ortalama kreatinin değeri 2.84 ± 1.80 mg/dl, ortalama glomeruler filtrasyon hızı (GFR) 27.06 ± 13.12 ml/dk olup tüm hastalar kronik böbrek hastalığı evreleme sistemine göre evre-3 ve üzerindeydi. Hastaların 50.58 %'si hipertansif olup istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. Hastaların 28.23 %'ü diyabetik olarak bulundu. Geriatrik hasta popülasyonu arttıkça kronik böbrek hastalığı insidansı artması beklenmelidir. Geriatrik nefroloji karmaşık bir alan olup, branşlar arası multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. 40 yaşın üzerindeki her on yılda GFR 10 ml / dk azalır, öyle ki 70 yaşında GFR yaklaşık 30 ml / dk azalır. Risk faktörleri ile birleşen yaşlanma süreci ve renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ve hemodinamik olmayan sonuçları yaşlıları KBH'ye duyarlı hale getirir.

Anahtar Kelimeler: nefroloji, geriatri, kronik böbrek hastalığı

Chronic Kidney's Disease in Geriatric Patients: A Single Center Experıence and Literature Review

ABSTRACAT:

Aim: The elderly population continues to increase all over the world. It becomes important to distinguish age-related decline in kidney function from intrinsic kidney disease in this age group. Progression of kidney disease may not occur in a predictable way. Measurement formulas have limitations for

classification of kidney disease in this age group. There are no adequate guidelines for the management of patients with chronic kidney disease (CKD) in the geriatric population. For this purpose, we aimed to evaluate geriatric patients aged 65 and over with known kidney disease who applied to the nephrology outpatient clinic and to review the literature. Eighty-five patients aged 65 and over who applied to the nephrology outpatient clinic were included in the study. The mean age of the patients was 71.91 ± 5.27 (years), the mean creatinine value was 2.84 ± 1.80 mg / dl, the mean glomerular filtration rate (GFR) was 27.06 ± 13.12 ml / min, and all patients were stage-3 and above according to the chronic kidney disease staging system. 50.58 % of the patients were hypertensive and it was statistically significantly higher. 28.23 % of the patients were found to be diabetic. As the geriatric patient population increases, an increase in the incidence of chronic kidney disease should be expected. Geriatric nephrology is a complex field and requires a multidisciplinary approach between branches. GFR decreases by 10 ml / min for each decade above 40 years old, such that at 70 years GFR decreases by about 30 ml / min. The aging process combined with risk factors and the activation of the renin-angiotensin system and its non-hemodynamic results make the elderly susceptible to CKD.

Keywords: nephrology, geriatrics, chronic kidney disease

1. Giriş

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünya nüfusunun 10%'undan fazlasını ve 70 yaşından büyük yetişkinlerin yarısından fazlasını etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunudur.[1] KBH'nın halk sağlığı sorununa çözüm, KBH'yı yeniden tanımlamaktan ziyade, önleme ve tedavi stratejilerini geliştirmek ve bu stratejileri her hastanın yaşına ve riskine göre uyarlamaktır. Yaşlanma, birçok organ sisteminde yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olan doğal ve kaçınılmaz bir biyolojik süreçtir. Böbrek sistematik olarak işlevini kaybeder. Yaşlı erişkinlerde sık görülen diyabetik nefropati gibi spesifik böbrek hastalıklarına ek olarak, sağlıklı yaşlanmayla bile böbreğin fizyolojik yaşlanması meydana gelir.[2]

Önlenebilir veya tedavi edilebilir belirli bir hastalıktan etkilenen böbreğin yapısal ve fonksiyonel değişikliklerini, yaşlanmanın kaçınılmaz sonuçlarına maruz kalan böbreğinkilerden ayırmak bazen zor olabilir. Bununla birlikte, işlevdeki azalma önlenebilir veya tedavi edilebilir olmasa bile, böbrekteki yaşlanma değişiklikleri yaşlı hastaların yönetimi için önemlidir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), böbrekteki yaşa bağlı fonksiyonel değişiklikleri değerlendirmek için birincil araçtır ve tipik olarak, böbrek biyopsisi ve böbrek görüntüleme rutin hasta bakımında tipik olarak gerekçelendirilmediği için yaşa bağlı değişiklikleri incelemek için tek araçtır. GFR'nin doğrudan ölçümü çoğu klinik ortamda kullanılamaz. Bunun yerine, GFR

genellikle Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu (MDRD) çalışma denklemi veya 2009 Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi (CKD-EPI) denklemi kullanılarak serum tahmin edilir.[3]

Kreatinin tabanlı GFR tahmin denklemleri, normal yaşlanma ile kreatinin üretimindeki düşüşü (kas kütlesinin azalmasına bağlı olarak) modellemek için bir yaş değişkeni içerir.[4] Bu yaş değişkeni, GFR'de tek başına serum kreatinin tarafından tespit edilmeyen yaşa bağlı düşüşün etkisini ortadan kaldırır. İlginç bir şekilde, GFR'deki yaşa bağlı düşüş, kas kütlesindeki yaşa bağlı düşüşle yaklaşık olarak dengelenir, öyle ki serum kreatinin sağlıklı yaşlanma ile stabil kalır.[5]

Glomerüler filtrasyon hızında yaşa bağlı düşüşleri durdurmak veya tersine çevirmek için kanıtlanmış hiçbir tedavi yoktur. Geriye kalan fonksiyonel nefronların daha fazla filtrelemesine neden olarak GFR'yi yükseltmeyi amaçlayan herhangi bir terapi, nefron başına patolojik hiperfiltrasyonu indükleyerek böbreğe faydalı olmaktan ziyade aslında zararlı olabilir. Bu durum yaşa bağlı "kronik böbrek hastalığını" hipertansiyon veya hiperlipidemi gibi diğer yaşla ilişkili kronik hastalıklardan ayıran temel bir farktır. Bu sebepten ötürü geriatrik hastalarda böbrek hastalığını iyi tanımlamak ve sekonder sebepleri ortadan kaldırmak, renal kırılganlığı artmış olan geriatrik popülasyon için kaçınılmazdır. Bizde nefroloji polikliniğinde takip edilen geriatrik hasta popülasyonu ile ilgili verilerimizi irdelemek ve literatür ile kıyaslamak istedik.

2. Materyal ve metod

Çalışmaya aralık-2018 ve mayıs-2020 tarihleri arasında Bilecik Devlet Hastanesi nefroloji polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzerinde olan 85 hasta dahil edildi. Hastaların detaylı anamnezleri, kan biyokimyasal tetkikleri, GFR değerleri (CKD-EPI formülüyle hesaplanan) hastane veritabanından retrospektif olarak kayıt altına alındı. İleri evre malignitesi olan, kemoraydoterapi tedavisi gören, aktif enfeksiyonu olan hastalara çalışma dışında bırakıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Science, Worldwide Heaquarters SPSS Inc.) Windows paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student-t test kullanıldı. Sonuçlar 95% güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların (49.4%) 42'si kadın, (50.6%) 43'ü erkek idi. Hastaların ortama yaşı 71.91± 5.27(yıl), ortalama kreatinin değeri 2.84 ± 1.80 mg/dl, ortalama glomeruler filtrasyon hızı (GFR) 27.06 ± 13.12 ml/dk idi. Hastaların (44.7%) 38'i hipertansif idi. Hastaların (22.3%) 19'u diyabetik idi. Hastaların (32.9%) 28'i diğer hastalıklar (polikisitk böbrek hastalığı, üriner sistem taş hastalığı, prostat hastalıkları) olarak değerlendirildi.

Geriatrik kadın hastaların GFR değerleri 23.01 ± 11.30 ml/dk olup istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü **(p:0.004)**(Tablo-1).

Tablo 1: Hastaların cinsiyete göre yaş ve biyokimyasal verilerinin karşılaştırması

	Cinsiyet		***p***
	Kadın (n=42)	**Erkek (n=43)**	
	Ort±SD	**Ort±SD**	
Yaş (yıl)	71.88±5.40	71.95±5.26	0.950
BUN (mg/dl)	42.03±18.2	40.63±20.02	0.737
Kreatinin (mg/dl)	2.89±1.85	2.78±1.77	0.785
GFR (ml/dk)	23.01±11.30	31.01±13.83	**0.004**
Sodyum (mEq/dl)	138.85±3.10	139.11±2.44	0.670
Potasyum (mEq/dl)	4.92±0.69	4.83±0.56	0.497

Hipertansif geriatrik hastalar ile diğer hastalıklar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak hipertansif hastaların BUN ve potasyum değerleri daha düşük bulundu **(p:0.012, p:0.040)**(Tablo 2).

Tablo 2: Hipertansif hastaların diğer hastalar ile karşılaştırması

	Hipertansiyon (n=38)	Diğer hastalıklar (n=47)	*p*
Yaş (yıl)	72.53±5.27	71.42±5.34	0.344
BUN (mg/dl)	35.85±13.74	45.76±21.81	**0.012**
Kreatinin (mg/dl)	2.47±1.42	3.15±2.04	0.046
GFR (ml/dk)	28.68±11.68	25.75±14.30	0.301
Sodyum (mEq/dl)	139.01±2.54	138.91±2.98	0.784
Potasyum (mEq/dl)	4.72±0.62	5.00±0.62	**0.040**

Diyabetik geriatrik hastalar ile hipertansif hastalar karşılaştırıldığında diyabetik hastaların BUN ve kreatinin değerleri anlamlı olarak daha yüksekti **(p:0.010, p:0.024)**(Tablo 3).

Tablo 3: Diyabetes mellitusu olan hastalar ve hipertansiyonu olan hastaların karşılaştırması

	Hipertansiyon (n=38)	Diyabetes mellitus (n=19)	*p*
Yaş (yıl)	72.53±5.27	71.62±5.97	0.548
BUN (mg/dl)	35.85±13.74	48.9±21.1	**0.010**
Kreatinin (mg/dl)	2.47±1.42	3.56±2.22	**0.024**
GFR (ml/dk)	28.68±11.68	23.39±14.87	0.147
Sodyum (mEq/dl)	139.01±2.54	138.33±2.85	0.301
Potasyum (mEq/dl)	4.72±0.62	5.07±0.69	0.050

Diyabetik geriatrik hastalar ile diğer hastalıklar karşılaştırıldığında hastaların BUN ve kreatinin değerleri anlamlı daha yüksek idi **(p:0.037, p:0.046)**(Tablo 4).

Tablo 4: Diyabetes mellitusu olan hastalar ile diğer hastaların karşılaştırması

	Diğer hastalıklar (n=66)	Diyabetes mellitus (n=19)	*p*
Yaş (yıl)	72.03±5.07	71.62±5.97	0.769
BUN (mg/dl)	38.34±17.66	48.9±21.1	**0.037**
Kreatinin (mg/dl)	2.54±1.54	3.56±2.22	**0.046**
GFR (ml/dk)	28.51±12.31	23.39±14.87	0.143
Sodyum (mEq/dl)	139.25±2.72	138.33±2.85	0.186
Potasyum (mEq/dl)	4.8±0.59	5.07±0.69	0.101

4. Tartışma

Uzun zamandan beri glomerüler filtrasyon hızı tahmin denklemleri böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi için serum kreatininin yerini almaya başladı. O zamandan beri giderek daha fazla yaşlı yetişkin, kronik böbrek hastalığı (KBH) olarak tanımlandı. 70 yaşın üzerindeki yetişkinlerin yaklaşık yarısında ölçülen veya tahmin edilen GFR <60 mL / dk olup, bu değer KBH teşhisi için önerilen eşik değerdir.[1,6] Bizim çalışmamızda da tüm hastaların GFR değeri <60 mL / dk altında idi.

Yaşlanmayla birlikte nefroskleroz ve nefron sayısında düşüş gibi mikroanatomik değişiklikler ve böbrek kortikal hacminde azalma, böbrek kistlerinin gelişimi gibi makroanatomik değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli yapısal değişiklikler meydana gelir. Bir kişinin doğumda fonksiyonel nefron sayısı böbrek başına 700.000 ile 1.8 milyon arasında değişir ve bu sayı nefroskleroz nedeniyle yaşlanmayla birlikte giderek azalır.[7]

Yaşlanmayla birlikte glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşüş oranları, oldukça normal bir dağılım izler, bunun esas olarak fizyolojik bir süreç tarafından yönlendirildiğini düşünülür.[8] GFR için alt referans sınırı yaşla birlikte azalmakla kalmaz, aynı zamanda üst referans sınırı da yaşla birlikte azalır.[9]

Tip 2 diyabetes mellitus ve hipertansiyon prevalansı ve insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Yaşlı KBH popülasyonunun büyümesiyle ilişkili olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, diyabet ve bilişsel ve işlevsel bozukluk gibi önemli sayıda komorbid durumun varlığıdır.[10] Birkaç çalışma, bu komorbiditelerin hem yaygınlığının hem de genel yükünün KBH'lı yaşlı hastalar arasında daha yüksek olduğunu göstermiştir.[10] Bizim çalışmamızda da diyabet ve hipertansiyonu olan hastaların GFR değerleri anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Yaşlı hastaların böbrekleri, sodyum alımında akut bir azalmaya yanıt olarak, sodyumun böbreklerde korunmasının bozulduğunu ve ayrıca büyük bir sodyum yükünü hızla atma yeteneğinin bozulduğunu gösterir. Böbreklerin idrar konsantrasyon yeteneğindeki değişiklikler, yaşlı erişkinlerde daha sık görülen tiyazid ile ilişkili hiponatremiye katkıda bulunur.[11] Ayrıca yaşlı erişkinlerde hiporeninemik hipoaldosteronizm nedeniyle hiperkalemiye doğru bir eğilim vardır.[12] Bizim çalışmamızdaki hastalar arasında sodyum değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Hipertansiyonu olan geriatrik hastaların potasyum değerleri ise anlamlı olarak daha düşük saptandı. Genel hasta grubunun potasyum değerleri ortalaması ise üst sınıra daha yakın olduğu görüldü.

5. Sonuçlar

Yaşlı hastalardaki KBH, genç hastalardaki KBH ile aynı durum mudur ve KBH evreleme sistemi tüm yaş gruplarına eşit olarak uygulanmalı mıdır? Böbrekte yaşa bağlı değişiklikler nasıl olur, (örn; fibroz ve hücresel yaşlanma) KBH ilerlemesini etkiler ve bu değişiklikler geri dönüşümlü mü yoksa yaşlanmanın kaçınılmaz sonuçları mı? Neden bazı yaşlı hastalar yaşla birlikte GFR'deki düşüşten korunuyor? Bunlar cevaplanması gereken sorular olup, daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır. Geriatrik hasta popülasyonu arttıkça kronik böbrek hastalığı insidansı artması beklenmelidir. Geriatrik nefroloji karmaşık bir alan olup, branşlar arası multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Özellikle komorbiditesi (diyabet, hipertansiyon…) olan geriatrik hastaların yakından izlenmesi kaçınılmazdır.

Kaynaklar

1. Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, et al. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. Nephrol Dial Transplant 2017; 32:997.

2. Glassock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. Kidney Int 2012; 82:270.

3. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150:604.

4. Rule AD, Bailey KR, Schwartz GL, et al. For estimating creatinine clearance measuring muscle mass gives better results than those based on demographics. Kidney Int 2009; 75:1071.

5. Rule AD, Gussak HM, Pond GR, et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. Am J Kidney Dis 2004; 43:112.

6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39:S1.

7. Tan JC, Workeneh B, Busque S, et al. Glomerular function, structure, and number in renal allografts from older deceased donors. J Am Soc Nephrol 2009; 20:181.

8. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. J Am Geriatr Soc 1985; 33:278.

9. Eriksen BO, Palsson R, Ebert N, et al. GFR in Healthy Aging: an Individual Participant Data Meta-Analysis of Iohexol Clearance in European Population-Based Cohorts. J Am Soc Nephrol 2020; 31:1602.

10. Guillon CM, Keith DS, Nichols GA, Smith DH: Impact of comorbidities on mortality in managed care patients with CKD. Am J Kidney Dis 48: 212– 220, 2006.

11. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiter R, et al. Thiazide-associated hyponatremia: a population-based study. Am J Kidney Dis 2013; 62:67.

12. Michelis MF. Hyperkalemia in the elderly. Am J Kidney Dis 1990; 16:296.

MORPHOMETRIC ASSESSMENT OF THE CAROTID BIFURCATION IN EXTRACRANIAL INTERNAL CAROTID ARTERY STENOSIS and NORMAL SUBJECTS

Uzm. Dr. Pınar ÇELTİKÇİ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Uzm. Dr. Önder ERASLAN
Erbaa Devlet Hastanesi

Doç. Dr. Onur ERGUN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Prof. Dr. Işık CONKBAYIR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Uzm. Dr. Hasan Ali DURMAZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ÖZET:

Amaç: Normal ve internal karotid arter (İKA) darlığı olan gruplarda dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) incelemeleri üzerinden karotid bifurkasyonun morfometrik ölçümlerinin elde edilmesi ve darlığa bağlı değişikliklerin araştırılmasıdır.

Yöntem: Toplam 290 karotid bifurkasyonunun DSA incelemeleri çalışmaya dahil edilmiştir. Normal grupta distal ortak karotid arter (OKA) (bulbus), İKA ve eksternal karotid arter (EKA) çapları ölçüldü. Darlık varsa, darlık seviyesinde İKA çapı (İKA-S), post-stenotik dilatasyon (İKA-P) ve darlık distalinde normal İKA çapı (İKA-N) çapları alındı. Darlık yüzdesi The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial kriterlerine göre İKA-S ve İKA-N çapları kullanılarak hesaplandı. Darlık grubu <%50, %50-6% ve ≥%70 olarak kategorize edildi. EKA/OKA, EKA/İKA-N ve EKA/İKA-P oranları hesaplandı. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) normal ve darlık grupları arasındaki farklılıkları araştırmak için uygulandı.

Bulgular: Normal bifurkasyonlarda bulbus, İKA ve EKA ortalama çapları sırasıyla 8,31 mm, 4,29 mm ve 3,88 mm olarak ölçüldü. Toplam ve klinik olarak anlamlı (≥%50) İKA darlığı insidansı sırasıyla %56,5 ve %25,2 idi. İki İKA tıkalıydı (%0,7). Normal ve darlık grupları arasında bulbus (p=0,79) ve

EKA (p=0,774) çapları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Öte yandan, tek yönlü varyans analizinde (ANOVA), İKA-N çapının anlamlı farklılık gösterdiğini saptanmış olup (p<0,00001), post hoc analiz ile İKA-N çapının ≥%70 darlık grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha küçük olduğu gösterildi (F=10,76879, p<0,05). P değeri <0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuç: Bu çalışmada normal karotid bifurkasyonunun morfometrik ölçümlerini ve çalışma grubumuzda İKA darlığı insidansını sunuyoruz. İKA-N çapı ≥%70 darlık grubunda anlamlı olarak küçük bulunmuş olup bu durum hemodinamik parametrelerdeki telâfi edici (kompansatuar) değişikliklere bağlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: dijital subtraksiyon anjiyografisi; karotid arter darlığı; karotid bifurkasyon; morfometri**.**

Karotid Bifurkasyonun Normal ve Ekstrakraniyal İnternal Karotid Arter Darlığı Vakalarında Morfometrik Değerlendirmesi

ABSTRACT:

Aim: To acquire morphometric measurements of the carotid bifurcation structures on digital subtraction angiography (DSA) images in normal and internal carotid artery (ICA) stenosis groups and investigate if any significant alterations between these groups exist.

Methods: DSA studies of 290 carotid bifurcations were enrolled following exclusion. In normal group, diameters of distal common carotid artery (CCA) (bulbus), ICA and external carotid artery (ECA) were measured. If ICA stenosis was present, ICA diameter at the stenosis level (ICA-S), post-stenotic dilatation (ICA-P) and normal ICA diameter distal to stenosis and post-stenotic dilatation (ICA-N) were also measured. Stenosis percentage was calculated using ICA-S and ICA-N measurements according to The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial criteria. Stenosis group was categorized as <50%, 50-69% and ≥70%. Also, ECA/CCA, ECA/ICA-N and ECA/ICA-P ratios were calculated. One-way ANOVA with repeated measures was performed to determine any significant difference between normal and stenosis groups. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: In normal subjects, mean diameters of bulbus, ICA and ECA were 8.31 mm, 4.29 mm and 3.88 mm respectively. Incidence of total and clinically significant (≥50%) ICA stenosis were 56.5% and 25.2%. Two ICAs were occluded (0.7%). There was no statistically significant difference between bulbus (p=0.79) and ECA (p=0.774) diameters in normal and different stenosis groups. On the other hand, one-way ANOVA test revealed a significant difference between ICA-N values of normal and different stenosis groups (p<0.00001). Post hoc analysis demonstrated a significant decrease in ICA-N

values in the ≥70% stenosis group compared to other groups (F=10.76879, p<0.05).

Conclusion: We report normal carotid bifurcation morphometric measurements accompanied by ICA stenosis incidence in our study cohort. ICA-N diameter was significantly lower in ≥%70 stenosis group which could be due to compensatory alterations in the hemodynamic parameters.

Keywords: carotid artery stenosis; carotid bifurcation; digital subtraction angiography; morphometry.

1. INTRODUCTION

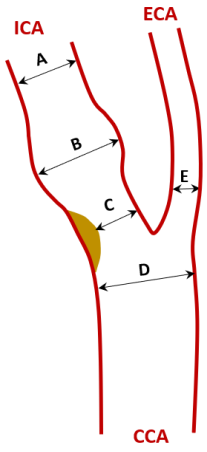
Stroke is one of the top causes of morbidity and mortality which is closely associated with atherosclerotic carotid artery disease [1]. Atherosclerotic plaques are frequently encountered in branching regions where laminar flow is disturbed and shear stress on the endothelium predispose damage [2,3]. Internal carotid artery (ICA) stenosis is commonly seen at the carotid bifurcation and is closely related to stroke. Morphometry of carotid bifurcation in normal subjects and in patients with ICA stenosis is of importance as there might be implications regarding preoperative planning of carotid endarterectomy and endovascular carotid artery interventions. Also, alterations in calibers of carotid bifurcation structures might reveal clues to the hemodynamical adaptations of the head and neck arterial supply and pathophysiology of carotid artery disease [4,5]. Digital subtraction angiography (DSA) is the gold standard method for determining carotid artery stenosis in patients with suspicious clinical symptoms and/or carotid artery duplex Doppler ultrasonography findings. In this study, we aimed to obtain morphometric measurements of the carotid bifurcation structures using DSA in normal and ICA stenosis groups and investigate if any significant alterations between these groups exist.

2. MATERIALS and METHODS

Prior to the study, the Local Ethics Committee approval and informed written consent from all patients were obtained. A total of 290 carotid bifurcations of 172 consecutive patients that underwent carotid DSA examination for suspected ICA stenosis were enrolled following exclusion. Exclusion criteria were; previous history of carotid artery surgery and suboptimal image quality. DSA studies were performed by an experienced interventional radiologist using an Artis zee floor interventional

angiography system (Siemens, Germany). Unilateral or bilateral carotid arterial system was examined through femoral artery puncture. At least two orthogonal views of ICA, external carotid artery (ECA) and common carotid artery (CCA) at the bifurcation were acquired following selective catheterization. DSA studies were evaluated by the consensus of two experts. In normal group, diameters of distal CCA (bulbus), ICA and ECA (widest diameter in the proximal 5 cm segment) were measured. If ICA stenosis was present, ICA diameter at the stenosis level (ICA-S), post-stenotic dilatation (ICA-P) and normal ICA diameter distal to stenosis and post-stenotic dilatation (ICA-N) were also measured (Figure 1). Then, ICA stenosis percentage was calculated using ICA-S and ICA-N measurements according to The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) criteria [6]. Stenosis group was categorized as <50%, 50-69% and ≥70%. These categories were formed in the light of current clinical practice which acknowledges stenosis rates higher than 50% is significant and intervention is warranted for stenosis rates higher than 70% [7]. Additionally, ECA/CCA, ECA/ICA-N and ECA/ICA-P ratios were calculated in order to reveal any possible alterations of ECA in patients with ICA stenosis. Patient gender, carotid bifurcation side, all measurements, calculated NASCET stenosis percentages and ratios were noted.

Figure 1. Diagram of the carotid bifurcation demonstrating the measurements. A = normal internal carotid artery (ICA) diameter (ICA-N), B= post-stenotic dilatation (ICA-P), C = ICA diameter at the stenosis level (ICA-S), D = distal common carotid artery (CCA) (bulbus) diameter, E = external carotid artery (ECA) diameter. If ICA stenosis were present, stenosis rate was calculated according to The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) criteria, which is; $\frac{A-C}{C} x100$ (% stenosis). In case of no ICA stenosis only A, D and E were measured.



Statistical analyses were performed using SPSS software (version 20.0.0, IBM Corp.). One-way ANOVA with repeated measures was performed to determine any significant difference between normal and stenosis groups in means of bulbus, ECA or ICA-N diameters. A p value <0.05 was considered statistically significant.

3. RESULTS

A total of 290 carotid bifurcations of 172 patients (146 right side, 144 left side) were evaluated. There were 106 males (61.6%) and 66 females (38.4%).

There were 124 carotid bifurcations without any ICA stenosis (42.8%) (62 right side, 62 left side) and 164 carotid bifurcations with some rate of ICA stenosis (56.5 %) (81 right side, 83 left side). In two of the carotid bifurcations ICA was occluded (0.7%) (1 right side, 1 left side).

In normal carotid bifurcations mean diameter ± standard deviation values of bulbus, ICA and ECA were 8.31±1.5 mm, 4.29±0.65 mm and 3.88±0.71 mm, respectively. Right side mean diameter ± standard deviation values of bulbus, ICA and ECA were 8.21±1.63 mm, 4.28±0.72 mm and 3.90±0.66 mm respectively. Left side mean diameter ± standard deviation values of bulbus, ICA and ECA were 8.41±1.47 mm, 4.31±0.56 mm, 3.85±0.76 mm respectively.

A total of 164 carotid bifurcations of 124 patients had some rate of ICA stenosis. Patients with ICA stenosis were classified in three groups; <50% (55.5%), 50-69% (22.6%), ≥70% (21.9%). In <50% stenosis group, mean diameter ± standard deviation values of bulbus, ICA-N, ICA-P and ECA were 8.50±1.47 mm, 4.14±0.56 mm, 4.94±0.87 mm and 3.92±0.93 mm respectively. In 50-69% stenosis group, mean diameter ± standard deviation values of bulbus, ICA-N, ICA-P and ECA were 7.78±1.71 mm, 3.92±0.82 mm, 4.62±0.83 mm and 3.63±0.76 mm respectively. In ≥70% stenosis group, mean diameter ± standard deviation values of bulbus, ICA-N, ICA-P and ECA were 7.9±1.32 mm, 3.6±0.81 mm, 4.67±0.79 mm and 3.54±0.7 mm respectively.

There were two carotid bifurcations with occluded ICAs. In this group mean diameters of bulbus and ECA were 8.98 mm and 3.34 mm respectively. All mean diameter values are summarized in Table 1.

Table 1. Mean diameters in the carotid bifurcation of normal, ICA stenosis and ICA occlusion groups.

	Bulbus (mm)	ICA-N (mm)	ICA-P (mm)	ECA (mm)
Normal (n=124)	8.31±1.5	4.29±0.65	N/A	3.88±0.71
R (n=62)	8.21±1.63	4.28±0.72	N/A	3.90±0.66
L (n=62)	8.41±1.47	4.31±0.56	N/A	3.85±0.76
ICA Stenosis (n=164)				
<%50 (n=91)	8.50±1.47	4.14±0.56	4.94±0.87	3.92±0.93
%50-69 (n=37)	7.78±1.71	3.92±0.82	4.62±0.83	3.63±0.76
≥%70 (n=36)	7.90±1.32	3.6±0.81	4.67±0.79	3.54±0.70
ICA Occlusion (n=2)	8.98	N/A	N/A	3.34

There was no statistically significant difference between bulbus (p=0.79) and ECA (p=0.774) diameters in normal and different stenosis groups (<50%, 50-69%, ≥70%) according to one-way ANOVA test. On the other hand, one-way ANOVA test revealed a significant difference between ICA-N values of normal and different stenosis groups (p< 0.00001). Post hoc analysis demonstrated a significant decrease in ICA-N values in the ≥70% stenosis group compared to other groups (F=10.76879, p<0.05).

Mean values of ECA/Bulbus (distal CCA), ECA/ICA-N and ECA/ICA-P ratios in normal, ICA stenosis and ICA occlusion groups are summarized in Table 2.

Table 2. Mean values of ECA/Bulbus (distal CCA), ECA/ICA-N and ECA/ICA-P ratios in normal, ICA stenosis and ICA occlusion groups.

	ECA/Bulbus	ECA/ICA-N	ECA/ ICA-P
Normal (n=124)	0.48	0.92	N/A
ICA Stenosis (n=164)			
<%50 (n=91)	0.47	0.96	0.81
%50-69 (n=37)	0.48	0.96	0.80
≥%70 (n=36)	0.46	1.04	0.78
ICA Occlusion (n=2)	0.39	N/A	N/A

4. DISCUSSION

Here, we have reported mean diameter values of the main vascular structures – bulbus, ICA and ECA, in normal carotid bifurcation, which were 8.31 mm, 4.29 mm and 3.88 mm respectively. Additionally, we have reported an ICA stenosis incidence of 56.5% at the bifurcation level, classified in three groups which are <50% (55.5%), 50-69% (22.6%), ≥70% (21.9%). In current clinical practice stenosis rates ≥50%, especially ≥70% are considered for carotid endarterectomy. Therefore, clinically significant ICA stenosis incidence was only 25.2% in the whole study group.

There was a statistically significant decrease in ICA-N value of the ≥%70 stenosis group compared to normal and other stenosis groups. This could be secondary to lesser amount of blood volume allowed by the proximal stenosis. Also, as a compensatory mechanism, decreased cerebral blood flow might induce decreased capillary resistance at the end-organ level (brain) which might have cause an increase in the pressure gradient and decrease in the intraluminal pressure leading to a smaller caliber.

When mean diameters of bulbus and ECA are observed, bulbus and ECA values were higher in the <50% stenosis group whereas these values are lower in the 50-69% and ≥%70 stenosis groups, compared to normal subjects. Although, none of these caliber changes were found to be statistically significant, this might verify the selection of 50% stenosis as 'significant stenosis rate'. Lower mean values of diameter could be secondary to pressure decrease as suggested above.

Also, mean ICA-P values of all stenosis groups were observed to be higher compared to ICA diameter of normal patients. Although the mechanism is not clear, post-stenotic dilatation of the vessel wall is most likely due to shear stress induced remodeling of the endothelium lining caused by the turbulent blood flow and increased velocity at the stenotic level[2]. However, again these caliber changes were not found to be statistically significant.

Our study has some limitations. The study sample is relatively small and number of subjects are not evenly distributed for each group. This could be the reason behind limited amount of statistically significant differences between acquired measurements. Future studies with wider datasets are warranted in order to reveal subtle morphometric alterations of carotid bifurcation in atherosclerotic disease.

REFERENCES

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
2. Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6(1):16-26.
3. Kleinstreuer C, Hyun S, Buchanan JR, Longest PW, Archie JP, Truskey GA. Hemodynamic parameters and early intimal thickening in branching blood vessels. *Crit Rev Biomed Eng*. 2001;29(1):1-64.
4. Huang X, Yin X, Xu Y, et al. Morphometric and hemodynamic analysis of atherosclerotic progression in human carotid artery bifurcations. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016;310(5):H639-H647.
5. Özdemir Hİ. The structural properties of carotid arteries in carotid artery diseases – a retrospective computed tomography angiography study. *Pol J Radiol*. 2020;85:e82-e89.
6. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445-453.
7. Moresoli P, Habib B, Reynier P, Secrest MH, Eisenberg MJ, Filion KB. Carotid Stenting Versus Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(8):2150-2157.

KANDAKİ DÜŞÜK DNMT3A VE DNMT3B EKSEPRESYON DÜZEYLERİ: AKUT MİYELOİD LÖSEMİ (AML) HASTALARININ BİR ÖRNEĞİNDE KÖTÜ PROGNOSTİK BELİRTEÇLER

Rana AL HUSAINI
Istanbul Üniversitesi

Dr.Ahmad AL ESAU
Şam Üniversitesi

Dr. Naser ALMIZEL
Şam Üniversitesi

Dr. Ghassan AZIZ
Şam Üniversitesi

Prof. Dr. Majd N ALJAMALI
Şam Üniversitesi

ÖZET: De novo DNA metiltransferazların (DNMT'ler) ekspresyonunun deregülasyonu, AML ve diğer tümörlerde zayıf prognoz ile ilişkilendirilmiştir. De novo DNMT'lerin lökemogenez ve AML gelişimindeki olası rolünü inceleme girişimi olarak, 58 yeni tanı konmuş, tedavi edilmemiş AML hastasında Dnmt3a / Dnmt3b ekspresyon seviyelerini analiz ettik ve hastaların klinik parametreleri ile korelasyonlarını test ettik. Cinsiyet, yaş, WBC'ler ve kan blast yüzdesine göre Dnmt3a ve Dnmt3b seviyelerinde önemli bir fark yoktu. En yüksek Dnmt3a ve Dnmt3b ekspresyon seviyeleri sırasıyla M1 ve M4 alt tiplerinde bulunurken, M3 hastaları en düşük seviyeleri ifade ederken, iki DNMT arasında güçlü korelasyon da bulundu ($r = 0.83$, $p = 0.001$). Tam remisyon üzerinde iki DNMT'nin önemli bir etkisi bulunmadı. Bununla birlikte, düşük Dnmt3a ifade edicileri, yüksek Dnmt3a ifade edicilerinden (5 ay) daha kısa medyan genel sağkalım (OS)'ye (2.5 ay) sahipti ($p = 0.2$). Benzer şekilde, düşük Dnmt3b ifade edicileri, yüksek Dnmt3b ifade edicilerinden (14 ay) daha kısa medyan genel sağkalım (OS'ye (3 ay) sahipti ($p = 0.7$). DNMT medyan düzeylerine bağlı olarak AML hastalarını üç gruba ayırdık; her iki genin düzeylerinin yükseldiği (grup 1), her ikisinde de azaldığı (grup 2) ve yalnızca bir DNMT geninin düzeylerinin yükseldiği (grup 3). Ortanca medyan genel sağkalım (OS), grup 2'de 5 aya kıyasla 1.5 ay ve grup 1'de 15 aydan fazlayidi ($p = 0.6$). Sonuç

olarak, düşük DNMT ekspresyon seviyeleri kötü prognoz ile ilişkilidir, bu nedenle hipometilasyon ajanları, özellikle düşük seviyelerde metiltranferazları olan hastalarda önlemlerle endike edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Dnmt3a, Dnmt3b, AML, prognoz

Low DNMT3A and DNMT3B Expression Levels in Blood: Poor Prognostic Markers in a Sample of Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients

ABSTRACT: Deregulation of de novoDNA methyltransferases (DNMTs) expression has been associated with poor prognosisin AML and other tumors. As an attempt to examine the possible role of de novo DNMTs inleukemogenesis and AML development, we analyzed Dnmt3a/Dnmt3b expression levels in 58 newly diagnosed, untreatedAML patients, and tested their correlations withpatient clinical parameters. There were no significant differences in Dnmt3a and Dnmt3b levels according to gender, age, WBCs, and percentage of blood blasts.The highest Dnmt3a and Dnmt3b expression levels were found in M1 and M4 subtypes, respectively, while M3 patients expressedthe lowest levels, where strong correlation between the two DNMTs was also found (r=0.83, p=0.001). No significant effects of the two DNMTs were found on complete remission. Nonetheless, lowDnmt3a expressers had shorter median OS (2.5 months) than high Dnmt3a expressers (5 months) (p=0.2). Similarly, low Dnmt3b expressers had shorter median OS (3 months) than high Dnmt3b expressers (14 months) (p=0.7). We further divided AML patients depending on DNMTs median levels into three groups; those where levels of both genes were elevated (group 1), decreased in both (group 2), and those where levels of only one DNMT gene were elevated (group 3). Median OS was 1.5 months in group 2 compared to 5 months in group 3, and more than 15 months in group 1 (p=0.6). In conclusion, low DNMTs expression levels are associated with poor prognosis so hypomethylation agents must be indicated with precautions, especially in patients with low levels of methyltranferases.

Keywords: Dnmt3a, Dnmt3b, AML, prognosis

Introduction

DNA methyltransferases (DNMTs) are key enzymes for genome methylation, and play an important role in epigenetically regulated gene expression and repression (Li et al. 2013). Dnmt3a and Dnmt3b are active methyltransferases (MTases) that are responsible for the establishment of DNA methylation patterns early in mammalian development and in germ cells, primarily functioning as *de novo* MTases, and are

highly expressed in embryonic tissues and undifferentiated ES cells and down-regulated in differentiated cells (Chen et al. 2002; Jurkowska et al. 2011). It is evident that the aberrant expression of DNMTs and disruption of DNA methylation patterns are closely associated with many forms of cancer, although the pathological implications remain unclear (Jin and Robertson 2013).

Acute myeloid leukemia (AML) is a genetically heterogeneous disease characterized by malignant clonal proliferation of immature myeloid cells in bone marrow, peripheral blood, and occasionally other body tissues (Conway O'Brien et al. 2014). Despite plethora of studies that were conducted to identify the etiologies and molecular/cellular mechanisms underlying this disorder, a comprehensive understanding of AML pathogenesis is still lacking due to the complexity of these mechanisms (Li et al. 2013). Recently however, many studies revealed that aberrant DNA hypermethylation is relevant to leukemogenesis (Conway O'Brien et al. 2014; Mizuno et al. 2001), while other studies pointed to the expected role of methyltransferases (DNMTs) gene abnormalities in terms of aberrant expression or structural mutations, altering DNA methylation levels and activities (Li et al. 2013). In addition, international treatment guidelines for AML now include hypomethylating agents like azacitidine and decitabine as possible therapeutic options (Dohner et al. 2010).

We conducted our study to get insights into the roles of Dnmt3a and Dnmt3b in the development of acute myeloid leukemia, where we measured the expression levels of Dnmt3a and Dnmt3b in newly diagnosed untreated AML Syrian patients, and correlated these levels with patient parameters and disease progress and prognosis within 18 months following diagnosis.

Material and methods:

Patients & Samples

This study was approved by the ethical committee of University of Damascus, and written informed patient consents were obtained from all participants. Samples were obtained from 58 newly diagnosed primary AML patients, excluding secondary AML, admitted at the hematology departments in two university hospitals in Damascus between July 2012 and December 2014. Patient stratification was made according to the Frensh-American-British (FAB) classification. Patients were divided into 6 groups: 7 M1, 12 M2, 11 M3, 17 M4, the rest group included 1 M0, 1 M7 and 1 biphenotype, and unknown group which contains 8 AML patients who could not be classified according to FAB at the time of sampling. There were 29 females and 29 males, mean age was 43 (14–83 years). The main patient characteristics at diagnosis

of AML are shown in Table 1. Patients were treated with standard induction chemotherapy (anthracycline and cytarabine). Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were prepared from EDTA-anti-coagulated blood samples from patients in addition to 12 healthy control individuals using density-gradient centrifugation with the Ficoll-plaque™ plus technique (GE Healthcare Bio-Science AB, SWEDEN). PBMCs were then stored in RNA Later solution (RNA*later*™ RNA stabilization Reagent, QIAGEN, Hilden) at -80˚C.

Table 1. Clinical characteristics of the AML patients.

Variable	AML Patients	DNMT3A		DNMT3B	
		High DNMT3A (n=20)	low DNMT3A (n=38)	High DNMT3B (n=11)	Low DNMT3B (n=47)
Age (years) mean range	44.5 (14-83)	46 (21-80)	44.5 (14-83)	44.7 (19-75)	45.7 (14-83)
Sex M/F	29/29	17/11	18/12	12/17	17/12
WBC ($\times 10^3/\mu l$) mean rang	45.8 (0.3-346)	50.6 (0.3-260)	41.7 (0.3-346)	48.7 (1.4-260)	43.1 (0.3-346)
Blood blasts (%), mean (range)	68% (8-99)%	64.4% (9-99)%	76.2% (8-99)%	71.6% (9-99)%	69.1% (8-99)%
Age ≤ 60 years (no. patients)	44(77.7)%	20	24	23	21
Age ≥ 60 years (no. patients)	14 (22.3)%	7	7	7	7
AML M1	7 (12)%	5	2	5	2
AML M2	12 (20.6)%	5	7	6	6
AML M3	11 (18.9)%	3	8	3	8
AML M4	17 (29.3)%	9	8	9	8
Rest (M0, M7, biphenotype)	3 (5.1)%	2	1	1	2
Unknown type	8 (13)%	4	4	3	5

RNA isolation and cDNA synthesis

Total RNA was extracted from PBMCs of normal individuals and AML patients using the GeneJET RNA Purification Kit [Thermo Scientific, Lethuania]. The quantity of RNA samples was determined using spectrophotometer (Eppendorf BioPhotometer Plus). RNA was reverse transcribed using cDNA synthesis Kit (RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit, Thermo scientific, Lethuania).

Conventional and Q-PCR

Primers for Dnmt3a, Dnmt3b, and GAPDH, as an endogenous control gene, were designed from human cDNA sequences available in GenBank using Primer3 software (http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0);Dnmt3a , 5'-CCATGGGCGTTAGTGACAAG-3' and 5'-TTGAGAGATCGTTGCATGGG-3';Dnmt3b , 5'-CAAACCCAACAACACGCAAC-3' and 5'-ATCTTCCAGGCTGCTCTTGT-3'; and GAPDH 5'-AGAAGGCTGGGGCTCATTTC-3' 5'-AGGGGCCATCCACAGTCTTC-3'. Conventional PCR reactions were performed in a 20 µl final volume with Green GoTaq master mix (Promega, USA). The thermal cycling conditions comprised an initial denaturation step at 94°C for 2 min, followed by 30 cycles of 30 seconds at 94°C, 30 seconds at 55°C, and 1 min at 72°C, and final extension was done at 72°C for 10 minutes. Real-time quantitative PCR (RQ-PCR) was performed using SpartanDX-12 (Spartan, Canada) according to the manufacturer's instructions, in a total volume of 20µl, with SYBR Green real-time PCR master mix (Thermo scientific, Lethuania). The thermal cycling profile consisted of 95˚C denaturation for 1 min, followed by 45 cycles at 95˚C for 10 sec, 55˚C for 30 sec and 72˚C for 30 sec. We quantified transcripts of the genes coding for Dnmt3a, Dnmt3b and for GAPDH as the endogenous RNA control and normalized each sample on the basis of its GAPDH content. ΔCt values were determined by subtracting the Ct value of the GAPDH gene from the Ct value of the target gene, then the fold-change in the gene expression was determined using the $2^{-\Delta_{CT}}$ method. Patients were divided into 2 groups for each gene; those with low or high Dnmt3a or Dnmt3b expression separately, below or above the median levels, respectively.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS 21.0 statistical software and Excel 2007. Mann-Whitney U test for continuous variables, Kruskal-Wallis test to

compare between three or more groups, and Spearman's rank correlation for quantitative variables were used in statistical analysis of Dnmt3a and Dnmt3b expression levels. Fisher exact test and Kaplan-Meier test were used to compare outcomes between high and low Dnmt3a/Dnmt3b expressers for complete remission (CR), and overall survival (OS), respectively. A value of $P<0.05$ was considered as statistically significant.

Results

Conventional PCR for quantitative analysis

Agarose electrophoresis (1%) was performed to visualize *PCR products.* As a result, about 200 bp band appeared with Dnmt3a primers, also about 200 bp appeared with Dnmt3b primers, and about 300 bp band appeared with GAPDH primers (Fig 1), all close to the expected PCR product according to the designed primers.

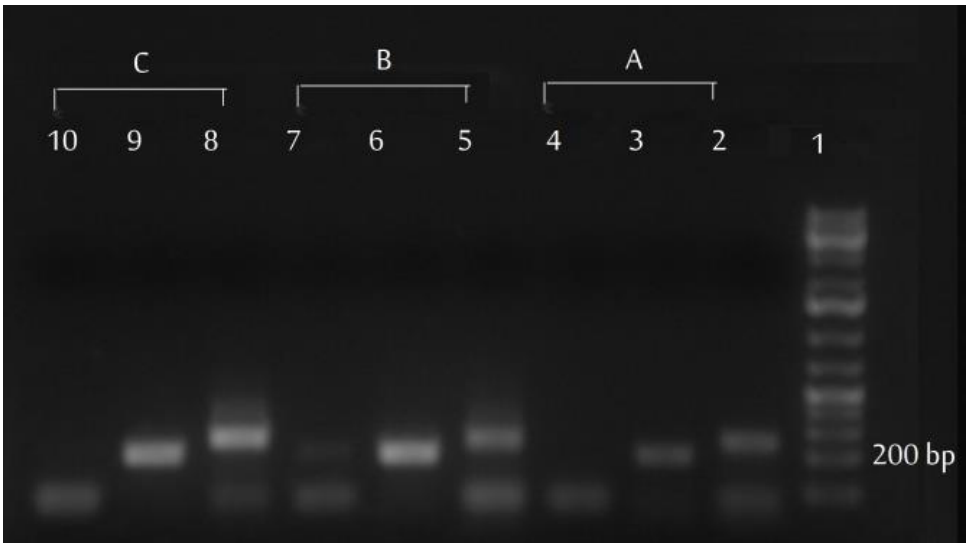


Fig 1: Agarose gel electrophoresis of PCR products of one normal sample and 2 AML samples. Lane 1: 1 kp plus DNA ladder. A lanes: normal sample (2: GAPDH, 3: DNMT3A, and 4: DNMT3B). B lanes: AML sample (5: GAPDH, 6: DNMT3A, and 7: DNMT3B). C lanes: another AML sample (8: GAPDH, 9: DNMT3A, and 10: DNMT3B). amplification product with GAPDH primers is about 300 bp, DNMT3A primers 200 bp, and DNMT3B primers 200 bp.

Expression analysis of DNMT3A and DNMT3B

Dnmt3a and Dnmt3b expression levels in AML patients were found to be higher than that in normal controls, although with no statistical significance (P>0.05) (Fig 2). The differences of Dnmt3a and Dnmt3b levels according to gender, age, white cell count, and percentage of peripheral blood blasts at diagnosis were not found to be significantly different. Dnmt3a expression between the different AML subtypes including M1, M2, M3, M4 and other subtypes was not significantly different (P=0.4). Patients with M3 subtype were found to exhibit the lowest Dnmt3a expression levels, while M1 subtype patients expressed the highest levels of Dnmt3a expression compared with other AML subtypes, and the difference between Dnmt3a levels of M1 and M3 subtypes was statistically significant (P=0.04) (Fig 3A). Conversely, The highest Dnmt3b levels were found in M4 patient subtype while the lowest Dnmt3b levels were found in M3 subtype compared with other AML subtypes, although the difference between the Dnmt3b levels in M3 and M4 subtypes was not statistically significant (P=0.8) (Fig 3B).

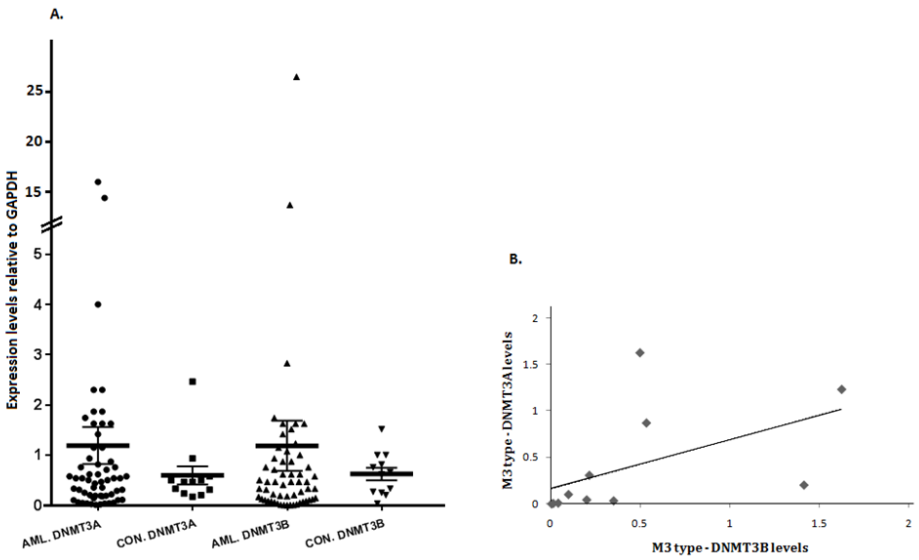


Fig 2 (A): expression levels means with standard errors of Dnmt3a and Dnmt3b relative to GAPDH in AML samples and controls (con.). (B): relationship between dnmt3a and dnmt3b expression levels in AML M3 subtype

According to Spearman's rank order correlation, there was a moderate correlations (r=0.589, P<0.05) between the Dnmt3a and Dnmt3b in all AML patients, while there was no statistically significant relationship between the two genes expression levels in normal samples. Among subtypes, the strongest correlation between Dnmt3a and Dnmt3b levels (r=0.83, P=0.001) was found in M3 subtype, while no significant correlations between the expression levels of the two genes were found in M1, M2, and M4, separately.

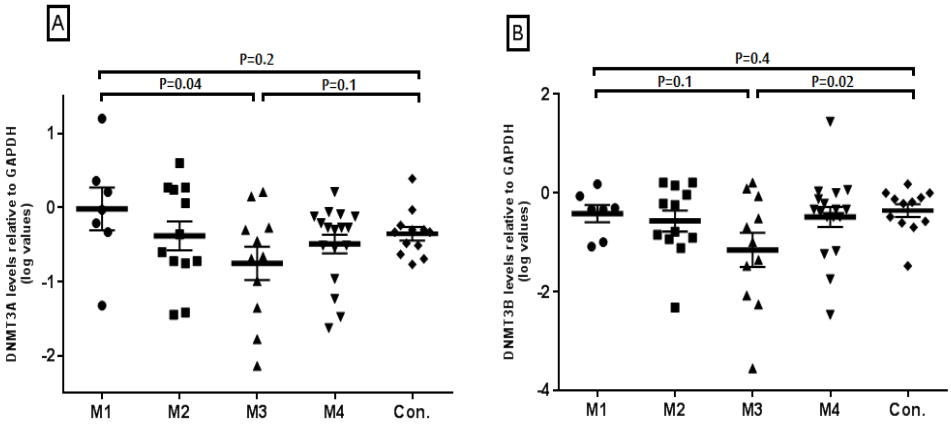


Fig 3 Dnmt3a and Dnmt3b expression levels in different AML subtypes and control samples. M1 (7 patients), M2 (12 patients), M3 (11 patients), M4 (17 patients), and 12 control samples. An Each dot represents one sample

Impact of DNMT(3A/3B) expression levels on clinical outcome

Among 58 AML patients, 44 patients were followed up for 18 months after diagnosis. All patients received anthracycline and cytarabine as induction chemotherapy, and no patient received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) during first complete remission (CR). There were no significant differences in CR rates between high and low Dnmt3a or Dnmt3b expressers (P=0.5), using median AML expression levels as cut off point for each gene. Patient characteristics and response to induction therapy reflected by presence or absence of complete remission is shown in table 2.

Table 2: Patient characteristics and response to treatment

	Complete remission (n = 13)	**NO Complete remission (n = 31)**	**p.value**
Age (years) Median, range	31.9 (14-54)	48.5 (19-83)	0.04
Sex M/F	7/6	17/14	0.7
WBC ($\times 10^3/\mu l$), median (range)	45.4 (2.9-260)	48.8 (0.7-346)	0.8
Blood blasts (%), median (range)	68.5% (9-91)%	66.4% (8-99)%	1
High DNMT3A levels	7	17	1
Low DNMT3A levels	6	14	
High DNMT3B levels	7	16	1
Low DNMT3B levels	6	15	

According to Kaplan-Meier analysis, low Dnmt3a expressers had shorter median OS (about 2.5 months) than high Dnmt3a expressers (5 months) (p=0.2) (Fig 4A). Similarly, low Dnmt3b expressers had shorter median OS (3 months) than high Dnmt3b expressers (14 months) (p=0.7) (Fig 4B). Furthermore, we divided the AML patients depending on Dnmt3a/3b levels into 3 groups: two high (group 1), two low (group 2), and variant levels (group 3) (high 3a with low 3b levels or low 3a with high 3b levels) using median AML expression levels as cut off point for each gene. The median OS was more than 15, 1.5, and 5 months in groups 1, 2, and 3, respectively (p=0.6) (Fig 4C).

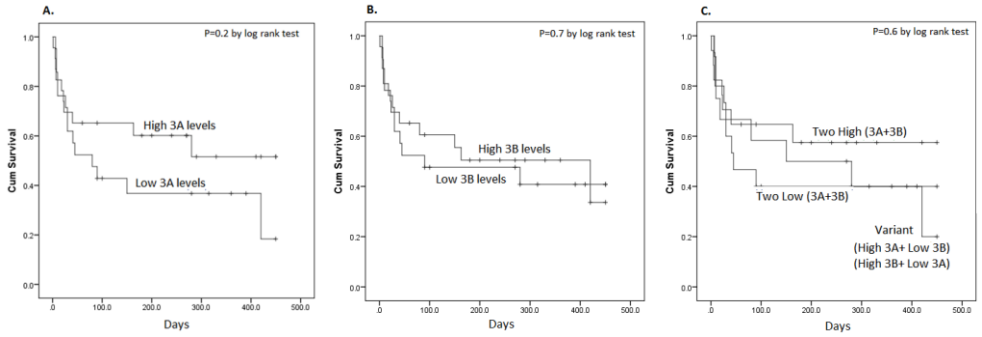


Fig 4 Impact of Dnmt3a and Dnmt3b expression levels on overall survival. (A): Clinical outcome of AML patients with high Dnmt3a expression (23 patients) and low Dnmt3a expression (21 patients). Kaplan-Meier survival curves for overall survival. (B): Clinical outcome of AML patients with high Dnmt3b expression (23 patients) and low Dnmt3b expression (21 patients). Kaplan-Meier survival curves for overall survival. (C): Clinical outcome of AML patients with both elevated Dnmt3a/3b expressers (17 patients), both decreased Dnmt3a/3b expressers (15 patients), and those where levels of only one DNMT gene were elevated (12 patients). P values presented are from the log rank test. using median AML expression levels as cut off point for each gene.

Discussion

Till today, the deregulation of DNMTs expression has been detected in various malignancies although with some controversies. While overexpression of Dnmt3a and Dnmt3b has been reported as poor prognostic marker and contributor in tumorogenesis mechanisms in AML and other malignancies (Ben Gacem et al. 2012; Hayette et al. 2012; Oh et al. 2007; Wang et al. 2006), other studies indicated that reduced expression levels of Dnmt3a were associated with poor prognosis (Huang et al. 2013).

In the present study, expression levels of Dnmt3a and Dnmt3b in AML PBMCs were elevated compared with their levels in normal PBMC samples. Although this increase was not significant, a 2 and 1.6 fold mean increases were detected in the levels of Dnmt3a and 3b, respectively, compared with the control PBMCs cells. In fact, many previous studies showed that the Dnmt3a/3b expression levels were significantly elevated in AML compared with normal samples (De Marzo et al. 1999; Huang et al. 2013; Mizuno et al. 2001; Serrano et al. 2006). However, the differences between these studies and ours should be taken into consideration, such as the sample

size and types, i.e., bone marrow cells versus PBMCs, where the former showed higher Dnmt3b levels than peripheral cells even in normal conditions (Mizuno et al. 2001). In addition, the non-significant differences in Dnmt3a/3b expression levels between AML patients and controls in this study might have resulted from large variation inDnmt3a/3b expression levels, especially in AML patients, which could reflect the variable *de novo* methylation gene expression in patient population. These results might necessitate the need for dividing AML patients according to their DNMTs expression levels, where those with very high levels are candidates for personalized therapy with hypomethylating agents, such as azacytidine (AZA) and decitabine (DAC). On the other hand, The elevated expression levels of *de novo* methylation enzymes in newly diagnosed AML patients, may indicate a possible role of these alterations in leukemogenesis which was confirmed by many previous studies (Esteller 2007; Fernandez et al. 2012). Although the mechanism is not fully uncovered, it has been postulated that elevated DNMT levels may contribute to silencing some critical tumor suppressor genes (TSGs) during tumorigenesis (Chen and Chan 2014).

Furthermore, we tested the expression profile of DNMTs in leukemia cells in a subtype - specific manner. Our results showed considerable variation of Dnmt3a/3b expression levels in AML patients among various FAB classification AML subtypes. The highest expression levels of Dnmt3a and Dnmt3b were found in M1 and M4 subtypes, respectively. Interestingly, the M3 subtype patients expressed the lowest levels of the two DNMTs compared with the other subtypes. In fact, one previous study reported that the lowest levels of two DNMTs were also found in bone marrow cells from M3 patients subtype (Mizuno et al. 2001). At his moment, no sound explanation could be reached. However, the decrease of Dnmt3a/3b levels in M3 subtype can be explained depending on the fact that Dnmt3a and Dnmt3b is highly expressed in long-term HSCs relative to progenitors and differentiated cells (Challen et al. 2012; Challen et al. 2014), i.e. the expression of *de novo* methyltransferases might decrease with cell differentiation, from minimally differentiated myeloblasts in M0 subtype, to hypergranular promyelocytes in M3 (HOFFBRAND AV 2010). In other words, M3 subtype cells can be considered as the most mature cells compared with previous subtypes. On the contrary, the high Dnmt3b expression levels in M4 compared to other subtypes in our study might reflect an important role of Dnmt3b gene in monocytes in a subtype-specific manner. It should be noted that there was no M5 AML among our patients, and only one M0 AML and one M7 AML patient, limiting the discussion of DNMTs levels in these subtypes.

The relationship between Dnmt3a and Dnmt3b expression levels in our study showed moderately coordinated regulation between them only in AML samples, whereas the two genes might be independently regulated in normal differentiated cells. This relationship between the two genes in AML samples may have resulted from the presence of higher *de novo* methylation activities in AML samples, and could support the role of methylating enzymes in leukemogenesis. Noteworthy is the strong correlation between Dnmt3a and Dnmt3b levels in M3 subtypes compared with no statistically significant relationship between the two genes expression levels in (M1, M2 and M4) subtypes.

In our research, we tried to correlate DNMTs expression levels with clinical outcome and prognosis by comparing complete remission and overall survival in patients that had high Dnmt3a/b expression levels with those that had low Dnmt3a/b expression levels, divided based on median expression levels as cut off point for each gene. We found no clear significant effect of Dnmt3a/3b expression levels on complete remission, which may have resulted from small sample number of patients that we were able to follow up. Nonetheless, low Dnmt3a/3b levels were clearly accompanied with worse median OS relative to its high levels. Importantly, when the two Dnmt3a/3b levels decreased together, the median OS was the worst. In fact, results of previous reports about the association of Dnmt3a/3b levels with prognosis in AML patients were varied. High Dnmt3a levels were associated with better prognosis in one paper (Ben Gacem et al. 2012), while low levels were associated with poor prognosis in another (Huang et al. 2013). Meanwhile, high Dnmt3b levels correlated with poor prognosis in two reports (Hayette et al. 2012; Niederwieser et al. 2015). Our results suggest that low *de novo* mehyltransferases Dnmt3a/3B are associated with poor prognosis, so those AML patients whose Dnmt3a/3B levels are low might not be candidates for DNMT inhibitors like azacitidine and decitabine. This recommendation could be supported with many previous studies indicating that changes in methylation with azacitidine therapy did not correlate with clinical response (Al-Ali et al. 2012; Fandy et al. 2009; Raj et al. 2007). This argument was further supported with recent clinical trial reporting that azacitidine added to standard chemotherapy not only provided no additional benefit for AML patients, but also increased toxicity in older patients. In fact, in this clinical trial there was a decrease in median OS for patients receiving azacitidine plus chemotherapy (15 months) compared to median OS for patients receiving only chemotherapy (21 months) (Muller-Tidow et al. 2015). These results disagreed with previous reports indicating an important role of azacitidine in improving treatment response and prolonging overall survival in AML patients (Fenaux et al. 2008). Together with our results, the low Dnmt3a and

DNMT3B expression levels might in fact be associated with worse overall survival, so high precautions should be taken especially when administering hypomethylation agents to AML patients with already low Dnmt3a/b levels. It should be noted that many previous studies showed a consistent effect of decitabine in improving overall survival (OS), especially in older AML patients (Kantarjian et al. 2012; Mayer et al. 2014). However, The variable effects between azacitidine and decitabine on clinical response in AML patients may result from the different mechanisms of the two drugs. In fact, azacitidine as a ribonucleoside is incorporated into both RNA and DNA, while decitabine, is a deoxyribonucleoside and is only incorporated into DNA (Al-Ali et al. 2014; Hollenbach et al. 2010). Further research is certainly needed to delineate any controversies between the clinical efficacy of the two hypomethylating agents in AML patients.

In conclusion, our results show that low but not high expression levels of Dnmt3a/b at diagnosis are associated with poor prognosis in AML patients, suggesting careful usage of hypomethylating agents in AML patients especially with low Dnmt3a/b levels, and recommending the measurement of these *de novo* methyltrasferases to stratify AML patients in support for personalized therapy for AML patients.

Acknowledgements This research was co-funded by University of Damascus and the National Commission for Biotechnology in Damascus, Syria. The authors are thankful for the generous assistance of resident doctors at Al-Mouasa and Al-Beirouni University hospitals in supplying patients samples and clinical information.

Conflict of Interest All authors declare no conflict of interest regarding this work,

References

Al-Ali HK, Jaekel N, Junghanss C, Maschmeyer G, Krahl R, Cross M, Hoppe G, Niederwieser D (2012) Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: a multicenter phase I/II study. Leukemia & lymphoma 53(1):110-117

Al-Ali HK, Jaekel N, Niederwieser D (2014) The role of hypomethylating agents in the treatment of elderly patients with AML. Journal of geriatric oncology 5(1):89-105

Ben Gacem R, Hachana M, Ziadi S, Ben Abdelkarim S, Hidar S, Trimeche M (2012) Clinicopathologic significance of DNA methyltransferase 1, 3a, and 3b overexpression in Tunisian breast cancers. Human pathology 43(10):1731-1738

Challen GA, Sun D, Jeong M, Luo M, Jelinek J, Berg JS, Bock C, Vasanthakumar A, Gu H, Xi Y, Liang S, Lu Y, Darlington GJ, Meissner A, Issa JP, Godley LA, Li W, Goodell MA (2012) Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation. Nature genetics 44(1):23-31

Challen GA, Sun D, Mayle A, Jeong M, Luo M, Rodriguez B, Mallaney C, Celik H, Yang L, Xia Z, Cullen S, Berg J, Zheng Y, Darlington GJ, Li W, Goodell MA (2014) Dnmt3a and Dnmt3b have overlapping and distinct functions in hematopoietic stem cells. Cell stem cell 15(3):350-364

Chen BF, Chan WY (2014) The de novo DNA methyltransferase DNMT3A in development and cancer. Epigenetics 9(5):669-677

Chen T, Ueda Y, Xie S, Li E (2002) A novel Dnmt3a isoform produced from an alternative promoter localizes to euchromatin and its expression correlates with active de novo methylation. The Journal of biological chemistry 277(41):38746-38754

Conway O'Brien E, Prideaux S, Chevassut T (2014) The epigenetic landscape of acute myeloid leukemia. Advances in hematology 2014:103175

De Marzo AM, Marchi VL, Yang ES, Veeraswamy R, Lin X, Nelson WG (1999) Abnormal regulation of DNA methyltransferase expression during colorectal carcinogenesis. Cancer research 59(16):3855-3860

Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Lowenberg B, Bloomfield CD (2010) Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults:

recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 115(3):453-474

Esteller M (2007) Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. Nature reviews. Genetics 8(4):286-298

Fandy TE, Herman JG, Kerns P, Jiemjit A, Sugar EA, Choi SH, Yang AS, Aucott T, Dauses T, Odchimar-Reissig R, Licht J, McConnell MJ, Nasrallah C, Kim MK, Zhang W, Sun Y, Murgo A, Espinoza-Delgado I, Oteiza K, Owoeye I, Silverman LR, Gore SD, Carraway HE (2009) Early epigenetic changes and DNA damage do not predict clinical response in an overlapping schedule of 5-azacytidine and entinostat in patients with myeloid malignancies. Blood 114(13):2764-2773

Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Sanz G, List AF, Gore SD, Seymour JF, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach CL, Silverman LB (2008) Azacitidine prolongs overall survival and reduces infections and hospitalizations in patients with WHO-defined acute myeloid leukaemia compared with conventional care regimens: an update. Ecancermedicalscience 2:121

Fernandez AF, Assenov Y, Martin-Subero JI, Balint B, Siebert R, Taniguchi H, Yamamoto H, Hidalgo M, Tan AC, Galm O, Ferrer I, Sanchez-Cespedes M, Villanueva A, Carmona J, Sanchez-Mut JV, Berdasco M, Moreno V, Capella G, Monk D, Ballestar E, Ropero S, Martinez R, Sanchez-Carbayo M, Prosper F, Agirre X, Fraga MF, Grana O, Perez-Jurado L, Mora J, Puig S, Prat J, Badimon L, Puca AA, Meltzer SJ, Lengauer T, Bridgewater J, Bock C, Esteller M (2012) A DNA methylation fingerprint of 1628 human samples. Genome research 22(2):407-419

Hayette S, Thomas X, Jallades L, Chabane K, Charlot C, Tigaud I, Gazzo S, Morisset S, Cornillet-Lefebvre P, Plesa A, Huet S, Renneville A, Salles G, Nicolini FE, Magaud JP, Michallet M (2012) High DNA methyltransferase DNMT3B levels: a poor prognostic marker in acute myeloid leukemia. PloS one 7(12):e51527

HOFFBRAND AV PJ, and VYAS P. (2010) color atlas of clinical hematology. Mosby Elsevier LTD, p 527

Hollenbach PW, Nguyen AN, Brady H, Williams M, Ning Y, Richard N, Krushel L, Aukerman SL, Heise C, MacBeth KJ (2010) A comparison of azacitidine and decitabine activities in acute myeloid leukemia cell lines. PloS one 5(2):e9001

Huang X, Ma D, Dong W, Li P, Lu T, He N, Tian T, Liu N, Du Y, Ji C (2013) Gene expression profiling of the DNMT3A R882 mutation in acute leukemia. Oncology letters 6(1):268-274

Jin B, Robertson KD (2013) DNA methyltransferases, DNA damage repair, and cancer. Advances in experimental medicine and biology 754:3-29

Jurkowska RZ, Jurkowski TP, Jeltsch A (2011) Structure and function of mammalian DNA methyltransferases. Chembiochem : a European journal of chemical biology 12(2):206-222

Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, Gau JP, Chou WC, Buckstein R, Cermak J, Kuo CY, Oriol A, Ravandi F, Faderl S, Delaunay J, Lysak D, Minden M, Arthur C (2012) Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 30(21):2670-2677

Li KK, Luo LF, Shen Y, Xu J, Chen Z, Chen SJ (2013) DNA methyltransferases in hematologic malignancies. Seminars in hematology 50(1):48-60

Mayer J, Arthur C, Delaunay J, Mazur G, Thomas XG, Wierzbowska A, Ravandi F, Berrak E, Jones M, Li Y, Kantarjian HM (2014) Multivariate and subgroup analyses of a randomized, multinational, phase 3 trial of decitabine vs treatment choice of supportive care or cytarabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia and poor- or intermediate-risk cytogenetics. BMC cancer 14:69

Mizuno S, Chijiwa T, Okamura T, Akashi K, Fukumaki Y, Niho Y, Sasaki H (2001) Expression of DNA methyltransferases DNMT1, 3A, and 3B in normal hematopoiesis and in acute and chronic myelogenous leukemia. Blood 97(5):1172-1179

Muller-Tidow C, Tschanter P, Rollig C, Thiede C, Koschmieder A, Stelljes M, Koschmieder S, Dugas M, Gerss J, Butterfass-Bahloul T, Wagner R, Eveslage M, Thiem U, Krause SW, Kaiser U, Kunzmann V, Steffen B, Noppeney R, Herr W, Baldus CD, Schmitz N, Gotze K, Reichle A, Kaufmann M, Neubauer A, Schafer-Eckart K, Hanel M, Peceny R, Frickhofen N, Kiehl M, Giagounidis A, Gorner M, Repp R, Link H, Kiani A, Naumann R, Brummendorf TH, Serve H, Ehninger G, Berdel WE, Krug U (2015) Azacitidine in combination with

intensive induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: The AML-AZA trial of the study alliance leukemia. Leukemia

Niederwieser C, Kohlschmidt J, Volinia S, Whitman SP, Metzeler KH, Eisfeld AK, Maharry K, Yan P, Frankhouser D, Becker H, Schwind S, Carroll AJ, Nicolet D, Mendler JH, Curfman JP, Wu YZ, Baer MR, Powell BL, Kolitz JE, Moore JO, Carter TH, Bundschuh R, Larson RA, Stone RM, Mrozek K, Marcucci G, Bloomfield CD (2015) Prognostic and biologic significance of DNMT3B expression in older patients with cytogenetically normal primary acute myeloid leukemia. Leukemia 29(3):567-575

Oh BK, Kim H, Park HJ, Shim YH, Choi J, Park C, Park YN (2007) DNA methyltransferase expression and DNA methylation in human hepatocellular carcinoma and their clinicopathological correlation. International journal of molecular medicine 20(1):65-73

Raj K, John A, Ho A, Chronis C, Khan S, Samuel J, Pomplun S, Thomas NS, Mufti GJ (2007) CDKN2B methylation status and isolated chromosome 7 abnormalities predict responses to treatment with 5-azacytidine. Leukemia 21(9):1937-1944

Serrano E, Lasa A, Perea G, Carnicer MJ, Brunet S, Aventin A, Sierra J, Nomdedeu JF (2006) Acute myeloid leukemia subgroups identified by pathway-restricted gene expression signatures. Acta haematologica 116(2):77-89

Wang J, Walsh G, Liu DD, Lee JJ, Mao L (2006) Expression of Delta DNMT3B variants and its association with promoter methylation of p16 and RASSF1A in primary non-small cell lung cancer. Cancer research 66(17):8361-8366

ENFEKSİYÖZ MONONÜKLEOZA BAĞLI İNTERSTSİYEL NEFRİT: BİR OLGU NEDENİYLE SİSTEMATİK ANALİZ

Uzm. Dr. Recep DEMİRCİ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ÖZET: Akut interstisyel nefrit (AIN) en yaygın olarak ani başlayan böbrek yetmezliği, orta düzeyde proteinüri ve idrar yolunda bakteriyel enfeksiyon kanıtı olmaksızın piyüri ile kendini gösterir. Çoğunlukla çocukluk döneminde ortaya çıkar ancak her yaşta görülebilir. Enfeksiyon insidansı 15 ila 24 yaş aralığında pik yapar. Çocukluk yıllarında geçirilen EBV enfeksiyonu genellikle subkliniktir. Semptomatik enfeksiyon insidansı adölesanlarda daha sıktır ve erişkin yaşlara ilerledikçe semptomlar da artmaya başlar. Akut semptomatik Epstein-Barr virüsü enfeksiyöz mononükleozlu bireylerde böbrek hasarı nadir olup sonuçta ölümcül olabilir. Bununla birlikte ortaya çıktığında renal replasman tedavisi gerekebilir. Çalışmamızda kliniğimizde akut böbrek yetmezliği ile takip edilirken sonuçta enfeksiyöz mononükleoz tanısı alan hastanın klinik ve laboratuvar irdelemesi ayırıcı tanı ve literatür analizi eşliğinde sunduk. Enfeksiyöz mononükleoz tüm organ sistemlerini etkilemesi ve mortaliteyle sonuçlanması nedeniyle mutlaka ayırıcı tanıda akılda tutulması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: akut böbrek hasası, Epstein-Barr virüs, interstisyel nefrit

1. Giriş

Akut interstisyel nefrit (AIN) en yaygın olarak ani başlayan böbrek yetmezliği, orta düzeyde proteinüri ve idrar yolunda bakteriyel enfeksiyon kanıtı olmaksızın piyüri ile kendini gösterir. Renal biyopside T hücreleri, eozinofiller ve makrofajları içeren yoğun bir interstisyel hücresel infiltrasyonu gösterir (1). İlaç reaksiyonları, özellikle steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) ve antibiyotikler, AIN'in en yaygın tetikleyici faktörleridir. Daha az yaygın ilişkiler arasında sistemik enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve tubulointerstisyel nefrit-üveit sendromu

(TINU) bulunur. Epstein-Barr virüs enfeksiyonu sonucu gelişen enfeksiyöz mononükleoz, tipik olarak çocukları ve genç yetişkinlerde ortaya çıkar. Yorgunluk, iştahsızlık, ateş ve boğaz ağrısı tipiktir. Servikal lenfadenopati sıktır. Hepatosplenomegali görülebilir. Hastalık, çoğunlukla tam iyileşme ile kendi kendini sınırlar; ancak yaşamı tehdit eden komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Büyük ölçüde atipik lenfositlerden oluşan lenfositoz ile kendini gösterir. Durum genellikle sorunsuz bir şekilde birkaç hafta içinde düzelir. EBV seroprevalansı oldukça yüksektir ve gelişmekte olan ülkelerde yüzde 100'e yakındır (2). Semptomatik primer enfeksiyöz mononükleozda, değişik idrar bulguları izlenebilir. Renal tutulumu düşündüren bu bulgular % 5 -15 arasında bildirilmiştir (3). EM tüm organ sistemlerini etkilemesi ve mortaliteyle sonuçlanması nedeniyle olgumuzu paylaşıp literatür analizi yapmayı amaçladık.

2. Olgu

24 yaşında kadın, iki gündür 38 derece üzerinde ateş, boğaz ağrısı, karın ağrısı ve sağ boyun kısmında şişlik nedeniyle izlenmiş. Üst damakta kaşıntı hissi şikayeti nedeniyle yapılan muayenesinde palatal peteşiler görülen hastanın laboratuvar incelemelerinde hematüri ve proteinüri tespit edilince polikliniğimize sevkedildi. Hastanın bakılan tetkiklerinde karaciğer fonksiyon testleri normal olup evre-2 akut böbrek hasarı ve (protein/kreatinin) 1450 mg/gün proteinüri olması üzerine hasta interne edilerek tetkik edilmeye başlandı. Hastanın fizik muayenesinde nabız 112/dk, kan basıncı 138/85 mmHg idi. Sağ boyun arka üçgeninde hassas olmayan lenfadenopatisi mevcuttu. Yapılan ultrasonografik tetkiklerinde hepatosplenomegali saptanan hastanın böbrek boyutları normal olup üriner patoloji saptanmadı (Tablo 1). Hasta oligoanürik olarak seyretti. Hastaya renal biyopsi yapıldı. Renal biyopsi AIN ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastaya destek tedavisi yanında 1mg/kg/gün olacak şekilde metilprednizolon başlandı. Tedavi başlangıcından sonra 3 gün içinde klinik cevap alınan hastanın steroid tedavisi 2 hafta içinde azaltılarak kesildi. Hastanın takiplerinde 5.haftanın sonunda renal fonksiyon testleri tamamen düzeldi.

Tablo 1: Olgunun laboratuvar sonuçları

Yaş/cinsiyet	24 yaş/kadın
Hemoglobin(12,5-16 g/dL)	12,6 g/dL
Lökosit	6510/mm³ (% 55,4 polimorfonükleer hücreler, % 35 lenfosit; % 1,0 monosit % 2,2 eozinofil)
Trombosit sayısı	239.000 /mm³
Üre(mg/dL)	78 mg/dL
Kreatinin(mg/dL)	2.4 mg/dL
Sodyum(Na)(mEq/dL)	139 mEq/dL
Potasyum(K)(mEq/dL)	5,3 mEq/dL
Eritrosit sedimentasyon hızı(mm/saat)	9 mm / saat
C-reaktif protein(CRP)	0,52 mg/L
Tam idrar tetkiki	25 eritrosit, 6 lökosit, nitrit negatif, lökosit esteraz negatif
İdrar kültürü	Üreme olmadı
Hemodiyaliz ihtiyacı	Hayır
EBV seroloji	Heterofil antikor testi: pozitif EBV kapsid antijen IgM: pozitif EBV viral antijen IgG: pozitif

3. Tartışma

Çoğunlukla çocukluk döneminde ortaya çıkar ancak her yaşta görülebilir. Enfeksiyon insidansı 15 ila 24 yaş aralığında pik yapar. Çocukluk yıllarında geçirilen EBV enfeksiyonu genellikle subkliniktir. Semptomatik enfeksiyon insidansı adölesanlarda daha sıktır ve erişkin yaşlara ilerledikçe semptomlar da artmaya başlar. Tarihsel olarak glandüler ateş olarak bilinen enfeksiyöz mononükleaz(EM) tipik olarak halsizlik ve yorgunluğun eşlik ettiği ateş, lenfadenopati ve farenjit üçlüsü ile kendini gösterir. Yetişkinlerin büyük çoğunluğu bu virüse önceden maruz kaldıklarından enfeksiyöz mononükleoza duyarlı değildir. Ancak ilerleyen yaşlarda geçirilen enfeksiyon, hastanede yatışı gerektirecek seviyelerde ağırlaşabilir. İnterstisyel nefrit, miyozite bağlı akut böbrek hasarı ve hemolitik üremik sendrom bu tablolar arasında sayılabilir.

Türkiye' den de 1 vakanın yer aldığı 38 hastalık bir seride 27 olguda interstsiyel nefrit tespit edilmiş. Bu hastalardan 24 ü tedaviye iyi cevap verirken 2 hasta kaybedilmiş ve 1 hastaya ise renal transplantasyon yapılmış (3). EBV esas olarak oral sekresyonlar yoluyla bulaşır (4). Enfeksiyon semptomları tipik olarak maruziyetten 30 ila 50 gün sonra ortaya çıkar (4). EM ile uyumlu semptom ve bulgularla gelen bir hastada heterofil antikorlar tanımlandığında sıklıkla tanı konur (5). Heterofil antikorlar, EBV ile enfekte olan B hücrelerinin poliklonal genişlemesi ile üretilen immünoglobulin M (IgM) antikorlarıdır. Bununla birlikte, bu antikorlar EBV'ye yönelik değildir, daha çok koyun, at ve inek gibi ilgisiz hayvanlardan alınan eritrositlerde bulunan antijenlere yöneliktir (5).

Akut böbrek yetmezliği oldukça nadirdir, ancak ortaya çıktığında renal replasman tedavisi gerekebilir(6). Akut böbrek yetmezliği ortaya çıktığında, böbrek biyopsisinde en yaygın bulgu akut interstisyel nefrittir. Literatürde birkaç glomerülonefrit vakası ve böbreğin diğer hastalıkları da tanımlanmıştır(6). EM'de böbrek tutulumunun bildirilmesi, bizim vakamızda olduğu gibi, tespit edilen üriner anormalliklerin büyük çoğunluğunun çok az klinik sonucu olduğu düşünüldüğünde hafife alınabilir. Akut bir hastalık durumunda steril piyüri, mikroskobik hematüri ve proteinüri bulguları, interstisyel bir enflamatuar süreci düşündürür, ancak normal böbrek fonksiyonu bağlamında böbrek biyopsileri nadiren yapılır. EM'de renal interstisyel inflamasyonun neden olduğu anormallik spektrumu, idrar analizindeki anormal bulgulardan hemodiyaliz gerektiren akut böbrek hasarına kadar değişir.

4. Sonuçlar

Akut semptomatik Epstein-Barr virüsü enfeksiyöz mononükleozlu bireylerde böbrek hasarı nadir olup sonuçta ölümcül olabilir. İnterstisyel nefrit, miyozit ile ilişkili akut böbrek hasarı, hemolitik üremik sendrom veya sarılıkla ilişkili nefropatiden kaynaklanır. EBV ile ilişkili EM özelliklerinin yaygın olmayan ve belki de enfeksiyonla ilişkili olduğu kadar yaygın olarak tanınmayan, yanlış tanıya ve bazı durumlarda hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açacak şekilde karşımıza çıkabilir.

Kaynaklar

1. Toto RD: Acute tubulointerstitial nephritis. Am J Med Sci 1990;299:392–410.
2. Gares V, Panico L, Castagne R, et al. The role of the early social environment on Epstein Barr virus infection: a prospective observational design using the Millennium Cohort Study. Epidemiol Infect 2017; 145:3405.
3. Moretti M, Lava SAG, Zgraggen L, Simonetti GD, Kottanattu L, Bianchetti MG, Milani GP. Acute kidney injury in symptomatic primary Epstein-Barr virus infectious mononucleosis : Systematic review. J Clin Virol. 2017 ; 91 :12-17.
4. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, et al. J Infect Dis. 2013;207:80–88.
5. A prospective evaluation of heterophile and Epstein-Barr virus-specific IgM antibody tests in clinical and subclinical infectious mononucleosis: specificity and sensitivity of the tests and persistence of antibody. Evans AS, Niederman JC, Cenabre LC, West B, Richards VA. J Infect Dis. 1975;132:546–554.
6. An adult case of fulminant Epstein-Barr virus infection with acute tubulointerstitial nephritis. Suzuki J, Komada T, Hirai K, Tsuruoka H, Mori H, Yoshida I, Tabei K. Intern Med. 2012;51:629–634.

CANLI DOĞUM İLE SONUÇLANAN SPONTAN HETEROTOPİK GEBELİK

Op. Dr. Simten GENÇ
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

ÖZET: Heterotopik gebelik, genellikle biri intrauterin ve diğeri ekstrauterin olmak üzere farklı yerlerde iki veya daha fazla implantasyonun varlığında görülen nadir ve ölümcül bir durumdur. Spontan siklusla gebelik varlığında 1/30000 oranında görülür.Biz ani başlayan alt kadran ağrısı şikayetiyle acil servisimize başvuran 24 yaşında olan olgumuzu sunmak istedik. Fetal kardiak aktiviteleri mevcut olan hem intrauterin, hem ekstrauterin gebeliği izlendi. Akut batın tablosuyla acil olarak laparoskopik salpenjektomi yapıldı. İntrauterin gebeliği devam eden hasta, 38.gebelik haftasında preeklampsi ve fetal distress tanılarıyla sezeryan ile doğum yaptı. Heterotopik gebeliğin spontan siklusla son derece nadir görülmesi, ameliyat sonrası intrauterin gebeliğin devamı, canlı doğum ile sonuçlanması ve heterotopik gebeliğin devamında preeklampsi izlenmesi ,literatür incelendiğinde son derece nadir rastlanılan bir durumdur.Abdominal ağrı ve periton iritasyonuyla başvuran hastalarda yüksek maternal mortalite ve morbiditeyle seyredebilen heterotopik gebelik akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Heterotopik gebelik,laparoskopi,preeklampsi

Live Birth After Treatment of Spontaneous Heterotopic Pregnancy

ABSTRACT: Heterotopic pregnancy (HP) is a rare and fatal condition that appears presence of two or more implantations in different places, usually one intrauterine and one extrauterine. HP occurs 1 in 30000 with spontaneous cycles . We present a 24-year-old patient who

presented to our emergency service with sudden lower abdominal pain. Both intrauterine and extrauterine pregnancy with fetal cardiac activities was observed. Laparoscopic salpingectomy was performed urgently with acute abdomen.The patient, whose intrauterine pregnancy continued, delivered by cesarean at 38 weeks of gestation with the diagnosis of preeclampsia and fetal distress. Heterotopic pregnancy is extremely rare in spontaneous cycles, continuation of intrauterine pregnancy after surgery, resulting in live birth, and preeclampsia in the continuation of heterotopic pregnancy is an extremely rare situation when the literature is reviewed HP differential diagnosis should be kept in mind in all pregnant women presenting with abdominal pain or peritoneal irritation findings even if a normal intrauterine pregnancy is detected.

Keywords: Heterotopic pregnancy, ectopic, laparoscopy, preeclampsia

1.ANA METİN

1.1 Giriş

Heterotopik gebelik, genellikle biri intrauterin ve diğeri ekstrauterin olmak üzere farklı yerlerde iki veya daha fazla implantasyonun varlığında görülen nadir ve ölümcül bir durumdur.[1] İlk olarak 1708 yılında Duverney tarafından ektopik gebelik rüptürü sonucu olan maternal mortaliteyle tanımlanmıştır [2] .Spontan sikluslarla gebelik varlığında 1/30000 oranında görülür. IVF sikluslarında bu oran 1/100 e çıkmaktadır.Tubal infertilite varsa veya multipl embryo transfer edilmişse bu oran daha da artmaktadır [3] . Ektopik gebelik en sık tubanın ampuller bölgesine yerleşmektedir. İstmik ve kornual yerleşim nadirdir.

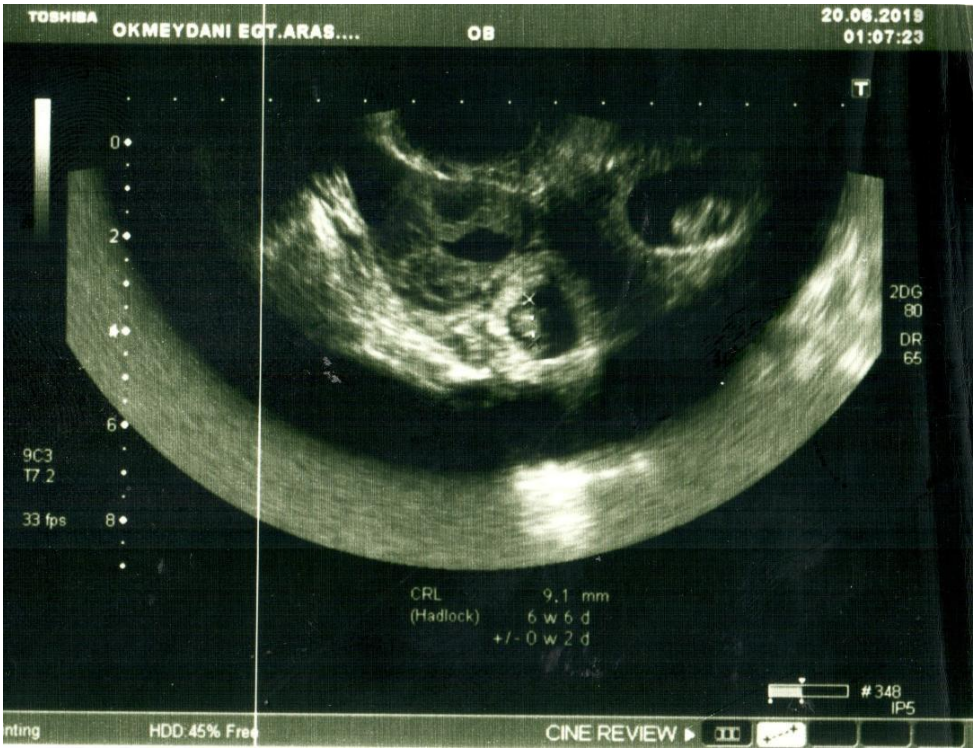
Ampuller bölgeden rüptüre olan daha sonra intrauterin gebeliği devam edip son trimestrde preeklampsi gelişen ve canlı doğum yapan heterotopik olgusunu sunmak istedik.

1.2 Olgu Sunumu

24 yaşında gravida 1, para 0 gebe, ani başlayan karın ağrısı şikayetiyle acil polikliniğimize başvurdu.Minimal vajinal kanama ve sağ alt kadranda hassasiyeti vardı.Hastaneye başvuru sırasında hemodinamik bulguları stabildi. Özgeçmişinde

apendektomi ve tonsillektomi operasyonları vardı. Transvajinal ultrasonda intrauterin fetal kardiak aktiviteleri izlenen 8 hf lık intrauterin ve sağ tubada 6 hafta 6 gün CRL ölçülerinde extrauterin gebelik izlenerek heterotopik gebelik tanısı kondu.(Resim 1) Hastanın takiplerinde hemoglobin düzeyi 11,4 g/L den 8,9 g/L ye düştü ve abdominal ağrı belirgin derecede arttı.Hastaya yapılan laparoskopide sağ tuba ampuller bölgede 5 cm lik rüptüre ektopik gebelik materyali izlendi ve sağ salpenjektomi yapıldı.Ameliyat sonrası düşük riskini azaltmak için hastaya progesteron tedavisi verilerek taburcu edildi.Daha sonraki gebelik takiplerinde ikili tarama testi, oral glukoz tolerans testi ve doppler ultrason bulguları normaldi.gebeliği boyunca hastada klinik bir problem izlenmezken 38. Gebelik haftasında hasta hipertansiyonla acil kliniğimize başvurdu. ALT: 203 U/L; AST 341 U/L, trombosit sayısı 57.000 /uL Hb 11.7 g/L, fibrinogen 3.51 g/L, d-dimer 12.000ug/L.olarak bulundu.Preeklampsi ve fetal distress tanısıyla hasta sezeryana alındı.2700 gr erkek bebek canlı olarak dünyaya geldi. 3 ünite eritrosit, 3 ünite trombosit ve 3 ünite taze donmuş pazma transfüzyonu yapılan hasta, postoperatif 4. günde taburcu edildi.

Resim 1: Heterotopik Gebelik Ultrasonografi Görüntüsü



1.3 Tartışma

Heterotopik gebelik (HG) en sık fallopian tüpte görülmektedir. Olguların % 70 inde 5-8. gestasyonel hafta arasında ,%20 sinde 9-11 hafta arasında , % 10 unda 11, haftadan sonra tanı konur.[4] Asemptomptomatik hastalarda tanı ve tedavide gecikmeler olabilir.[5] Reece ve arkadaşları abdominal ağrı, geniş uterus, adneksiyal kitle, peritoneal iritasyon bulguları varlığında heterotopik gebelikten şüphelenmek gerektiğini belirtmişlerdir. [2]

Ayırıcı tanıda intrauterin gebelikle birlikte olan hemorajik korpus luteum, adneksial torsiyon, abortus, over hiperstimulasyon sendromu ve akut abdominal ağrı ile seyreden pankreatit,kolesistit gibi hastalıklar düşünülmelidir.[6]

Heterotopik gebelik için risk faktörleri pelvik inflamatuar hastalık (PID), tubal cerrahi,ektopik gebelik hikayesi ve IVF sikluslarıdır. [7] Ovulasyon indüksiyonunda çok sayıda ovum oluşabilir ve östrojen düzeyi artabilir. Bu durumda tubal transport bozulabilir ve uterus dışı implantasyon görülebilir. Ayrıca IVF yapılan hastalarda derin fundal transfer yapıldığında ,yerleştirilen embryolar tubalara geçebilir.Tubal peristaltizm bozuk hastalarda embryolar tekrar kaviteye dönemeyip heterotopik gebelik riskini arttırabilirler. Ramalho ve arkadaşlarının çalışmasında HG lerin % 29 unda hiç risk faktörü bulunamazken,% 71 inde en azından 1 risk faktörü, % 10 unda 3 veya daha fazla risk faktörü olduğu belirtilmiştir.[8,9] .Bizim hastamızda da bilinen risk faktörü mevcut değildi.

Tanıda ultrasonografinin sensitivitesi % 71-100, spesifitesi % 41-99 olarak bulunmuştur .βhcg ve progesteron düzeyleri önemlidir ancak viabl gebelik varlığında, takiplerde yeri yoktur[8]

Heterotopik gebelik tedavisi hastanın klinik durumuna göre değişir.Akut abdomen ve hemodinamik instabilite durumunda operasyon düşünülmelidir. Minimal invazif yaklaşımla laparoskopi yapılmalıdır. Viabl gebelik varlığında uterusa minimal travma yapılmalı ve korpus luteumu korumak için overin kan akımına dikkat edilmeli ve operasyon hızl tamamlanmalıdır[10].

Ultrason eşliğinde potassium klorid veya hiperosmolar solüsyon enjeksiyonu tedavide kullanılabilir.Ancak canlı intrauterin gebelik varlığında sistemik metotrexat enjeksiyonu önerilmez.[11]

Laparotomi sonrası %9 hastada abortus veya ölü doğum,%16 prematüre doğum,% 75 term doğum rapor edilmiştir. Normal intrauterin gebelik ile karşılaştırılınca ,HG de intrauterin komponentte düşük riski 2-3kat artmıştır. Ancak düşük doğum ağırlığı gibi kötü obstetrik sonuçlarla ilgisi saptanmamıştır. [10] Bizim olgumuzda

3, trimestrde ani başlayan preeklampsi gözlenmişti. Ancak literatür incelendiğinde HG ile preeklampsi birlikteliğinin çok nadir olarak izlendiği görülmektedir..

2.SONUÇ

Abdominal ağrı ve periton iritasyonuyla başvuran hastalarda yüksek maternal mortalite ve morbiditeyle seyredebilen heterotopik gebelik akılda tutulmalıdır. Erken tanı ve tedavi intrauterin gebeliğin devamı ve fetal prognoz açısından önemlidir.

KAYNAKÇA

1-Thakur R, El-Menabawey M. Combined intra-uterine and extra-uterine pregnancy associated with mild hyperstimulation syndrome after clomiphene ovulation induction. Hum Reprod. 1996 Jul;11(7):1583-4. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019442. PMID: 8671509.

2- Reece EA, Petrie RH, Sirmans MF, Finster M, Todd WD. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review. Am J Obstet Gynecol. 1983 Jun 1;146(3):323-30. doi: 10.1016/0002-9378(83)90755-x. PMID: 6344638.

3- Tingi E, Rowland J, Hanna L. A case of heterotopic pregnancy following spontaneous conception. J Obstet Gynaecol. 2015 May;35(4):430-1. doi: 10.3109/01443615.2014.958445. Epub 2014 Sep 22. PMID: 25243803.

4- Guan Y, Ma C. Clinical Outcomes of Patients With Heterotopic Pregnancy After Surgical Treatment. J Minim Invasive Gynecol. 2017 Nov-Dec;24(7):1111-1115. doi: 10.1016/j.jmig.2017.03.003. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28288882.

5-Mihmanli V, Kilickaya A, Cetinkaya N, Karahisar G, Uctas H. Spontaneous Heterotopic Pregnancy Presenting with Hemoperitoneum. J Emerg Med. 2016 Jan;50(1):44-6. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.02.050. Epub 2015 Oct 4. PMID: 26437802.

6- Yu Y, Xu W, Xie Z, Huang Q, Li S. Management and outcome of 25 heterotopic pregnancies in Zhejiang, China. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Sep;180:157-61. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.04.046. Epub 2014 May 20. PMID: 25012396.

7-Brunham RC, Binns B, McDowell J, Paraskevas M. Chlamydia trachomatis infection in women with ectopic pregnancy. Obstet Gynecol. 1986 May;67(5):722-6. doi: 10.1097/00006250-198605000-00022. PMID: 3960443.

8-Ramalho I, Ferreira I, Marques JP, Carvalho MJ, Lobo A, Rebelo T, Paulo Moura J, Águas F. Live birth after treatment of a spontaneous ovarian heterotopic pregnancy: A case report. Case Rep Womens Health. 2019 Oct 10;24:e00144. doi: 10.1016/j.crwh.2019.e00144. PMID: 31709156; PMCID: PMC6833366.

9-Han SH, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Kim JG, Moon SY. Clinical outcomes of tubal heterotopic pregnancy: assisted vs. spontaneous conceptions. Gynecol Obstet Invest. 2007;64(1):49-54. doi: 10.1159/000099014. Epub 2007 Jan 25. PMID: 17259714.

10- Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. A comparison of heterotopic and intrauterine-only pregnancy outcomes after assisted reproductive technologies in the United States from 1999 to 2002. Fertil Steril. 2007 Feb;87(2):303-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.037. Epub 2006 Nov 16. PMID: 17113092.

10- Oyawoye S, Chander B, Pavlovic B, Hunter J, Gadir AA. Heterotopic pregnancy: successful management with aspiration of cornual/interstitial gestational sac and instillation of small dose of methotrexate. Fetal Diagn Ther. 2003 Jan-Feb;18(1):1-4. doi: 10.1159/000066374. PMID: 12566766.

DEV FİBROADENOMA BAĞLI MEME ASİMETRİSİNDE ONKOPLASTİK TEKNİK KULLANIMI: HEMİ-BATWING MAMOPLASTİ

Saliha KARAGÖZ EREN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

GİRİŞ

Meme asimetrisi genel cerrahi polikliniklerine başvuru nedenlerinden biridir hastalar genellikle geç adölesan dönemdeki kadınlardır ve sıklıkla küçük olan taraftaki memeden şikayetçidirler. Hastalarda meme hipolazisi, aplazisi, asimetrik meme gelişimi ya da tuberoz meme anomalisi olabilir.[1] Ancak asimetrinin gerçek etyolojisinin belirlenmesi önemlidir ve hastalar altta yatan patoloji ile ilişkili olarak büyüyen memeden değil karşı taraftaki küçük memeden yakınıyor olabilir. Fibroadenomlar tipik olarak sert, hareketli, ağrısız, kolayca palpe edilebilen meme nodülleri olarak görülür. Ancak dev fibroadenomlar, tanımlanabilir sınırlar veya doku farklılıkları olmaksızın tek taraflı makromasti olarak ortaya çıkabilir.[2] Özellikle 10-18 yaş aralığında görülürler ve görülme sıklığı tüm fibroadenomların %0,5-2'sidir.[3] Onkoplastik cerrahi, plastik cerrahi tekniklerinin onkolojik meme cerrahisi ile birleştirilerek kullanılması olarak tanımlanmaktadır. Bu kombinasyon, daha geniş sınırlar ile daha büyük rezeksiyonlara olanak sağladığından, daha iyi estetik sonuçlar ve daha yüksek hasta memnuniyeti ile sonuçlanmaktadır. Batwing mastopeksi makromastili meme kanseri hastalarında kullanılan güvenli ve basit bir tekniktir. Bu yazıda meme asimetrisi ile başvuran ve dev fibroadenom saptanan, Hemi-Batwing tekniği ile onkoplastik cerrahi yapılan bir hasta sunulmuştur.

OLGU

Meme asimetrisi yakınması ile başvuran 18 yaşında kadın hastanın fizik muayenede sağ meme grade 2 pitotik, sola göre meme volumu fazla ve üst dış kadran ve santral meme dokusunu kaplayan, normal meme dokusunu itmiş sınırları net seçilemeyen kitle saptandı. Yapılan ultrasonografik değerlendirmede retroareolar bölgede

66x44 mm boyutlarında belirgin internal vaskülarizasyonu bulunan solid kitlesel lezyon saptandı ve filloides tümör düşünülerek histopatolojik değerlendirme önerildi. Kitleden alınan trucut biyopsi sonucu benin olarak raporlandı. Hastaya cerrahi planlandı. Operasyon öncesi oturur poziyonda iken meme meridyeni ve sol meme başı ile aynı hizada olacak şekilde yeni meme başı pozisyonu işaretlendi. Hastaya kanadı sağa uzanan hemibatwing insizyonla nipple seviyesi sol meme hizasında olacak şekilde onkoplastik rezeksiyon yapıldı. (Şekil 1) Patoloji sonucu 6,5 x5,5 cm çapında fibroadenom olarak raporlandı ve en yakın cerrahi sınır 0,5 cm ile anterior cerrahi sınırdı. Hastanın 14. Ay kontrolünde her iki meme simetrik (Şekil 2) ve yapılan muayene ve kontrol ultrasonografisinde patoloji saptanmadı.

TARTIŞMA

Fibroadenomlar epitelyal ve stromal komponent barındıran, kadınlarda görülen en sık meme benin meme tümörlerdir.[4] Genellikle tek taraflıdır ve sıklıkla üst dış kadrandan kaynaklanır 1-20 cm boyutlarda olabilir. Ancak literatüde daha büyük boyutlarda tanımlanan lezyonlar vardır.[5] Juvenil fibroadenomlar adölesan ve genç erişkinlerde ortaya çıkan daha hızlı büyüyen ve daha sellüler lezyonlardır. Adlarına rağmen bizim olgumuzda olduğu gibi gençlerde de en sık görülen meme kitleleri fibroadeonmlardır. Dev fibroadenomlar iyi huylu tümörler olmakla birlikte boyutları nedeniyle meme asimetrisine bağlı kötü kozmetik sonuçlar oluşturabilmektedir. Özellikle genç erişkin çağdaki hastalarda memedeki bu deformasyon psikolojik etkiler oluşturabilmektedir. Dev fibroadenomların cerrahi tedavisi için literatüde basit eksizyondan subkutan mastektomiye uzanan çeşitli yaklaşımlar bildirilmiştir.[6,7] Genç erişkin dönemde gereksiz skar dokusu bırakmamanın öneminin vurgulandığı inframmaryan fold ya da aksiller kesi yaklaşımı önerilmiştir.[5]Ancak kozmetik olarak kabul edilebilir bir sonuç için yalnızca skar dokusunun varlığı etkili değildir. Meme asimetrisinin düzeltildiği, her iki meme başının eş pozisyonlandığı ve ideal meme projeksiyonu optimal kozmetik sonuç için gereklidir. Kozmetik olarak iyi sonuç elde edilmiş bir meme hastanın vücut algısı ve psikolojisik kondisyonuna katkı sağlayacaktır. Son yıllarda popüler olan onkoplastik meme cerrahisi plastik cerrahi yöntemlerle onkolojik meme cerrahisi yöntemlerinin kombine edilmesi ile geliştirilmiştir. Maksimal tümör rezeksiyonu ile optimal meme kozmezisi ve daha yüksek hasta memnuniyeti sağlanmaktadır. Batwing mammoplasti üst kadran ve direkt meme başı invazyonu olmayan santral tümörler için kullanılan bir volüm yer değiştirme tekniğidir. Makromastili meme kanseri hastalarında uygulanmıştır, Wise patern mammoplasti ile karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada komplikasyon oranlarının daha dü-

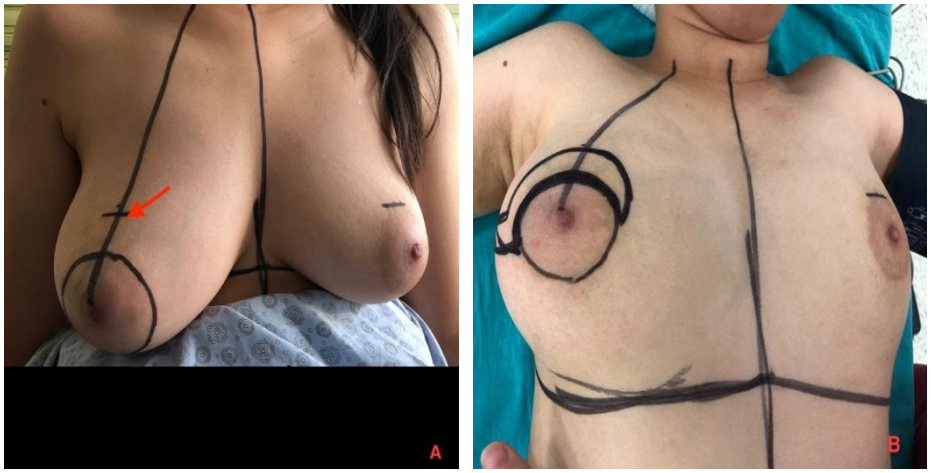
şük ancak kozmetik sonuçlarının da düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak hastalar tarafından yapılan değerlendirmede skar memnuniyeti açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir.[8] Kolay uygulanabilir bir teknik olması da bir avantajıdır.

SONUÇ

Dev fibroadenomlar nadir görülmekle birlikte özellikle genç erşkin çağdaki kadınlarda meme asimetrisine neden olarak kozmetik problemlere neden olmaktadır. Batwing mammoplasti daha büyük boyutlu benin meme tümörlerinde de iyi kozmetik sonuçlar ile uygulanabilir bir yöntemdir. Teknik olarak kolay uygulanabilir olması ve düşük komplikasyon oranları ile güvenilir olması avantajlarıdır.

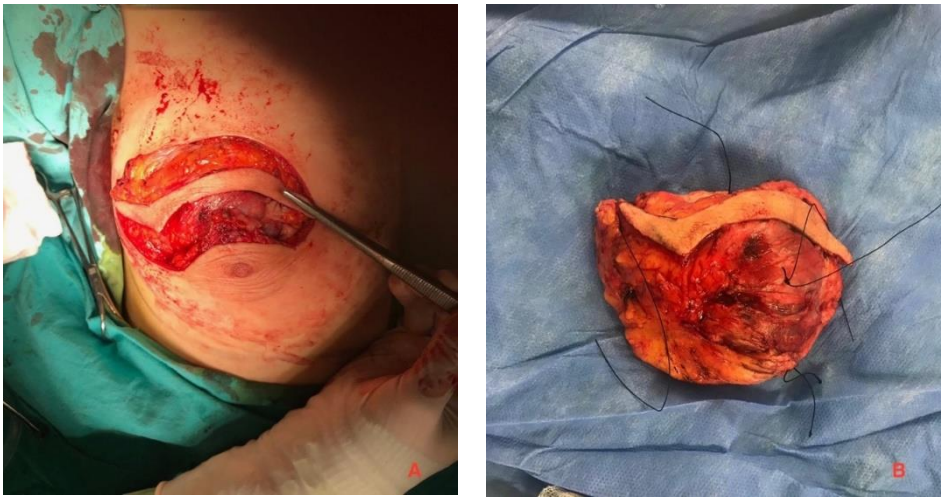
Anahtar Kelimeler: Dev fiboradenoma, meme, oncoplastik, meme asimetrisi, mammoplasti

Şekil 2. Preoperatif görünütüsü



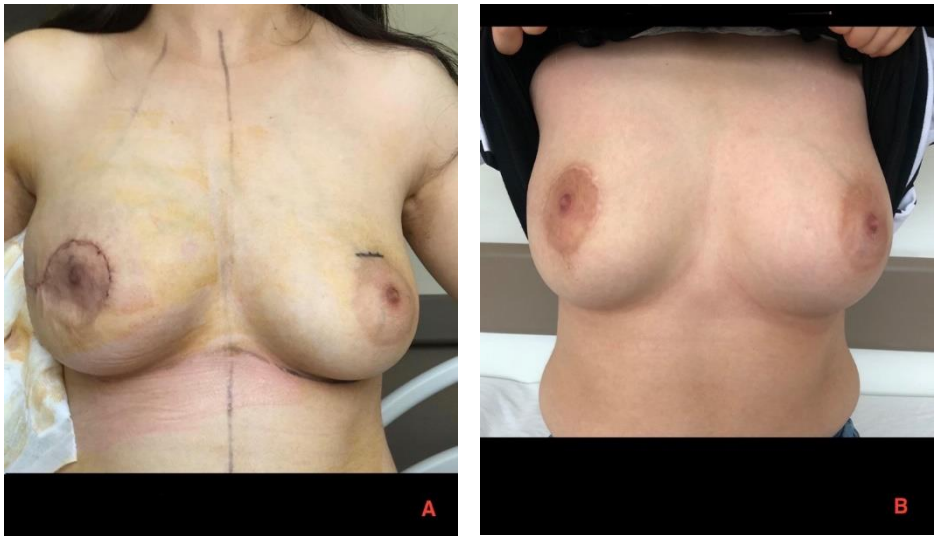
A. Preoperatif görüntü kırmızı ok nipple areolar kompleksin sol memeye göre belirlenmiş yeni lokalizasyonu B. Sağa uzanımlı Hemibatwing çizimi, yeni lokalizasyonuna göre meme başı yaklaşık 3 cm yukarı konumlandırılmış

Şekil 3 İntraoperatif görüntü



A. İntraoperatif görüntü B. Piyes fotosu, taraf işaretlemeleri yapılmış

Şekil 4 Postoperatif fotoğrafları



A.Postoperatif birinci hafta B. Postoperatif 14. Ay görünümü

Kaynakça

1. De Silva, NK. Breast development and disorders in the adolescent female. est Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;48:40-50.
2. Rattan K, Kumar S, Dhull AK et al. Giant Fibroadenoma mimicking Phyllodes Tumor in a Young Female: A Cytological Dilemma. The Internet Journal of Third World Medicine. 2008;6:2.
3. Stehr KG, Lebeau A, Stehr M, et al. Fibroadenoma of the breast in an 11-year-old girl. Eur J Pediatr Surg. 2004;14(1):56e9.
4. Dent DM, Cant PJ. Fibroadenoma. World J Surg. 1989;13(6):706–710.
5. Islam S, Saroop S, Bheem V, Naraynsingh V. Largest giant juvenile fibroadenoma of the breast. BMJ Case Reports CP. 2019;12(1);e227277.
6. Chepla KJ, Armijo BS, Ponsky TA, Soltanian HT. Benefits of immediate dermoglandular preserving reconstruction following giant fibroadenoma excision in two patients. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011;64(9):e244–7
7. Dolmans GH, Hoogbergen MM, van Rappard JH. Giant fibroadenoma of one breast: Immediate bilateral reconstruction. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2007;60(10):1156–1157.
8. Hashem T, Farahat A. Batwing versus Wise pattern mammoplasty for upper pole breast tumours: a detailed comparison of cosmetic outcome. World J Surg Oncol. 2017:15(1);1-6.

UTERUS SARKOMLARININ GÜNCEL LİTERATÜRE GÖRE YENİDEN HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLMESİ

Uz. Dr. Seda DUMAN ÖZTÜRK
Kocaeli Üniversitesi

Prof. Dr. Sevgiye KAÇAR ÖZKARA
Kocaeli Üniversitesi

ÖZET:

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda son 20 yıllık sürede tanı almış uterus sarkomu olgularının güncel bilgilere göre yeniden değerlendirilmesi ve bu olguların ayırıcı tanısında ve raporlanmasında bölüm içi standardizasyon sağlanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Toplam 84 uterus sarkomu olgusuna ait tüm arşiv materyali yeniden incelendi. Olguların nüks, metastaz ve prognoz bilgileri, hasta dosyalarından derlendi. Temsil edici tümör dokularına CD10, kaldesmon-h ve siklin D1'den oluşan immünohistokimya paneli uygulandı. Çalışılan tüm parametrelerin birbiriyle ilişkileri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Uterus sarkomlarının farklı histopatolojik tipleri arasında, yaş dağılımı, tümör çapı, mitotik indeks, nekroz, myometrial invazyon derinliği, servikal, adneksiyal ve/veya omental tutulum, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, nüks ve uzak organ metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. Hastaların prognozu ile tümörlerinin mitotik aktivitesi ve uzak organ metastazı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlendi. Kullanılan immünohistokimya panelinin, ayırıcı tanıda, histomorfolojiye anlamlı katkısı olduğu görüldü.

Sonuç: Kaldesmon-h, CD10 ve siklin D1'in uterus sarkomlarının histopatolojik değerlendirmesinde rutin kullanılmasının; ayırıcı tanıda ve prognostik parametrelerin raporlanmasında güncellenmiş standart kontrol listesi oluşturulmasının yararlı olacağı düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Leiomyosarkom, endometrial stromal sarkom, andiferansiye uterin sarkom, adenosarkom, karsinosarkom.

Histopathological and Immunohistochemical Evaluation of Uterus Sarcomas According to Current Literature

ABSTRACT:

Introduction and Aim: In this study, it was aimed to reevaluate the cases of uterine sarcoma diagnosed in the Kocaeli University Faculty of Medicine, Pathology Department within the last 20 years according to current information and to provide intra-departmental standardization in the differential diagnosis and reporting of these cases.

Materials and Methods: A total of 84 uterine sarcoma cases were reexamined. Recurrence, metastasis and prognostic data were collected from the patient files. Immunohistochemistry panel consisting of CD10, caldesmon-h and cyclin D1 was applied simultaneously to the representative tumor tissues. The relationships between the parameters studied were evaluated statistically.

Results: Statistically significant differences were found between different histopathological types of uterine sarcomas in terms of age distribution, tumor diameter, mitotic index, necrosis, depth of myometrial invasion, cervical, adnexial and/or omental involvement, lymphovascular invasion, lymph node metastasis, recurence and distant metastasis. Statistically significant correlation was determined between the prognosis of the patients and presence of distant metastasis and mitotic activity of their tumors. The immunohistochemistry panel was found to have significant contribution to the histomorphological examination in the differential diagnosis.

Conclusion: The routine use of h-caldesmon, CD10 and cyclin D1 in the histopathological evaluation of uterine sarcomas and establishing an updated standard checklist was thought to be beneficial for the differential diagnosis and reporting the prognostic parameters.

Key words: Leiomyosarcoma, endometrial stromal sarcoma, undifferentiated uterine sarcoma, adenosarcoma, carcinosarcoma

1. GİRİŞ

Uterus sarkomları (US), tüm uterus malignitelerinin %2-6'sını temsil eden, sık görülmeyen, agresif seyir ile karakterize malign mezenkimal tümör grubundan oluşur.[1,2] En sık görülen histopatolojik alt tip leiomyosarkomlar (LMS), ikinci sıklıkta endometrial stromal sarkomlardır (ESS). LMS'ların iğsi hücreli, epiteloid ve miksoid alt tipleri vardır. Endometrial stroma ve ilişkili tümörler ise, endometrial stromal nodül, düşük dereceli ESS (DDESS), yüksek dereceli ESS (YDESS) ve andiferansiye uterin sarkom (AUS) olarak sınıflandırılır. Perivasküler epitelioid hücre neoplazmı

(PEComa) ve rabdomyosarkomlar dahil olmak üzere saf heterolog sarkomlar gibi kalan alt tipler daha az sıklıkta görülür.[2-4] Bunların yanında adenosarkomlar ve karsinosarkomlar (MMMT) da diğer uterus sarkomları içerisindedir.

Karsinosarkom, büyük ölçüde yayılma düzenine dayanılarak, endometrial karsinomun bir farklılaşmış veya metaplastik formu olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Ancak karsinosarkom, klasik endometrial karsinomdan daha agresif davranış gösterdiğinden, 2014 DSÖ sınıflamasına göre mikst epitelyal ve mezenkimal tümörler olarak ayrı sınıflandırılmasının yanısıra, çoğu retrospektif çalışmada hala uterus sarkomları arasında yer almaktadır.[5,6]

Uterus sarkomlarında en güçlü prognostik faktör evre olarak bildirilmektedir. Bunun yanında yaş, tümör çapı, mitoz, nekroz gibi faktörler de prognoz ile ilişkilidir. Uterus sarkomlarının düşük görülme sıklığı nedeniyle, prospektif randomize çalışmalarla değerlendirilmesi sınırlıdır. Literatürde tüm uterus sarkomlarının dahil edildiği sınırlı vaka serileri bulunmaktadır.

Retrospektif çalışmamız, 1998-2014 arasındaki olguları alt tiplendirme açısından yeniden tanımlama avantajı sağlamaktadır. Bu çalışma prospektif olarak planlansa tanı ve prognostik faktörler açısından istatistiksel olarak yeterli olgu sayısına ulaşılacak tahmini süre çok uzun olacaktı.[1,7] Bu nedenle, son 21 yıllık vaka serimizi güncel tanı kriterlerine göre yeniden değerlendirdik.

Kurumumuzda, CD10, siklin D1, h-kaldesmon, p53 gibi immünohistokimyasal tetkikler uterus sarkomlarını alt tiplendirmede standart olarak kullanılmıyordu. Bu olguları değerlendirirken, immünohistokimyasal tetkiki eksik olan olguları tamamladık. Böylece değerlendirilen tüm olgular güncel ve standart olarak sınıflandırıldı.

Kullanılan tedavi yöntemleri eskiden sadece cerrahi iken, artık güncel tedaviler arasında kemoterapi ve radyoterapinin de yer alması ile bu konuda patoloji raporunun yönlendiriciliği daha fazla önem arz etmektedir. İmmünohistokimyasal tetkikler sadece alt tiplendirme için değil, hastalar için gelecekte tedavi açısından da daha önemli olabilir. Güncel literatüre göre uterus sarkomlarında retrospektif alt tiplendirme yapmak, ayırıcı tanıda immünohistokimyasal çalışmaların yeri ve prognostik olarak patoloji raporunda yer alması gereken bilgiler açısından böyle bir çalışmanın literatüre de katkı sağlayacağı düşünüldü.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Arşivimizde son 20 yıldır uygun koşullarda saklanmış olan 84 uterus sarkomu çalışmaya dahil edildi. Çalışma kriterlerine uygun tüm vakalarımız çalışmaya dahil edilmiş olup; istatistiksel olarak değerlendirilebilecek yeterlilikte grup ve örneklem sayısına ulaşılmıştır.

84 olgu histomorfolojik olarak yeniden incelenip; tümör çapı, nekroz, mitoz, heterelog eleman, myometrial invazyon, serviks uteri, over ve tubalar, omentum değerlendirildi. LMS, DDESS, YDESS, AUS, AS ve MMMT olguları 50 yaş altı ve üstü şeklinde gruplandırıldı.

Tümör çapı < 5cm, 5-10 cm arası ve > 10 cm olarak belirlenirken; mitotik figürler için <10, 10-20 arası ve > 20 / 10 BBA değerleri kullanıldı. Bu değerler seçilirken, güncel literatür bilgileri dikkate alındı.

İmmünohistokimyasal incelemeler için tüm olgulardan, birer adet, tümörü temsil edici parafin blok seçildi. %10'luk formaldehit ile tespit edilen dokulardan seçilen bloklara, h-kaldesmon (caldesmon [monoclonal], CellMarque, 1:100 dilüsyon); CD10 (anti CD10 [monoclonal], Ventana, 1:100 dilüsyon) ve siklin D1 (anti-Cyclin D1 [monoclonal], Ventana, 1:100 dilüsyon) antikorları kullanılarak, immünohistokimyasal çalışmalar otomatik Ventana Benchmark XT kapalı boyama cihazında yapıldı.

Olguların histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirilmesi, olası "bias"ı engellemek için, tanıları bilinmeden yapıldı.

3. BULGULAR

Çalışmamızda, güncel literatüre göre histopatolojik olarak yeniden değerlendirilen toplam 84 olgunun, 19'u DDESS, 9'u YDESS, 23'ü LMS, 10'u AUS, 20'si MMMT ve 3'ü AS'dur.

Çalışmada yer alan hastaların yaş ortalaması 55,9 (SS:13,26) olarak belirlendi. Hastalar, minimum 20, maksimum 81 yaşındaydı. Olguların; 29'u 50 yaş altı, 55'i 50 yaş ve üzeri yaş grubundadır. En yüksek yaş ortalamasının MMMT tanılı grupta (65,4 yaş) olduğu görüldü (p=0,000).

Tümör çapları ESS'lar için 1,3-18 cm; LMS'lar için 4,5-68 cm; AUS için 4-22,5 cm; MMMT için 1,7-15 cm; adenosarkomlarda ise 4-22 cm arasında değişmektedir. AUS grubundaki olguların %90'ının 10 cm üzerinde tümör çapına sahip olduğu görüldü. DDESS grubundaki olguların %63,2'sinin tümör çapı 5 cm'nin altındaydı (p=0,001).

Mitoz açısından DDESS ile diğer yüksek dereceli sarkomlar arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Yüksek dereceli sarkomların mitoz sayıları daha yüksekti. Olgularımızın %48,8'inde, mitotik indeks >20/10 BBA idi. DDESS grubunda, olguların %89,5'inde mitotik indeksin ≤15/10 BBA olduğu dikkati çekti (p=0,008).

Olgularımızın %66,7'sinde (51/84) tümör nekrozu izlendi. AUS tanılı olguların tamamında (%100, 10/10); LMS tanılı olguların 20'sinde (%87, 20/23); MMMT tanılı olguların 8'inde (%40); adenosarkom tanılı olguların 1'inde (%33,3) görüldü. Tümör nekrozunun en sıklıkla görüldüğü sarkom alt grubu AUS ve ardından LMS idi (p=0,000).

Myometrial invazyon açısından histopatolojik değerlendirme 73 olguda yapılabildi. Olgularımızın %68,5'inde (50/73) derin myometrial invazyon saptanırken; DDESS grubunda olguların %62,5'inde (10/16) yüzeyel myometrial invazyon izlendi. Myometrial invazyon derinliği, DDESS tanılı olguların 6'sında (%37,5); YDESS tanılı olguların 7'sinde (%87,5); LMS tanılı olguların 14'ünde (%77,8); AUS tanılı olguların 9'unda (%90); MMMT tanılı olguların 13'ünde (%65); adenosarkom tanılı olguların 1'inde myometrial duvar kalınlığının ½'sinden fazlaydı (p=0,024).

Çalışmamızda, olgularımızın takip süreleri 2-152 ay arasında değişmekte olup; ortalama takip süresi 27,5 aydır (SD: 32,7). Bu takip sürecinde 10 hasta kaybedilmiştir. Hayatını kaybeden 10 hastamızda da, histopatolojik incelemede 10 BBA'da 10'un üzerinde mitotik figür görülürken, 9'unda derin myometrial invazyon vardı.

Evre I-II grubundaki hastaların ortalama sağkalım süreleri (114,9 ay) ile evre III-IV grubundaki olguların ortalama sağkalım süreleri arasında (91,5 ay) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,026).

H-kaldesmon ile LMS olgularının %34,8'inde (8/23) kuvvetli ve diffüz, 3'ünde (%13) fokal pozitif immünoreaktivite saptandı. AUS ve MMMT grubundan birer olguda da h-kaldesmon ekspresyonu izlendi. ESS grubunda hiçbir olguda pozitiflik görülmedi (p=0,008).

CD10 ile, DDESS'ların %52,6'sı (10/19) diffüz ve kuvvetli; %21,1 (4/19) fokal pozitif immünoreaktivite gösterdi. Diğer tanı gruplarından AUS grubunda yer alan 4, MMMT grubundan 3, LMS ve AS gruplarından birer olguda CD10 ekspresyonu dikkati çekti (p=0,002).

İleri evrede saptanan olguların %50'sinde siklin D1 pozitifliği izlendi. Siklin D1 ile, YDESS olgularının %55,6'sı (5/9) diffüz ve kuvvetli (>%70 hücrede) pozitif

immünoreaksiyon gösterdi. Diğer tanı gruplarında da seyrek olarak, pozitif ekspresyon gösteren olgular vardı (p=0,002).

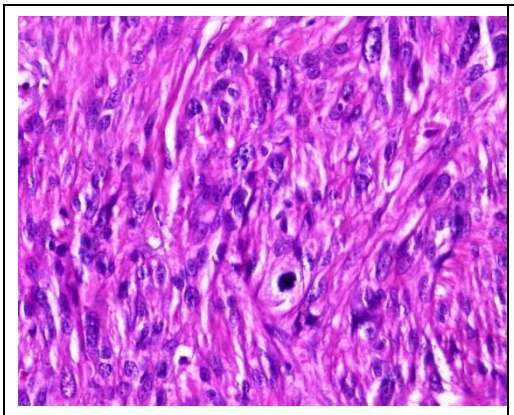
LMS grubundaki olgulara uygulanan p53 ile, olguların %50'sinde (11/22) diffüz / kuvvetli pozitif intranükleer immünoreaktivite saptandı. Ancak, bu gruptaki olguların p53 immünoreaktivitesi ile sağkalımları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Olgularımızda, istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanan histopatolojik / immünohistokimyasal bulgular, Tablo 1'de özetlenmiştir.

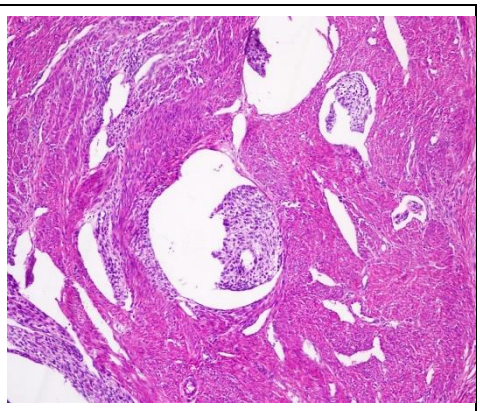
Tablo 1. Uterus Sarkomlarında İstatistiksel Olarak Anlamlı Histopatolojik / İmmünohistokimyasal Bulgular.

Karşılaştırılan histopatolojik/ immünohistokimyasal parametreler	***P* değerleri**
Olguların histopatolojik tanılarına göre yaş ortalamaları ve yaş dekadları	**0,000**
Olguların histopatolojik tanılarına göre tümör çapları	**0,001**
Olguların histopatolojik tanılarına göre mitotik indeks dağılımları	**0,008**
Olguların histopatolojik tanılarına göre nekroz durumları	**0,000**
Olguların histopatolojik tanılarına göre myometrium tutulumları	**0,024**
Olguların histopatolojik tanılarına göre serviks uteri tutulumları	**0,025**
Olguların histopatolojik tanılarına göre evreleri	**0,123**
Olguların uzak organ metastazları ile sağkalımları arasındaki ilişki	**0,005**
Olguların histopatolojik tanılarına göre lenfovasküler invazyon (LVİ) durumları	0,330
Olguların histopatolojik tanılarına göre h-kaldesmon ile immünoreaktivite sonuçları	**0,008**
Olguların histopatolojik tanılarına göre CD10 ile immünoreaktivite sonuçları	**0,002**
Olguların histopatolojik tanılarına göre siklin D1 ile immünoreaktivite sonuçları	**0,002**

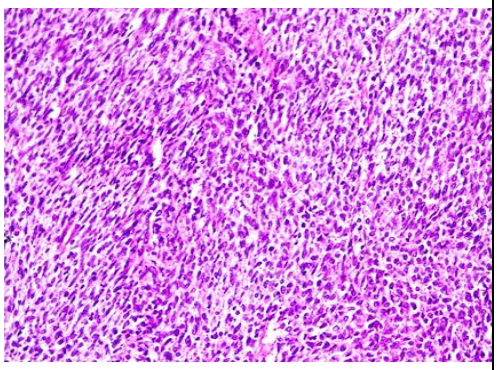
Farklı histopatolojik alt tiplere ve immünohistokimyasal sonuçlara ait örnekler, Resim 1,2,3,4,5,6,7 ve 8'de sunulmaktadır.



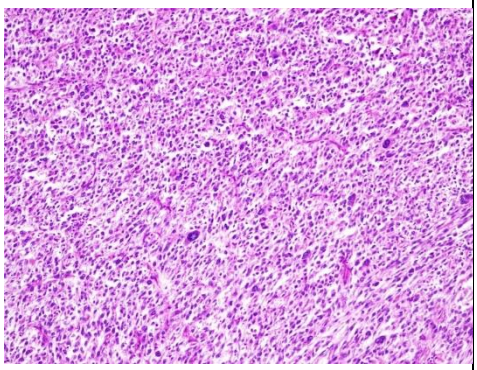
Resim 1. LMS (HE x400)



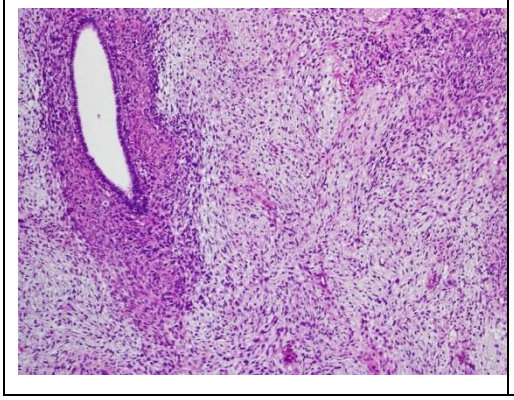
Resim 2. DDESS da LVİ (HE x100)

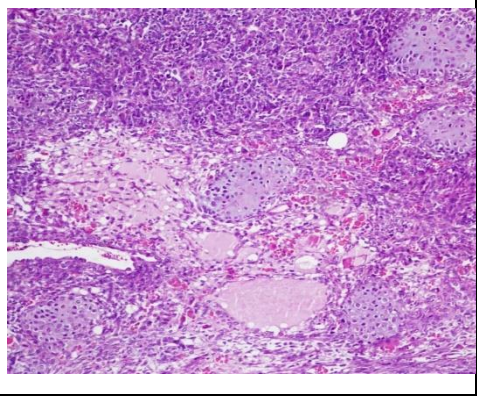


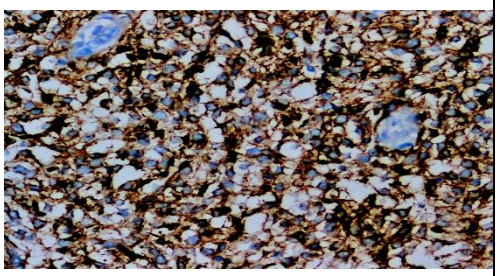
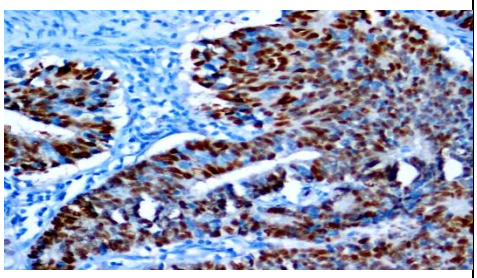
Resim 3. YDESS (HE x200)



Resim 4. AUS (HE x200)





Resim 5. AS (HE x200)	**Resim 6. MMMT** (HE x100)
	
Resim 7. CD 10 (İHK x400)	**Resim 8. Siklin D1** (İHK x400)

4. TARTIŞMA

Uterus sarkomları (US), tüm uterus malignitelerinin %2-6'sını temsil eden, sık görülmeyen, malign mezenkimal tümör grubundan oluşur.[1,2] En sık görülen histopatolojik alt tip, US vakalarının %60'ını oluşturan leiomyosarkomlar (LMS), ikinci sıklıkta %20–25 ile endometrial stromal sarkomlar (ESS)'dır.[2]

Literatürdeki serilerin çoğu, kısıtlı hasta sayısından oluşmaktadır. Bunun nedeni uterun sarkomlarının ender görülmesidir. D'Angelo (2010) ve Gadducci (2011) tarafından yapılan iki büyük derlemede, uterus sarkomlarının, uterus kanserlerinin %3-7'sini oluşturdukları rapor edilmektedir.[5,8] Bu nedenle, güncel literatürde, US'nın prognostik faktörleri ve dolayısıyla klinik sonuçları ile tedavi stratejileri konusunda, henüz görüş birliği sağlanmış değildir.

Uterus sarkomları ile ilgili olarak, bugüne kadar yayınlanmış en büyük seri, Nordal ve ark.'nın çalışmasıdır. Bu çalışmada, Norveçli kadın popülasyonu 37 yıl boyunca takip edilerek, uterus sarkomlarının insidansı ve sağkalımı araştırılmıştır.[9] Norveç kökenli diğer bir çalışmada Abeler ve ark. prognozu bilinen 419 olgunun ayrıntılı histopatolojik ve sağkalım verilerini yayınlayarak; her tanı grubunun risk faktörlerini belgeleyerek, evrenin en güçlü prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir.[10]

Uterus sarkomlarının yaş dağılımına bakıldığında, genelde ileri yaşlarda ortaya çıktıkları dikkati çekmektedir. Gao Y. ve ark.nın yaptığı çalışmada, ESS'un premenapozal grubunda ortalama yaş 45 olup; MMMT her zaman 50 yaş ve üzerinde bildirilmiştir.[7,11] İncelediğimiz 84 olgumuzda literatür ile uyumlu olarak DDESS'larda yaş ortalaması 47,8 iken; YDESS grubunda ortalama yaş 56, MMMT'lerde 65,4 olarak bulundu.

Literatürde, uterus sarkomlarında tümör çapının prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.[10,12] Özellikle evre I hastalıkta tümörün büyüklüğünün prognostik değeri olduğu bildirilmiştir.[13,14,15] Çalışmamızda, tüm uterus sarkomlarının 33'ünün 10 cm'den büyük tümör çapı vardır. Hayatını kaybeden 10 olgudan 6'sında tümör çapı 10 cm'den büyüktür. Yüksek tümör çapına sahip olgular düşük evreli olabilirken, düşük tümör çaplı olguların hiçbiri yüksek evrede değildi. Nitekim FIGO evrelemesi de uterus sarkomlarında tümör çapının 5cm'den küçük olmasını evre I kriteri olarak almıştır.

Uterus sarkomları içerdikleri mitoz sayıları ve nekroz yönünden değerlendirildiklerinde, her iki parametre de ayırıcı tanı açısından değerlidir. Yüksek mitotik aktivite (>10/10BBA); AUS ve LMS'larda daha çok görülmektedir. Yüksek mitotik aktivite, uterus sarkomlarında ayırıcı tanı amaçlı kullanılan ve kötü prognoz ile ilişkili bir faktördür. Yine DDESS'larda nekrozun hiç görülmemesi, uterus sarkomlarının ayırıcı tanısında kullanılan değerli bir parametredir. Çalışmamızda takip süreci boyunca kaybedilen olguların tamamı yüksek mitotik aktiviteye sahipti.

Myometrial invazyonun derinliği prognoz üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.[7,16] Myometrial invazyonun derinliği, adenosarkomlar ve karsinosarkomların FIGO evrelemesinde de yer almaktadır. Myometrial invazyon açısından histopatolojik değerlendirme yapılan olgularımızın; %68,5'inde (50/73) derin myometrial invazyon saptanırken; DDESS grubunda olguların %62,5'inde (10/16) yüzeyel myometrial invazyon izlendi. Hayatını yitiren olguların %90'ında derin myometrial invazyon vardı.

Uterus sarkomları üzerinde yapılan çalışmaların çoğu evreyi en önemli prognostik faktör olarak vurgulamaktadır.[7,-9,17-21] Beş yıllık sağkalım oranlarının evre I için %29 - %74 arasında ve diğer evreler için %20 - %40 arasında değiştiği bildirilmiştir.[18,22,23] Kokawa ve ark.'nın sunduğu seride, evreye göre prognoz açısından, Gao Y. ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki verilerde (%50) olduğu gibi, III. ve IV. evrede benzer bir oran (%52) vardır.[7,24] Gao Y ve ark.'nın yaptığı çalışmada LMS grubundaki hastaların %63,6'sına evre I-II, MMMT grubundakilere daha ileri evrelerde tanı konmuştur (evre III-IV, %66,6). Çalışmamızda da evre I-II grubundaki hastaların ortalama sağkalım süreleri (114,9 ay) ile evre III-IV grubundaki olguların ortalama sağkalım süreleri arasında (91,5 ay) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Pautier, P**.** ve ark. yaptığı çalışmada ise, evre ve histopatolojik alt tip ne olursa olsun, uterus sarkomu tanısının kendisi ile ilişkili kötü prognozu doğrulamaktadır. Sadece DDESS'un, tek başına cerrahi ile olumlu bir prognoz taşıdığı ve daha ileri

terapötik girişimleri gerektirmediği belirtilmektedir. Ayrıca, MMMT için, evreye ek olarak yaşın güçlü bir prognostik faktör olduğu vurgulanmaktadır.[25]

Uterus sarkomları üzerinde yapılan farklı çalışmalarda İHK analizlerinin karşılaştırılması, hala tartışmaya açıktır. Birçok çalışmada bildirilen immunoreaktivite sonuçlarındaki çelişkiler, antikor klonlarının değişkenliği, antikorların dilüsyonları, farklı boyama teknikleri ve farklı hasta popülasyonlarının sonucu olabilir. Ayrıca, pozitif immunoreaktiviteye ilişkin eşik değerler de literatürde her zaman açıkça tanımlanmamıştır ve bu nedenle sonuçlar değişken olabilir.[26]

Lee ve ark. 2012'de yayınladıkları çalışmalarında, siklin D1-pozitif ve CD10 / ER / PR negatif immünoprofile sahip, yüksek dereceli, monomorfik yuvarlak hücrelerden oluşan uterus tümöründe, myopermeatif büyüme paterninin varlığının, YWHAE-FAM22 genetik füzyonuna sahip ESS'u işaret ettiğini gündeme getirmiştir. Bu çalışmada, diffüz (> %70) ve kuvvetli siklin D1 immünoreaktivitesi, AUS-U (uniform nukleusa sahip AUS) alt grubunda ve nadiren uterus leiomyosarkomu vakalarında da görülmüştür;[27] ancak bunlarda FISH analizi ile YWHAE (veya JAZF1 / PHF1) düzenlemeleri saptanmamıştır. Önemli olarak, siklin D1 pozitif AUS-U vakaları, CD10 negatif olan YWHAE-FAM22 genetik füzyonuna sahip yuvarlak hücre komponentli YDESS'nin aksine, diffüz güçlü CD10 immünoreaktivitesi de göstermiştir. Bu nedenle, histopatolojik olarak yüksek dereceli fakat pleomorfik olmayan bir uterus sarkomuna, kombine bir siklin D1 ve CD10 paneli uygulandığında, CD10 boyanması yokluğunda diffüz güçlü siklin D1 immünoreaktivitesinin varlığının, YWHAE-FAM22 genetik füzyonuna sahip YDESS için oldukça hassas ve spesifik olduğu savunulmaktadır.[27]

Diffüz güçlü siklin D1 immünoreaktivitesinin, YWHAE-FAM22 genetik füzyonuna sahip yüksek dereceli ESS'da korele şekilde gözlendiği vurgulanarak; uterin YWHAE-FAM22 genetik füzyonuna sahip ESS'u tanımlamak için morfolojik ve immünofenotipik özellikleri içeren tanısal bir algoritma önerilmektedir.[27] Bu çalışmanın ardından, DSÖ 2014 sınıflamasında, ESSlar tekrar düşük dereceli ESS ve yüksek dereceli ESS olarak yeniden ayrılmıştır.[28] Öte yandan, YWHAE-FAM22 genetik füzyonuna sahip ESS'da siklin D1 aşırı ekspresyonunun mekanizması ise açıklanamamıştır.[27]

Siklin D1 immünoreaktivitesi, Kurihara ve ark. tarafından hem endometrial stromal tümörlerde hem de AUS'da daha önce de değerlendirilmiştir.[29] Siklin D1 immünoreaktivitesi daha önce uterin MMMT'de de incelenmiştir.[30,31] De Jong ve ark.

31 MMMT vakasının 7'sinin mezenkimal komponentinde siklin D1 pozitifliği bulmuşlardır; ancak bu yazarlar çok daha düşük (%10) bir nükleer boyanma skoru eşiği (*"cut-off"*) kullanmıştır.[30]

Ewing sarkomlarında da önemli bir alt grup, diffüz güçlü nükleer siklin D1 immünoreaktivitesi gösterebilmektedir.[32] YWHAE-FAM22 genetik füzyonuna sahip ESS, ayrıca diffüz kuvvetli CD99 immünoreaksiyonu gösterebilir.[33] İmmünofenotipteki bu örtüşme, pelvik bir kitlenin biyopsisinde malign yuvarlak hücreli bir tümörle karşılaşıldığında ayırıcı tanıda zorluk ortaya çıkarmaktadır. YWHAE-FAM22 genetik füzyonuna sahip ESS ile Ewing sarkomunun ayırıcı tanısı için moleküler analiz (FISH veya RT-PCR) gereklidir.[27]

Çalışmamızda YDESS tanılı ve prognostik bilgisine ulaşılabilen toplam 8 olgunun 1'i izlem sürecinde kaybedilmiştir ve bu olgu siklin D1 ile negatif immünoreaksiyon göstermiştir.

Diğer taraftan, Koivisto-Korander,[26] p53, ERa ve PRa belirteçleriyle, LMS hastalarının sağkalımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir. Çalışmalarında p53 pozitifliği, MMMT'nin %30'unda, LMS'nin %26'sında ve ESS vakalarının %12'sinde saptanırken; p53-negatif LMS olgularında daha uzun sağkalım (p53 pozitif hastalarda 11 ayla karşılaştırıldığında, median sağkalım süresi 123 ay) rapor etmişlerdir.[26]

Bizim çalışmamızda LMS grubundaki olgularımıza uygulanan p53 ile, olguların %50'sinde (11/22) diffüz / kuvvetli pozitif intranükleer immünoreaktivite gözlendi. Ancak, bu gruptaki olguların p53 immünoreaktivitesi ile sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonuçlar arasındaki farkların nedeni, çalışmaların az sayıda LMS vakası ile gerçekleştirilmiş olması ve immünohistokimyasal çalışmalarda kullanılan antikorların dilüsyonlarının farklılığı olabilir.

Uterus sarkomlarında cerrahi tedavi yanında kemoterapatik ajanlar da yer almaktadır.[34] Özellikle endometrial stromal sarkomlarda genetik analizin yapılması, tedavide farklı ajanların kullanılmasını öngörebilir. Bununla ilgili iki merkezli ilk çalışma Matthew L. Hemming ve ark. tarafından yapılmıştır.[35] Hedefe yönelik kullanılacak immünoterapiye de son zamanlarda literatürde yer verilmektedir.[36]

Bu çalışmanın sınırlılıkları arasında, diğer çalışmalarda da olduğu gibi, olgu sayısının azlığı, histopatolojik tanı gruplarında insidansa bağlı kalınmış olma zorunluluğu sayılabilir. Bu nedenle, daha büyük vaka serilerinde saptanan anlamlı prognostik faktörlerin, bizim vaka serimizde belirgin olarak kendini göstermesi mümkün olamamış olabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ışığında, günlük pratiğimizde oldukça nadir görülen bu vakaların ayırıcı tanısı, sınıflandırılması ve raporlanması için Anabilim Dalımızda standardizasyon sağlanabilmesi amacına yönelik olarak bir algoritma ve rapor formatı hazırlandı. Raporun yorum kısmında, olguya özgü nüks ve prognoz ile ilişkili risk faktörlerinin tekrar vurgulanması önerildi. Ayrıca, bu olgularda, moleküler genetik çalışma için proje planlandı.

KAYNAKÇA

1. Santos, P. ve Cunha T. M. Uterine sarcomas: clinical presentation and MRI features. Diagnostic and Interventional Radiology, 2015;21(1):4.
2. Barquet-Muñoz, S. A., Isla-Ortiz, D., Montalvo Esquivel ve diğ. Prognostic factors associated with uterine sarcomas: the experience of a single institution. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2019;39(2):231-236.
3. El-Khalfaoui, K., du Bois, A., Heitz, F. ve diğ. Current and future options in the management and treatment of uterine sarcoma. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 2014;6(1):21-28.
4. Fadare, O. Heterologous and rare homologous sarcomas of the uterine corpus: a clinicopathologic review. Advances in Anatomic Pathology, 2011;18(1):60-74.
5. D'Angelo, E. ve Prat, J. Uterine sarcomas: a review. Gynecologic Oncology, 2010;116(1):131-139.
6. Mallmann, P. (2018). Uterine Sarcoma-Difficult to Diagnose, Hard to Treat. Oncology research and treatment, *41*(11), 674-674.
7. Gao, Y., Meng, H., Zhang, Y. ve diğ. Retrospective analysis of 80 cases with uterine carcinosarcoma, leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma in China, 1988-2007. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2014;7(4):1616.
8. Gadducci, A., Landoni, F., Sartori, E.ve diğ. Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. Gynecologic Oncology 1996;62(1):25-32.
9. Nordal, R. R., Kristensen, G. B., Stenwig, A. E.ve diğ. An evaluation of prognostic factors in uterine carcinosarcoma. Gynecologic Oncology 1997;67(3):316-321.

10. Abeler, V. M., Røyne, O., Thoresen, S. ve diğ. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. Histopathology 2009; 54(3):355-364.

11. Günthert, A. R. Sarcomas and mixed mesodermal tumors of the uterus. Therapeutische Umschau. Revue therapeutique, 2011;68(10):559-564.

12. Leitao Jr, M. M., Zivanovic, O., Chi, D. S. ve diğ. Surgical cytoreduction in patients with metastatic uterine leiomyosarcoma at the time of initial diagnosis. Gynecologic Oncology, 2012;125(2):409-413.

13. Larson, B., Silfverswärd, C., Nilsson, B. ve Pettersson, F. Prognostic factors in uterine Leiomyosarcoma: a clinical and Histopathological study of 143 cases the Radiumhemmet series 1936-1981. Acta Oncologica 1990;29(2):185-191.

14. Evans, H. L., Chawla, S. P., Simpson, C. Ve Finn, K. P. Smooth muscle neoplasms of the uterus other than ordinary leiomyoma: a study of 46 cases, with emphasis on diagnostic criteria and prognostic factors. Cancer 1988;62(10):2239-2247.

15. Nordal, R. R., Kristensen, G. B., Kern, J. ve diğ. The Prognostic Significance of 'Stage, Tumor Size, Cellular Atypia and DNA Ploidy in Uterine Leiomyosarcoma. Acta Oncologica 1995;34(6):797-802.

16. Park, J. Y., Park, S. K., Kim, D. Y. ve diğ. The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. Gynecologic Oncology, 2011;122(2):255-259.

17. Wolfson, A. H., Wolfson, D. J., Sittler, S. Y. ve diğ. A multivariate analysis of clinicopathologic factors for predicting outcome in uterine sarcomas. Gynecologic Oncology 1994;52(1):56-62.

18. Salazar, O. M., Bonfiglio, T. A., Patten, S. F. ve diğ. Uterine sarcomas. Natural history, treatment and prognosis. Cancer, 1978; 42(3):1152-1160.

19. Wheelock, J. B., Krebs, H. B., Schneider, V. ve Goplerud, D. R. Uterine sarcoma: analysis of prognostic variables in 71 cases. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1985;151(8):1016-1022.

20. Kahanpää, K. V., Wahlström, T. O. R. S. T. E. N., Gröhn, P. E. N. T. T. I., ve diğ. Sarcomas of the uterus: a clinicopathologic study of 119 patients. Obstetrics and Gynecology, 1986;67(3):417-424.

21. Durnali A, Tokluoglu S, Ozdemir N. ve diğ. Prognostic factors and treatment outcomes in 93 patients with uterine sarcoma from 4 centers in Turkey. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13:1935-1941.

22. Covens, A. L., Nisker, J. A., Chapman, W. B., ve Allen, H. H. Uterine sarcoma: an analysis of 74 cases. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1987;156(2):370-374.

23. Kohorn, E. I., Schwartz, P. E., Chambers, J. T. ve diğ. Adjuvant therapy in mixed mullerian tumors of the uterus. Gynecologic Oncology, 1986;23(2):212-221.

24. Kokawa, K., Nishiyama, K., Ikeuchi, M., ve diğ. Clinical outcomes of uterine sarcomas: results from 14 years worth of experience in the Kinki district in Japan (1990-2003). International Journal of Gynecologic Cancer, 2006;16(3):1358-1363.

25. Pautier, P., Genestie, C., Rey, A.ve diğ. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. Cancer 2000;88(6):1425-1431.

26. Koivisto-Korander, R., Butzow, R., Koivisto, A. M. ve Leminen, A. Immunohistochemical studies on uterine carcinosarcoma, leiomyosarcoma, and endometrial stromal sarcoma: expression and prognostic importance of ten different markers. Tumor Biology, 2011;32(3):451-459.

27. Lee, C. H., Mariño-Enriquez, A., Ou, W. ve diğ. The clinicopathologic features of YWHAE-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. The American Journal of Surgical Pathology 2012;36(5):641-653.

28. E. Oliva, M.L. Carcangiu, S.G. Carinelli ve diğ. Tumours of the uterine corpus, mesenchymal tumours. Ed. Kurman, R. J., ed. Carcangiu, M. L., ed. Herrington, S., ve ed. Young, R. H. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th Edition, Lyon, IARC 2014;135-145.

29. Kurihara, S., Oda, Y., Ohishi, Y. ve diğ. Coincident expression of β-catenin and cyclin D1 in endometrial stromal tumors and related high-grade sarcomas. Modern Pathology, 2010;23(2):225.

30. De Jong, R. A., Nijman, H. W., Wijbrandi, T. F. ve diğ. Molecular markers and clinical behavior of uterine carcinosarcomas: focus on the epithelial tumor component. Modern Pathology, 2011;24(10):1368.

31. Kanthan, R., Senger, J. L. B., ve Diudea, D. Malignant mixed Mullerian tumors of the uterus: histopathological evaluation of cell cycle and apoptotic regulatory proteins. World Journal of Surgical Oncology, 2010;8(1):60.

32. Fuchs, B., Inwards, C. Y., ve Janknecht, R. Vascular endothelial growth factor expression is up-regulated by EWS-ETS oncoproteins and Sp1 and may represent an independent predictor of survival in Ewing's sarcoma. Clinical Cancer Research, 2004;10(4):1344-1353.

33. Amant, F., Van Calsteren, K., Halaska, M. J. ve diğ. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. In Rare and Uncommon Gynecological Cancers 2011;209-227.

34. Benson, C., Ray-Coquard, I., Sleijfer, S. ve diğ. Outcome of uterine sarcoma patients treated with pazopanib: a retrospective analysis based on two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) clinical trials 62043 and 62072. Gynecologic oncology, 2016;*142*(1), 89-94.

35. Hemming ML, Wagner AJ, Nucci MR, et al. YWHAE -rearranged high-grade endometrial stromal sarcoma: Two-center case series and response to chemotherapy. Gynecologic Oncology. 2017;145(3):531-535.

36. Tuyaerts S, Amant F. Endometrial Stromal Sarcomas: A Revision of Their Potential as Targets for Immunotherapy. Vaccines. 2018;6(3):56.

NOT: Bu makalede, Dr. Seda Duman Öztürk'ün, Prof. Dr. Sevgiye Kaçar Özkara'nın danışmanlığında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılan uzmanlık tezi çalışmasının sonuçları sunulmaktadır.

GERİATRİK POPÜLASYONDA BOYUN KİTLELERİN MALİGNİTE AÇISINDAN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Sedat ALAGÖZ
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET:

Amaç: KBB polikliniğine boyunda kitle ile başvuran geriatrik yaş grubunun histopatolojik sonuçlarının literatür eşliğinde tartışmaktır.

Materyal metod:

Ocak 2018 ile ocak 2020 tarihleri arasında Adana şehir eğitim ve araştırma hastanesi KBB polikliniğine boyunda şişlik nedeniyle başvuran 20 erkek 26 kadın olmak üzere ve biyopsi uygulanan 65 yaş ve üstü toplam 46 hastanın dosyalarındaki veriler retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların yaşları 65 ile 86 arasında değişmekle birlikte ortalaması; 73,65 ± 6,04'idi. 65-75 yaş aralığında 30(%65.2), 75yaş ve üzeri olan 16(34.8) hasta bulunmaktadı. 65-75yaş aralığında(grup I)'de 16(%53,3) hastaya bening, 14(%46.7) hastaya ise malign tanı konulurken, 75 yaş ve üzeri(grup II)'de 8(%50) hastaya bening, 8(%50) hastaya ise malign tanı konulmuştu.

Sonuç: Geriatrik yaş gerubunda ilerleyen yaşla birlikte malignite oranının arttığı tespit edilmiş olup artan yaşlı nüfusuna bağlı olarak bu yaş grubundaki farklılıkların ortaya koyulduğu çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Boyunda Kitle, Geriatrik Hasta, KBB

A Retrospective Investigation of Neck Masses in Geriatric Population in Terms of Malignity

ABSTRACT:

Aim: To discuss the histopathological results of the geriatric age group who applied to the ENT clinic with a neck mass in the light of the literature.

Material method: Between January 2018 and January 2020, the data in the files of 46 patients aged 65 and over who underwent biopsy and 20 males

and 26 females who applied to the ENT outpatient clinic of Adana city training and research hospital with neck swelling were retrospectively analyzed.

Results: Although the ages of the patients ranged from 65 to 86, the average; It was 73.65 ± 6.04. There were 30 (65.2%) patients in the 65-75 age range, 16 (34.8) patients aged 75 and over. In the 65-75 age range (group I), 16 (53.3%) patients were diagnosed as benign, 14 (46.7%) patients were diagnosed as malignant. (50%) the patient was diagnosed as malignant.

Conclusion: It has been determined that the rate of malignancy increases with advancing age in the geriatric gerub, and we think that studies should be conducted to reveal the differences in this age group due to the increasing elderly population.

Key words: Neck Mass, Geriatric Patients, ENT

GİRİŞ

Boyunda kitle KBB polikliniklerinde sık görülen bir başvuru nedenidir. Boyun kitlelerini hastanın yaşı ve kitlenin lokalizasyonuna göre değerlendirmek klinisyene ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Pediyatrik ve genç erişkin hasta grubunda boyundaki kitlelerin % 85'inin nedeni enfeksiyöz ve konjenital kökenli kistler ve malformasyonlar iken; erişkinlerde benign tiroid hastalıkları hariç boyun kitlelerinin % 80'i neoplastik kökenlidir ve bu oran 5. dekattan sonra % 90 a ulaşmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde, enflamatuvar lezyonlar boyun kitlelerinin en sık sebebini oluşturmasına karşın, gelişmiş ülkelerde doğumsal ve neoplastik kitleler ön plana çıkmaktadır.(1) Boyunda kitle yakınması ile başvuran hastaların ayrıntılı baş-boyun muayenesi, ileri tetkikleri, İİAB'si ve gerekirse açık biopsileri tamamlandıktan sonra, başka disiplinleri ilgilendiren bir hastalıkları varsa o bölüme yönlendirilmeleri ivedi olarak yapılmalıdır. İnsizyonel ve eksizyonel biyopsi yapma kararı lezyonun boyutuna, yerleşim yerine ve tümör tipine göre uygulanmalıdır. Sonuç olarak baş-boyun bölgesindeki kitlelere öncelikle benign/malign ayırımı hızlı bir şekilde yapılmalı ve daha sonra benign kitlelerde ayrıntılı tetkik ile tanı kesinleştirilmeli, malign kitlelerde bir an önce histopatolojik tanı sağlanarak hastalığın tedavisine başlanmalıdır.(2) Türkiye İstatistik Kurumu, 1935 yılında bireylerin % 3,9'unun geriatrik yaş grubunda olduğunu bildirmiştir. Ancak adrese dayalı kayıt sistemi kayıtları, 2014 yılında nüfusun% 8'inin geriatrik yaş grubunda olduğunu göstermiştir. Ortalama yaşam süresinin uzaması ve doğurganlığın azalması yaşlı insan sayısındaki artışın nedenleridir. Yaşlılarda yaşa bağlı patofizyolojik değişikliklerin ve kulak, burun ve boğaz ile ilgili şikayetlerin daha sık görülmesi beklenmektedir. Geriatrik yaş grubuna odaklanan epidemiyolojik çalışmalar tedavi yöntemlerinin planlanmasında yardımcı olabilir. (3)

Bizde çalışmamızda geriyatrik yaş grubundaki boyun kitlelerinden elde ettiğimiz verileri literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

MATERYAL METOD

Ocak 2018 ile ocak 2020 tarihleri arasında Adana şehir eğitim ve araştırma hastanesi KBB polikliniğine boyunda şişlik nedeniyle başvuran ve biyopsi uygulanan 65 yaş ve üstü hastaların dosyalarındaki veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar yaşalrına göre 65-75 yaş aralığı ve 75 yaş ve üstü olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Biyopsi alınma şekilleri İİAB, Tru -cut ve eksizyonel olmak üzere gruplandırıldı. Histopatolojik olarak benign ve malign olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmamız Adana şehir eğitim ve araştırma hastanesi klinik araştırmalar etik kurulundan 21.10.2020 tarihinde 1109 sayı numarası ile onay alınmıştır.

İstatistiksel analiz

Yapılan çalışmanın istatistiksel analizlerinde; tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama± Standart Sapma şeklinde verilirken kategorik değişkenler için yüzde ve frekansları kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan, ikiden fazla bağımsız gruba sahip olan değişkenler için, kruskal-wallis testine başvurulurken, birinci ve üçüncü çeyrekler ile medyanlar okuyucunun dikkatine sunuldu. Kategorik yapıdaki değişkenlerin analizlerinde ki-kare testine başvurulmuştur. Tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık derecesi (p değeri) 0,05 olarak belirlenmiştir. Tüm analizler R version 3.6.0 programı ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda 20(%43.5) erkek, 26(%56.5) kadın olmak üzere toplam 46 hasta vardı. Hastaların yaşları 65 ile 86 arasında değişmekle birlikte ortalaması; 73,65 ± 6,04'idi. 65-75 yaş aralığında 30(%65.2), 75yaş ve üzeri olan 16(34.8) hasta bulunmaktadı.

Boyundaki yerleşimlerine baktığımızda 12 hastanın level I'de, 12 hastanın level II'de, 8 hastanın level III'de, 6 hastanın level IV'de ve 8 hastanın level V'de kitlesi vardı.

Cerrahi olarak 26 hastaya eksizyonel biyopsi uygulanırken,16 hastaya İİAB, 4 hastaya ise Tru-cut uygulanmıştı.

Histopatolojik olarak 24 hastaya(%52.2) bening, 22(47.8) hastaya ise malign tanı konulmuştu.

65-75yaş aralığında(grup I)'de 16(%53,3) hastaya bening, 14(%46.7) hastaya ise malign tanı konulurken, 75 yaş ve üzeri(grup II)'de 8(%50) hastaya bening, 8(%50) hastaya ise malign tanı konulmuştur.**(Tablo 1)**

Değişkenler	Gruplar	Frekans	Yüzde
Cinsiyet	Erkek	20	43,5
	Kadın	26	56,5
Yaş Grupları	65-75 Yaş	30	65,2
	75 Yaş Üzeri	16	34,8
Biyopsi	Eksizyonel Biyopsi	26	56,5
	İİAB	16	34,8
	Tru cut	4	8,7
Tani	Reaktif Lenf Nodu	16	34,8
	Papillar Tiroid CA Metastazı	2	4,3
	Karsinom Metastazı	14	30,4
	Granülomatöz Lenfadenit	6	13,0
	Nonhodking Lenfoma	6	13,0
	Epidermal Kist	2	4,3
Benign_Malign Durumu	Benign	24	52,2
	Malign	22	47,8
Level	1	12	26,1
	2	12	26,1
	3	8	17,4
	4	6	13,0
	5	8	17,4

Tablo 1. Hastaların yaş cinsiyet, biyopsi tipi, boyundaki kitlenin yerleşimi ve histopatolojik özellikleri gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Boyun kitlesi olan bir hastada, özellikle erişkinlerde önemli olan kitlenin malign olup olmadığına karar verebilmektir. Boyun kitlelerinin insidansı ve cinsleri ülkelerin sosyoekonomik durumlarıyla yakından ilişkilidir. Gelişmekte olan ülkelerde boyun kitlelerinin en sık sebebi enfeksiyon ve inflamasyon iken, gelişmiş olan ülkelerde hijyenik koşulların daha iyi olmasına bağlı olarak doğumsal ve neoplastik kitleler ön plana çıkmaktadır.(2)

Erişkinlerde benign tiroid hastalıkları haricindeki boyun kitlelerinin yaklaşık %80'i neoplastik kökenli olup, bu oran 5. dekattan sonra %90'a ulaşmaktadır. Pediatrik ve genç erişkin hasta grubunda ise boyun kitlelerinin %85'inin nedeni enfeksiyöz ve konjenital kökenlidir. Boyun kitlesi ile başvuran hastanın yaşı, kitlenin muhtemel nedeni konusunda bir tahmin yapılmasına yardımcı olabilir. Kırk yaş üzerindeki erişkinlerde ise boyun kitleleri sıklıkla neoplastik ve malignder. (4)Bizim çalışmamızda 75 yaş üstünde malign.te yüzdesi 65 yaş üzeri hasta grubundan daha yüksekti. Yani geriatrik yaş grubunda yaş arttıkça boyunda kitlenin malignite oranı dahada artmaktadır.

Tüm baş ve boyun deri ve mukozal yüzeyleri ve organlarıyla ilişkilidir. Boyun lenf düğümü grupları, boyunda anatomik olarak üçgen bölgeler oluşturularak sınıflandırılır. Her bir üçgendeki lenf nodlarına belirli bölgelerden lenfatik drenaj bilindiğinden enfeksiyon veya metastatik yayılımda birincil kaynak açısından fikir verir. Bu nedenle lenfoid drenaj bölgeleriyle uyumlu anatomik yapılar dikkatlice araştırılmalıdır.(2) Bizim çalışmamızda Boyundaki yerleşimlerine baktığımızda 12 hastanın level I'de, 12 hastanın level II'de, 8 hastanın level III'de, 6 hastanın level IV'de ve 8 hastanın level V'de kitlesi vardı.

Boyunda kitle yakınması ile başvuran hastaların ayrıntılı baş-boyun muayenesi, ileri tetkikleri, İİAB'si ve gerekirse açık biopsileri tamamlandıktan sonra, başka disiplinleri ilgilendiren bir hastalıkları varsa o bölüme yönlendirilmeleri ivedi olarak yapılmalıdır. İnsizyonel ve eksizyonel biyopsi yapma kararı lezyonun boyutuna, yerleşim yerine ve tümör tipine göre uygulanmalıdır. Sonuç olarak baş-boyun bölgesindeki kitlelere öncelikle benign/malign ayırımı hızlı bir şekilde yapılmalı ve daha sonra benign kitlelerde ayrıntılı tetkik ile tanı kesinleştirilmeli, malign kitlelerde bir an önce histopatolojik tanı sağlanarak hastalığın tedavisine başlanmalıdır. Bizim çalışmamızda; cerrahi olarak 26 hastaya eksizyonel biyopsi uygulanırken,16 hastaya İİAB, 4 hastaya ise Tru-cut uygulanmıştı.

2000 yılında ise yaşlı nüfus 400 milyona ulaşırken, yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranı %6.4 olmuştur. Benzer artış Türkiye'de de gözlenmekte ve önümüzdeki

30 yılda yaşlı nüfus oranının 2-3 kat artacağı öngörülmektedir. Nüfusumuzun değişen yaş özellikleri göz önünde bulundurularak, geleceğe yönelik sağlık hedeflerimizin ve ihtiyaçlarımızın belirlenmesinde yaşlı sağlığına gereken önem verilmelidir.(5) Bizim çalışmamızda boyunda kitlesi olan geriatrik hastalardaki malignite oranındaki yüksekliğe dikkat çekilmek istenmiştir. Tüm sağlık birimlerinde olduğu gibi KBB hastalıkları alanında da geriatrik hastalardaki farklıların ortaya konularak bu hasta grubuna yaklaşılması önemlidir.

SONUÇ

Nüfusumuzun yaş özellikleri göz önünde bulundurularak, geleceğe yönelik sağlık hedeflerimizin ve ihtiyaçlarımızın belirlenmesinde yaşlı sağlığına gereken önem verilmelidir. Geriatrik yaş gerubunda ilerleyen yaşla birlikte malignite oranının arttığı tespit etmekle birlikte artan yaşlı nüfusuna bağlı olarak bu yaş grubundaki farklılıkların ortaya koyulduğu çalışmaların KBB hastalıklarını içine alacak şekilde yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1.Meltem Tulğar, Ömer Bayır, Emel Çadallı Tatar, Güleser Saylam, Ali Özdek, Hakan Korkmaz. Benign Baş Boyun Kitleleri: 132 Hastanın Retrospektif Analizi. Ortadogu medıcal journal. 2013; 5(3): 127-132.

2.Hüseyin Öztarakçı, Saime Sağıroğlu. Boyun Kitleleri: Değerlendirme, Ayırıcı Tanı ve Yaklaşım. Archives Medical Review Journal. 2017;26(2):238-250.

3.Talih Özdaş, Selda Kargın Kaytez, Gülin Gökçen Kesici. Kulak burun boğaz polikliniklerine başvuran geriatrik hastaların tanısal özellikleri. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2017;27(4):173-178.

4.Abdullah Belada, Mehmet Memiş, Hüseyin Yaman. Yaşlı Hastada Boyun Epidermoid Kisti. Konuralp Tıp Dergisi. 2012;4(3):52-54.

5.Yeşim uncu, alis. Yaşlı hastaya birinci basamakta yaklaşım. Turkish journal of geriatrics. , 2003; 6(1): 31-37.

THE NECESSITY AND DEVELOPMENT OF A NEW MODIFIED SCORING SYSTEM FOR THE SIMULTANEOUS DETECTION OF COMMON BILE DUCT STONES IN PATIENTS WITH PLANNED LAPAROSCOPIC CHOLESYSTECTOMY

Selçuk GÜLMEZ
University of Health Sciences Turkey

Necmi KURT
University of Health Sciences Turkey

Introduction

According to the National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement of September 1992, the definitive treatment of symptomatic gallstones, the prevalence of which is higher in middle-aged and older women, is laparoscopic surgery (1).

Common bile duct (CBD) stones prove to be one of the undesirable results of gallstones (2). The coexistence rate of stones in the common bile duct of patients with gallstones varies as revealed by the results of different studies: 0.3 % (3), 7% - 15% (4), 21.7 % (5). The rate of CBD stone presence in patients with irregular liver function test (LFT) results is 43%, while this rate cuts down to 7% in those with normal LFT results. Some studies have demonstrated that the rate of stone presence in the common bile duct was between 35% and 45% as demonstrated by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) performed prior to laparoscopic cholecystectomy (6).

CBD stones increase with age (2). While the rate of stone coexistence in the common bile duct of patients under 60 years of age with laparoscopic cholecystectomy was 8-15%, this figure amounts to 15-60% in patients older than 60 years of age (1). The identification of such patients and accurate planning of how to remove their stones, if there are any, are significant matters (7). The golden standard approach to detect coexisting CBD stone in patients with planned laparoscopic cholecystectomy still proves to be controversial issue (8). Identifying such patients be-

fore cholecystectomy will prevent biliary leakage which develops secondarily to stones in the common bile duct that could not be detected preoperatively and which account for major complications observed in the post-cholecystectomy period (3, 9, 10). The elimination of CBD stones will also eliminate the chances of a cholangitis attack which may develop due to the presence of such stones. When this fact is taken into account, the major goal in the preoperative detection of CBD stones is to decrease the residual stone rate (11).

Routine preoperative cholangiography or laparoscopic choledochal exploration is not necessary in the presence of a surgical unit that performs ERCP (12). The approach to detect stones in patients suspected of having CBD stones is to perform preoperative or perioperative cholangiography. The commonly-held view of many centers in such a case is to perform ERCP before laparoscopic cholecystectomy. This, however, is recommended for a select group of patients and various studies have significantly underlined the fact that selective ERCP before laparoscopic cholecystectomy was an effective and safe method for the detection and elimination of CBD stones (6, 8, 11, 13). These selection criteria are based on clinical, biochemical and radiological evaluations. There is no standard approach as of yet. The significance of putting forth a scoring system following the standardization of these criteria increases day by day. Such scoring systems can be useful for both the prevention of biliary leakage that develops secondarily to residual CBD stones and reducing operative costs. Menezes et al. have developed a scoring system that could be rounded up with one parameter in detecting CBD stones (10).

The aim of this study was to prove the necessity of a scoring system in detecting CBD stones before laparoscopic cholecystectomy and to develop a new modified scoring system that could be rounded up with multiple parameters instead of a single one to ascertain the limit value necessary for preoperative ERCP.

Material and Methods

Laparoscopy was performed on 225 out of 256 consecutive patients, while open surgery was performed on 31 patients older than 18 years of age because of symptomatic cholecystolithiasis between January 2002 and October 2003 at Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital's 3rd Surgical Clinic. Laparoscopic procedures initiated for two patients were completed by switching to open surgery. Residual stone controls were conducted through abdominal ultrasonography (USG) and LFT in the 3rd and 6th postoperative months. The patients' physical examinations were routinely conducted at each follow-up. 22 patients who could not be contacted

for follow-ups or those who did not come in for follow-ups were excluded from the study along with 31 patients who received conventional procedures and 2 patients who switched to open surgery. Thus, a total of 201 patients were included in the study.

All the patients were prospectively evaluated with regards to stone presence in the common bile duct in the preoperative period. These evaluations identified those patients suspected of having CBD stones. This identification utilized certain selection criteria that were based on clinical, biochemical and radiological evaluations. Parameters were established as clinically obstructive jaundice or acute cholangitis attack, biochemically abnormal LFT results (transaminase and alkaline phosphatase), radiological identification of CBD stone or choledochal dilatation (>8 mm) as revealed by USG. In the event that any of the said parameters was found to be positive, those patients were assessed to have CBD stone risk and endoscopic retrograde *cholangiopancreatography (ERCP) was performed. In this way two groups were formed within the scope of our study: Group 1: 27 patients with CBD stones determined through preoperative ERCP performed before laparoscopic cholecystectomy using selection criteria, Group 2: 174 patients with no risk of CBD stone (no preoperative ERCP) as revealed by selection criteria within the same period. Patients in Group 1 and 2 were statistically compared within the scope of a new modified scoring system based on the one developed by Menezes et al. (10). This statistical analysis took into account data pertaining to serum triglyceride (TG), cholesterol levels, age and sex (14, 15) which pose stone formation risks having considering the determination of common bile duct diameter and CBD stone detection through USG, LFT results, and the fact that CBD stones mostly originate from gallstones. The results of such analyses led to the development of a new scoring system. Statistically insignificant parameters were excluded from the system. Further, all significant biochemical parameters incorporated quantitative values.*

LFT analyses included AST (Aspartate Amino Transferase, SGOT), ALT (Alanine Amino Transferase, SGPT), GGT (Gamma-Glutamyle Transferase) and ALP (Alkaline Phosphatase) along with total and direct bilirubin serum levels. Jaundice was set forth in high total bilirubin levels, which are of quantitative values for jaundice itself, on the grounds that that such levels would affect the score in the same way within the scope of the scoring system.

These tests were conducted at most 1 month prior to laparoscopic cholecystectomy or ERCP. Active cholangitis attack and high total bilirubin levels (as confirmed by laboratory data and independent of another cause) within the last month were

sought. Jaundice and cholangitis attacks that the patients suffered from prior to this period were not taken into account in the scoring.

Stone detection in the common bile duct was not included in the scoring system unless stone and choledochal sizes were given in millimeters due to the spontaneous passing of small-size CBD stones and the fact that USG is a performer-dependent method. USG imaging of all patients was performed by two specialist radiologists, while their ERCPs were performed by two general surgeons above the learning threshold, their laparoscopic cholecystectomy procedures were performed by or accompanied by three general surgeons also above the learning threshold. Each patient's leukocyte and amylase values were tested at least once following the ERCP procedure.

Patients with common bile duct stones and those without were statistically compared as per the following data: age, sex, cholangitis, GGT, ALP, SGOT, SGPT, cholesterol, triglyceride, total bilirubin, direct bilirubin, CBD stone presence and choledochal size as revealed by USG. Consecutive numeric values were utilized for each statistically significant numeric parameter to determine starting from which value they would be eligible for use in our scoring system. Sensitivity and specificity values were obtained according to this. Figures that had the highest sensitivity and specificity values were included in the scoring system. Following the determination of significant parameters' weights according to one another (significance ranking), each parameter was scored according to such weight. All the patients were scored according to this ranking, and sensitivity and specificity were determined for consecutive scores. The highest value obtained as a result of this process became the critical limit value to be proposed for preoperative ERCP.

Ethics committee approval was received for the present study from Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital's Board of Ethics.

Statistical Analysis

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10.0 for Windows was used for the statistical analyses of the data collected within the scope of the study. Descriptive statistical methods (mean, standard deviation) were used to assess study data along with Student's t-test for the comparison of quantitative values. Chi-Square test and Fisher's Exact Chi-Square test were used for the comparison of quantitative values. Diagnostic screening tests (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value) were also used. Weighting of the parameters was conducted by the discriminant analysis. The cut-off value for the total score was ascertained by ROC

analysis. The results were put forth at 95% confidence interval, while statistical significance was set at $p<0.05$.

Results

Table 1 presents the summary of mean, standard deviation and significance (p) values of the laboratory, radiological and clinical data of all patients.

Table 1: The mean, standard deviation and p values for all parameters

		Common bile duct stone				P
		Yes (n=27)		No (n=174)		
		Mean	S.D.	Mean	S.D.	
Age		61.93	14.99	51.51	13.64	**0.01****
ALP		836.44	725.73	216.77	96.05	**0.0001****
GGT		446.63	411.45	36.91	38.11	**0.0001****
SGOT		207.22	187.29	27.29	23.62	**0.0001****
SGPT		216.56	172.82	31.83	48.81	**0.0001****
Total Bilirubin		7.05	4.19	0.66	0.53	**0.0001****
Direct Bilirubin		5.39	3.55	0.21	0.26	**0.0001****
Cholesterol		193.81	62.76	174.75	51.57	**0.084**
Triglyceride		172.33	47.28	129.71	61.93	**0.0001****
CBD diameter on USG (mm)		12.32	4.44	3.86	1.35	**0.0001****
		n	**%**	**n**	**%**	**p**
Cholangitis	**Yes**	14	51.9	-	-	**0.0001****
	No	13	48.9	174	100	
CBD stone on USG	**Yes**	19	70.4	-	-	**0.0001****
	No	8	29.6	174	100	
Sex	**Female**	18	66.7	126	72.4	**0.538**
	Male	9	33.3	48	27.6	

Sex and serum cholesterol levels, ascertained to be statistically insignificant parameters as revealed by the results of this analysis, were excluded from the study. The next step determined from which numeric level the statistically significant numeric parameters would be included in the scoring system. The highest sensitivity and specificity values were found, and the figures to be used in the scoring system, which are presented in Table 2, were achieved.

Table 2: Statistical data of all significant parameters

	sensitivity	**specificity**	**positive predictive value**	**negative predictive value**	*accuracy*
Age ≥ 55	66.66	62.64	21.68	92.37	63.18
ALP ≥ 350	85.18	94.25	69.69	97.62	93.03
GGT ≥ 100	81.48	93.10	64.70	97.01	91.54
SGOT ≥ 90	70.37	98.28	86.36	95.53	94.53
SGPT ≥ 80	88.88	95.40	75.0	98.22	94.53
Total bilirubin ≥ 2.5 mg/dl	92.59	97.7	86.20	98.84	97.01
Direct bilirubin ≥ 2.0 mg/dl	88.88	99.43	96.0	98.30	98.01
CBD diameter on USG ≥ 7 mm	92.59	96.55	80.64	98.82	96.02
TG ≥ 150 mg/dl	74.07	66.67	25.64	94.31	67.66
CBD stone on USG	70.37	100.0	100.0	95.60	96.02
Cholangitis	51.81	100	100	93.05	93.53

Following the weighting of statistically significant parameters according to one another to be used in the scoring system, it was found that the most valuable

parameter to show CBD stone was the presence of stone in the common bile duct on USG, while the least valuable parameter was the serum triglyceride level. It was observed that the figures expressing weighting were concentrated in 3 categories and the scoring to be used in the system was conducted having taken this fact into account. Values between 0-0.200 were allocated to Category 1, while those between 0.201-0.400 were allocated to Category 2 and those at and above 0.401 were allocated to Category 3. According to this classification, each parameter forming the lowest category was assigned 1 point; while each parameter forming Category 2 was given 2 points and parameters forming Category 3 were given 3 points each (Table 3).

Table 3: Formation of points within the scoring system

Significant Parameters	**Weight**	**Category**	**Score**
Triglyceride	0.074	**Category 1**	**1**
Age	0.190		
GGT	0.228	**Category 2**	**2**
ALP	0.234		
SGPT	0.250		
SGOT	0.264		
Cholangitis	0.295		
Direct Bilirubin	0.414	**Category 3**	**3**
Total Bilirubin	0.419		
CBD dilatation on USG	0.433		
CBD stone on USG	0.438		

A new modified scoring system that could be used to identify patients with CBD stone risk before laparoscopic cholecystectomy was developed as a result of this scoring (Table 4).

Table 4: Data used in our scoring system

Parameters		**Score**
Age	**≥ 55**	**1**
	< 55	0
TG	≥ **150**	**1**
	< 150	0
GGT	≥ **100**	**2**
	< 100	0
SGOT	≥ **90**	**2**
	< 90	0
SGPT	≥ **80**	**2**
	< 80	0
ALP	≥ **350**	**2**
	< 350	0
Total bilirubin (mg/dl)	≥ **2.5**	**3**
	< 2.5	0
Direct bilirubin (mg/dl)	≥ **2.0**	**3**
	< 2.0	0
CBD diameter on USG	≥ **7 mm**	**3**
	< 7 mm	0
Cholangitis attack within the last month	**(+)**	**3**
	(-)	0
CBD stone on USG	**(+)**	**3**
	(-)	0

The cut-off point, which would signify a limit value for preoperative ERCP, was ascertained by scoring all patients for consecutive scores through this newly developed scoring system. This assessment utilized sensitivity and specificity values corresponding to each score. The minimum necessary score for preoperative ERCP was then determined based on figures that had the best values. Score 9, which had the highest sensitivity and specificity values, proved to be the one that we would recommend for preoperative ERCP for CBD stone risk (Table 5).

Table 5: Some of the total score values used to determine the cut-off value for the scoring system to be utilized to identify patients for preoperative ERCP

		Sensitivity	**Specificity**	**Positive Predictive Value**	**Negative Predictive Value**
Total score	4	100	90.23	61.36	100
	5	100	95.98	79.41	100
	9	**100**	**98.28**	**90.00**	**100**

While no complications were observed in patients with ERCP within the scope of assessments covering clinical observation and biochemical tests, only a couple of patients had increases in non-specific amylase levels. Cannulation was successfully conducted for all patients and their sphincterotomy procedures were performed. 2 out of 27 patients with CBD stones had biliary pancreatitis.

Preoperative cholangiography for selective patients instead of routine performances is quite cost-effective. To determine this select group of patients, however, necessitates a scoring system. In our study, the rate of stone presence in the common bile duct as determined by ERCP before laparoscopic cholecystectomy in symptomatic patients with gallstones was 13.4%.

Discussion

Gallstones are highly prevalent in society, particularly in women. Although they are commonly seen, 60-80% of gallstones are asymptomatic. Today it is recommended that asymptomatic gallstones should merely be followed up and surgical management is recommended for symptomatic patients or those with complications (16-

Cameron JL. *Current Surgical Therapy*. 7th Ed. Mosby Inc., St. Louis: 2001). The golden standard therapy for symptomatic cholelithiasis, on the other hand, is elective laparoscopic cholecystectomy (1).

The rate of stone presence in the common bile duct in patients with gallstones is at a considerable level and they mainly originate from such gallstones. When the results of liver function tests (LFT) are irregular in a patient, this figure amounts to quite high levels (6). The co-existence of cholelithiasis and CBD stone increases in direct proportion to aging (1). Preoperative identification of such patients can prevent possible postoperative complications. Cholangiography for select patients is the current modality approach when cost effectiveness and septic complications are taken into account. Risky patients who would receive selective cholangiography can be identified by certain selection criteria. These criteria include clinically obstructive jaundice and/or cholangitis attack, radiological determination of stone in the CBD and/or CBD dilation on USG and abnormal liver function test results as revealed by laboratory works (7, 12, 13, 17, 18, 19). Although these criteria are widely accepted in the identification of risky patients for CBD stones, they vary according to many studies as well. In a study by Csendes et al. (20), the authors have added a different criterion, namely cystic duct diameter larger than 4 mm, to these criteria and suggested an increased risk for CBD stone in the event that the USG choledoch-diameter was larger than 7 mm. Mo et al. (17), on the other hand, have stated that they had performed preoperative ERCP in patients with CBD diameters larger than 8 mm and had taken recent pancreatitis history into account. Further, Himal (21) argued that preoperative ERCP was not indicated in moderate pancreatitis of biliary origin. Unlike others, Masci et al. (13) have set the CBD diameter limit on USG at more than 10 mm for preoperative ERCP. In a study conducted with 870 patients' CBD results on USG, Hunt (22) has reported that as the CBD diameter went up so would the chances of stone presence but CBD stones could also be seen in patients with normal CBD diameters. One can offer more examples and, as is seen, the selection of patients for cholangiography varies across physicians. The adaptation of this situation in the form of a scoring system that can be implemented for each physician and patient with no extra cost would definitely provide great convenience and advantage for everyone. The utilization of these data can cut down the number of negative ERCP procedures (19).

Not only is selective preoperative ERCP effective for detecting CBD stones (8, 17, 18) but also it creates cost utility (23). In their study, Rijna et al. performed selective preoperative ERCP for 42 out of 328 symptomatic patients with gallbladders and the results of their study revealed that 30 patients had CBD stones (18). In

another study by Mo et al. (17) the authors stated that they performed selective preoperative ERCP for 247 out of 1,630 patients with symptomatic cholelithiasis following the implementation of selection criteria and found that 146 of these patients had CBD stones. Sarli et al. have reported in their study covering their 10-year treatment experience in patients with cholecystocholedocholithiasis that the strategy to be adopted in these cases was performing laparoscopic cholecystectomy following endoscopic sphincterotomy and selective preoperative ERCP (8). The evaluation of CBD stone risk factors to be used in the scoring system would prevent routine cholangiography (20). It is clear that performing preoperative ERCP for each patient suspected of having CBD stones based on various criteria instead of a scoring system will not create cost utility. The need to standardize this process is quite evident.

Performing selective ERCP instead of a routine one does not bring about a significant increase in mortality and morbidity rates in relation to residual stones following laparoscopic cholecystectomy (24). Further post-ERCP laparoscopic cholecystectomy protocol reduces the need for other procedures and the length of hospitalization (7).

Table 6 presents the scoring system developed by Menezes et al. (10). This study was based on qualitative data and set the minimum score required for preoperative ERCP at 3. Preoperative ERCP was performed for 55 patients in the said study by utilizing the scoring system shown in Table 6, yet, only 23 patients were found to have CBD stones. In the same study, any of the conditions that showed that the results of liver function tests were greater than double or CBD dilatation or stone presence was seen on USG rounded up the required score for preoperative ERCP. Although the risk of stone presence in the event of CBD dilatation increases, the risk of stone presence in the CBD is not overwhelmingly high in cases with only CBD dilatation while other parameters are normal. This fact can merely lead to an increase in the number of negative ERCPs and costs. Moreover, the USG choledochal diameter limit used in the scoring has not been revealed. Additionally, liver function tests have been generalized which could lead to confusion. Indeed, liver function tests incorporate the serum levels of many variable parameters like AST, ALT, GGT, ALP, total and direct bilirubin (25). Not only is our newly developed scoring system simple, but also it is based on quantitative data. It can easily be utilized in symptomatic patients with gallstones by all physicians. It also serves as a guide to clinicians in identifying which patients are preoperative ERCP candidates. We further believe that our newly developed scoring system prevents unnecessary ERCP procedures after rounding up the score by a few variables or the failure to identify CBD stones in the preoperative

period having set the score high, both of which were among our goals within the scope of this study.

Table 6: The scoring system developed by Menezes et al.

Factor	Criteria	Score
Sex	Female	0
	Male	1
Age	< 55	0
	≥ 55	1
Jaundice	Absent	0
	Resolved	1
	Current	2
Cholangitis	Absent	0
	Resolved	1
	Current	2
Liver Function Tests	Normal	0
	Greater than normal but less than double	2
	Greater than double	4
CBD dilatation on USG	Normal	0
	Dilated	3
CBD stone on USG	Absent	0
	Present	3

The results of our study revealed that the rate of CBD stone in patients with gallstones was 13.4% and this rate amounts to 35-40% with increasing age in some studies (6). We, therefore, recommend a scoring system that is required before laparoscopic cholecystectomy and suggest that preoperative ERCP should be performed for patients with a score of 9 and higher instead of routine preoperative ERCP.

Consequently, preoperative ERCP is an effective and common method used in the diagnosis and treatment of CBD stones and selective cholangiography that utilizes this scoring system brings about more cost utility than that of its routine performance.

References

1. NIH consensus conferance. Gallstones and laparoscopic cholecystectomy. JAMA 1993; 269: 1018-24.
2. Maingot's Abdominal Operations. 9th Edition. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (eds). Vol. 2. Appleton & Lange, International Edition, Connecticut 1990; 1337-478.
3. Sungler P, Heinerman PM, Mayer F, Boeckl O. Laparoscopic cholecystectomy in cholecysto-choledocholithiasis. "Therapeutic splitting" or conventional surgical procedure? Chirurg 1993; 64: 1012-7.
4. Damjanov I, Linder J. Anderson's Pathology. 10th Edition, Mosby, St. Louis 1996; 1869-75.
5. Bezzi M, Silecchia G, Orsi F, et al. Complications after laparoscopic cholecystectomy. Coordinated radiologic, endoscopic, and surgical treatment. Surg Endosc 1995; 9: 29-36.
6. Franceschi D, Brandt C, Margolin D, et al. The management of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Am Surg 1993; 59: 525-32.
7. Morris PJ, Wood WC. Oxfort Textbook and Surgery. 2nd Edition. Vol. 2. Oxfort Univercity Press, New York 2000; 1663-710.

8. Sarli L, Iusco DR, Roncoroni L. Preoperative endoscopic sphincterotomy and laparoscopic cholecystectomy for the management of cholecystocholedocholithiasis: 10-year experience. World J Surg 2003; 27: 180-6.

9. Sarli L, Pietra N, Franzé A, et al. Routine intravenous cholangiography, selective ERCP, and endoscopic treatment of bile duct stones before laparoscopic cholecystectomy. Gastrointest Endosc 1999; 50: 200-8.

10. Menezes N, Marson LP, DeBeaux AC, Muir IM, Auld CD. Prospective analysis of a scoring system to predict choledocholithiasis. Br J Surg 2000; 87: 1176-81.

11. Schafer M, Krahenbuhl L, Buchler MW. Diagnosis and treatment of common bile duct stones: a current review and the Berne concept. Schweiz Med Wochenschr 1999; 129: 624-30.

12. Charfare H, Cheslyn-Curtis S. Selective cholangiography in 600 patients undergoing cholecystectomy with 5-year follow-up for residual bile duct stones. Ann R Coll Surg 2003; 85: 167-73.

13. Masci E, Fanti L, Mariani A, et al. Selection criteria for pre-operative endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic-laparoscopic treatment of biliary stones. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 781-4.

14. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease (GREPCO). Hepatology 1988; 8: 907-13.

15. Tang WH. Serum and bile lipid levels in patients with and without gallstones. J Gastroenterol 1996; 31: 823-7.

16. Cameron JL. Current Surgical Therapy. 7th edition. Mosby Inc, St. Louis 2001; 399-480.

17. Mo LR, Chang KK, Wang CH, Yau MP, Yang TM. Preoperative endoscopic sphincterotomy in the treatment of patients with cholecystocholedocholithiasis. J Hepatobiliary

Pancreat Surg 2002; 9: 191-5.

18. Rijna H, Kemps WG, Eijsbouts Q, Meuwissen SG, Cuesta MA. Preoperative ERCP approach to common bile duct stones: results of a selective policy. Dig Surg 2000; 17: 229-33.

19. Nataly Y, Merrie AE, Stewart ID. Selective use of preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the era of laparoscopic cholecystectomy. ANZ J Surg 2002; 72: 186-9.

20. Csendes A, Burdiles P, Diaz JC, et al. Prevalence of common bile duct stones according to the increasing number of risk factors present. A prospective study employin groutinely intraoperative cholangiography in 477 cases. Hepatogastroenterology 1998; 45: 1415-21.

21. Himal HS. Common bile duct stones: the role of preoperative, intraoperative, and postoperative ERCP. Semin Laparosc Surg 2000; 7: 237-45.

22. Hunt DR. Common bile duct stones in non-dilated bile ducts? An ultrasound study. Australas Radiol 1996; 40: 221-2.

23. Thumbe VK, Dorricott NJ. Investigation of bile ducts before laparoscopic cholecystectomy. JSLS 1999; 3: 23-5.

24. Thornton DJ, Robertson A, Alexander DJ. Laparoscopic cholecystectomy without routine operative cholangiography does not result in significant problems related to retained stones. Surg Endosc 2002; 16: 592-5.

25. Uomo G, Rabitti PG, Laccetti M, et al. The role of clinical, biochemical and echographic data in identifying the biliary pathogenesis of acute pancreatitis. Recenti Prog Med 1992; 83: 206-9.

COVID-19 ŞÜPHESİYLE TAKİP EDİLEN BİR SALMONELLOZİS OLGU SUNUMU

Selim GÖRGÜN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ÖZET: Salmonellozis, halk sağlığını tehit eden ve salgınlara sebep olabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Salmonella suşları, Enterobactericea familyasında yer alan fakültatif anaerob, gram negatif boyanma özelliğinde ve çubuk görünümünde bakterilerdir. Salmonella typhi (Tifo), Salmonella paratyphi A,B,C (Paratifo) tipleriyle enterik ateşe sebep olurlar. Bu olguda, Corona virüs hastalığı-2019 (COVID-19) enfeksiyonu şüphesiyle hastaneye yatırılan ve tedavi alan bir hastanın Salmonellozis tanısı ile taburcu edilmesi irdelenmiştir. Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon ve astım tanılarıyla takip edilen 90 yaşında bayan hasta acil servise ani başlayan bulantı, kusma, karın ağrısı ve beraberinde ateş ve dispne şikayeti ile başvurdu. Gelişinde tansiyon arteryel: 136/79 mmHg, nabız 87/dk, oksijen saturasyonu: % 58, ateş: 39 ^{0}C olarak saptandı. Çekilen thorax tomografisinde ve akciğer grafisinde kardiyotorasik oranın arttığı, sol ventrikül hakimiyeti, kardiyomegali, torasik aort duvarında kalsifiye atherom plakları ,toraks ön-arka çapı ve akciğer havalanmalarında amfizematöz tarzda artış olduğu ve pulmoner vascüler dağılımın artarak kabalaştığı izlendi. Rutin kullandığı ilaçlara ek olarak Corona virüs tedavisi amacıyla hidroksi klorakin (2x1) oral başlandı. Sürüntü örneğinde Corona virüs tespit edilemeyince hastanın ilk günden itibaren ishali olması nedeniyle gönderilen gaita kültür testinde Salmonella enteritidis üremesi tespit edildi. Corona virüs enfeksiyonu düşünülen ve riskli grupta kabul edilen yaşlı, kronik hastalık öyküsü bulunan hastalar ivedilikle hospitalize edilerek takip edilmektedir. COVİD 19 ön tanılı hastalarda ateş, öksürük, solunum sıkıntısı, halsizlik, yanısıra bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi şikayetlerin de sık görülmesi ayırıcı tanıda anamnez ve fizik muayenenin önemini arttırmaktadır. Özellikle PCR testi negatif gelen hastalarda olası bakteriyel ve viral enfeksiyonlar açısından hastanın detaylı klinik değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Salmonellozis, *Salmonella enteritidis*, COVID-19

ABSTRACT:

Salmonellosis is an infectious disease that threatens public health and can cause epidemic. *Salmonella* strains are facultative anaerobes, gram-negative staining and rodlike bacteria that are included in the *Enterobacteriaceae*

family. *Salmonella typhi* (Typhoid), *Salmonella paratyphi* A, B, C (Paratypho) types of this bacteria cause enteric fever. In this case, the discharge of a patient with the diagnosis of Salmonellosis, who was hospitalized due to suspected COVID-19 infection and received treatment, was discussed. A 90-year-old female patient who was followed up with the diagnosis of congestive heart failure, hypertension and asthma was admitted to the emergency service with sudden nausea, vomiting, abdominal pain, accompanied by fever and dyspnea. On arrival, the patient's blood pressure was 136/79 mmHg, pulse was 87 / min, oxygen saturation was 58%, and body temperature was 39°C. In thorax tomography and chest radiography, increased cardiothoracic ratio, enlargement in left ventricular, cardiomegaly, calcified atheroma plaques on the thoracic aortic wall, an emphysematous increase in thoracic anteroposterior diameter and lung aeration were observed, and also pulmonary vascular distribution found to be increased and coarsened. In addition to the drugs used routinely, the patient also started using hydroxychloroquine oral tablet (2x1) as a part of COVID-19 treatment. *Corona virus* was not detected in the swab sample, however, *Salmonella enteritidis* growth was detected in the stool culture test performed as the patient had diarrhea since the first day of hospitalization. Elderly patients with a history of chronic disease who are suspected of having *Corona virus* infection and who are accepted in the risky group are immediately hospitalized and followed up. The frequent occurrence of symptoms such as fever, cough, respiratory distress, fatigue as well as nausea, vomiting, abdominal pain and diarrhea in patients pre-diagnosed with COVID-19 increases the importance of anamnesis and physical examination in differential diagnosis. A detailed clinical evaluation of the patient is required in terms of possible bacterial and viral infections, especially in patients with negative PCR tests.

Key words: *Salmonellosis, Salmonella enteritidis*, COVID-19

GİRİŞ: Salmonellozis, halk sağlığını tehdit eden ve salgınlara sebep olabilen yaygın bir enfeksiyon hastalığıdır. *Salmonella typhi* enfeksiyonları, her yıl 20 milyonun üzerinde yeni vak'a ve yaklaşık 200.000 ölüme yol açmaktadır. *Salmonella* enfeksiyonlarında klinik tablo enfeksiyonun akut ve sınırlı veya sistemik ve kronik olmasına bağlı olarak değişmektedir (1). Salmonella suşları, *Enterobactericea* familyasında yer alan fakültatif anaerob, gram negatif boyanma özelliğinde ve çubuk görünümünde bakterilerdir. *Salmonella typhi* (Tifo), *Salmonella paratyphi* A,B,C (Paratifo) tipleriyle enterik ateşe sebep olurlar. O (somatik) ve H (flagellar) antijenlerindeki varyasyonlarla ayırt edilen en az 2500 serotipli altı alt türe sahip *Salmonella enterica* suşları insan ve memelilerdeki *Salmonella* enfeksiyonlarında en fazla izole edilen tür olarak bildirilmektedir (2). Bu enfeksiyonlar gelişmekte olan ülkelerdeki gıda güvenliği açısından özellikle yaşlı ve düşkün hastalarda önemli bir risk faktörü

olarak görülmektedir. Gıda kaynaklı bakteriyel, viral ve helmint enfeksiyonları diğer enfeksiyonlar ile karışabildiğinden klinik tabloda iyi anamnez ve ayırıcı tanı gerektirmektedir (3). Salmonella enfeksiyonları bakteriler ile kontamine yiyeceklerin alınmasını takiben 12-72 saat içerisinde baş ağrısı, karın ağrısı ve ateş gibi klinik semptomlarla birlikte gastroenterite (salmonelloz) neden olur (4). İmmunosupressif, yetersiz beslenen ve ek kronik hastalığı olan, tedaviye geç erişen özellikle yaşlı hastalarda bağırsak perforasyonu, kemik iliği baskılanması ve ensefalopati gibi tifo komplikasyonları de klinik tabloya eşlik edebilir. Çoklu ilaca veya florokinolonlara dirençli Salmonella enfeksiyonları enfeksiyonun şiddetini daha da arttırabilir (5). Pnömoni ve akciğer yetmezliği gibi ciddi solunum yolu hastalıklarına neden olan Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) ise ilk kez Çin'de ortaya çıktıktan sonra tüm dünyayı etkileyen bir pandemiye yol açmıştır (6). COVID-19 enfeksiyonu en sık ateş, miyalji, titreme veya yorgunluk gibi sistemik şikayetlerle başlar. İlk semptomdan birkaç gün veya bir hafta sonra kuru öksürük ve nefes darlığı klinik tabloya eklenir. Burun akıntısı veya boğaz ağrısı daha nadir olarak ortaya çıkabilir ve vak'aların % 10-% 25'inde sulu ishal görülmektedir (7).

Bu olguda, Corona virüs hastalığı-2019 (COVID 19) enfeksiyonu şüphesiyle hastaneye yatırılan ve tedavi alan bir hastanın Salmonellozis tanısı ile taburcu edilmesi irdelenmiştir.

OLGU: Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon ve astım tanılarıyla takip edilen 90 yaşında kadın hasta acil servise ani başlayan yüksek ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı ve solunum sıkıntısı ile başvurdu. Gelişinde tansiyon arteryel: 136/79 mmHg, nabız 87/dk, oksijen saturasyonu: % 58, ateş: 39 ^{0}C olarak saptandı. Laboratuvar tetkikleri alındığında; WBC: 10,5 (10^9/L), NEU: 9,69 (10^9/L) ve %92,7, LYM: 0,3 (10^9/L) ve %2,8 HGB: 13,1 gr/dl, HTC: %37,7 PLT: 124000/mm^3, CRP: 89,7mg/L AST: 43 U/L, ALT: 29 U/L, GLUKOZ: 124 mg/dl, ÜRE: 121 mg/dl ve KREATİNİN: 1,8 mg/dl olarak bulundu. Ayrıca sedimentasyon hafif artmış olarak (31/h), TROPONİN: 0,445 ng/ml, CKMB: 4,37 ng/ml, FİBRİNOJEN: 452 mg/dl, PROCALSİTONİN: 3,83 ng/ml değerlerindeydi. Çekilen thorax tomografisinde ve akciğer grafisinde kardiyotorasik oranın arttığı, sol ventrikül hakimiyeti, kardiyomegali, torasik aort duvarında kalsifiye atherom plakları, toraks ön-arka çapı ve akciğer havalanmalarında amfizematöz tarzda artış olduğu ve pulmoner vascüler dağılımın artarak kabalaştığı izlendi ve yaşa bağlı değişiklikler olarak yorumlandı.

Hasta bu semptom ve klinik bulgularla COVID-19 ön tanısıyla hastaneye yatırıldı. Rutin kullandığı ilaçlara ek olarak Corona virüs enfeksiyonu tedavisi amacıyla

hidroksi klorakin (2x1) oral başlandı. Hastadan COVID-19 PCR testi yapılması amacıyla 2 kez alınan sürüntü örneklerinde *Corona virüs* tespit edilemedi. Hastanın ilk günden itibaren yüksek ateş ile birlikte ishali olması nedeniyle gönderilen gaita incelemesinde; gaita makroskobik olarak yeşil, sulu ve mukoid, yer yer kanlı görünümdeydi, mikroskobide ise bol lökosit ve 1-2 eritrosit izlendi. Gaitada gizli kan testi pozitif, toksin A ve B testi negatif, *Entamoeba histolytica* adhezin testi negatifti. Tam otomatik bakteri identifikasyon cihazı VITEK2 (Biomerioux, France) ile yapılan identifikasyon çalışmasında *Salmonella enteritidis* üremesi tespit edildi. Yapılan antibiyogram sonrasında ciprofloxacin (2X1) oral tedavisi başlanan hasta yatışının 7. gününde şifa ile taburcu edildi.

SONUÇ: *Corona* virüs enfeksiyonu ön tanısıyla kabul edilen hastalar özellikle yaşlı ve kronik hastalık öyküsü taşıdıklarında ivedilikle hospitalize edilerek takip edilmektedir. COVID-19 ön tanılı hastalarda ateş, öksürük, solunum sıkıntısı, halsizlik ile birlikte bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal şikayetlerinde sık görülmesi ayırıcı tanıda anamnez ve fizik muayenenin önemini arttırmaktadır. Özellikle PCR testi negatif gelen hastalar olası bakteriyel ve viral enfeksiyonlar açısından daha detaylı klinik değerlendirilmeye alınmalıdır.

REFERANSLAR

1. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. Bull World Health Organ. 2004 May;82(5):346-53. PMID: 15298225; PMCID: PMC2622843.
2. Kurtz JR, Goggins JA, McLachlan JB. Salmonella infection: Interplay between the bacteria and host immune system. Immunol Lett. 2017;190:42-50. doi: 10.1016/j.imlet.2017.07.006. Epub 2017 Jul 15. PMID: 28720334; PMCID: PMC5918639.
3. Käferstein F, Abdussalam M. Food safety in the 21st century. Bull World Health Organ. 1999;77(4):347-51. PMID: 10327714; PMCID: PMC2557642.
4. Yin Y, Zhou D. Organoid and Enteroid Modeling of *Salmonella* Infection. Front Cell Infect Microbiol. 2018;8:102. doi: 10.3389/fcimb.2018.00102. Erratum in:

Front Cell Infect Microbiol. 2018 Jul 27;8:257. PMID: 29670862; PMCID: PMC5894114.

5. Qamar FN, Azmatullah A, Bhutta ZA. Challenges in measuring complications and death due to invasive Salmonella infections. Vaccine. 2015;33 Suppl 3:C16-20. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.103. Epub 2015 Apr 25. PMID: 25921727.
6. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, Kim BT, Kim SJ. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J Microbiol Biotechnol. 2020;30(3):313-324. doi: 10.4014/jmb.2003.03011. PMID: 32238757.
7. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). Clin Exp Pediatr. 2020;63(4):119-124. doi: 10.3345/cep.2020.00493. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32252141; PMCID: PMC7170784.

PATOLOJİ TANISI ADENOMYOZİS YA DA LEİOMYOMA UTERİ OLAN HİSTEREKTOMİZE OLGULARDA, KLİNİK SEMPTOMATOLOJİNİN VE TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRMENİN RETROSPEKTİF KORELASYONU

Dr. Serap FIRTINA TUNCER
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ÖZET:

Amaç: Adenomyozis ve leiomyoma uteri, klinik semptomları benzer ancak tedavi modaliteleri farklı olabilecek olan patolojilerdir. Klinik semptomların ve TVUSG bulgularının doğru kombinasyonu sonucunda, tedavi öncesinde tanının doğru konulması, tedaviye de yön gösterecektir. Biz de bu amaçla, çalışmamızda klinik semptomları ve TVUSG bulgularını, patoloji sonuçları ile karşılaştırıp aralarındaki korelasyonu inceledik.

Gereç ve Yöntemler: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, 01.01.2008-31.12.2009 tarihleri arasında, benign nedenlerle histerektomi operasyonu olan ve sitopatolojik inceleme sonucu, leiomyoma uteri ve /veya adenomyozis olarak rapor edilen 201 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 201 olgudan 164'ünün, histerektomize materyallerinin incelenmesinde, adenomyozis ve/veya leiomyoma uteri saptanmış, 164 olgu, 201 olgu içinde, prevelans açısından değerlendirilmiş ancak 31'inin dosyalarına ulaşamamış olmamız ya da dosyalarındaki bilgilerin eksik olmaları nedeni ile klinik semptomatolojinin ve TVUSG değerlendirilmesinde, çalışma dışı bırakılarak, bu alanlarda ki çalışmaya 133 olgu (80 leiomyoma uteri olgusu, 25 adenomyozis olgusu, 28 leiomyoma uteri+adenomyozis olgusu) dâhil edilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 18.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, parametrelerin değerlendirilmesinde Student T testi ve Paired Samples Test kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda, 201 olgunun histerektomi materyallerinin incelenmesinde, 94 olguda (% 46.8) leiomyoma uteri, 33 olguda adenomyozis (%16,4), 37 olguda (%18,4) ise leiomyoma uteri+adenomyozis saptanmıştır.

Leiomyoma uterinin, adenomyozise eşlik etme oranı % 52,9 olarak bulunmuştur. 37 olgunun (%18,4) patolojik incelemesinde ise leiomyoma uteri ve adenomyozis haricinde patolojiler saptanmıştır. Parite sayısı, kronik pelvik ağrı şikâyeti, dilatasyon&küretaj sayısı adenomyozis ve leiomyoma uteri+adenomyozis gruplarında leiomyoma uteri grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ortalama değer eşitliği sayısı, leiomyoma uteri grubunda 2.07 (minimum değer:0, maksimum değer:5, Sd:1,065), adenomyozis grubunda 3,36 (minimum değer:0, maksimum değer:8, Sd:1,912), adenomyozis + leiomyoma uteri grubunda 2.61 (minimum değer: 0, maksimum değer: 8, Sd: 1,499) olarak bulunmuştur. Kronik pelvik ağrı şikâyeti, leiomyoma uteri grubunda %26,9, adenomyozis grubunda %68, leiomyoma uteri + adenomyozis grubunda % 67,9 olarak bulunmuştur. Ortalama D&C sayısı, leiomyoma uteri grubunda 0,76 (minimum değer: 0, maksimum değer: 5, Sd:1,022), adenomyozis grubunda 1,52 (minimum değer: 0, maksimum değer: 4, Sd:1,503), adenomyozis + leiomyoma uteri grubunda 1.21 (minimum değer: 0, maksimum değer: 5, Sd: 1,449) olarak bulunmuştur. Transvajinal ultrasonografik değerlendirme ile histopatolojik tanının tam uygunluğu leiomyoma uteri grubunda %100, adenomyozis grubunda %20, leiomyoma uteri+ adenomyozis grubunda %10,7 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Kronik pelvik ağrı şikâyeti adenomyozisin önemli bir semptomudur. TVUSG özellikle leiomyoma uteri tanısında faydalı olup, adenomyozisin tanısında değeri sınırlıdır.

Anahtar Kelimeler: Adenomyozis, leiomyoma uteri, transvajinal ultrasonografi.

Retrospective Correlation of the Clinical Symptomatology and the Transvaginal Ultrasonographic Findings of the Hysterectomised Patients With the Pathologic Diagnosis of Adenomyosis and/or Leiomyoma Uteri

ABSTRACT:

Objective: Adenomyosis and leimyoma uteri are pathologies with similar clinical symptoms but different treatment modalities. As a result of the correct combination of clinical symptoms and transvaginal ultrasonography (TVUSG) findings, correct diagnosis before treatment will guide the treatment. For this purpose, in our study, we compared clinical symptoms and TVUSG findings with pathology results and examined the correlation between them.

Material and Methods: 201 cases who underwent hysterectomy for benign reasons and reported as leiomyoma uteri and / or adenomyosis as a result of cytopathological examination in Akdeniz University Medical Faculty Gynecology and Obstetrics Clinic between 01.01.2008-31.12.2009 were evaluated retrospectively. Adenomyosis and / or leiomyoma uteri were detected in the examination of hysterectomized materials of 164 out of 201 cases, 164 cases were evaluated in terms of prevalence among 201 cases, but 31 of them

were excluded from the study due to the fact that we could not reach their files or because the information in their files was incomplete. 133 cases (80 leiomyoma uteri cases, 25 adenomyosis cases, 28 leiomyoma uteri + adenomyosis cases) were included in the study. SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 18.0 program was used for statistical analysis. Student T test and Paired Samples Test were used in the evaluation of parameters as well as descriptive statistical methods (mean, standard deviation). Results were found to be significant at 95% confidence interval at $p<0.05$ level.

Results: Among the hysterectomy materials of 201 cases, leiomyoma uteri was found in 94 cases (46.8%), adenomyosis in 33 cases (16.4%), and leiomyoma uteri + adenomyosis in 37 cases (18.4%). The rate of accompanying leiomyoma uterus to adenomyosis was found to be 52.9%. Pathologies except leiomyoma uteri and adenomyosis were detected in the pathological examination of 37 cases (18.4%). Mean parity number was 2.07(minimum value:0, maximum value:5, Sd:1.065) in leiomyoma uteri group, 3.36 (minimum value:0, maximum value:8, Sd:1.912) in adenomyosis group, 2.61(minimum value:0, maximum value:8, Sd:1.499) in leiomyoma uteri+ adenomyosis group. Chronic pelvic pain was obtained in 26.9% of patients in leiomyoma uteri group, 68% of patients in adenomyosis group, 67.9% of patients in leiomyoma uteri + adenomyosis group. Mean D&C number was 0.76 (minimum value:0, maximum value: 5, Sd: 1.022, 95% CI: 0.54-0.99) in leiomyoma uteri group, 1.52 (minimum value:0, maximum value:4,Sd:1.503) in adenomyosis group,1.21(minimum value:0, maximum value:5, Sd:1.449) in leiomyoma uteri +adenomyosis group. The accuracy of histopathological diagnosis by transvaginal ultrasonographic evaluation was found to be 100% in the leiomyoma uteri group, 20% in the adenomyosis group and 10.7% in the leiomyoma uteri + adenomyosis group.

Conclusion: Chronic pelvic pain is an important symptom of adenomyosis. TVUSG is useful in the diagnosis of leiomyoma uteri, however its value is limited in the diagnosis of adenomyosis.

Key Words: Adenomyosis, leiomyoma uteri, transvaginal ultrasonografi.

GİRİŞ

Adenomyozis, endometrial gland ve stromanın, derin myometrial doku içerisinde yer alması olarak tanımlanmakta olup kesin tanısı ise ancak patolojik inceleme sonucunda konulabilmektedir (1). Adenomyozis, sıklıkla kendisini, anormal uterin kanama, dismenore ve pelvik ağrı semptomları ile gösterse de bu semptomlar adenomyozise spesifik olmayıp özellikle de leiomyoma uteri olgularında da görülebilmektedir. Leiomyoma uteri, kadın pelvisinin ve uterusun en sık görülen tümörüdür

ve tüm yumuşak doku tümörleri içinde ilk sırayı alır. Leiomyoma uteri olguların % 70-80'i asemptomatiktir ve rutin pelvik muayene sırasında tanısı konur (2). Adenomyozis ve leiomyoma uteri olgularında, klinik olarak tanıyı koyabilmek, operasyon öncesi gereksiz müdahaleleri önlemek ve cerrahi dışı alternatif tedavi yöntemlerini değerlendirmek açısından önem kazanmaktadır. Biz de, kendi çalışmamızda, adenomyozis ve leiomyoma uteri olgularında, doğru tanının konulabilmesi amacı ile klinik semptomların ve ultrasonografik değerlendirmenin yararlılığını göstermeyi amaçladık. Bu anlamda, adenomyozis ve leiomyoma uteri olgularında ki klinik semptomatolojiyi, transvajinal ultrasonografik değerlendirmeyi, postoperatif patolojik inceleme sonuçları ile korelasyonunu retrospektif olarak karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamızda, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, 01.01.2008 - 31.12.2009 tarihleri arasında, benign nedenlerle histerektomi operasyonu olan 201 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 201 olgudan 164'ünün, histerektomize materyallerinin incelenmesinde adenomyozis ve /veya leiomyoma uteri saptanmış, 164 olgu, 201 olgu içinde, prevelans açısından değerlendirilmiş ancak 31'inin dosyalarına ulaşamamış olmamız ya da dosyalarındaki bilgilerin eksik olmaları nedeni ile klinik semptomatolojinin ve TVUSG değerlendirilmesinde, çalışma dışı bırakılarak, bu alanlardaki çalışmaya 133 olgu dâhil edilmiştir. Olguların şikayetleri, demografik özellikleri, semptomları, kliniğimiz doktorları tarafından değerlendirilip, jinekolojik muayene ve hikâye formlarına kaydedilerek, kişisel dosyalarına eklenmiştir. Aynı şekilde, olguların ultrasonografik incelemeleri, kliniğimiz doktorları tarafından, transvajinal prob kullanılarak yapılmış ve ultrasonografik inceleme formlarına kaydedilerek kişisel dosyalarına eklenmiştir.

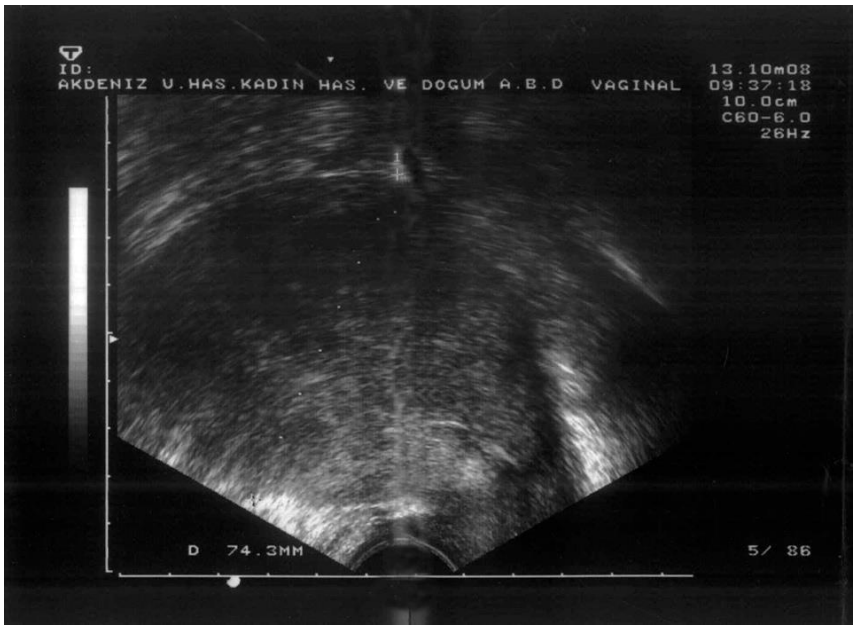
Ultrasonografide adenomyozis tanısı, uterusun globular olarak büyümesinin, myometriumun heterojenik olması ve içinde kistik odacıkların izlenmesi şeklinde konulmuştur. Myometriyumun heterojen olması, (ekojenitenin arttığı ve azaldığı alanların varlığı), myometrial kist ve fokal nodüllerin varlığı, tanı koymada yardımcı oldu (Resim 1). Transvajinal ultrasonografide leiomyoma uteri tanısı konulurken kitlenin sınırlarının myometriumdan belirgin olarak ayrılması, uterusun büyümüş olması dikkate alındı (Resim 2).

Postoperatif histopatolojik adenomyozis tanısı ise, makroskopik olarak myometriyumun trabeküler olması ve hemorajik odaklar içermesi, mikroskobik olarak ise, derin myometriyum içerisinde, endometrial gland ve stromanın gösterilmesi ve bezleri döşeyen epitelin benign olması ile konuldu. Histolojik adenomyozis tanısının

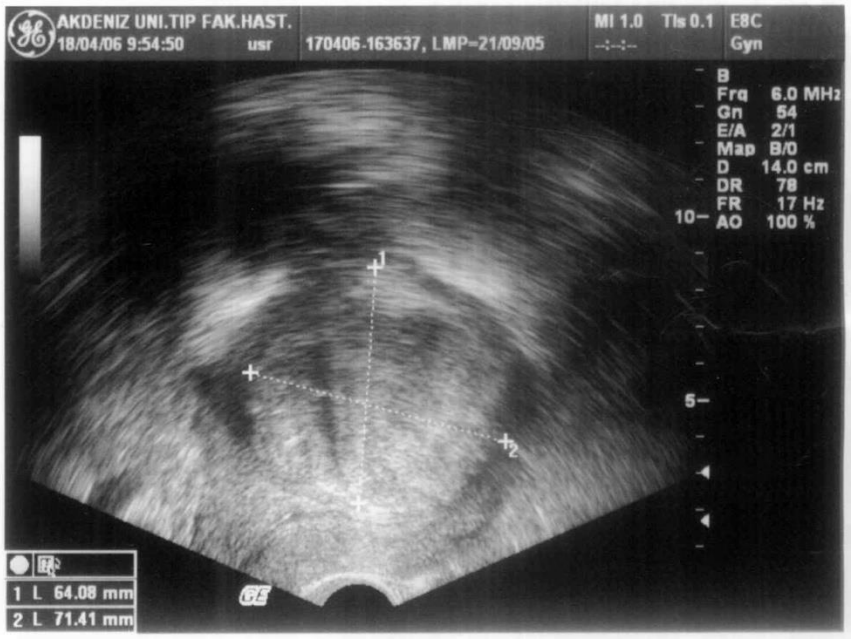
konulmasında, patologlar adenomyozise yönelik çalışma kapsamında bilgilendirilmedi. Histerektomi materyalinin incelenmesinde, rutin kesitler alındı, parafine tabii tutularak hemotoksilin ve eozin boyası ile boyandı.

Leiomyoma uteri tanısının histopatolojik olarak konulmasında, mikroskopta küçük büyütmede iğ şekilli düz kas hücreleri demetler halinde birbirleri ile dik açı teşkil edecek şekilde dizilmesi, kas demetlerinin gross olarak girdap teşkil edecek şekilde ve uzun mesafeler boyunca uzanması, kas hücrelerinin sitoplazmasının hemotoksilin ve eozin boyamada küçük pembe lifli olması dikkate alınmıştır.

Olgularda klinik semptomatoloji, ultrasonografi ve patoloji tanıları arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile belirlendi. Tanı koyma başarılarının hesaplanmasında ve ultrasonografik-patolojik tanılar arasındaki ilişkilerinin belirlenmesinde SPSS (ver.18.0) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, parametrelerin değerlendirilmesinde Student T testi ve Paired Samples Test kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



Resim 1: TVUSG'de adenomyozis görüntüsü.



Resim 2: TVUSG'de leiomyoma uteri görüntüsü.

BULGULAR

Çalışmamız kapsamında, benign nedenlerle histerektomi operasyonu geçirmiş olan 201 olgunun patolojik değerlendirilmesi yapıldı. 201 olgu, leiomyoma uteri, adenomyozis ve her iki patolojinin birlikte görüldüğü patolojiler açısından, prevelans kapsamında değerlendirildi. 164 olgunun, patolojik inceleme sonucunda leiomyoma uteri ve/veya adenomyozis, 37 olgunun ise diğer nedenler (endometrial hiperplazi, endometrial polip, ovaryen kist, uterin prolapsus, kronik salpenjit) tespit edildi. 164 olgudan 31'i, dosya ve takip formundaki eksiklikler nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Dosya ve takip formları eksiksiz olan 133 olgu, demografik özellikler, şikâyetler ve TVUSG sonuçları açısından değerlendirildi.

Çalışmamız kapsamında 201 olgunun histerektomi materyallerinin incelenmesinde, 94 olguda (%46,8) leiomyoma uteri, 33 olguda adenomyozis (%16,4), 37 olguda (%8.4) ise leiomyoma uteri + adenomyozis saptandı. 37 olgunun (%18,4) patolojik incelemesinde ise leiomyoma uteri ve adenomyozis haricinde patolojiler mevcuttu (Tablo 1)

Tablo 1: Olguların patoloji sonuçlarına göre sayısal dağılımı

Patoloji sonucu	Olgu sayısı (%)
Leiomyoma Uteri	94 (%46.8)
Adenomyozis	33 (%16.4)
Leiomyoma Uteri + Adenomyozis	37 (% 18.4)
Diğer	37 (% 18.4)
Toplam	201

Çalışmamızda demografik özelliklerine ve TvUsg sonuçlarına ulaşılabilen 133 olgunun değerlendirilmesinde parite sayısı, kronik pelvik ağrı şikâyeti, dilatasyon&küretaj sayısı adenomyozis ve leiomyoma uteri+adenomyozis gruplarında leiomyoma uteri grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Leiomyoma Uteri, Adenomyozis ve Leiomyoma Uteri + Adenomyozis grupları arası demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Leiomyoma Uteri, Adenomyozis ve Leiomyoma Uteri + Adenomyozis grupları arası demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırılması

	Leiomyoma Uteri	Adenomyozis	Adenomyosis + Leiomyoma Uteri
Yaş (mean±Sd)	47,35±8,041	52,68±8,712	51,36±6,988
Menapozal durum			
Prememapoz	41 (%51,3)	10 (%40)	9 (%32,1)
Perimenapoz	20 (%25)	5 (%20)	9 (%32,1)
Postmenapoz	19 (%23,8)	10 (%40)	10 (%35,7)
Gravida (mean±Sd)	3,03±1,793	5,16±2,764	3,93±2,071
Parite (mean±Sd)	2,07±1,065	3,36±1,912	2,61±1,499
D&C (mean±Sd)	0,76±1,022	1,52±1,503	1,21±1,449

Dismenore +	23 (%28.8)	9 (%36)	18 (%35.7)
-	57 (%71.2)	16 (%64)	10 (%64.3)
Kronik pelvik ağrı +	17 (%21.3)	17 (%68)	19 (%67,9)
-	63 (%78,2)	8 (%32)	9 (%32,1)
Disparoni +	15 (%18,8)	4 (%16)	8 (%28,6)
-	65 (%81,2)	21 (%84)	20 (%71,4)
Menoraji +	34 (%42,5)	12 (%48)	16 (%57,1)
-	46 (%57,5)	13 (%52)	12 (%42,9)
Sezaryen öyküsü +	12 (%15)	6 (%24)	7 (%25)
-	68 (%85)	19 (%76)	21 (%75)

TVUSG tanısı ile Patolojik tanının karşılaştırılması 133 olguda değerlendirilmiştir (Tablo 3). Transvajinal ultrasonografik değerlendirme ile histopatolojik tanının tam uygunluğu leiomyoma uteri grubunda %100, adenomyozis grubunda %20, leiomyoma uteri+ adenomyozis grubunda %10,7 olarak bulunmuştur.

Tablo 3: TVUSG tanısı ile Patolojik tanının karşılaştırılması

	TVUSG tanısı			
Patoloji tanısı	Normal (N:20)	Leiomyoma Uteri (N:103)	Adenomyozis (N:6)	Adenomyosis + Leiomyoma Uteri (N:4)
Leiomyoma Uteri (N:80)	0	80 (%100)	0	0
Adenomyozis (N:25)	17	2	5 (%20)	1
Adenomyosis + Leiomyoma Uteri (N:28)	3	21	1	3 (%10.7)

TARTIŞMA

Adenomyozis kesin tanısı, patolojik inceleme ile konulabildiğinden, insidansı bir merkezden diğerine göre oldukça farklılık göstermekte ve % 8 ile % 47 arasında rapor edilmektedir (3,4). Bu farklılığın nedenleri, patolojik örneği çalışmada gösterilen dikkatin derecesi, incelenen uterustan rezeke edilen myometrial örneklerin seçim kriterleri ve histolojik değerlendirmedeki farklılıklardır (5-8). Bizim çalışmamızda ise, benign nedenlerle histerektomi operasyonu olan olgu sayısı 201 olup, histolojik inceleme sonucunda 33 olguda yalnız adenomyozis, 37 olguda ise adenomyozise, leiomyoma uterinin de eşlik ettiği saptanmıştır. 70 olgunun histerektomi materyalinin patolojik incelemesinde % 34.8 oranında adenomyozis tanısı konulmuştur, bu oran, literatürde bildirilen oranlara benzer olarak uyumludur. Leiomyoma uteri prevelansı kesin olarak bilinmemektedir. Thomas ve arkadaşları 178 olguyu içeren çalışmalarında prevelansı % 73, Gürgüç ve arkadaşları 394 olguyu içeren çalışmalarında, prevelansı % 56, Pagnamamula ve arkadaşları, 873 olguyu içeren çalışmalarında prevelansı % 68 olarak saptamışlardır (4,9,10). Bizim çalışmamızda, 201 olgunun 94'ünde yalnız leiomyoma uteri, 37 olguda leiomyoma uteri +adenomyozis birlikteliği nedeni ile toplamda 131 olguda, leiomyoma uteri saptanmış ve prevelans % 65.2 olarak bulunmuştur.

Adenomyozisi olan kadınların %60-80'inde, adenomyozis ile birlikte başka jinekolojik patolojilerde bulunmaktadır (11,12). Adenomyozise, en sık eşlik eden patoloji leiomyoma uteridir. Bromley ve arkadaşlarının, 10 yılı aşkın süren çalışmalarında, leiomyoma uteri, adenomyozis olgularının % 63'ünde saptanmıştır (13). Thomas ve arkadaşları, 178 olguyu içeren çalışmalarında, saptanan 50 adenomyozis olgusunun 35'inin patolojik incelemesinde, leiomyoma uterinin, adenomyozise eşlik ettiğini, leiomyoma uterinin adenomyozise eşlik etme prevelansını, % 70 olarak saptamışlardır (9). Gürgüç ve arkadaşları, histerektomi operasyonu olan 394 olguyu incelemişler; 55 olgunun patolojik incelemesinde adenomyozis tespit etmiş olup bu olgulardan 41 tanesinde adenomyozis birlikteliğinde, % 75 oranla leiomyoma uteri ilk sırada saptanmıştır (10). Pagnamamula ve arkadaşlarının, 873 olguyu içeren çalışmalarında, 412 olguda adenomyozis tespit edilmiş olup, bu olguların 245'inde de (% 59,5 oranla) leiomyoma uteri tespit edilmiştir (4). Mark ve arkadaşları, 21 olgunun histopatolojik incelemesinini içeren çalışmalarında, 13 olguda adenomyozis tespit etmiş olup bu olguların 5'inde (% 38 oranla) leiomyoma uteri saptamışlardır (14). Pata ve arkadaşlarının, benign nedenlerle opere edilen ve postoperatif tanısı adenomyozis olan 100 olguyu içeren çalışmalarında, 63 olgunun leiomyoma uteri tanısı ile (% 63 oranla) adenomyozisin eşlik ettiği saptanmıştır (15).

Leiomyoma uterinin adenomyozise eşlik etmesi durumunda, semptomların şiddetinde artış saptanmaktadır (16). Leiomyoma uterinin adenomyozise eşlik etme prevelansını, Bromley ve arkadaşları %63, Thomas ve arkadaşları %50, Gürgüç ve arkadaşları %75, Atri ve arkadaşları % 33, Pagnamamula ve arkadaşları %59,5, Pata ve arkadaşları ise %63 olarak saptamışlardır (4,9,10,13,15,17). Bizim çalışmamızda, benign nedenlerle histerektomi operasyonu olan 201 olgudan 37'sinin, patolojik değerlendirilmesi sonucunda, leiomyoma uteri ve adenomyozisin birlikte saptandığı bulunmuştur. Çalışmamızda, tüm benign nedenli histerektomi olguları göz önünde tutulduğunda, her iki patolojinin birlikte bulunma prevelansı %18,4 olarak bulunmuştur. 201 olgunun patolojik değerlendirilmesi sonucunda, adenomyozis olan 70 olgunun 37'sinde ise adenomyozis ile birlikte leiomyoma uteri de incelemelerde tespit edilmiştir. Çalışmamızda, leiomyoma uterinin, adenomyozise eşlik etme oranı %52,9 olarak bulunmuştur. Bulunan bu oranlar, literatürle uyumlu olarak gözükmektedir.

Literatürdeki birçok çalışmada, adenomyozis olgularının çoğunluğunun 4. ve 5. dekatta oldukları saptanmıştır (10,18-20). Bizim çalışmamızda, adenomyozis grubundaki 25 olgunun 10'u 40-49 yaşları arasında, 12'si 50-59 yaşları arasında, 2'si 60-69 yaşları arasında olup 1 olgu ise 80-89 yaş aralığında olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda, literatüre benzer şekilde adenomyozis olgularının büyük çoğunluğu 4. ve 5. dekatta bulunmakta idiler.

Klinik gözlemler, adenomyozis gelişmesinin, multipar kadınlarda, nullipar kadınlara oranla, daha yüksek riske sahip olduğu kanısını göstermektedir (21-23). Patolojik tanısı leiomyoma uteri olan 80 olgunun ortalama değer sayısı 2.07 (minimum değer: 0, maksimum değer: 5, Sd: 1,065), olarak bulunmuştur. Patolojik tanısı adenomyozis olan 25 olgunun ortalama değer eşitliği sayısı 3.36 (minimum değer: 0, maksimum değer: 8, Sd: 1,912,) olarak bulunmuştur. Patolojik tanısı adenomyozis + leiomyoma uteri olan 28 olgunun ortalama parite sayısı 2.61 (minimum değer: 0, maksimum değer: 8, Sd: 1,499), olarak bulunmuştur. Mean değeri, leiomyoma uteri grubunda 58,96, adenomyozis grubunda 86,04, leiomyoma uteri + adenomyozis grubunda ise 72.98 olarak bulunmuştur. Parite öyküsü, adenomyozis ve leiomyoma uteri+adenomyozis gruplarında, leiomyoma uteri grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda bulunan bu sonuçlar, literatürdeki, parite artışının adenomyozis sıklığını artırdığına dair bulguları destekler yöndedir.

Paritenin artmasıyla adenomyozis sıklığındaki artış bize östrojen seviyelerindeki yükselmenin adenomyozis gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir

(24-26). Gebelik esnasında, myometriumun kas demetlerinin uzantılarına, trofoblastların agresif etkisi nedeni ile adenomyozis fokuslarının gelişimine neden olabileceği de düşünülmektedir. Israeli ve arkadaşları, gebelik sayısının artması ile endometrial gland ve stromanın myometriuma penetrasyon şansının arttığı görüşünü benimsemişlerdir (26). Bu durum anotomik olarak, doğum sonrasında uterusta ki submukoza defekti nedeni ile endometrial dokunun, myometrium dokusuna kolaylıkla penetrasyonuna ve uterusun kontrakte olması nedeni ile de hipertrofiye olan endometrium dokusu içerisinde sınırlanması ile de açıklanabilir.

Thomas ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada adenomyozisli olguları ve adenomyozis ve leiomyoma uteri patolojilerinin birlikte bulunduğu grupları, cerrahi işlem hikâyelerine göre araştırmışlar, bu kapsamda olguların dilatasyon & küretaj (D & C), tubal ligasyon/ koterizasyon, myomektomi operasyonları göz önünde bulundurulmuş ve bunlar arasından yalnız D & C prosedürünün adenomyozis grubunda, adenomyozis ve leiomyoma uteri grubuna göre, istatistiksel olarak, daha yüksek oranda risk taşıdığını bulmuşlardır (9).

Legvur ve arkadaşları da, tekrarlayan abortuslar ile adenomyozis gelişme riskinin artmış olduğunu, aynı zamanda keskin küretaj işleminin, adenomyozis gelişmesindeki önemini vurgulamışlardır (OR: 4,35, % 95 CI:1,19-15,99) (27). Panganamaula ve arkadaşları ise, D&C ve D&E işlemleri arasında adenomyozis gelişimi açısından fark bulmamışlar, bu durumu, gruplarda ki olgu sayılarının az olmasına bağlamışlardır (4).

Bizim çalışmamızda ise, çalışma kapsamındaki 133 olgunun ortalama D & C sayısı 1 (minimum: 0, maksimum: 5, sd: 1,249) olarak bulunmuştur. Patolojik tanısı leiomyoma uteri olan 80 olgunun ortalama D&C sayısı 0,76 (minimum değer: 0, maksimum değer: 5, Sd: 1,022, % 95 CI: 0,54-0,99), olarak bulunmuştur. Patolojik tanısı adenomyozis olan 25 olgunun ortalama D&C sayısı 1.52 (minimum değer: 0, maksimum değer: 4, Sd: 1.503, % 95 CI: 0.90-2.14) olarak bulunmuştur. Patolojik tanısı adenomyozis + leiomyoma uteri olan 28 olgunun ortalama D&C sayısı 1.21 (minimum değer: 0, maksimum değer: 5, Sd: 1,449, %95 CI:0,65-1,78), olarak bulunmuştur. Mean Rank değeri, leiomyoma uteri grubunda 61,05, adenomyozis grubunda 79,92, leiomyoma uteri+adenomyozis grubunda ise 72,46 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda D&C öyküsü, adenomyozis ve leiomyoma uteri + adenomyozis gruplarında, leiomyoma uteri grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Botsis ve arkadaşları çalışmalarında, transvajinal ultrasonografi ile adenomyoma tanısını %82 sensitivite, %88,3 spesifite ile adenomyozis tanısını %80 sensitivite ve %90,3 spesifite ile leiomyoma uteri tanısını %95,1 sensitivite ve %82 spesifite ile belirlemişlerdir (+pv % 90,7, -pv %85,7) (28). Pata ve arkadaşları, çalışmalarında, benign nedenlerle histerektomi operasyonu olan ve histopatolojik tanısı adenomyozis olan 100 olguyu, retrospektif olarak değerlendirmiş ve adenomyozis tanısında TVUSG'nin yerini incelemişlerdir (15). Pata ve arkadaşları, TVUSG ile histopatolojik tanının tam uygunluğunun, adenomyozis olguları için %62, adeomyozis + leiomyoma uteri olguları için %25 olduğunu saptamışlardır (15). Pata ve arkadaşları, çalışmalarında, olguların %13'ünde TVUSG sonucunu normal, %10'unda leiomyoma uteri, %32'sinde ise bir patolojinin olduğunu ancak leiomyoma uterimi yoksa adenomyozis mi oluğunun net olarak anlaşılamadığı kanısına varmışlardır (15). Bu durumda, TVUSG'nin hata payını % 55 olarak bulmuşlardır. Pata ve arkadaşları, yine hatalı sınıflandırma sonuçlarını incelediğinde, patolojik değerlendirme sonucu adenomyozis + leiomyoma uteri olan 63 olgunun %7,9'unun, patolojik değerlendirme sonucu adenomyozis olan 37 olgunun %21,6'sının tanısının, TVUSG' de normal olarak değerlendirildiğini gözlemlemişlerdir (15). Pata ve arkadaşları, ayrıca, patolojik değerlendirme sonucu adenomyozis + leiomyoma uteri olan %49,2'sinin tanısının, leiomyoma uteri olarak konulduğunu ve myometriumda ek adenomyozis varlığının belirtilmediğini, bunun yanında patolojisi sadece adenomyozis olan olguların sadece %2,2'sine yanlış olarak leiomyoma uteri tanısı konulduğunu saptamışlardır (15).

Çalışmamızda 133 olgunun tamamı Transvajinal Ultrasonografi ile değerlendirilmiş 103 olguda yalnız leiomyoma uteri, 6 olguda yalnız adenomyozis ve 4 olguda ise her iki patoloji birlikte saptanmıştır. Transvajinal ultrasonografi ile yalnız leiomyoma uteri saptanan 103 olgunun histerektomi materyalinin patolojik incelemesinde 80 olguda (%77,7) yalnız leiomyoma uteri, 2 olguda (% 1.9) yalnız adenomyozis, 21 olguda (%20,4) ise her iki patolojinin birlikteliği saptanmıştır. Transvajinal ultrasonografi ile yalnız adenomyozis saptanan 6 olgunun histerektomi materyalinin patolojik incelemesinde 5 olguda (%83,3) yalnız adenomyozis, 1 olguda (%16,7) ise adenomyozis ile birlikte leiomyoma uteri birlikteliği saptanmıştır. Transvajinal ultrasonografi ile adenomyozis ve leiomyoma uterinin birlikte saptandığı 4 olgunun histerektomi materyalinin patolojik incelemesinde 1 olguda (%25) yalnız adenomyozis, 3 olguda (%75) ise adenomyozis ile birlikte leiomyoma uteri saptanmıştır.

Patoloji sonucu yalnız leiomyoma uteri olarak değerlendirilmiş olan 80 olgunun transvajinal ultrasonografik değerlendirilmesinde, olguların tamamında (%100)

leiomyoma uteri tespit edilmiştir. Patoloji sonucu yalnız adenomyozis olarak değerlendirilen 25 olgunun transvajinal ultrasonografik değerlendirilmesinde, 5 olguda (%20) yalnız adenomyozis, 1 olguda (% 4) adenomyozis ve leiomyoma uteri, 2 olguda (%8) leiomyoma uteri saptanmış, 17 olguda (%68) ise normal ultrasonografik bulgular saptanmıştır. Patoloji sonucu adenomyozis ve leiomyoma uteri olarak değerlendirilen 25 olgunun transvajinal ultrasonografik değerlendirilmesinde 21 olguda (%75) leiomyoma uteri, 1 olguda (%3) adenomyozis, 3 olguda (% 10,7) adenomyozis ve leiomyoma uteri birlikteliği saptanmış, 3 olguda (%10,7) ise normal ultrasonografik bulgular saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda, patolojik değerlendirme sonucunda adenomyozis tanısını alan olguların büyük çoğunluğunda, TVUSG bulgularının normal olarak değerlendirildiğini, patoloji sonucu leiomyoma uteri + adenomyozis olan olgularda ise TVUSG bulgularının çoğunlukla leiomyoma uteri olarak değerlendirildiğini gözlemledik.

Çalışmamızda TVUSG ile histopatolojik değerlendirmenin tam uyumluluğu leiomyoma uteri için %100, adenomyozis olguları için %20, adenomyozis+leiomyoma uteri olguları için ise %10,7 olduğunu saptadık.

Literatüre bakıldığında, TVUSG ile adenomyozis tanısının konulmasında sensitivite % 53-89, spesifitenin %50-98 aralığında olduğunu görmekteyiz (29-33). MRG, TVUSG ile karşılaştırıldığında daha yüksek sensitiviteye (% 88-93) ve spesifiteye (% 66-91) sahip olduğunu görmekteyiz (29,33). Çünkü MRG, intramyometrial patolojinin sınırının ayrımında oldukça iyi bir yöntemdir. Bu nedenle bazı araştırmacılar MRG'yi, özellikle cerrahi tedavi kararının verilmesinde, TVUSG'nin yetersiz kaldığı olgularda, TVUSG'ye tamamlayıcı bir tanı yöntemi olarak faydalanılabileceği hususunda durmaktadırlar (31).

Literatürle karşılaştırıldığında, TVUSG değerlendirme sonuçlarımızda, adenomyozis tanısındaki düşüklüğün ve tam tersine leiomyoma uteri tanısındaki yüksekliğin bir sebebi, olguların büyük çoğunluğunda, yaş grubu itibarı ve fertilite isteğinin tamamlanmış olması nedenleri ile ön planda histerektomi operasyonunun planlanmış olması, bu nedenle de anormal uterin kanama gibi şikâyetler nedeni ile histerektomi planlanan olgularda, kliniğimiz doktorlarının TVUSG değerlendirilmesinde, öncelikle leiomyoma uteri patolojisinin araştırılması isteği, olduğu düşüncesindeyiz. Ayrıca çalışmamız retrospektif bir çalışma olmuş olması, ultrasonografilerin tek bir elden yapılmamış olması ve özellikle de adenomyozis tanısı dikkate alınarak tasarlanmamış olması da, sonuçlarımızı etkilediği kanaatindeyiz. Öyle ki, bir tanı konulurken tanıyı koyan kişiye veya aynı kişi yapıyorsa yaptığı zamana göre

tanının doğruluğu olasılığı değişebilmektedir (17). Ayrıca, literatür incelendiğinde, birçok çalışmada adenomyozis olgularına ek patoloji eşlik etmesi durumunda, TVUSG tanı doğruluk oranının azaldığı üzerinde durulmaktadır (34,35). TVUSG doğruluğunun araştırıldığı birçok çalışmada, uterus hacminin büyük olduğu ya da uterusa myom eşlik eden olguların çalışma dışı bırakıldığını görmekteyiz. Biz ise, çalışmamızda, bu olguları çalışma dışı bırakmadık. Doğruluk payımızın, bu nedenle de düştüğü kanaatindeyiz.

Kronik pelvik ağrının (KPA), literatürde genel kabul görmüş bir tanımı olmamakla beraber, periodik olmayan, en az 6 aydır devam eden, anatomik pelvis, umbilikus altına kadar uzanan anterior abdominal duvar, lumbosakral bölge ve kalçalarda hissedilen, yaşam kalitesini bozan, medikal yardıma ihtiyaç hissettirecek kadar şiddetli ağrı olarak tanımlanmaktadır (36-40). Çalışmamızda 133 olgunun 53'ünde (%39,8) kronik pelvik ağrı şikâyeti bulunmaktayken 106 olguda (%61,2) ise bulunmamaktadır. Patolojik tanısı yalnız leiomyoma uteri olan 80 olgunun 17'sinde (% 26.9) KPA şikâyeti bulunmaktayken, 63 olguda (% 73.1) KPA şikâyeti bulunmamaktadır. Patolojik tanısı yalnız adenomyozis olan 25 olgunun 17'sinde (%68) KPA şikâyeti bulunmaktayken, 8 olguda (%32) kronik pelvik ağrı şikâyeti bulunmamaktadır. Patolojik incelemesinde leiomyoma uteri ve adenomyozis birlikte saptanan 28 olgunun 19'unda (%67,9) KPA şikâyeti bulunmaktayken, 9 olguda (%32,1) KPA şikâyeti bulunmamaktadır. Çalışmamızda kronik pelvik ağrı şikâyeti, adenomyozisli hastalarda adenomyozis olmayan hastalara oranla istatiksel olarak yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak kronik pelvik ağrı şikâyeti adenomyozisin önemli bir semptomudur. TVUSG özellikle leiomyoma uteri tanısında faydalı olup adenomyozisin tanısında değeri sınırlıdır.

Teşekkür

Bu çalışmaya kaynak olan kadın hastalıkları ve doğum uzmanlık tezimde, tez danışmanı olan Sayın Hocam Prof. Dr. Bilal TRAK uzmanlık sınavımdan kısa bir süre önce vefat etmiştir. Uzmanlık tezimde ve dolayısıyla da bu çalışmada tecrübesi ile bana yol göstermiştir. Sayın Hocam Prof. Dr. Bilal TRAK'ı saygı ve rahmetle anıyorum. Bilime katkı sağlaması amacıyla hazırladığımız bu çalışmamızda yer alan hastalara, sağlık hizmeti sunulmasında emeği olan hastanemiz tüm akademik personellerine ve sağlık çalışanlarına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Zaloudek C and Hendrickson MR. Mesenchymal tumors of the uterus. In Blausteins' pathology of the female genital tract. Kurman RJ ed. Fifth edition 2002; 561.

2. Rock AJ, Jones WH (eds). Te Linde's Operative Gynecology 9th ed. Chap 30. Philadelphia: Wiliams & Wilkins Lippincott 2003; 753-98.

3. Lee NC, Dicker RC, Rubin GL, et al. Confirmation of the preoperative diagnoses for hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1984; 150: 283.

4. Panganamamula U, Harmanli Ö, Isik-Akbay E, Grotegut C, Dandolu V, Gaughan J. Is Prior Uterine Surgery a Risk Factor for Adenomyosis? Obstet Gynecol 2004; 104: 1034-8.

5. Aziz R. Adenomyosis: Current perspectives. Obstet Gynecol Clinics of North America 1989; 16: 221-35.

6. Nikkanen V, Punnonen R: Clinical significance of adenomyosis. Ann Chir Gynaecol 1980; 69: 278.

7. Owolabi TO, Strickler RC. Adenomyosis: a neglected diagnosis. Obstet Gynecol 1977; 50-424.

8. Rao BN, Persaud V. Adenomyosis Uteri. West Indian Med J 1982; 31: 205.

9. Thomas J, Clark J. Adenomyosis: A Retrospective View Journal of The National Medical Association 1987; 81: 969-972.

10. Gürgüç A, Erçakmak S, Orhon E. Adenomyosis'in Klinik Önemi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi C.3. S.1, 1985.

11. Siskin GP, Tublin ME, Stainken BF, Dowling K, Dolen EG. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: clinical response and evaluation with MR imaging. AJR 2001; 177: 297-302.

12. Vercellini P, Ragni G, Trespidi L, Oldani S, Panazza S, Crosignani PG. Adenomyosis: a déjà vu? Obstet Gynecol Surv 1993; 48: 789 -794.

13. Bromley B, Shipp T, Benacerraf B. Adenomyosis: sonographic findings and diagnostic accuracy. J Ultrasound Med 2000; 19: 529–534.

14. Mark, SA, Hricak H, Heinrichs LW. Adenomyosis and Leiomyoma: Differential Diagnosis with MR Imaging. Radiology 1987; 163: 527-529.

15. Pata Ö, Tok E, Arslan M, Dilek U, Aydın Ö, Gürbüz A, Dilek S. Adenomyozis Tanısında Transvajinal Ultrasonografinin Yeri. Artemis 2004; 5(2): 135-138.

16. Andreotti R, Fleischer A. The Sonographic Diagnosis of Adenomyosis 2005; 21: 167-170.

17. Atri M, Reinhold C, Mehio AR, Chapman WB, Bret PM. Adenomyozis: US features with histologic correlation in an in vitro study. Radiology 2000; 215: 783-790.

18. Vora IM, Raizada RM, Rawal MY, Chadda JS. Adenomyosis. J Postgrad Med 1981;27: 7–11.

19. Bhatt RV. Adenomyosis uteri. A critical study with an analysis of the five years' cases. J Obst & Gynaec India 1960; 11: 137-145.

20. Mathur BBL, Shah BS and Bhende Yt M. Adienomyosis uteri-A pathologic study of 290 cases. Am J Obstet & Gynaec 1962; 84: 1820-1829.

21. Vercellini P, Parazzini F, Oldani S. et al. (1995) Adenomyosis at hysterectomy: a study on frequency distribution and patient characteristics. Hum Reprod 1995; 10: 1160–1162.

22. Azziz R. Adenomyosis in pregnancy. J Reprod Med 1986; 31: 224–227.

23. Merrill JA and Creasman WT. Disorders of the uterine corpus. In Scott, J.R. Di Saia, PJ, Hammond, CB, et al. (eds), Danforth's Obstetrics and Gynecology 6th edn. JB Lippincott, Philadelphia 1990; 1023.

24. Molitor JJ. Adenomyosis: A clinical and pathological appraisal. American Obstet & Gynaecol 1971; 110: 275-282.

25. Novak E, Alives de Lima 0: A correlative study of adenomyosis and pelvic endometriosis with special reference to the hormonal reaction of ectopic endometrium. Am J Obstet Gynecol 1948; 56: 634–644.

26. Israel SL and Woultersz TB. Adenomyosis - A neglected diagnoses. Obstet & Gynaecol 1959; 14: 168-173.

27. Levgur M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: symptoms, histology and pregnancy terminations. Obstet Gynecol 2000; 95: 688-91

28. Botsis D, Kassanos D, Antoniou G, Pyrgiotis E, Karakitsos P, Kalogirou D. Adenomyoma and Leiomyoma with Transvaginal Sonography. J Clin Ultrasound 1998; 26: 21-25.

29. Reinfold C, McCarthy S, Bret PM, et al. Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. Radiology 1996; 199: 151-158.

30. Fedele L, Bianchi S, Dorta M, et al. Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of diffuse adenomyosis. Fertil Steril 1992; 68: 426-429.

31. Reinfold C, Atri M, Mehio Z, et al. Diffuse uterine adenomyosis: Morphologic criteria and diagnostic accuracy of endovaginal sonography. Radiology 1995; 197: 609-614.

32. Brosens JJ, DeSouza NM, Barker FG, et al. Endovaginal ultrasonography in the diagnoses of adenomyosis uteri: identifying the predictive charecteristics. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:471-474.

33. Ascher SM, Arnold LL, Patt RH, et al. Adenomyosis: Prospective comparison of MR imaging and transvaginal sonography. Radiology 1994; 190: 803-806.

34. Wood C. Surgical and medical treatment of adenomyosis. Human Reproduction Update 1998; 4: 323-336.

35. Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM, Uzan S. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis for the diagnosis of adenomyozis: correlation with histopathology. Human Reprod 2001; 16: 2427-2433.

36. ACOG Practice Bulletin No.51 Chronic Pelvic Pain Obstetrics & Gynecology 2004; 103(3): 589-605.

37. Howard FM. Chronic Pelvic Pain The American Collage of Obstetricians and Gynecologists 2003; 101(3): 594 – 611.

38. Howard FM. The Role of Laparoscopy in the Chronic Pelvic Pain Patient. Clinical Obstetrics and Gynecology 2003; 46(4): 749 – 766.

39. The American College of Obstetricians and Gynecologists. CPP Vol: 101 No:3 March 2003.

40. Lamvu G, Tu F, Sanie SA, Zolnoun D, Steege JF. The role of laparoscopy in the diagnosis and treatment of conditions associated with chronic pelvic pain. Obstet Gynecol Clin N Am 2004; 31: 619 – 630.

PERKÜTAN KOLESİSTOSTOMİ İLE TEDAVİ EDİLEN AKUT KOLESİSTİT HASTALARI

Dr. Sevcan ALKAN KAYAOĞLU
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ÖZET:

Amaç: Akut kolesistit genel cerrahide sık karşılaşılan bir hastalıktır.Tedavisinde standart tedavi laparoskopik kolesistektomidir.Ancak komorbiditesi yüksek olan ve hastaneye başvurusu gecikmiş komplike vakalarda perkütan kolesistektomi cerrahiye alternatif bir tedavi olarak öne çıkar.Acil şartlardaki yüksek riskli operasyon yerine, safra kesesi drenajı yapılarak elektif kolesistektomi için hastaya zaman kazandırılır.Ayrıca cerrahi riski yüksek olduğu için operasyonu kabul etmeyen akut kolesistitli hastalar için de perkutan kolesistostomi bir alternatiftir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada,akut kolesistit nedeniyle perkütan kolesistostomi uygulanarak tedavi edilen ocak 2018-temmuz 2020 arasındaki 52 hasta incelendi. Hastalara akut kolesistit tanısı koymak ve derecelendirmek için Tokyo Kriterleri kullanıldı. 2018 Tokyo kriterlerine göre 7 (%13,5) hastada hafif, 41 (%78,8) hastada orta, 4 (%7,7) hastada ağır şiddette akut kolesistit mevcuttu. Genel mortalite oranı %1,9 idi.

Bulgular: Toplam 52 hastanın ortalama yaşı 71,42 olup, % 57,7 si erkekti. İşlem yapılan hastaların ASA skoru 2,3 ve 4 idi. Perkutan kolesistostomi başarı oranı %100 iken, 3 (%5,8) hastada kateter dislokasyonu, 1 (%1,9) hastada katater traktından fistül gelişti. Tekrar atak geçiren 5 (%9,6) hasta tespit edildi. Katater kalış süresi ortalama 28,76 gün idi. Hastaların 17 (%32,7) sine işlem sonrası kolesistektomi yapıldı.

Sonuçlar ve Öneriler: Çalışmamızda perkütan kolesistostomi sonrası tekrar atak geçirenlerde katater kalış süresinin kısa olması nedeniyle, gelecekte daha geniş hasta grubunda kateter çekilme süresi ile ilgili çalışmalar gerekmektedir. Tekrar atak geçirmeyen hastalarda lökosit ve CRP düşüş değerlerinin anlamlı olması nedeniyle, hastaları taburcu ederken, klinik muayene bulgularının rahatlamasına ek olarak lökosit ve CRP değerlerinin düştüğünün görülmesi gerektiğini önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akut kolesistit,perkütan kolesistostomi,yüksek riskli hastalar

GİRİŞ

Acil cerrahiye başvuruda önemli bir grubu oluşturan akut kolesistit hastalarının altın standart tedavisi laparaskopik kolesistektomidir. Perkütan kolesistostomi (PK) ise Tokyo şiddet derecelendirmesine göre hastaların cerrahiye dayanamayacağı belirtilen gruba önerilir. Bu hastalar genelde çoklu komorbiditesi olan,yaşlı ve ASA skoru yüksek olan hasta grubudur.[1,2] PK, kolesistektomi ile karşılaştırıldığında; daha az invaziv ve daha az yan etkilere sahip olduğunu tanımlayan birçok çalışma vardır.[3]

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Vaka - Kontrol Araştırması (Retrospektif Gözlemsel Analitik Araştırma) olarak tasarlanmış olup İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapıldı. Çalışmamıza kliniğimizde akut kolesistit tanısı olup perkütan kolesistostomi uygulanan 52 hasta dahil edilmiştir. Malignite veya metastazı nedeniyle perkütan safra drenajı amaçlı kolesistostomi yapılan hastalar çalışmadan dışlandı. Akut kolesistit tanısı; Tokyo klavuzu esas alınarak,Murphy işareti yada sağ üst kadran ağrısı ve ateş yada C-reaktif protein(CRP) yada beyaz küre sayısından birinde yükselme olarak bilinen lokal ve sistemik enflamasyon bulgusuna karakteristik akut kolesistit görüntülemesi eklenerek konmuştur.[4] PK , ASA (American Society of Anesthesiologists) skoru 3-4 olanlar yada Tokyo 2018 kriterlerine göre grade 2-3 hastalar;bu skor ve kriterlere uyan yada uymayan hastalar arasından semptom başlangıcından itibaren hastaneye başvurusu 72 saati geçen ve de antibiyoterapiye 48-72 saat içerisinde klinik yanıt vermeyen hastalara uygulandı.Ayrıca akut biliyer pankreatit hastalarından akut kolesistit muvcut olup, 72 saat içinde antibiyoterapi ile kliniği rahatlamayan hastalar da PK uygulanan hastalara dahil edildi. Tüm hastalar, başvuruda ultrasonografi yapılıp akut kolesistit tariflenen hastalardır. Komplikasyon düşünülen hastalara ayrıca manyetik rezonans yada bilgisayarlı tomografi tetkiki yapılmıştır. Hastalara hastaneye başvurularından itibaren ampirik antibiyoterapi başlanmış, rutin PK işlemi esnasında safradan kültür antibiyogram gönderilmiş olup,antibiyogram sonucuna ve klinik cevaba göre enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından gerek duyulan hastalara antibiyoterapi değiştirilmiştir. Tüm hastaların işlem öncesi staz enzimleri,lökosit ve CRP değerleri ile işlem sonrası lökosit ve CRP değerleri kaydedilmiştir. İşlem deneyimli bir radyolog tarafından, lokal anestezi altında seldinger yöntemi ile ultrason eşliğinde transhepatik yada transperitoneal olarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışma ocak 2018 ile temmuz 2020 tarihleri arasında yaşları 32 ile 94 arasında değişmekte olan, 30'u (%57.7) erkek ve 22'si (%42.3) kadın olmak üzere toplam 52 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları ortalaması 71.42±12.72'dir. Deneyimli girişimsel radyolog tarafından 8 yada 10 F nolu katater, seldinger tekniği ile % 100 başarı oranı ile takılmıştır. Katater 40 (% 76,9) hastada transhepatik, 12 (%23,1) hastada transperitoneal olarak uygulanmıştır. İşlem esnasında gelen safranın karakteri % 23,1 oranında pürülan olarak gözlemlendi. Hastaların başvuru şikayeti incelendiğinde; 37 (%71,2) hastada sağ üst kadran ağrısı, 13(%25) hastada epigastrik ağrı, 12 (%23,1) hastada yaygın karın ağrısı, 4 (%7,6) hastada bulantı-kusma mevcuttu. Hastalardan 2 (%9) tanesi ASA II, 12 (%23,1) tanesi ASA III, 31 (%59,6) tanesi ASA IV idi. Tüm hastalar yatırılarak medikal ve intravenöz sıvı tedavileri düzenlenmiş olup,karın muayenesi ve laboratuar bulguları gerileyene kadar oral alımı kapalı olarak takip edilmiştir.Bu hastalardan 46 (%88,5) hastada komorbid hastalık olup,komorbiditesi olmayan hastalar da başvurusundan 72 saat öncesinde şikayetleri başlayan ve klinik laboratuar bulguları antibiyoterapiye 72 saat yanıt vermeyen hastalardan veya başvuru anında sınırlı safra kesesi perforasyonu olan hastalardan oluşuyordu. ASA II skorlu hastaların hepsi Tokyo kriterlerine göre orta veya ağır grupta idi. Başvuruda 19 (%36,5) hastada pankreatit,ikter,kolanjit ve koledokolityazis klinik tablalarından en az biri mevcuttu. Tokyo 2018 şiddet derecelendirmesine göre 7 (%13,5) hasta hafif, 41 (%78,8) hasta orta, 4 (%7,7) hasta ağır seyirdeydi. En çok kullanılan antibiyotik %69,2 oranla seftriakson+metronidazol kombinasyonu idi. Hastalara rutin işlem esnasında safradan kültür antibiyogram alındı. Hastaların 28 (%53,8)'inde üreme saptanırken, en çok üreyen mikroorganizma %35,7 oranla escherichia coli olup diğer sık üreyen grup % 28,7 oranla enterococcus ailesi idi.

Tüm hastalara rutin batın US yapıldı ve akut taşlı kolesistit bulguları gözlendi. Hastaların % 42,3 oranında işlem sonrası kontrol ultrasonografi yapıldı. Komplikasyon düşünülen hastalara manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi yapıldı. Katater kalış süresi ortalama 28,76 gün idi. Başvuruda yada yatırılarak yapılan tedavi esnasında 6 (%11,5) hastada lokalize safra kesesi perforasyonu saptandı. İşlem sonrası 17 (%32,7) hastaya takiplerinde kolesistektomi operasyonu yapıldı. Takip esnasında 5 (% 9,6) hasta tekrar akut kolesistit atağı geçirdi. Üç (5,8) hastada kateter dislokasyonu, 1 (%1,9) hastada katater traktından fistül gelişti. Fistül traktı kolesistektomi esnasında eksize edildi ve devamında herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Tokyo derecelendirmesine göre ağır, ASA IV skoru olan 1 (%1,9) hastada mortalite gözlendi. Mortalite nedeni septik şok sonrası gelişen kardiyak arrestti.

Tablo 1: Lokalize safra kesesi perforasyonu varlığına göre yatış süresi, işlem yatışın kaçıncı günü ve tekrar atak geçirme parametrelerinin değerlendirilmesi

	Lokalize safra kesesi perforasyonu		
	Yok	Var	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Yatış Süresi	8,54±5,08 (7)	19,5±13,84 (14)	[1]0,013*
İşlem Yatışın Kaçıncı Günü	2,17±1,6 (1,5)	8±5,02 (7)	[1]0,001*
Tekrar Atak Geçirme *n(%)*			
Yok	41 (%89,1)	6 (%100)	[2]0,527
Var	5 (%10,9)	0 (%0)	

*[1]Mann Whitney U Test [2]Fisher's Exact Test *p<0.05*

Lokalize safra kesesi perforasyonu olanların yatış süresi değerleri, yatıştan sonra işlemin yapılma süresi değerleri,perforasyon olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.013; p<0.05).

Lokalize safra kesesi perforasyonu olanlar ve olmayanlar arasında tekrar atak geçirme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 1).

Tablo 2: Tekrar atak geçirme durumları arasında ve içinde işlem öncesi ve sonrası antibiyotik kullanımı, lökosit ve CRP parametrelerinin değerlendirilmesi

		Tekrar Atak Geçirme		
		Yok	Var	p[1]
		Ort±SS	Ort±SS	
Antibiyotik Kullanım süresi(gün) *(medyan)*	İşlem öncesi	3,3±2,88 (2)	2,6±1,52 (2)	[1a]0,775

	İşlem sonrası	6,89±5,03 (6)	4,6±2,41 (4)	[1a]0,248
	p[2a]	*0,000**	*0,223*	
Lökosit	İşlem öncesi	14171,11±6476,08	11140±5172,26	[1b]0,317
	İşlem sonrası	7798,43±2911,04	6404±1388,99	[1b]0,298
	p[2b]	*0,000**	*0,089*	
Crp	İşlem öncesi	16,86±9,36	11,52±11,36	[1b]0,240
	İşlem sonrası	6,22±4,97	6,04±3,92	[1b]0,940
	p[2b]	*0,000**	*0,205*	

*[1a]Mann Whitney U Test [1b]Student t Test [2a]Wilcoxon Sign Test [2b]Paired Samples t Test *p<0.05*

Tekrar atak geçirmeyenlerde; işlem öncesi antibiyotik kullanımı süresi değerlerine göre işlem sonrası antibiyotik kullanım süresi değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır, yine işlem öncesi lökosit ve CRP değerlerine göre işlem sonrası lökosit ve CRP değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.000; p<0.05).

Tekrar atak geçirenlerde; bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05) (Tablo 2).

Tablo 3: Tekrar atak geçirme ile çalışma parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		Tekrar Atak Geçirme		
		Yok	Var	p[1]
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Yatış Süresi		10,09±7,63 (7)	7,2±3,11 (7)	[1]0,415
İşlem Yatışın Kaçıncı Günü		2,94±2,97 (2)	2±1,73 (1)	[1]0,465
ALT		59,72±73,7 (29)	145,8±171,11 (43)	[1]0,149
AST		61,17±82,68 (26)	101,6±90,41 (90)	[1]0,244
GGT		82,71±85,09 (44)	229,25±234,08 (220)	[1]0,265
ALP		116,45±64,25 (96,5)	197,5±167,71 (195)	[1]0,847
Total Bilüribin		1,92±2,01 (1,1)	2,49±2,2 (1,7)	[1]0,429
Direkt Blirubin		1,13±1,34 (0,6)	1,49±1,33 (1,1)	[1]0,393
Katater Kalış Süresi		30,24±16,65 (30)	15,4±4,72 (16)	[1]0,006 *
		n(%)	n(%)	
Asa	ASA 2	9 (%100)	0 (%0)	[2]0,668
	ASA 3	10 (%83,3)	2 (%16,7)	
	ASA 4	28 (%90,3)	3 (%9,7)	
Tokyo 2018 Şiddet Derecelendirilmesi	Hafif	4 (%57,1)	3 (%42,9)	[2]0,018 *
	Orta	39 (%95,1)	2 (%4,9)	
	Ağır	4 (%100)	0 (%0)	
Kolesistektomi yapılma durumu	Yok	31 (%88,6)	4 (%11,4)	[3]0,467
	Var	16 (%94,1)	1 (%5,9)	

*[1]Mann Whitney U Test [2]Fisher Freeman Halton Test [3]Fisher's Exact Test *p<0.05*

Tekrar atak geçirenlerin kateter kalış süresi değerleri, tekrar atak geçirmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.006; $p<0.05$) (Tablo 3).

İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Sample t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

TARTIŞMA

Tokyo şiddet derecelendirmesine göre Grade 3 hastaların bazılarına kolesistektomi öneren görüşler olsa da, bu hastalara; cerrahi riski ve deneyimli cerrah varlığı değerlendirilerek gerektiğinde biliyer drenaj işlemi önerilir.[1,5] Bizim çalışmamızda hastalar öncelikle perkütan katater yoluyla tedavi edilip,uygun ve onam alınabilen hastalara gecikmiş kolesistektomi yapılmıştır. Hasta grubu ASA skoru >3 yada grade >2 şartlarını sağlayan hastalardı. Perkütan katater takma işlemi için ana endikasyon bu hasta grubundaki klinik bulguları ve laboratuar değerleri antibiyoterapiye rağmen 72 saat içinde gerilemeyen,hastaneye başvurusu 72 saati aşkın hastalar olarak belirlendi. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumlu olarak tekrar atak geçirme oranlarımız % 9,6 idi.[6] Yapılan çoğu çalışma ile uyumlu olarak en çok üreyen mikroorganizma, %35,7 oranla escherichia coli idi.[7] PK yapılan hastalarda katater çekilmesinin ne zaman yapılacağı hakkında net bilgi mevcut değildir. Loftus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 83 perkütan kolesistostomili hasta, rutin kolanjiyografi yapılarak ve yapılmadan kateteri çekilen iki grup olarak incelendi. Kolanjiyografi yapılan grupta, daha kısa sürede kateter çekilmesi ve daha yüksek oranda erken kolesistektomi oranları mevcuttu.[8] Bizim 52 hastada 3 hastaya kolanjiyografi çekilmiş

olup 2 (%3,8) hastada safra yolu obstrüksiyonu saptanmazken 1(% 1,9)hastada obstrüksiyon saptanmıştır. Kolanjiyografi yapılan hasta sayımız yetersiz olmakla birlikte tek safra yolu obstrüksiyonu saptanan hasta, katater çekilmesi sonrası tekrar atak geçirmiştir. Morales-Maza ve arkadaşları tarafından yapılan sistemik metaanalizin sonucunda; hastaya PK takıldıktan ve operasyon planlanını takiben kolesistektomi kateteri 2 hafta kaldıktan sonra çıkarılır ve bunun tek amacı hastanın yaşam kalitesini iyileştirmektir.[9] Bizim çalışmamızda ise tekrar atak geçirenlerin kateter kalış süresi değerleri, tekrar atak geçirmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.006; $p<0.05$). Lokalize safra kesesi perforasyonu olan grade 2 gruba dahil hastaların yatış süresi değerleri, derecesi yüksek hastalarla uyumlu olarak, perforasyon olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.013; $p<0.05$) .[1]

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda; PK sonrası tekrar atak geçirenlerde katater kalış süresinin kısa olması nedeniyle, gelecekte daha geniş hasta grubunda kateter çekilme süresi ile ilgili çalışmalar gerekmektedir. Tekrar atak geçirmeyen hastalarda, hastaneye başvuruda ve taburcu anında kaydedilen lökosit ve CRP değerleri karşılaştırıldığında, anlamlı olarak düşüş görülmüştür. Bu nedenle PK yapıldıktan sonra hastaları taburcu ederken, klinik muayene bulgularının rahatlamasına ek olarak lökosit ve CRP değerlerinin düştüğünün görülmesi gerektiğini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Okamoto, K., Suzuki, K., Takada, T. et al. Tokyo Guidelines 2018: Flowchart for the management of acute cholecystitis. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 25(1), 55-72. https://doi.org/10.1002/jhbp.516
2. Mori, Y., Itoi, T., Baron, T. H. et al.Tokyo Guidelines 2018: Management strategies for gallbladder drainage in patients with acute cholecystitis (with videos). Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 25(1), 87-95. https://doi.org/10.1002/jhbp.504

3. Babb, R. R. (1992). Acute acalculous cholecystitis. A review. Journal of Clinical Gastroenterology, 15(3), 238-241. https://doi.org/10.1097/00004836-199210000-00014
4. Yokoe, M., Takada, T., Strasberg, S. M. et al.Tokyo Guidelines Revision Committee. (2013). TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 20(1), 35-46. https://doi.org/10.1007/s00534-012-0568-9
5. Endo, I., Takada, T., Hwang, T.-L. et al (2017). Optimal treatment strategy for acute cholecystitis based on predictive factors: Japan-Taiwan multicenter cohort study. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 24(6), 346-361. https://doi.org/10.1002/jhbp.456
6. Wang, C.-H., Wu, C.-Y., Yang, J. C.-T. et al (2016). Long-Term Outcomes of Patients with Acute Cholecystitis after Successful Percutaneous Cholecystostomy Treatment and the Risk Factors for Recurrence: A Decade Experience at a Single Center. PloS One, 11(1), e0148017. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148017
7. Dvorak, P., Hoffmann, P., Renc, O. et al (2019). Percutaneous cholecystostomy in the management of acute cholecystitis—10 years of experience. Wideochirurgia I Inne Techniki Maloinwazyjne = Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques, 14(4), 516-525. https://doi.org/10.5114/wiitm.2019.84704
8. Loftus, T. J., Brakenridge, S. C., Moore, F. A. et al (2017). Routine surveillance cholangiography after percutaneous cholecystostomy delays drain removal and cholecystectomy. The Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 82(2), 351-355. https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001315
9. Morales-Maza, J., Rodríguez-Quintero, J. H., Santes, O. et al (2019). Percutaneous cholecystostomy as treatment for acute cholecystitis: What has happened over the last five years? A literature review. Revista De Gastroenterologia De Mexico, 84(4), 482-491. https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.06.004

PERİAMPÜLLER BÖLGE TÜMÖRLERİ İÇİN YAPILAN PANKREATİKODUODENEKTOMİDE HASTANE VOLÜMÜNÜN MORTALİTE, MORBİDİTE VE DİSSEKE EDİLEN LENF NODU SAYILARINA ETKİSİ

Op. Dr. Veysel Barış TURHAN
SBÜ Keçiöğren Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Kürşat DIKMEN
Gazi Üniversitesi Hastanesi

Prof. Dr. Mustafa KEREM
Gazi Üniversitesi Hastanesi

ÖZET:

Amaç: İlk yapıldığı zamanlardan bu yana pankreatikoduodenektomide (PD) yıllar geçtikçe morbidite, mortalitenin ve hastanede kalış sürelerinin azaldığı, disseke edilen lenf nodu sayılarının ve komplikasyonsuz taburculukların arttığı bilinmektedir. PD gibi kompleks bir ameliyatın sonuçlarının iyileşmesinin tecrübe ve hastane volümü ile ilişkili olabileceğini düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2008 – Ocak 2016 yılları arasında Gazi Üniversitesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak görev yapan 3 cerrah tarafından periampüller bölge tümörü ön tanısıyla PD yapılan 213 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar ameliyat edildikleri yıllara göre sırasıyla2008-2009 (A Grubu), 2010-2011 (B Grubu), 2012-2013 (C Grubu), 2014-2016 (D grubu) olarak 4 gruba ayrıldı. Grupların pankreatik fistül oranları, postoperatif hastanede kalış süreleri, mortalite oranları, morbidite oranları, disseke edilen lenf nodu sayıları karşılaştırıldı.

Bulgular: Pankreas dokusunun kalitesi ve kanal genişliğinin fistül ile ilişkili olduğu görüldü. Disseke edilen lenf nodlarında metastaz pozitif olgularda 1 ve 3 yıllık sağ kalımın azaldığı, disseke edilen lenf nodu sayısı için cut-off değerin 13 olarak alınabileceği değerlendirildi. Disseke edilen lenf nodu sayısı arttıkça daha iyi bir evreleme yapılabileceği öngörüldü. Hastane volümü ile ilişkili olarak hastane volümü arttıkça mortalite ve morbidite oranlarının azaldığı, bununla beraber hastanede kalış süresi ve fistül oranları da hastane volümü arttıkça azaldığı görüldü.

Sonuç: Hastane volümü – sonuç ilişkisine bakıldığında volümün artmasıyla cerrahım tecrübesi artar. Anatomiye daha hakim olunması yapılan ameliyatın kalitesinin artması sağlanabilir. Buna bağlı olarak morbidite, morbidite oranları azalır, disseke edilen lenfnodu sayıları artar ve hastanede kalış süreleri azalır.

Anahtar Kelimeler: Periampüller bölge, hastane volüm, whipple

The Effect of Hospital Volume on Mortality, Morbidity and Dissected Lymph Nodes of Pancreaticodoodenectomy for Periampullary Region Tumors

ABSTRACT:

Purpose: It is well known that since the very first pancreaduodenectomy (PD) operations, amount of uncomplicated cases as well as mortality, morbidity, quantity of dissected lymph nodules and duration of stay in hospital improves as years pass. For a complex surgery like PD, It can easily be assumed that there is a correlation between hospital volume and recovery of the patient.

Method: 213 patients who had been diagnosed with periampullary tumor and operated between the dates of January 2008 and January 2016 by 3 surgeons of Gazi University General Surgery Department are included into the study. Patients are divided into four groups according to the years they had been operated in, the said groups being Group A (2008-2009), Group B (2010-2011), Group C (2012-2013) Group D (2014-2016). Groups are compared with one another regarding the following factors: Pancreatic fistül rates, postoperation hospital stay duration, mortality rates, morbidity rates, quantity of dissected lymph nodules.

Results: It has been observed that there is a relation between pancreatic tissue quality and duct size with fistules. In cases which metastasis are present in dissected lymph nodules, 1 and 3 years survival rates were found to be lower compared to those without such metastasis and the cut-off value for the amount of dissected lymph nodules can be safely assumed as 13. It is seen that as the amount of dissected lymph nodules increases, the quality of staging also improves. For mortality and morbidity rates, as hospital volume increases, they are reduced. The same effect of hospital volume is also observed on hospital stay duration and fistule rates, improving them both.

Conclusion: The relation between hospital volume and patient outcome, It is easy to state that as hospital volume increases, so does the general experience of the surgeon. As the understanding of anatomy increases, quality of the operation can be assumed to increase as well with the end result being a general reduction of mortality and morbidity rates, increased quantity of dissected lymph nodules and shorter hospital stay.

Keywords: Periampullary region, hospital volume, whipple

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periampüller bölge tümörleri kötü prognozlu tümörlerdir. Görülme sıklığı 5. dekattan sonra artar. Kadın/erkek oranı 1/3-2'dir. Periampüller bölge kanserlerinin nedenleri tam olarak bilinmemektedir ancak bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Bunlar; yaş, cinsiyet, genetik, sigara kullanımı, kronik pankreatit, Diabetes Mellitus, ince barsak ve ülser kanamalarına yönelik daha önce geçirilmiş operasyonlardır[1] Pankreasın baş, boyun ve unsinat prosses kanserleri, ampulla vateri kanserleri, distal koledok kanserleri ve duodenum kanserleri periampuller kanser spektrumu içinde incelenmektedir. Kanserin gerçek orijinini tayin etmek, her zaman güç olmakla birlikte, klinik bulguları, tanı yöntemleri ve cerrahi tedavi yöntemleri aynıdır. Pankreatikoduodenektomi (PD) 1935 yılında ilk kez Whipple tarafından tarif edilmiştir[2]. 1980 yılda Traverso ve Longmire tarafından pilor koruyucu olarak modifiye edilmişir[3]. Başlarda %20'lik mortalitesi olan bu cerrahi, zaman içinde yapılan modifikasyonlar ve cerrahi deneyim ile daha uygulanabilir bir cerrahi haline gelmiş, mortalite oranları deneyimli merkezlerde %3'ün altına düşmüştür[4,5].

Pankreas kanserinde tanısal görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MR), endoskopik retrograd kolonjiopankreatikografi (ERCP), positron emisyon tomografisi (PET), İnce İğne aspirasyon Biyopsisi (İİAB), endoskopik ultrasonografi (EUS) ve anjiografi kullanılmaktadır. Gastointestinal tümörler için lenf nodu disseksiyonu en önemli prognostik faktörlerden birisidir. Birçok patolojik faktör pankreatektominin sonuçları için önemlidir. Bunlar tümör boyutu, lokorejional invazyon ve rezeksiyon marjinidir[6,7]. Bunlara ek olarak lenf nodu durumu sağkalım için önemli bir faktördür. Yapılan bazı çalışmalarda evre I ve II tümörlerde lenf nodu diseksiyonun kürabilite arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir[8].

Bazı eski otopsi serilerinde %50 oranlarına varan paraaortik lenf nodu metastazı görülmesine rağmen, bu lenf nodlarının disseksiyonları standart whipple prosedüründe yer almaz[9].

Bu çalışmada, periampüller bölge tümörü ön tanısıyla yapılan pankreatikoduodenektomi operasyonlarının sonuçları incelendi. PD yapılan hastalar incelendiğinde, yıllardan bağımsız olarak pankreas dokusunun sert ya da yumuşak olmasının, pankreas kanal genişliğinin fistül oranlarıyla ilişkili olabileceğinin gösterilmesi, ayrıca hastane volümünün sağkalım, postoperatif hastanede kalış süresi, fistül oranı, morbidite oranı ve disseke edilen lenf nodu sayıları üzerine etkisinin araştırılmasıdır. Ayrıca yapılan standart LN disseksiyonun cut-off değerinin belirlenmesi de amaçlanmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

Gazi Üniversitesi Hastanesi etik kurul onayı alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2008-2016 yılları arasında gerçekleştirilen 381 pankreas cerrahisi değerlendirmeye alındı. PD uygulanan 249 hastanın, 241 tanesine klasik whipple prosedürü, 8 hastaya laparoskopik PD uygulanmıştı. PD yapılan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. 36 hastanın verilerinin tamamına ulaşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Verisinin tamamına ulaşılan 213 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar American Joint Commitee on Cancer (AJCC) TNM evreleme sistemine göre evrelendirildi.

Preoperatif olarak BT, USG ve EUS yardımıyla, peroperatif USG ve postoperatif patoloji sonuçlarıyla pankreas dokusu dansitesine göre sert ve yumuşak olarak değerlendirildi. Ana pankreatik kanal ≤3mm ve>3mm olarak 2 gruba ayrıldı. Pankreatik fistül ilişkisi değerlendirildi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan alınan patoloji sonuçlarına göre PD yapılan hastalardan disseke edilen lenf nodu sayılarının ve metastatik lenf nodu sayılarının sağ kalım üzerine etkileri değerlendirildi. Hastalar daha sonra ameliyat edildikleri yıllara göre 2008-2009 (A Grubu), 2010-2011 (B Grubu), 2012-2013 (C Grubu), 2014-2016(D grubu) olarak 4 gruba ayrıldı.

Hastaların yıllara göre, pankreatik fistül oranları, postoperatif hastanede kalış süreleri, Dindo-Clavien[10]'e göre mortalite ve morbidite oranları ayrıca disseke edilen lenf nodu sayıları değerlendirildi.

Pankreatik fistül tanımı olarak, PD sonrası 3. ve 5. gün bakılan dren sıvısı amilaz değerinin serum amilaz değerinden veya hastane laboratuvarının üst sınır olarak belirlediği amilaz değerinden 3 kat yüksek olması olarak kabul edildi. Pankreatik fistül derecelendirilmesi ISGPF'ye göre sınıflandırıldı[11].Hastanede kalış süresi hastaların opere edildiği gün ile taburculuk arasında geçen gün sayısı olarak kayıt edildi.

2.1. İstatistiksel Analiz

Veri analizi SPSS 15.0 for Windows veri analiz programı iledeğerlendirildi. Kolmogorov-smirnov testi yapılarak parametrelerin normal dağılıma uyduğu gösterildi. İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı istatistiksel (frekans, yüzde dağılımı vs.) kullanıldı. İki grup karşılaştırılmasında; Chi-Square test, One-way Anova ve Spearman's rho analiz yöntemleri kullanıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.BULGULAR

Hastaların yaşları 14 ile 87 arasında olup, yaş ortalamaları 59,71 ±13,23 olarak bulundu. 213 hastanın 87'i (%40,9) kadın ve 126'sı (%59,1) erkekti. Çalışma dahilinde hastaların ortalama takip süreleri 21,53±5,5 ay olarak bulundu. Hastanede kalış süresi minimum 1, maksimum 85 ay olarak görüldü.

Hastaların patolojik tanılarının dağılımına bakıldığında, olguların 63'ünde (%29,6) İyi Diferansiye Adenokarsinom, 52'sinde (%24,4) Orta Diferansiye Adenokarsinom, 21' (%9,9) inde Az Diferansiye Adenokarsinom görülmüştür. Diğer patolojik tanılar Tablo 1'da gösterildi.

Tablo 1. Hastaların patolojik tanılarının dağılımı

Patolojik Tanı	n=213	%
İyi Diferansiye Adenokarsinom	63	29,6
Orta Diferansiye Adenokarsinom	52	24,4
Az Diferansiye Adenokarsinom	21	9,9
İyi Diferansiye Nöroendokrin Tümör	16	7,5
Kronik Pankreatit	13	6,1
Seröz Mikrokistik Adenom	11	5,2
Solid Psödopapiller Tümör	7	3,3
İntraduktal Papiller Müsinöz Adenom	7	3,3
IPMN	7	3,3
Müsinöz Adenokarsinom	5	2,3
Psödokist	5	2,3
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	4	1,9
PAN-IN	2	0,9

Hastaların patoloji sonuçlarında 107'si (%50,2) T3 tümör iken, 53'ü (%24,9) T2, 15'i (%7) T4, 12'si (%5,6) T1 tümör olarak bulundu. Hasların 26 'sında (%12,2) patolojik olarak malignite'ye rastlanmadı.

Patolojik olarak malignite saptanmayan 26 hastanın 12'sine endoskopik olarak biyopsi uygulanmış ve 5 hastada malign olarak rapor edilmişti. Patolojisi malign olarak sonuçlanan hastaların 29 tanesine yapılan biyopsi sonucunda 12 tanesi benign olarak raporlanmıştı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 64'ünde (%30) fistül saptandı. 149 (%70) hastada fistül saptanmadı. Fistül saptanan hastaların gradeleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Fistül olan hastaların yüzdeleri

Fistül Tanımlama	n=64/213	%
Grade A	37	57,8
Grade B	18	28,1
Grade C	9	14,1

Grade A fistül morbidite nedeni olarak değerlendirilmedi. Çalışmaya dahil edilen 213 hastanın 95'inde (%44,6) Tablo 3'de verilen sebeplerden dolayı morbidite görülürken, 118 (%55,4) hasta komplikasyonsuz olarak kabul edildi.

Tablo 3. Morbidite sebepleri ve yüzdeleri

Morbidite Nedeni	n=95/213	%
Anastamoz kaçağı	27	28,4
Yara Yeri Enfeksiyonu	18	18,9
İntraabdominal Apse	14	14,7
Plevral Efüzyon	8	8,4
Böbrek Yetmezliği	4	4,2
Pulmoner Tromboemboli	4	4,2
Mezenter İskemi	3	3,1
Evisserasyon	3	3,1

İntraabdominal Kanama	3	3,1
GİS kanama	3	3,1
Aspirasyon Pnömonisi	3	3,1
Bilier Obstrüksiyon	3	3,1
İntraoperatif MI	2	2,1

213 hastanın 135'ünde (%63,4) tümör pankreas baş kesiminde, 33'ünde (%15,5) ampülla'da, 24'ünde (%11,3) distal safra yollarında, 14'ünde (%6,6) duodenumda lokalizeydi.194 hastaya standart PD, 18 hastaya pilor koruyucu PD yapıldı. 9 portal ven, 3 süperior mezenterik ven rezeksiyonu olmak üzere 11 hastaya (%5,2) damar rezeksiyonu gerçekleştirildi.Pankreas anastamoz tekniği olarak 112 hastada (%52,6) klasik duktomukozal, 90 hastada (%42,3) Blumgart, 6 hastaya (%2,8) Hieldenberg, 5 hastaya (%2,3) da pankreatiko-gastrostomi uygulandı.Patoloji sonucunda 54 hastada (%25,4) cerrahi sınır pozitif, 159 hastada (%74,6) negatif olarak raporlandı. Cerrahi sınır pozitif olan hastaların patoloji sonuçlarına göre tümör devamlılığı; 20'sinde pankreas boynunda, 9'unda SMA'da, 7'sinde SMV'de, 6'sında retroperitonda, 5'inde koledokta ve 1'inde peripankreatik alandaydı. 1 hastada koledok ve pankreas, 1 hastada koledok ve SMA, 1 hastada pankreas ve SMA, 1 hastada pankreas ve SMV, 1 hastada SMA ve peripankreatik alan, 1 hastada retroperiton, SMV ve SMA cerrahi sınırları pozitif olarak rapor edildi.

213 hastanın pankreasları incelendiğinde 71 hastada (%3,3) pankreas dokusu sert olarak değerlendirilirken, 142 hastada (%66,7) pankreas dokusu yumuşaktı. Bu hastaların pankreatik fistül oranları karşılaştırıldığında, dokunun sert ya da yumuşak olmasının fistül oluşumu üstüne etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 4). Pankreas dokusunun sert olduğu olgularda fistül istatistiksel olararak daha az görüldü (***p = 0,0001).***

Tablo 4. Pankreas dokusuna göre fistül oranları

Pankreas Dokusu	Pankreatik Fistül Yok (n=149)	Pankreatik Fistül Var (n=64)	
Sert (n=71)	60 (%85,5)	11 (%15,5)	***p < 0,05****
Yumuşak (n=142)	89 (%62,6)	53 (%37,4)	

*Chi-Square test

Ana pankreatik kanal genişliklerine bakıldığında, 118 hastada (%5,4) ≤3mm, 95 hastada (%44,6) >3mm idi (Tablo 5). 3mm'nin altında ana pankreatik kanal genişliği olan hastalarda istatistiksel olarak fistül oranlarının arttığı görüldü ***(p=0,016).***

Tablo 5**.** Ana pankreatik kanal genişliğine göre fistül oranları

Pankreas Duktusu	Pankreatik Fistül Yok (n=149)	Pankreatik Fistül Var (n=64)	
3mm ve altı (n=95)	58(%61,1)	37(%38,9)	***p : 0,016****
3mm üstü (n=118)	91(%77,1)	27(%22,9)	

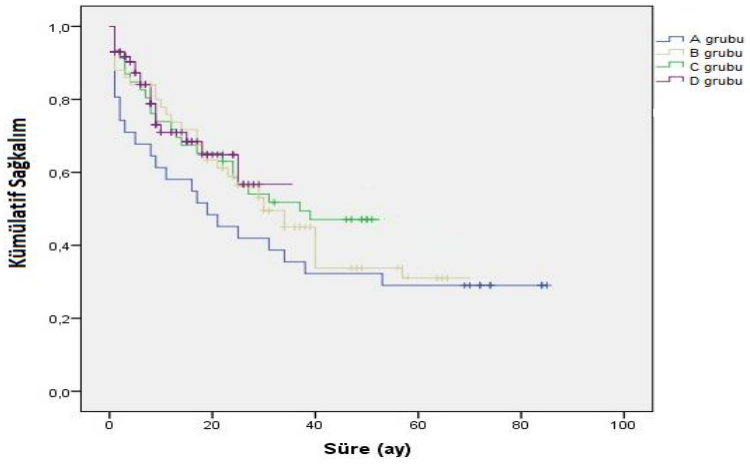
*Chi-Square test

213 hasta 2008-2009 (A Grubu), 2010-2011 (B Grubu), 2012-2013 (C Grubu), 2014-2016 (D grubu) olarak 4 gruba ayrıldı. Gruplar karşılaştırıldığında yaş ***(p=0,789)*** ve cinsiyete ***(p=0,460)*** göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplar homojen olarak dağılmıştı.

Hastaların yıllara göre, fistül oranları, postoperatif taburculuk günleri, mortalite oranları, morbidite oranları, disseke edilen lenf nodu sayıları karşılaştırıldı. Mortalite ve morbidite Clavien-Dindo[10]sınıflamasına göre değerlendirildi.

Yıllara göre genel sağkalım analizinde, yapılan ameliyat sayısı ve tecrübe arttıkça genel sağkalım artış göstermektedir. Yüzdesel olarak bu artış anlamlı olarak değerlendirildi (Grafik 1).

Grafik 1. Yıllara göre kümülatif sağkalım



Çalışmaya dahil edilen hastaların 1, 3 ve 5 yıllık sağkalımları değerlendirildi. 1 yıllık sağ kalım dört grup için de hesaplandı. A grubunda 1 yıllık sağkalım %58 iken, B grubunda %65, C grubunda %71, D grubunda %73 olarak bulundu. Yüzdesel olarak bu artış anlamlı bulundu. 3 yıllık sağ kalım A, B ve C grupları için değerlendirildi. A grubunda %29 olan sağkalım yüzdesi, B grubunda %47, D grubunda %49 olarak bulundu. 5 yıllık sağkalım A ve B grupları arasında değerlendirildi. A grubunda 5 yıllık sağkalım %21 olarak bulunurken, B grubunda %41 olarak bulundu. Yüzdesel olarak bu artış anlamlı olarak değerlendirildi.

Operasyon günü ve bir ay sonrasını kapsayan peroperatif mortalite oranları tüm gruplar arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Hastane volümünün artması ile peroperatif mortalite oranlarının düştüğü görüldü. Gruplar arası yapılan bu analiz sonucunda peroperatif mortalitedeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu (***p=0,037).***

Gruplar arası pankreatik fistül oranları karşılaştırıldığında, hastane volümü arttıkça, pankreatik fistül oranları azalma göstermektedir. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ***(p=0,017)*** (Tablo 6).

Tablo 6. Yıllara göre pankreatik fistül oranları

Pankreatik fistül	**A** (n=31)	**B** (n=46)	**C** (n=50)	**D** (n=86)	**Total** (n=213)	
Yok	n=17	n=29	n=33	n=70	n=149	
	54,8%	63%	66%	81,40%	70%	***p=0,017****
Var	n=14	n=17	n=17	n=16	n=64	
	45,2%	37%	34%	18,6%	30%	

*Chi-Square

2008-2016 yılları arasında yapılan PD sonrasında post-operatif hastanede kalış süreleri değerlendirildi. Gruplardan bağımsız olarak ortalama hastanede kalış süresi 15,46±10,8 gün olarak bulundu. Hastalar minimum 6 gün, maksimum 90 gün sonra taburcu oldu. Gruplar arasında karşılaştırıldığında; A grubunda ortalama hastanede kalış süresi 18,85±10,52 gün, B grubunda 18,48±15,81 gün, C grubunda 14,86±7 gün, D grubunda ise 13±8,6 gün olarak bulundu. Tek yönlü Anova testi[12]ile bu veriler incelendiğinde D grubundaki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi ***(p=0,017).***

213 hastanın patoloji sonuçları incelendiğinde, yıllar içinde disseke edilen lenf nodu sayılarının arttığı klinik olarak gösterildi (Tablo 7). Tüm yıllara bakıldığında ortama disseke edilen lenf nodu sayısı 13,12±7,1 (Tablo 14). Tüm gruplar incelendiğinde One-way Anova istatistiksel analizine göre disseke edilen lenf nodu sayıları arasında anlamlı fark bulundu ***(p=0,0001).***0-5 arası LN çıkarılan hastalar (X grubu), 5-10 arası LN çıkarılan hastalar (Y grubu), 10 ve üstü LN çıkarılan hastalar (Z grubu) olmak üzere disseke edilen LN sayılarına göre üç gruba ayrıldı. X,Y ve Z grubu sağ kalımları değerlendirildiğinde Z grubunun kümülatif sağ kalım oranları istatistiksel olarak daha iyi olarak bulundu. Daha sonra ROC analizi yapıldı. 13 ve üzeri LN disseksiyonu cut-off değer of değer olarak alınabilir olarak değerlendirildi ***(p=0,009).***

Tablo 7. Disseke edilenlenfnodu sayılarının yıllara göre dağılımı

	A (n=31)	**B** (n=46)	**C** (n=50)	**D** (n=86)	**Total** (n=213)	
Ortalama	8,54	10,28	10,78	17,66	13,12	
Std. Sapma	±3,9	±6,3	±5,9	±6,5	±7,1	***p=0,0001****
Min	1	1	1	8	1	
Max	21	25	23	43	43	

*One-way Anova

Patoloji sonuçları değerlendirildiğinde metastatik LN tutulumuna sahip olan hastalar ile olmayanlar 2 gruba ayrıldı. Bu hastaların bir ve üç yıllık sağ kalımları değerlendirildi. LN negatif olan hastaların 1 yıllık sağ kalımları %83,9 iken, LN pozitif olanlarda %63 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ***(p=0,003).*** 5 yıllık sağ kalıma bakıldığında LN negatif olan hastalarda %60,8 iken, pozitif olanlarda %24,5 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ***(p=0,0001).*** LN pozitif olanlarda 1 ve 3 yıllık sağ kalım istatistiksel olarak azalmıştı. LN + olan hastalarsa sağ kalım oranları azalıyordu.

Hastalar Dindo-Clavien sınıflamasına göre değerlendirildiğinde (Tablo 8) grade I, grade II, grade IIIa, grade IIIb, grade IVa, grade IVb ve grade V olarak yedi gruba ayrıldı. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (*p=0,101*).Hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamasa da grade I hastalar komplikasyon olmayan ve sorunsuz taburcu edilen hastalar olduğu için, grade I ve diğerleri olarak tekrar istatistiksel olarak değerlendirildi. Bulunan bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ***(p=0,002).*** Sonuç olarak komplikasyonsuz taburculuk yıllara göre anlamlı bir şekilde azaldı.

Tablo 8. Dindo-Clavienklasifikasyonuna göre hasta dağılımları

Dindo-Clavien	**A** (n=31)	**B** (n=46)	**C** (n=50)	**D** (n=86)	**Total** (n=213)
Grade I	11	25	26	56	118
Grade II	5	4	3	9	21
Grade IIIa	4	4	3	5	16
Grade IIIb	3	5	5	5	18
Grade 4a	2	4	4	4	14
Grade 4b	1	2	3	2	8
Grade 5	5	2	6	5	18

4. TARTIŞMA

PD, Periampuller bölge patolojileri için en sık uygulanan ameliyattır. Ameliyat mortalitesi deneyimli merkezlerde %5'den az, komplikasyon oranı %25-40 arasındadır. Cerrahi tekniğin ve ameliyat sonrası bakım koşullarının gelişmesi ile morbidite oranları %5-10'lara düşmüştür[13,14].

Periampüller bölge tümörleri en kötü prognozlu tümörlerdendir. PD sırasında ya da sonrasında görülen mortalite ve morbiditeden sorumlu tutulan faktörlerden biri bu kompleks ameliyatın düşük volümlü merkezlerde pankreatik rezeksiyonun az sayıda yapılmasıdır. Literatürde yapılan birçok çalışmada hastane volümünün mortalite, morbidite oranları disseke edilen lenf nodu sayıları ve hastanede kalış süresi üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir. İlk olarak Luft ve ark.[15] 1979 yılında yaptıkları çalışmada hastane volümü ile sonuçlar arasındaki ilişki için iki teori ortaya atılmıştır. Bunlar; tecrübe ile başarı artar ve daha fazla operasyon yapılan merkezlere hasta refere edilmelidir. Van Heekve ark.[16]yılda beşten az sayıda PD yapılan hastaneleri düşük hacimli hastane olarak tanımlamışlardır. Pankreatik rezeksiyon yapılan merkezlerde mortalite oranı %13 olmasına rağmen yüksek hasta sayısına sahip merkezlerde ise mortalite oranı %2 civarındadır[17,18].

Yapılan 3 farklı çalışma hastane volümünün artmasının mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı görüşünde birleşmişlerdir[19-21]. Birkmeyer ve ark.[19] yapmış olduğu bir çalışmada cerrah volümünden bağımsız olarak hastane volümünün artmasının mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığını göstermişlerdir. Bahmann ve ark.[22]benzer şekilde

hastane volümünün artması ile daha iyi sürvi sağlandığını istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirmişlerdir. Bu görüşlere zıt olarak Nathan ve ark.'larının[23] 2009 yılında yapmış oldukları bir çalışmada cerrahın hasta volümünün etkisinin önemli olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışmaların ortak noktaları bizim çalışmamızla benzer olarak hastane ve cerrahın hasta volümü arttıkça daha iyi sonuçlar alındığı yönündedir. Bu kabul edilebilir bir sonuçtur. Çünkü PD gibi kompleks bir cerrahi yapılan merkezde tecrübe ile hasta seçimi, preoperatif hasta değerlendirilmesi, teknik beceri ve postoperatif hasta bakımları da önem kazanmaktadır.

Ghaferi ve ark.'nın[24,25] yapmış olduğu 2 çalışmada mortalite ve morbiditenin yüksek volümlü hastanelerde azalmasının bir sebebi de komplikasyon yönetiminin bu merkezlerde daha efektif yapılıyor olmasıdır. Ek hastalıkların yüksek volümlü hastanelerde mortalite üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Van Heek ve ark.'larının[16] yapmış olduğu 17 çalışmayı içeren bir meta-analizde sadece 1 çalışmanın yüksek volümlü hastanelerdeki mortalite ve morbidite oranlarının istatistiksel olarak anlamsız olarak düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmanında yılda 2 PD yapan merkezleri de içermesinden kaynaklandığını düşünülmüştür.Günümüzde mortalite oranları yüksek volümlü merkezlerde %5'in altında iken, bütün gelişmelere rağmen morbidite %40 civarındadır. NCCN 2016'ya göre yüksek volümlü merkez yılda 20 vakanın üzerinde PD yapılan olarak tarif edilmektedir.

PD'den sonra en önemli komplikasyon, pankreatik fistül gelişmesidir. Pankreatik fistülün diğer majör komplikasyonların sebebi olduğu düşünülmektedir. Pankreatik kaçağından salgılanan enzimlerin aktif hale gelmesi, otodigesyona bu da peripankreatik koleksiyon, intraabdominal apse, mide boşalmasının gecikmesine ve postoperatif hemorojiye neden olur. Pankreas anastamoz kaçaklarında ortak nokta hastayı sespis, peritonit, hemoraji ve organ hasarından korumaktır. Pankreatik fistül oranı %2-50 arasında rapor edilmiştir. Bu geniş aralığın nedeni fistülün, uluslararası kabul edilen bir tanımının olmamasıdır[5]. Pankreatik fistül derecelendirilmesi ISGPF'ye göre 3 grupta sınıflandırılır.

Bu çalışmada hastane volümüne bağlı fistül oranlarının yıllara bağlı olarak azaldığı istatistiksel olarak gösterilmiştir. Yapılan benzer çalışmalarda fistül oranları benzer olarak bulunmuştur[26,27].Pratt ve ark.[28] yapmış oldukları geniş serili bir çalışmada yüksek volümlü hastanelerde cerrahın tecrübesinden ve preoperatif hasta hazırlıklarından bahsederek postoperatif fistül oranlarının azaldığını göstermiştir. Bununla beraber Kollmar ve ark.[29] yapmış olduğu bir çalışmada hastane volümünün pankreas fistül oranları ile minimal bir bağlantı gösterdiği tezini savunmuşlardır.

Pankreas dokusunun kalitesi ve pankreas kanalının genişliğinin pankreatik fistül oranlarıyla ilişkili olabileceği genel bir kanıdır. PD gibi kompleks bir ameliyat içerisinde yer alan pankreatik anastamoz gerek komumu itibariyle gerekse ihtiva ettiği doku itibariyle, kaçakları üstünde durulması gereken bir konudur. Preoperatif, peroperatif ve postoperatif olarak değerlendirilen pankreas dokusu anastamoz kaçağı için önemli bir risk faktörü olmaktadır. Yeo ve ark.[5]'larının yapmış olduğu bir çalışmada pankreas dokusunun yumuşak olmasının pankreas anastamoz kaçağı riskini istatistiksel olarak arttırdığını göstermişlerdir. Benzer olarak 1891 hastanın incelendiği Lin ve ark.[30]'larının yaptığı çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bununla beraber geniş serili araştırmalar pankreatik duktusun boyutunun pankreas kaçağında etkili olduğunu, ≤3mm olan duktuslarda pankreas kaçak riskinin arttığını bulunmuştur[31,32,33]. Bir çalışmada pankreas duktusunun her 1mm küçülmesinin anastamoz kaçak riskini %68 oranında arttırdığını gösterilmiştir[28]. Bu veriler bizim bu çalışmamızla doğru orantılıdır.

Bilindiği gibi yüksek volümlü hastanelerde yapılan cerrahi sayısına paralel olarak anatomiye hakimiyet artmaktadır. Artan deneyimle beraber ameliyat süresi kısalmakta, yapılan eksplorasyonun kalitesi artmaktadır. Bu çalışmada volüm arttıkça yapılan lenf nodu disseksiyonu ve çıkarılan lenf nodu sayısı istatistiksel olarak arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda disseke edilen lenf nodu sayısınınsürvi üzerine etkili olduğu ve daha geniş lenf nodu diseksiyonun daha iyi prognoz sağladığı çeşitli yazarlar tarafından desteklenmektedir [34,35,36]. Standart lenfadenektominin kaç adet lenf nodunu içerdiği tartışma konusu olmuştur. Bizim çalışmamızda cut-off değer olarak 13 LN olarak bulunmuştur, Pawlik ve ark.[37] bu sayıyı 12 olarak belirlemiş fakat birçok çalışmada bu sayı ≥15 olarak kabul edilmiştir[38]. Genel olarak 10-15 arası lenf nodu sayısı ideal olarak değerlendirilir[39,40]. Bizim çalışmamızda ortalama 13,12±7,1 lenf nodu disseke edildi. Bu sayı da istatistiksel olarak yıl bağımlı olarak artmıştı.

Bu retrospektif kohort çalışması gösterdi ki, yüksek volümlü olarak kabul edilen merkezimizde, yıllar içinde vaka ve tecrübe sayısının artmasıyla, mortalite ve morbidite oranlarında düşme, disseke edilen lenf nodu sayılarında artma izlenmiştir. Bununla birlikte hastaların hastanede kalış sürelerinin de yıllar içinde azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca pankreas dokusunun kalitesi ve ana pankreatik kanal genişliğinin pankreas fistül olma olasılığıyla bağlantılı olduğu bulunmuştur. Yumuşak pankreatik doku ve 3mm' den daha küçük ana pankreatik kanalı olan hastalarda fistül oranlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür. Disseke edilen LN sayılarının sağkalım üzerine etkisinin olduğu yüzdesel olarak gösterilmiş olsada asıl önemli noktan yıllar arttıkça artan deneyim sonucunda daha iyi eksplore edilen bu

kompleks bölgede çıkarılan lenf nodu sayılarının artmasıyla daha iyi bir evreleme yapılabileceğidir. Çalışmamızda ayrıca LN disseksiyonu için cut-off değeri 13 olarak bulunmuş olsa da bu konuda kesin bir veri elde etmek için daha geniş serili çalışmalara gereksinim vardır.

5. SONUÇ

Hastane volümü – sonuç ilişkisine bakıldığında volümün artmasıyla cerrahım tecrübesi artar. Anatomiye daha hakim olunması yapılan ameliyatın kalitesinin artması sağlanabilir. Buna bağlı olarak morbidite, morbidite oranları azalır, disseke edilen lenfnodu sayıları artar ve hastanede kalış süreleri azalır. LN disseksiyonu için cut-off değerin belirlenmesi için daha geniş serilere ihtiyaç vardır.Düşük volümlü merkezlerin PD gibi preoperatif tanısı peroperatif zorluğu ve postoperatif bakımı zorolan ameliyatta hastaları daha yüksek volümlü bir hastaneye yönlendirmeleri uygun olabilir.Birçok çalışmanında gösterdiği gibi yılda belli sayının altında PD yapılan merkezlerde morbidite, mortalite oranları artmakta çıkarılan LN sayıları azalmaktadır. Bununla beraber postoperatif hasta takibinde de sorunlar oluşmaktadır.

Sonuç olarak bizim çalışmamız gösterdiki merkezimiz yüksek volümlü bir merkez olup, yıllar geçtikçe hasta volümü artmakta ve yapılan ameliyatlar sonucunda mortalite morbidite oranlarımız azalmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Perek S, Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 • Ocak 2002; s. 215-230
2. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcınoma of the ampulla of vater. *Ann Surg*. 1935;102(4):763-779.
3. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*. 2006;244(1):10-15.
4. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg*. 1987;206(3):358-365

5. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg*. 1997;226(3):248-260.
6. Kuhlmann, K. F. D., De Castro, S. M. M., Wesseling, et.al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma: actual survival and prognostic factors in 343 patients. *European journal of cancer*, 2004;*40*(4), 549-558.
7. Makary, M.A., Winter, J.M., Cameron, J.L. *et al.* Pancreaticoduodenectomy in the very elderly. *J Gastrointest Surg* 2006; 10, 347–356.
8. Mukaiya, M., Hirata, K., Satoh, T. *et al.* Lack of Survival Benefit of Extended Lymph Node Dissection for Ductal Adenocarcinoma of the Head of the Pancreas: Retrospective Multi-institutional Analysis in Japan. *World J. Surg.* 1998; **22,** 248–253.
9. Nagai H, Kuroda A, Morioka Y. Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer. A study of autopsy material. *Ann Surg*. 1986;204(1):65-71.
10. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-213.
11. Bassi, C. International Study Group on Pancreatic Fistula Definition; Postoperative parcreatic fistula; an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*, 2005, 138: 8-13.
12. Tabachnick, B. G., Fidell, L. S., & Ullman, J. B. (2007). *Using multivariate statistics* (Vol. 5, pp. 481-498). Boston, MA: Pearson.
13. Silen V, S.M., Pancreas. In : Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, eds. Principles of Surgery 5. ed. McGraw- Hill, 1998: p. 1413-1440.
14. Jones L, Russell C, Mosca F, Boggi U, Sutton R, Slavin J, Hartley M, Neoptolemos J, P: Standard Kausch-Whipple Pancreatoduodenectomy. Dig Surg 1999;16:297-304.
15. Luft, H. S., Bunker, J. P., & Enthoven, A. C. Should operations be regionalized? The empirical relation between surgical volume and mortality. *New England Journal of Medicine*, 1979; *301*(25), 1364-1369.
16. van Heek NT, Kuhlmann KF, Scholten RJ, et al. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. *Ann Surg*. 2005;242(6):781-790. doi:10.1097/01.sla.0000188462.00249.36

17. Finlayson EVA, Goodney PP, Birkmeyer JD. Hospital Volume and Operative Mortality in Cancer Surgery: A National Study. *Arch Surg.* 2003;138(7):721–725.
18. Begg CB, C.L., Hoskins WJ, Brennan MF., Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. JAMA, 1998. 280: p. 1747-1751.
19. Birkmeyer, J. D., Stukel, T. A., Siewers, A. et al. . Surgeon volume and operative mortality in the United States. *New England Journal of Medicine, 2003;* (22), 2117-2127.
20. Eppsteiner RW, Csikesz NG, McPhee JT, et al. Surgeon volume impacts hospital mortality for pancreatic resection. Ann Surg 2009; 249: 635–640.
21. Nordback I, Parviainen M, Raty S,et al. Resection of the head of the pancreas in Finland: effects of hospital and surgeon on short-term and long-term results. Scand J Gastroenterol 2002; 37: 1454–1460.
22. Bachmann MO, Alderson D, Peters TJ, et al. Influence of specialization on the management and outcome of patients with pancreatic cancer. Br J Surg 2003; 90: 171–177.
23. Nathan H, Cameron JL, Choti MA, et al. The volume–outcomes effect in hepato-pancreato-biliary surgery: hospital versus surgeon contributions and specificity of the relationship. J Am Coll Surg 2009; 208: 528–538
24. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Complications, failure to rescue, and mortality with major inpatient surgery in medicare patients. Ann Surg 2009; 250: 1029–1034.
25. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. N Engl J Med 2009; 361: 1368–1375.
26. Tran K, Van Eijck C, Di Carlo V et al. Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: a prospective randomized trial. Ann Surg 2002;236: 422–428.
27. Conlon KC, Labow D, Leung D, et al. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. Ann Surg 2001;234:487–493.
28. Pratt, Wande B., Mark P. Callery M et al. Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme. World journal of surgery 32.3 2008: 419-428.
29. Kollmar, O., Moussavian, M.R., Bolli, M. et al. Pancreatojejunal leakage after pancreas head resection: anatomic and surgeon-related factors. Journal of Gastrointestinal Surgery 2007; 11.12 1699-1703.

30. Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ et al. Risk factors and outcomes in post pancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. J Gastrointest Surg 2004; 8:951–959
31. Marcus SG, Cohen H, Ranson JH Optimal management of the pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 1995; 221:635–648 23.
32. Van Berge Henegouwen MI, De Wit LT, Van Gulik TM et al. Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant. J Am Coll Surg 1997; 185:18–24 24.
33. Yang YM, Tian XD, Zhuan Y et al. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. World J Gastroenterol 2005; 11:2456–2461
34. House MG, Gönen M, Jarnagin WR et al. (2007) Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. J Gastrointest Surg 2007; 11:1549–1555
35. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg 1998; 228:508–517.
36. Capussotti L, Massucco P, Ribero D, Vigano L, Muratore A, Calgaro M. Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer: outcomes and implications for therapy. Arch Surg 2003; 138:1316–1322.
37. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. Surgery 2007; 141:610–618
38. Tomlinson JS, Jain S, Bentrem DJ et al. Accuracy of staging node-negative pancreas cancer: a potential quality measure. Arch Surg 2007; 142:767–773; discussion 773–4.
39. Gutierrez JC, Franceschi D, Koniaris LG. How many lymph nodes properly stage a periampullary malignancy? J Gastrointest Surg 2008; 12:77– 85.
40. Schwarz RE, Smith DD. Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database. Ann Surg Oncol 2006; 13:1189–1200

TÜRKİYE'DE PEDİATRİK ANESTEZİ GELİŞİMİ VE PEDİATRİK ANESTEZİDEKİ LİSANSÜSTÜ TEZLER

Dr. Yılmaz APAYDIN
SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET:

Giriş ve amaç: Anadolu'da çocuk cerrahisi ile ilgili önemli dökümanlara örnekler; Sümer tabletleri ve Şerafeddin Sabuncuoğlu'nun Cerrahiye-i İlhaniye adlı eseridir (15. Yüzyıl). Tarihsel süreçte çocuk cerrahisi ile birlikte pediatrik anestezi de gelişmiştir. Bu çalışmada amaç; Türkiye'deki pediatrik anestezi ile ilgili dökümanlarda önemli yer tutan lisansüstü tezleri incelemektir.

Materyal ve metod: Türkiye'deki pediatrik anestezi ile ilgili lisansüstü tezler çalışmanın kapsamıdır. Veriler epistemolojik doküman analiz yöntemiyle toplanmıştır. Yükseköğretim Kurumu Ulusal Tez Merkezi veri tabanından ilgili dökümanlara ulaşılmış, daha sonra çalışmalar yıllara göre ayrılarak çözümlenmiştir. En son verilerin çözümlenmesi ile çıkan bulgular yorumlanmıştır.

Bulgular: 1-Aralık 2020 tarihi itibarıyla % 87.64 tıpta uzmanlık çalışması, %6.74 doktora çalışması ve % 5.62 yüksek lisans çalışması olmak üzere toplam 89 pediatrik anestezi ile ilgili lisansüstü tez mevcuttur. İlk lisansüstü tez 1979 yılında prospektif bir çalışma planı ve 577 hasta ile yapılmıştır. 10 yıllık dağılımları; 1971-1980: %1.12, 1981-1990: %2.24, 1991-2000: %24.72, 2001-2010:%29.22, 2011-2020:%42.7 dir. Çalışmaların %80.91'i prospektif, %6.74'ü retrospektif, % 8.99'u anket, %1.12'i derlemedir. Özet ve tam metni olmayan çalışma %2.24. 6018 hasta ile " 2007- 2012 yılları arasında "pediyatrik cerrahi tarafından opere edilen hastaların anestezi uygulamalarının retrospektif analizi" başlıklı çalışma en yüksek hasta sayısına sahiptir.

Sonuç: Pediyatrik anestezi, anatomik, fizyolojik ve farmokolojik özellikleri nedeniyle erişkin anestezisinden farklılıklar göstermektedir. Günümüzde çocuk cerrahisi ve pediatrik anestezide dünyada ve ülkemizde ilerlemeler kaydedilmiştir. Geçmişten günümüze artan lisansüstü tez çalışmaları da bu konudaki gelişmelerin bir göstergesidir.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik anestezi, lisansüstü tez, çocuk cerrahisi.

Pediatric Anesthesia Development in Turkey and Graduate Theses in Pediatric Anesthesia

ABSTRACT:

Introduction and Purpose: Examples of important documents about pediatric surgery in Anatolia are the Sumerian tablets and the Cerrahiye-i İlhaniye work by Şerafeddin Sabuncuoğlu (15th century). In the historical process, pediatric surgery and pediatric anesthesia have also developed. The purpose of this study is; It holds an important place in the graduate thesis was to examine documents related to pediatric anesthesia in Turkey.

Material and method: Graduate thesis on pediatric anesthesia in Turkey is the scope of the study. The data were collected using the epistemological document analysis method. Relevant documents were obtained from the data base of the Higher Education Institution National Thesis Center. Then the studies were analyzed by separating them by years. Findings obtained by analyzing the latest data have been interpreted.

Results: As of 1-December 2020, there are 89 graduate theses on pediatric anesthesia in total, 87.64% of which are specialty studies in medicine, 6.74% of doctoral studies and 5.62% of graduate studies.. The first postgraduate thesis was conducted in 1979 with a prospective study plan and 577 patients. 10-year distributions: 1971-1980: 1.12%, 1981-1990: 2.24%, 1991-2000: 24.72%, 2001- 2010: 29.22%, 2011-2020:42.7 %. 80.91% of the studies are prospective, 6.74% is retrospective, 8.99% is survey, 1.12% is compilation. Study with out abstract and fulltext 2.24%. The study titled "Retrospective analysis of the anesthesia applications of patients operated by pediatric surgery between 2007 and 2012" with 6018 patients has the highest number of patients.

Conclusion : Pediatric anesthesia differs from adult anesthesia due to its anatomical, physiological and pharmacological features. Today, progress has been made in pediatric surgery and pediatric anesthesia in the world and in our country. Increasing number of postgraduate thesis studies from past to present is an indication of the developments in this field.

Keywords: Pediatric anesthesia, postgraduate thesis, pediatric surgery.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuk cerrahisi ile ilgili dökümanlar, Sümer tabletlerine kadar dayanmaktadır. Milattan önce 3500 yılına ait tabletlerde ambiguous genitalia ve üriner inkontinansı olan bebekler hakkında bilgiler mevcuttur (Büyükünal C, 2010: 55-66). Milattan sonra 130-199 yıllarında Bergama'da yaşayan Galen "hipospadias" sözcüğünü ilk

kez kullanırken, Şerafeddin Sabuncuoğlu tarafından 15. Yüzyılda yazılmış olan "Cerrahiye-i İlhaniye" adlı eser de Anadolu'da önemli bir kaynak olarak yerini almaktadır (Büyükünal C, 2010: 55-66). Geçmişi ve geldiğimiz noktayı anlamamıza yarayacak tüm belgeler, bilimsel çalışma yöntemlerinden biri olan döküman analizi için önemli kaynaklardır. Ayrıca farklı zaman dilimlerinde bu dökümanların analizi; ilgili bilim dalının bölge ve ülke düzeyinde bilimsel üretkenliğinin durumunu da ortaya koyar.

Günümüze kadar dünyada olduğu gibi, Türkiye'de çocuk cerrahisinin gelişimi ile birlikte pediatrik anestezi de gelişmiştir. Bu çalışmada da amaç; ülkemizdeki pediatrik anestezi ile ilgili dökümanlarda önemli yer tutan lisanüstü tezlerinin yıllara göre dağılımını incelemek ve sonuçlarını paylaşmaktır.

2. MATERYAL- METOD

Çalışmanın kapsamını Türkiye'deki pediatrik anestezi ile ilgili lisansüstü tezler oluşturmaktadır. Veriler epistemolojik doküman analizi yöntemiyle toplanmıştır. Doküman analizinin birinci aşamasında Yükseköğretim Kurumu Ulusal Tez Merkezi veri tabanından (https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi) 1 Ocak 1971 tarihinden 1 Aralık 2020 tarihine kadar "pediatrik anestezi" ifadesi doğrultusunda ilgili dökümanlara ulaşılmıştır. Konu ile ilgili tam metnine ulaşılamayan lisansüstü tezlerin özet metninden faydalanılmıştır. İkinci aşamada çalışmalar yıllara göre ayrılarak çözümlenmiştir. Üçüncü aşamada ise verilerin çözümlenmesi ile çıkan bulgular yorumlanmıştır. 1 Ocak 1971 ile 1 Aralık 2020 tarihihleri arasında yapılan pediatrik anestezi ile ilgili tezlerin Yüksek Öğretim Kurumunun tez arşivinde kayıtlı olduğu varsayılmıştır. Verilerin istatiksel analizinde SPSS 21.0 (Statistic Inc. version Chicago, IL, A.B.D.) yazılım programı kullanılmıştır. Veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir.

3. BULGULAR

1-Aralık 2020 tarihi itibarıyla 78 adet (% 87.64) tıpta uzmanlık çalışması, 6 adet (%6.74) doktora çalışması ve 5 adet (% 5.62) yüksek lisans çalışması olmak üzere toplam 89 pediatrik anestezi ile ilgili lisansüstü tez olduğu saptanmıştır.

Pediatrik anestezi ile ilgili ilk lisansüstü tezin 1979 yılında prospektif bir çalışma planı ve 577 hasta ile Şişli Etfal Hamidiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan "Kliniğimizde uyguladığımız pediatrik anestezi yöntemlerinin karşılaştırılmasından elde edilen sonuç" başlıklı çalışma olduğu görülmüştür. 10 yıllık sürelere göre dağılımları ise sırasıyla 1971-1980:1 adet (% 1.12), 1981-1990: 2 adet (% 2.24), 1991-2000: 22 adet (%24.72), 2001-2010: 26 adet (% 29.22) ve en son olarak 2011-

Aralık 2020 arasındaki sürede 38 adet (% 42.7) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1) . Lisansüstü tezlerin 72 adetinin (%80.91) prospektif, 6 adetinin retrospektif (% 6.74), 8 adetinin anket (% 8.99), 1(% 1.12) adetinin derleme çalışma planı içinde yapıldığı saptanmıştır. 2 tane (% 2.24) lisansüstü tezin özet ve tam metini mevcut olmadığı için çalışma yöntemi değerlendirilememiştir. En yüksek sayıda çalışma evrenine sahip olan lisansüstü tezin 6018 hasta ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2014 yılında yapılan "2007- 2012 yılları arasında pediyatrik cerrahi tarafından opere edilen hastaların anestezi uygulamalarının retrospektif analizi" başlıklı çalışma olduğu saptanmıştır.

Tablo 4: Pediatrik Anestezi ile İlgili Lisansüstü Tezlerin Yıllara Göre Dağılımı

Yıllar	n	%
1971-1980	1	1.12
1981-1990	2	2.24
1991-2000	22	24.72
2001-2010	26	29.22
2011-2020	38	42.7
n: Sayı, %: Yüzde		

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Türkiye'de lisansüstü programların önemli bir bileşeni lisansüstü tezlerdir. Tez hazırlama bireye bilimsel ve analitik düşünce yapısını kazandıran yoğun emek gerektiren bir süreçtir. Türkiye'de tıp alanında 6 yıllık eğitim sonrasında "Tıp Doktorluğu" ünvanı alınmaktadır. Bu ünvan sonrası branşlaşma "Tıpta Uzmanlık Eğitimi" ile mümkün olabilmektedir. Uzmanlaşmanın başarı ile tamamlanabilmesi için de uzmanlık tezinin yapılması gereklidir (Özgen Ü ve ark, 2011: 1122-31.).

Türkiye'de Yükseköğretim Kurumu Ulusal Tez Merkezi veri tabanında da Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlığı bilim alanında 1970'li yılların başından beri yapılmış olan lisanüstü tezler bulunmaktadır. Pediatrik anestezi alanında yapılanlar da veri tabanında mevcuttur (https://tez.yok.gov.tr/ UlusalTezMerkezi).

Pediatrik anestezi, erişkin anestezisinden pediatrik hasta grubunun fizyolojik, anatomik, farmokolojik özellileri nedeniyle farklılık gösterir ve anestezi riskinin eriş-

kine göre daha yüksek olduğu kabul edilir (Morgan G. ve ark, 2008: 923-924, Kayhan Z, 2004: 655). Son yıllarda anestezi ekipmanlarındaki gelişmelerin etkisi ile pediatrik anestezi güvenliği de artmıştır (Larson MD, 2005: 3-44) . Bu durum; yapılan vaka sayılarına ve bu alanda yapılan ve yayınlanan bilimsel çalışmalara da yansımıştır. Bilimin tüm alanında olduğu gibi pediatrik anestezi konusunda yapılan araştırmalarda yıllar içinde giderek artmıştır.

Ülkemizde de 1971'den 2020 yılına kadar on yıllık zaman dilimlerinde de pediatrik anestezi alanında lisansüstü tezlerin oranının giderek arttığını görmekteyiz (Tablo 1). Yükseköğretim Kurumu Ulusal Tez Merkezi veri tabanında bu alandaki ilk tezin saptandığı Şişli Etfal Hamidiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 19. yüzyıl sonu ile 20. yüzyıl başlarında II. Abdulhamid tarafından difteriden ölen kızı anısına "Hamidiye-i Etfal" ismi ile kurulmuş bir hastanedir (Resim 1) (Büyükünal C, 2010: 55-66) . Ayrıca bu hastanenin kuruluşu çocuk cerrahisi ve çocuk hastalıkları açısından Anadolu'da önemli bir dönüm noktasıdır. Çünkü hastanede ayrı olarak bir çocuk cerrahisi koğuşu ve ameliyathanesi mevcuttur (Büyükünal C, 2010: 55-66). Cumhuriyet döneminde "Şişli Çocuk Hastanesi" olarak da hizmet veren hastanede pediatrik anestezi alanında ilk lisansüstü tezin yapılmış olması bunun anlamlı bir ilk olduğunu düşündürmektedir.



Resim 1: Hamidiye-i Etfal Hastanesi çocuk cerrahisi binası

Sonuç olarak; gerek pediatrik anestezide gerek çocuk cerrahisinde günümüzde geldiğimiz noktaya ulaşmamızı sağlayan ve bu çalışmaya katkısı olanlar meslektaşlarımız da dahil olmak üzere bu alanda hizmet veren herkestir. Bu alanda yapılmış ve yapılacak olan lisanüstü tezler de içereceği pek çok bilimsel veriyle önümüzdeki tarihsel süreçte birer doküman olarak önemli yer tutacaktır.

KAYNAKLAR

Büyükünal C. Türkiye'de çocuk cerrahisinin tarihçesi. Çocuk Cerrahisi Dergisi 2010; 24 (2): 55-66.

Kayhan Z. Klinik Anestezi, Genişletilmiş 3. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 2004; 655.

Larson MD. History of anesthetic practice, Miller's Anesthesia, 6. Edition, Churchill Livingstone, Elsevier Inc. 2005;1:3-44.

Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Lange temel Anesteziyoloji, 4. Türkçe Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2008; 923-924 .

Özgen Ü, Eğri M, Aktaş m, Sandıkkaya A, Öztürk FÖ, Özcan C. Publication pattern of Turkish medical theses: Analiysis of 22.625 medical theses completed in years 1980-2005. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011; 31: 1122-1131.

ERİŞKİNDE NADİR BİR İLEUS NEDENİ İDİOPATİK İLEOÇEKAL İNVAJİNASYON: OLGU SUNUMU

Dr. Yasin KARA
HSU Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital
Dr. Erkan SOMUNCU
HSU Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital

ÖZET: İleoçekal İnvajinasyon(İİ) proksimaldeki ileum segmentinin distaldeki çekum ve çıkan kolon içine girmesi ile karakterize klinik bir tablodur. Yetişkinlerde İİ oldukça nadirdir.Bunların %70-90'ı iyi tanımlanmış bir patolojiye (polip, adenokarsinom, lenfoma,enteral duplikasyon kisti veya meckel divertikülü) sekonder olup, literatürde idiopatik olgular son derece nadirdir.Bizim olgumuz literatürde son derece nadir, 41 yaşında erkek hastada subakut-kronik barsak obstrüksiyon semptomlarına neden olan idiopatik ileoçekal invajinasyon olgusudur.Ameliyatta sağ hemikolektomi ve uç-yan ileotrasversostomi prosedürü uygulandı ve hasta komplikasyonsuz olarak ameliyat sonrası yedinci gününde taburcu edildi.

İdiopathic İleocecal İnvagination A Rare Cause Of İleus İn An Adult: Case Report

SUMMARY: İleocaecal invagination is a clinical condition that characterized by proximal ileal segment becomes drawn in to the lumen of the distal caecum and ascendant colon. Adult invaginations are so rare,%70-90 secondary to well-described a distinct pathologic lead point(polyp, adenocarcinoma, lymphoma, enteral duplication cyst or meckel diverticula) and in literature idiopathic adult cases are far less common. Our case is idiopathic ileocaecal invagination that is so rare in literature and causing subacute-chronic bowel obstruction symptoms in 41 years old male patient. İn operation, right hemicolectomy and end to side ileotransversostomi procedure applied and patient has been discharged at seventh day postoperatively without any complication.

GİRİŞ

İnvajinasyon, proksimaldeki barsak segmentinin distaldeki barsak segmenti içine girmesi ile karakterize klinik bir tablodur(2).Çocuklarda invajinasyon sık görülür.Bunların %90'ı primerdir yani altta yatan bir patoloji yoktur ve tedavisi cerrahi olmayan radyolojik redüksiyon yöntemleridir.Yetişkinlerde ise invajinasyon nadir olup, tüm barsak obstrüksiyonlarının %1'inden sorumludur.Yetişkin invajinasyonlarının %70-90'ı iyi tanımlanmış (polip, adenokarsinom, lenfoma, enteral duplikasyon kisti veya meckel divertikülü) bir patolojiye sekonder olup (1) , literatürde idiopatik olgular son derece nadirdir.

Çocuklarda akut tablo ile karşımıza çıkarken erişkinlerde subakut veya kronik bir tablo izleyebilir, nonspesifik intermitan kolik tarzı karın ağrısı veya ileus bulguları ile karşımıza çıkabilir (1) .

Bu yazıda, günlük pratiğimizde sık karşılaşmadığımız literatürde son derece nadir olan yetişkin idiopatik İİ olgusu irdelenmiştir.

OLGU

41 yaşında erkek hasta. Bir aydır acillere ara ara olan kramp tarzı karın ağrısı ve kusma şikayetleri ile başvuruyor. Acile son başvurusunda yapılan değerlendirmesinde karın ağrısının ara ara devam ettiği kusmanında ara ara olduğu, spontan gaz-gayta deşarjı olduğunu ifade etti.Fizik muayenesinde batını hafif distandü, ele gelen kitle yoktu, epigastrik hassasiyet mevcuttu, defans yok, rebound yok.Rektal tuşede forme gayta alındı.Kan tetkikleri WBC:15300 dışında normaldi.Direk karın grafisinde, İnce barsak tipi hava-sıvı seviyeleri mevcuttu.Çekilen oral-i.v.kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografide, çıkan kolon distalinden başlayıp çekuma kadar uzanım gösteren invajine barsak segmenti ve transvers kesitte hedef- işareti belirtisi görünümü izlendi (Resim 1).İleoçekal invajinasyona bağlı ileus ön tanısı ile yapılan laparatomide çıkan kolon distaline kadar ileum segmentinin çekuma invajine olduğu ve çekum, çıkan kolon ve invajinasyon sınırının 20 cm proksimaline kadar ileum segmentinin ileri derecede iskemik olduğu gözlendi (Resim 2).Yapılan eksplorasyonda ek bir patolojiye rastlanmadı.Hastaya sağ hemikolektomi ve uç yan ileotransversostomi uygulandı. Postop.7. günü şifa ile taburcu edildi.Piyesin histopatolojik incelemesi sonucunda, kolon ve ileum segmenti duvarında hemorajik enfarkt alanları mevcut olup; herhangi bir intralüminal patoloji izlenmedi ve idiopatik İİ olarak rapor edildi.

TARTIŞMA

İntestinal invajinasyon, genellikle çocuklarda özelliklede 2 yaş altında görülürken erişkinlerde nadirdir.Çocuk yaş grubunda, %90'ı idiopatik olmakla beraber çoğu cerrahi dışı metodlarla(örn.;radiolojik redüksiyonlarla) tedavi edilirler.Yetişkinlerde ise, %50'si malign olabilen, %70-90'ı iyi tanımlanmış, bir patolojiye (polipler, adenokarsinoma, lenfoma,enterik duplikasyon kisti veya meckel divertikülü) sekonder meydana gelir(1). Erişkin dönemde tedavisi %50'sinde altta yatan malignite nedeni ile etkilenen barsak segmentinin geniş rezeksiyonunu ve piyesin sekonder maligniteye yönelik histopatolojik incelenmesini içerir(1,4).Cerrahinin tipi ve zamanlamasına vaka bazında invajinasyonun yeri, altta yatan sebebi ve barsak iskemi derecesine bağlı olarak karar verilmelidir.Manuel deinvajinasyon işlemi perforasyon riski ve muhtemel altta yatan malignite olasılığı nedeni ile önerilmemektedir(4).Bizde vakamızda altta yatabilecek malignite riski ve ileri derecede iskemik barsak segmentleri nedeni ile geniş rezeksiyon ve anastamozu tercih ettik.

Literatürde yetişkin dönemde idiopatik İİ olguları son derece nadirdir.İdiopatik İİ' lar genellikle ileoçekal bölgede gözlenir(5).Aşırı hareketli çekum ve ileum ileoçekal invajinasyondan sorumlu tutulmuştur(6).Her iki cinsiyette eşit oranlarda görülürken en sık 6. ile7. dekadlar arasında karşımıza çıkar(3,4).Bizim vakamızda da idiopatik invajinasyon ileoçekal bölgede gözlenmiştir ancak literatürden farklı olarak bizim olgumuz 41 yaşındadır.

Yetişkin dönemde intestinal invajinasyonların oluşumunda birçok hipotez ortaya atılmıştır. İntraluminal patolojinin yabancı cisim gibi davranıp peristaltizmi arttırması ve kontrakte olan merkezin distalindeki barsak segmentinin içine girmesi kabul gören mekanizmadır.Ayrıca invajinasyon intraluminal patoloji veya bağırsak paralizisinin neden olduğu kas fonksiyon değişikliğinden de olabilir(7,8).

İnvajinasyonda en sık görülen semptom intermitant kolik tarzı karın ağrısıdır.Batında palpabl kitle, karında hassasiyet ve rektal kanama invajinasyon triadıdır.Diğer bulgular bulantı, kusma ve dışkı alışkanlığında değişmeler olabilir(9).Bizim olgumuzda acile ara ara olan şiddetli karın ağrısı ve kusma şikayetleri ile başvurmuş, spontan gaz-gayta deşarjı mevcuttu, rektal kanama veya batında palpabl kitlesi yoktu.

Tanıda radyolojik yöntemler kullanılabilir.Ayakta direk karın grafisi hızlı, kolay ve ucuz olarak acilde bize tıkanıklığın seviyesi hakkında değerli bilgiler verir.Bizim olgumuzda ince barsak düzeyinde hava-sıvı seviyeleri mevcuttu ve ileri tetkike gidildi.Baryumlu tetkikler invajinasyonun lokalizasyonunu saptamada yardımcı

olurlar.Ultrasonografide tecrübeli ellerde invajinasyonun lokalizasyonu ve diğer batıniçi patolojilerin ekartasyonunda bize yardımcı olabilir.Oral ve i.v. kontrastlı batın BT tanıda altın standart olarak kabul görmektedir.BT de içiçe geçmiş barsak segmentlerinin tipik hedef tahtası görüntüsü tanıyı koydurur(10).Gerek ultrason gerek kontrastlı BT benzer şikayetlere neden olabilecek tümöral olayların ekartasyonunda da son derece önemlidir.Bizim olgumuzda çekilen ADBG de ince barsak tipi havasıvı seviyeleri görülmüş ve ileri tetkikler istenmiştir.Acilde yapılan batın ultrasonografisinde batın içi patoloji saptanmamış ve çekilen oral ve i.v. kontrastlı batın BT de çıkan kolona kadar uzanan ve tipik target işareti izlenen ileoçekal invajinasyon olarak rapor edilmiştir ve hasta bu bulgularla ameliyata alınmıştır.

Sonuç olarak, intestinal invajinasyon çocuklarda genellilkle akut bir tablo ile ortaya çıkmasına rağmen, erişkinlerde subakut veya kronik bir tablo izleyebilir, sıklıkla aralıklı karın ağrısı şikayetlerine neden olur. Mükerrer kramp tarzı karın ağrısı olan olgularda mekanik barsak tıkanmasının nadir bir nedeni olan ileoçekal invajinasyon düşünülmelidir.Tanıda öncelikle şüphelenilmesi ve ileri görüntüleme yöntemlerinden faydalanılması(BT,ultrason) önemlidir.

KAYNAKLAR

1. **F.Charles Bunicardi,Dana K.Andersen ,Timothy R.Billiar,David L.Dunn,John G. Hunter,Jeffrey B.Matthews,Raphael E.**Pollock.Schwartz's Principles of Surgery Ninth Edition 2010;1082

2. **Nagorney DM,Sarr MG,McIlrath DC:**Surgical management of intussusception in the adult .Ann Surg 193:230,1981.

3. **Reijnen HA,Joosten HJ,de Boer HH.**Diagnosis and treatment of adult intussusception.Am J Surg. 1989;158:25-28.

4. **Weilbaecher D,Bolin JA,Hearn D,Ogden W.**İntussusseption in adults.Am J Surg 1971;121:531-5

5. **Nagorney DM,Sarr MG,McIIrath DC.**Surgical management of intussusception in the adult.Ann.Surg 1981;193:230-6

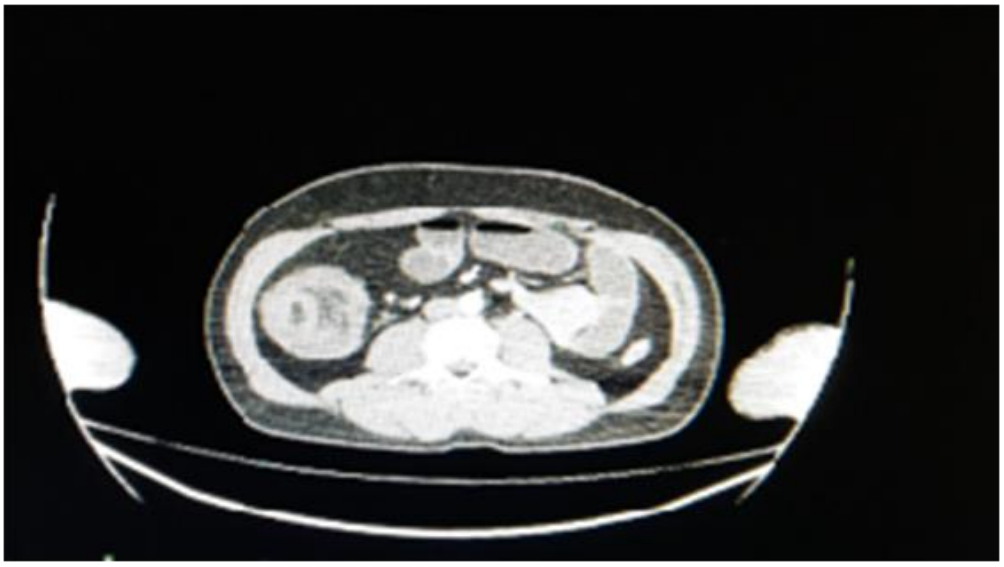
6. **Cheng-Chung W,Jiunn- Horng C,He-Hsiung C.**Systemic lupus erythematosus with intussusception:a case report.Chin Med J(Taipei)1996;58:58-61.

7.Rogers SO Jr,Lee MC,Ashley SW. Giant Colonic Lipoma as lead point for intermittent colo-colonic intussusception.Surgery 2002;131:687-688.

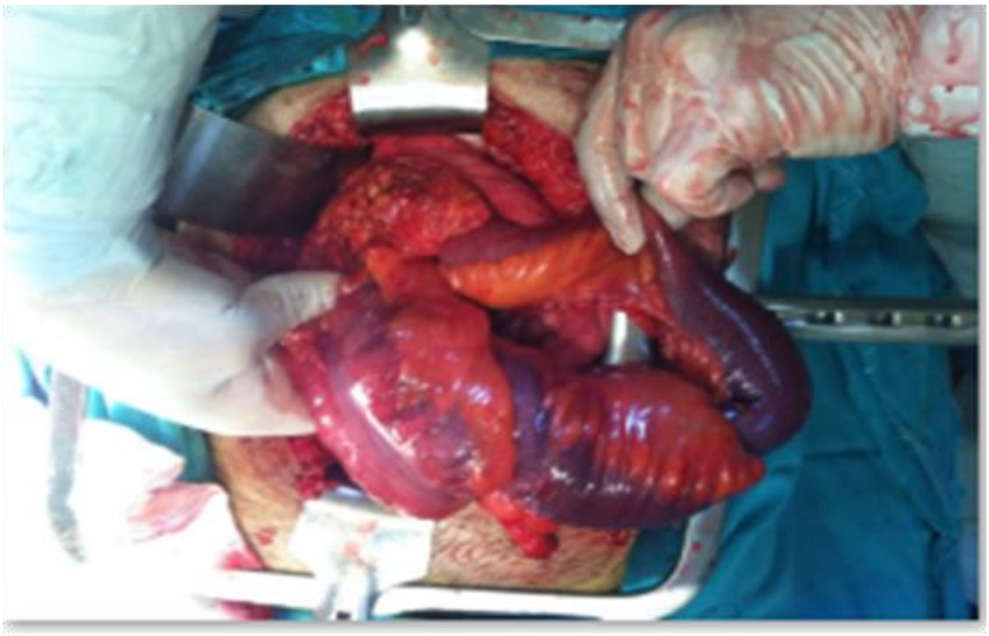
8.Zeebregts C,Geraedts A,Blaauwgeers J,Hoitsma H.İntussusceptionof the sigmoid colon because of an intramuscular lipoma.Report of a case.Dis Colon Rectum 1995;38:891-892.

9.Ellis H,Calne R,Watson C.Lecture notesin General Surgery,ninth edition.Oxford Blackwell Science Ltd 1998

10.Azar T,Berger DL. Adult intussusseption.Ann Surg 1997;226:134-138.



Resım 1:Kontrastlı karın tomografisinde Transvers kesitte ileoçekal invajinasyon alanı ve işaret belirtisi



Resım:2 idiopatik İleoçekal İnvajinasyon intraoperatif görüntü

OKSİTOSİN ALERJİSİ

Uzm. Dr. Zehra BEDİR
SBÜ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET:

AMAÇ: Yaşamı tehdit eden anaflaksi sistemik bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Bazofil ve mast hücrelerinden salınan inflamatuar mediatörler sonucu oluşur. İlaçlar, gıda, zehirler, kan transfüzyonu etiyolojik ajanlar arasındadır. Kaşıntı, dispne, öksürük, hırıltılı solunum, bulantı, karın ağrısı, ürtiker ve angioödem klinik bulguları arasındadır. Gebeler; antibiyotik, oksitosin ve lateks maruziyetinden dolayı riskli grup içindedirler.[1] Biz bu olguda oksitosine bağlı uyandırma odasında anaflkatik şok gelişen hastayı sunmayı amaçladık.

OLGU: 23 yaşında (165 cm 65 kilo) 5 yıllık evli, ek hastalığı olmayan, 1 abortus öyküsü olan 41 haftalık gebenin normal doğum için hastanemize yatışı yapıldı. Alerji öyküsü olmayan gebeye oksitosin indüksiyonu başlandı. Sonrasında nefes darlığı oldu. Aynı tarihte fetal distsres nedeniyle acil sezaryene alındı. Rutin monitorize edilen hastanın TA:110/70 mmhg, Nb:75 atım/dk, SpO2:96 olarak ölçüldü. El üstü 18 G kanül açıldı. %0.9 NaCl infüzyonu başlandı. 10 mg. hiperbarik bupivakainle spinal anestezi uygulanan hastaya 1. Dk Apgarı 9 olan bebek çıktıktan sonra 20 İÜ 1000 cc % 0.9 salin içinde oksitosin infüzyonu verildi. Operasyon 35 dk sürdü. Postoperatif uyandırma odasında yutkunma güçlüğü ve boğazında takılma hissi olduğunu belirtti. Yapılan oral muayenede uvulanın ödemli olduğu gözlendi. Feniramin maleat, deksametazon ve ranitidin uygulanan hasta uyandırma odasındaki takibinin 35. dk' sında uvuladaki ödem arttı, solunum sıkıntısı, hırıltılı solunumu ve öksürüğü olan hastaya 1 mg adrenalin 10 cc' ye sulandırılarak 6 cc intramusküler uygulandı. Entübe edilerek yoğun bakım ünitesi olan üst merkeze sevki sağlandı. Yoğun bakımda 3 gün takip edilen hasta kadın doğum servisimize devredildikten sonra externe edildi.

SONUÇ: Mukadder Şanlı ve Ark.[2] sezaryen sırasında oksitosine bağlı anaflaktik şok gözlenen hastanın spesifik antikor testiylede oksitosin alerjisi doğrulamışlar. Ancak Berrin Günaydın ve Ark.[3] Mukadder Şanlı ve Ark.'nın olgusu için spesifik antikor testi yanında ve kanda spesifik anti-lateks Ig E düzeyi tayini yaptırılmasını önermişler. Operasyon sırasında oksitosinden hemen sonra gözlenen anaflakside lateks alerjisinin öncelikle düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Anaflaktik şokta laringeal ödem gelişmeden entübasyon havayolu açıklığı sağlanmasında daha güvenli olacaktır. Hayat kurtarıcıdır.

Anahtar Kelimeler: oksitosin, anaflaksi, lateks

KAYNAKLAR

1. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. World Allergy Organ J 2015;8:32
2. Şanlı, M., Gülhaş, N., Erdil, F. A., Miniksar, H., Demiröz, D., & Durmuş, M. Anaphylactic Shock in Caesarean Section. Journal of Cardio-Vascular-Thoracic Anaesthesia and Intensive Care Society,2014; 20(3), 179-182.
3. Günaydın B., Tuna T.A., Dayanır H., Atak F. Sezaryende Oksitosin İnfüzyonundan Sonra Gözlenen Anafilaksi Gerçekten Oksitosine mi Bağlı? GKDA Derg 2015; 21(1):67-68.

ÇOĞALMA VE FARKLILAŞMA AŞAMASINDAKİ KARACİĞER KANSER HÜCRELERİNİN HÜCRE İSKELETİ ORGANİZASYONU ÜZERİNE TİP I KOLLAJENİN ETKİLERİ

Ph. D. Zeynep AKBULUT
Maltepe Üniversitesi

Faruk KÖSER
Maltepe Üniversitesi

Ph. D. Damla GÖKÇEOĞLU KAYALI
Maltepe Üniversitesi

Ph. D. Hatice MARAŞ
Maltepe Üniversitesi

Prf. Dr. Ranan Gülhan AKTAŞ
Maltepe Üniversitesi

ÖZET:

Giriş: Hepatositler, karaciğer içerisinde basal membranlar üzerine oturan epitelyal hücrelerdir. Bazal membranın en önemli bileşenlerinden biri olan tip I kollajen, hepatositlerin farklılaşmalarını uyarmaktadır. Böylece hücre iskeletinin en önemli komponentlerinden birisi olan aktin, yeniden organize olarak, hücreleri yönlendirmektedir.

Amaç: Bu çalışmada, tip I kollajenin hücre iskeleti üzerindeki etkisini araştırma amacı ile, HepG2 hücrelerinde beta-aktin proteininin ekspresyonunun immunofloresan yöntemler kullanılarak araştırılması hedeflenmiştir. .

Yöntem: Klasik kültür ve iki boyutlu tip I kollajen kaplı kültür kaplarında HepG2 hücreler, 37C° ve %5CO2 varlığında kültüre edildi. Hücreler, kültür ortamını %60-80 oranında kapladıkları çoğalma, tam konfluent ve 1.hafta sonrası farklılaşma fazlarında fiske edildi. Anti-beta aktin antikoru ile immunofloresan yöntemle boyanarak konfokal mikroskop altında incelendi.

Bulgular: Tip I kollajen bulunan kültür ortamda yer alan HepG2 hücrelerinin morfolojisinde iğsi bir yapıya doğru dönüşüm olduğu gözlemlendi. Çoğalma fazında beta-aktin ekspresyonunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken ($p>0.05$), hücrelerin farlılaşmaya başladıkları fazlarda test grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$).

Sonuç: Elde edilen sonuçlar, tip I kollajenin, hücrenin morfolojik ve fizyolojik fonksiyonları için hayati önem taşıyan hücre iskeleti üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: hücre iskeleti, beta-aktin, HepG2, tip I kollajen

The Effects of Type I Collagen on the Cell Skeletal Organization of Liver Cancer Cells in the Proliferation Differentiation Phase

ABSTRACT:

Introduction: Hepatocytes, the main type of epithelial cells in liver, are located on the basement membranes. Type I collagen, one of the most important components of the basement membrane, stimulates the differentiation of hepatocytes. Thus, actin which is the most important components of the cytoskeleton, is important for reorganization of the cells.

Aim: The aim of this study is to show the effect of type I collagen on the cytoskeleton and to investigate the expression of beta-actin protein in HepG2 cells by using immunofluorescence labeling methods.

Method: HepG2 cells were cultured at 37 ° C and 5% CO2 under normal culture conditions and in culture dishes coated with type I collagen. After fixation of the cells both in the proliferation and differentiation phases. HepG2 cells were labeled with an antibody that is specific for beta actin. And then examined under confocal microscope.

Results: Morphological transformation of the cells to spindle like structures was clear for the HepG2 cells in the culture medium containing type I collagen. Beta-actin expression did not meaningfully change between the control group and the cells onType I collagen coated surfaces in the HepG2 cells that are in proliferation phase ($p > 0.05$). However, there was significant increase in the treated group in the cells taht have started to differentiate ($p < 0.05$).

Conclusion: The results show that type I collagen is effective on cell shape and formation of the cytoskeleton, which is vital for the cells` morphological and physiological functions.

Keywords: cytoskeleton, beta-actin, HepG2, collagen type I

1. GİRİŞ

Hepatositler; karaciğer içerisinde basal membranlar üzerine oturan epitelyal hücrelerdir. Bazal membran; bu epitelyal hücreler için yol gösterici bir rol oynar. Hücreler bazal membran üzerinde belirli bir düzen içerisinde çoğalarak poligonal ya-

pılı hepatosit kordonlarına dönüşür. Hepatositlerin üzerine oturduğu bazal membranın en önemli bileşenlerinden birisi Tip I kollajendir. Tip I kollajen hepatositlerin farklılaşmasını ve epitelyal hücre kordonları oluşturmasını uyarmaktadır. Bu sırada hücre iskeletinin en önemli komponentlerinden birisi olan aktin, yeniden organize olarak, hücreleri yönlendirir.[1,2] Proje konumuz olan Hepatosellular Karsinoma (HSK) karaciğerin en sık görülen primer malign tümörüdür. Dünya genelinde en çok görülen kanser türlerinden erkeklerde beşinci, kadınlarda yedinci sıradadır ve yarım milyondan fazla yeni vaka tespit edilmiştir. Dünyada kansere bağlı mortalitenin önde gelen ikinci nedenidir. Hepatit B veya Hepatit C virüslerinin neden olduğu kronik karaciğer hastalıkları, HSK vakalarının çoğunu oluşturmaktadır.[3]

Hepatoma hücreleri hem karaciğer kanseri fenotiplerini hem de sağlıklı ve hastalıklı durumlarda hepatosit hücrelerin fenotipini anlamakta kullanılan, insan hepatoma hücre hatları arasında, HepG2 hücreler en iyi karakterize edilendir. Bu hücrelerin çok yönlü oluşu ve fonksiyonu, karaciğer fonksiyonu için bir model sistem olmasını son derece kullanışlı kılmaktadır. Karaciğer, travmaya, strese yanıt olarak veya hemostaz sırasında gerektiğinde farklılaşma ve proliferasyon özelliği gösteren vücudun bir kaç organından biridir. Genellikle farklılaşma ve proliferasyon arasında, hücrelerin proliferasyon döngüsünü farklılaşmaya doğru sona erdiren bir dengesi vardır. Bununla birlikte bir hayvandan alındığında ve kültüre edildiklerinde primer hematositler prolifere olmazlar ve farklılaşma fonksiyonlarında azalma gösterme eğilimindedirler. Aksine HepG2 hücreleri, hem proliferasyon hem de farklılaşma yeteneğine sahiptirler ve bu da onların yararlılığını arttırmaktadır.[4]

Hücrelerin normal fonksiyonlarını gösterebilmeleri için mikroçevre bileşenlerinin gereken miktar ve düzende olması gerekmektedir. Hem normal doku, hem kanserli doku için mikroçevre oldukça önem taşımaktadır. Mikroçevrenin en önemli bileşenlerinden birisi ekstrasellülermatriks (ECM) komponentleridir.[1] Bunlar içerisinde kollajen önemli bir yer tutmaktadır. Hepatositler in vitro ortamda, Tip I kollajen ya da bazal membran proteinleri içeren esnek ECM türevli jellerle kültürlendiğinde, kültür tabanı hücrelerin farklı şekillerini almasına izin verir ve karaciğere özgü genlerin ifadesi (ekspresyonu) yüksektir. Aksine, hepatositler plastik yüzeylerde kültüre edildiğinde, tabanın elastik olmamasından ötürü, ayrımsız, düzleştirilmiş bir şekil göstermektedirler ve karaciğere özgü genlerin ifadesinde ciddi azalma vardır.[2] Plastik ya da kollajen ve laminin gibi ekstrasellülermatriks (ECM) proteinlerine bağlı tek tabaka halinde kültürlenen hepatositler bozulma morfolojisi ve karaciğere özgü fonksiyonları gösterirler.[1] Tip1 kollajen seviyesinin normal karaciğer örneklerine nazaran HSK örneklerde çok daha fazla olduğu moleküler metodlarla gösterilmiştir. Ek olarak tip1 kollajen içeren ortamda proliferasyon hızı, tip 4 kollajen ya da fibronektin içerenlere oranla anlamlı ölçüde daha hızlıdır.[5]

Çalışmamızda HepG2 hücrelerinde Tip I kollajenin etkisi araştırdığımız hücre iskeleti; birçok farklı dinamik ve kompleks yapılı proteinlerden oluşur. Bu proteinlerin temel işlevi hücre şeklinin devamlılığı, hücrenin tutunması, hücre büyümesi ve beslenmesi, hücre içi koful trafiği, hücre bölünmesi, hareketi ve hücre membranında bulunup çevre koşullarının denetlenmesini sağlayan yapıların üretimidir.[5] Hücre iskeletini oluşturan üç temel filament yapısı vardır. Mikrotübüller, diğer işlevlerinin yanı sıra zarlı organellerin hücre içindeki yerini belirler ve hücre içi koful trafiğini yönlendirir. Ara filamentler mekanik gücü sağlar. Aktin mikrofilamentleri ise hücre zarının şeklini belirlemenin yanında hücrenin kendisinin hareketi ve hücre zarı görünüşündeki ani değişiklikler için gereklidir. Hücre iskeleti hücre bütünlüğünü destekleyen mekanik işlevinin yanı sıra hücre yapısı, hücre büyümesi, hücre ölümü ve stres yolağının ayarlanmasında da rol alır.[6]

Hücredeki değişimini araştırdığımız aktin mikrofilamenti, sitozolde globüler veya monomerik (G-Aktin) ve ipliksi veya polimerik (F-Aktin) formlarda bolca bulunur. G-aktin'in F-aktine oranı dinamik bir eşitlikte korunur. Çeşitli uyarıcılar aktin polimerizasyonu ve depolimerizasyonunun miktarını değiştirerek aktin hücre iskeletinin yeniden organizasyonunu kontrol eder. Bu değişken aktin organizasyonunu hücre zarı uzantılarına sebep olan çıkıntıları oluşturmakta ya da büzülmeye yol açan kasılmalara neden olabilmektedir. Diğer yandan, hücre zarını kaplayan ince aktin tabakası, hücre morfogenezini kontrol ettiğinden ötürü hücre zarının devamlılığında önemli rol oynar.[7]

Hücre iskeleti hücrenin morfolojik, fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirme, hücre zarının devamlılığı gibi yaşamsal öneme sahip yapıdır. HSK hücre mikroçevresinde normal karaciğer hücrelerine göre fazla bulunan ve hücre proliferasyonu üzerinde etkisi olduğu bilinen Tip I kollajenin hücre iskeleti üzerinde de etkisi olduğunu düşünerek bu etkiyi klasik kültür ve kollajen kültür HepG2 hücrelerinde göstermeyi amaçlamaktayız.

2. MATERYAL METOD

2.1. Deney Grupları:

Deney Grubu 1: klasik kültür ortamı (37 C° de %5 CO2)(KONTROL GRUBU)

Deney Grubu 2: tip I kollajen kaplı kültür ortamı (37 C° de %5 CO2) (test grubu)

Her iki hücre kültürü grubunun 3 farklı dönemde analizleri yapılmıştır;

1- Konfluent öncesi dönem: hücreler kültüre edildikleri alanın %60-70 oranında kapladığı zaman

2- Konfluent olduğu dönem: hücrelerin çoğalarak kültür alanını tamamen kapladıkları zaman

3- 1. Hafta: hücrelerin tam konfluent olduktan 1 hafta sonraki zaman. Hücreler bu dönemde birbirleri ile etkileşime geçerek farklılaşmaya başlarlar.

2.2.Hücre Kültürü

Çalışmada ATCC (AmericanTypeCultureCollection,USA) firmasından temin edilen insan hepatosellülerkarsinom hücre dizisi (HepG2) kullanılmıştır. Hücreler %10 fetal sığır serumu(FBS) ve %1 antibiyotik (penisilin-streptomycin) ilave edilmiş Dulbecco'sModifiedEagle'sMedium (DMEM) içerisinde yukarıdaki belirtilen gruplar şeklinde kültürleri yapılmıştır. Deney grubu için kültür kapları Tip I Kollajen (Collagen, Type I solution from rat tail- Corning-100MG) ile hücre pasajlamadan önce kaplanmıştır. En az 4 saat normal kültür şartlarında inkübatörde bekletilen kültür kaplarından tip I kollajen çekilerek steril tampon solusyon (PBS) ile yıkanmış ve daha sonra HepG2 hücrelerin pasajlama işlemi gerçekleştirilmiştir. Öncül çalışmalarda yapıldığı gibi, tüm deneyler için 24kuyucuklu kültür kapları kullanılarak; her kuyucuğa 75.000 hücre/ml konsantrasyonunda hücre ekimi yapılmıştır. İmmünohistokimyasal boyamalar için, kuyucuklar içerisine yerleştirilen 12mm'lik sterilize edilmiş cam lameller yerleştirilmiştir. Hücre sayımı için ayrıca tüm deney grupları için 6 kuyucuklu hücre kapları kullanılarak her kuyucuğa 400.000 hücre/ml konsantrasyonunda hücre ekimi yapılmıştır.

2.3.Hücre Sayımı ve Morfolojik Değişimlerin İzlenmesi

Hücreler belirlenen zamanlarda iki kez PBS ile yıkanmış, inkübatörde tripsinize edilerek santrifüj tüpüne alınmışlardır. 1500rpm de 3 dk santrifüj edilerek süpernatantı uzaklaştırılmasının ardından dilüsyon oranı belirlenerek Thoma lamında ışık mikroskop (Maltepe Üniversitesi,Zeiss) altında hücre sayımları yapılmıştır. Morfolojik yapıdaki değişimi değerlendirmek için Hematoksilen Eozin (H&E) boyaması yapılmıştır. Hücrelerin canlı görüntüleri inverted faz mikroskop altında (Primovert, Zeiss) yukarıda belirtilen üç dönemde kaydedilmiştir.

2.4. İmmunohistokimyasal Analiz

Yuvarlak lameller üzerine ekimi yapılmış HepG2 hücreler belirtilen dönemlerde paraformaldehit ile fikse edilerek immunohistokimyasal protokole göre, beta-aktin primer antikor (MA1115-Boster) ve goat anti-mouse sekonder antikoru kullanılarak immunofloresan boyamaları yapılmıştır. İmmünofloresan boyama sonucu elde edilen preparatlar Lazer Scanning Konfokal Mikroskop (Zeiss,LSM 700) kullanılarak ilgili proteinlerin lokalizasyonu ve miktarındaki değişim değerlendirilmiştir.

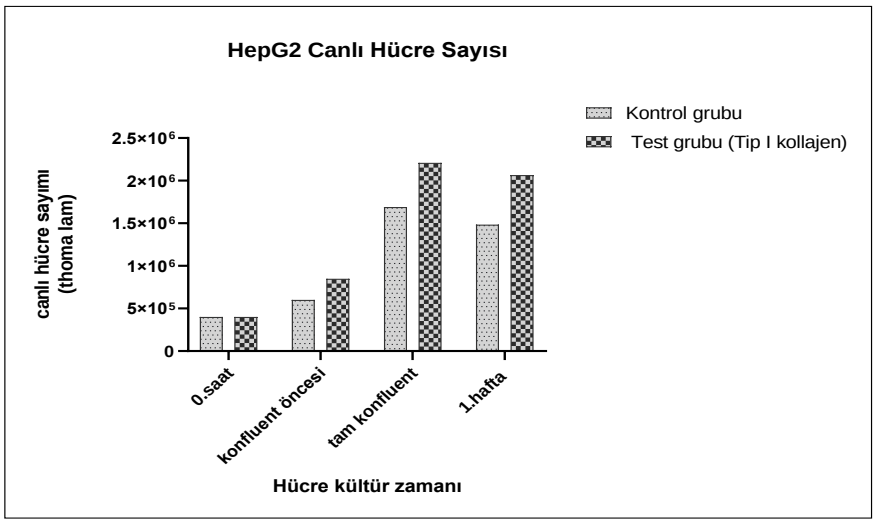
2.5. İstatistiksel Analiz

Hücre sayımları, beta-aktin protein ekspresyonları her iki grupta karşılaştırıldı. Veriler GraphPad8 analiz programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Çift yönlü varyans analizi (ANOVA) ile kollajensiz ve kollajenli grupların farklı ortamlardaki canlı hücre sayım sonuçları karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

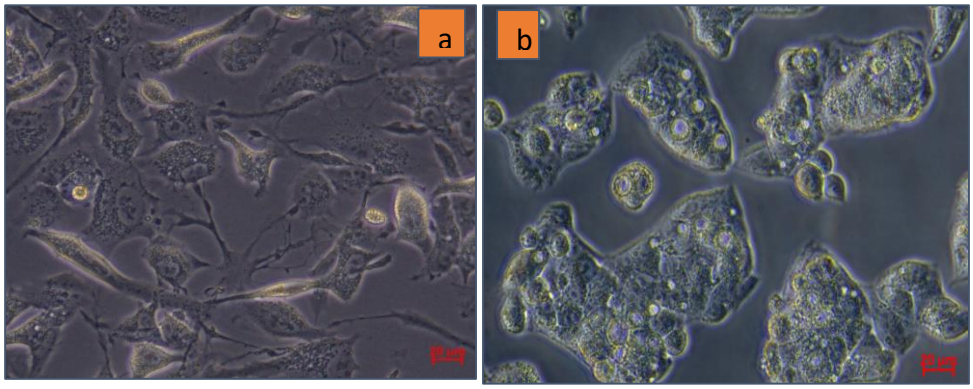
3.BULGULAR

3.1. Tip I Kollajenin HepG2 Hücrelerin Proliferasyonuna Etkisi

Hücre sayılarının gruplarına göre dağılımı Tablo2'de gösterildiği gibidir. Gruplar arasında ortam farklılığına bağlı olarak hücre sayılarında istatistik olarak bir anlamlılık görülmemiştir ($p>0.05$). 37C-%5 CO_2 bulunan normal hücre kültürü şartlarında her iki kültür grubunda yer alan hücrelerin beklenildiği üzere hücre sayılarında kültür zamanı ilerledikçe artış görülmüştür. Tam konfluent olduktan 1 hafta sonraki hücre kültürlerinde görülen hücre sayısındaki azalma kültür alanının ve besi ortamının yetersiz gelmesi ve hücre artışına bağlı olarak canlı hücrelerin ölmeye başlaması ile doğru orantılıdır. Hücre sayılarının kültür zamanlarına göre değişimi Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1. Kontrol grubu ve test grubu HepG2 hücrelerin üç farklı kültür zamanlarında thoma lamda yapılan canlı hücre sayımları, $p>0.05$. lajenli ve kollajensiz HepG2 grubu hücrelerin deney düzeneğinde belirtilen dönemlerde inverted mikroskop altında canlı görüntüleri kontrol edilmiş ve fotoğrafları kaydedilmiştir. Şekil 1.

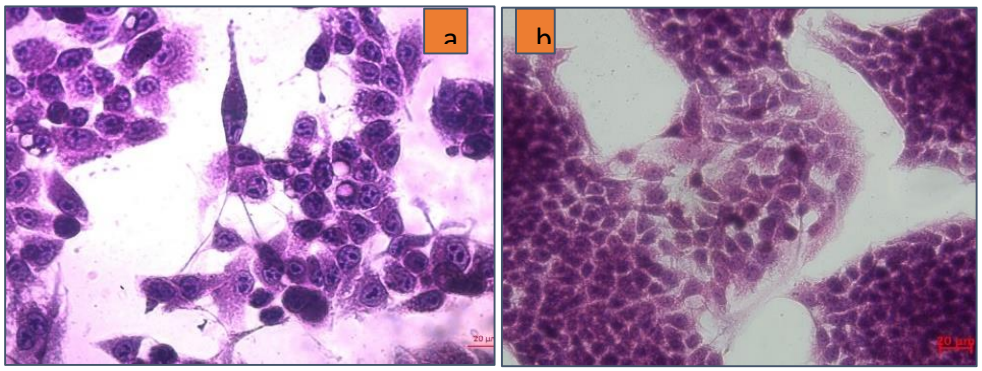


Şekil 1. HepG2 hücrelerin konfluent öncesi dönemdeinverted mikroskop altında canlı görüntüleri.

a) Tip I kollajen bulunan kültür ortamı b) klasik kültür ortamı

1.2. Morfolojik Analiz Sonuçları

İnverted mikroskop altında canlı görüntüleri kontrol edilen Tip I kollajen bulunan kültür ortamda yer alan HepG2 hücrelerinin morfolojisinde değişiklik meydana geldiği ve iğsi bir yapıya doğru dönüşüm olduğu gözlemlenmiştir. Hücrelerin iğsi uzantılarla birbirine uzandıkları gözlemlenmiştir (Şekil 2). Kültür zamanı ilerledikçe artan hücre sayıları ile doğru olarak H&E boyama preparatlarında da hücrelerde artış olduğu görülmekte, tip I kollajen bulunan kültür ortamındaki HepG2 hücrelerinin kollajen varlığı ile gösterdikleri iğsi uzantıların hücre artışına bağlı olarak, hücrelerin yan yana gelmesi ile azaldığı görülmüştür.

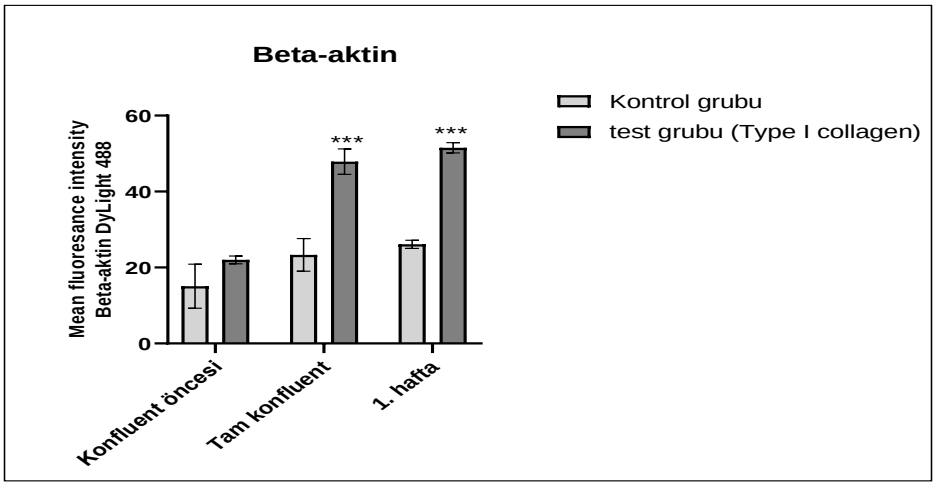


Şekil 2. HepG2 hücrelerin konfluent öncesi dönemde H&E boyama sonucu ışık mikroskop görüntüleri. a) tip I kollajen bulunan kültür ortamında b) klasik kültür ortamı

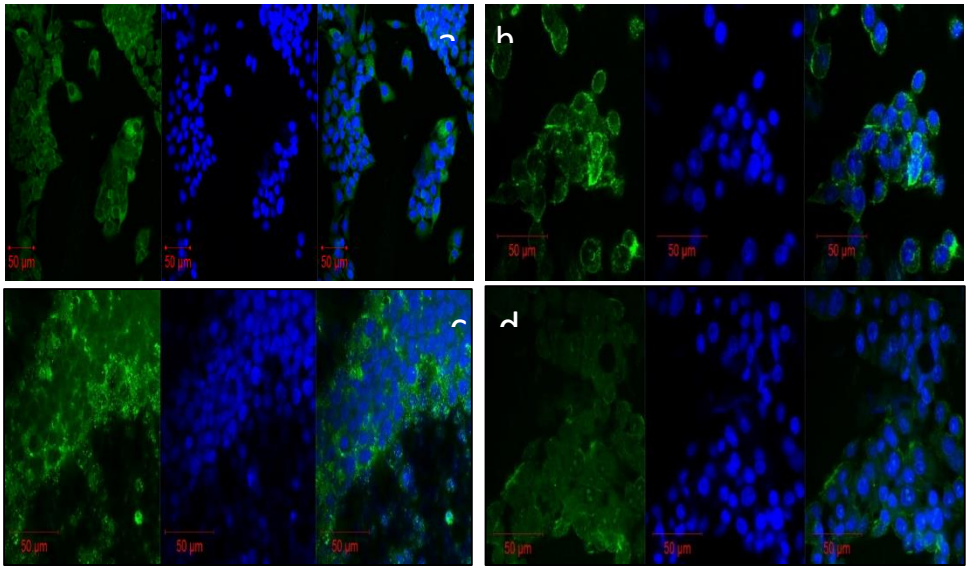
1.3. Beta-Aktin Analizi:

Hücreler, immunohistokimyasal işlemler yapılarak beta-aktin ile boyanma sonrasında konfokal mikroskop altında incelendiğinde ;konfluent öncesi dönemde Beta-aktin ekspresyonunda gruplar arasında lokalizasyon ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken ($p>0.05$), hücrelerin tam konfluent olduğu dönemde ve 1.haftada test grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı bir artış görülmektedir ($p<0.05$). Konfokal mikroskopta özellikle tip I kollajen bulunan HepG2 kültür ortamında Beta-aktin lokalizasyonun hücre kenarında yoğunlaştığı, hücre içerisindeki lokalizasyonun artması nedeniyle daha fazla ışıma verdiği görülmüştür (Şekil 3). Hücrelerin tip I kollajen bulunan kültür ortamında, etkileşimlerinin artmasıyla birlikte farklılaşmaya başladıkları tam konfluent dönemleri ve 1. haftada görülen beta-aktin ekspresyonundaki artış ortamda bulunan kollajenin hücre iskeleti üzerine

etkisini göstermektedir. Grafik 2'de konfokal mikroskopta yapılan analiz sonucunda Beta- aktin proteinin hücredeki ekspresyon ölçümlerinin ortalama (mean) değerlerinin istatistiksel analiz sonucu gösterilmektedir.



Grafik 2. Beta-aktin ekspresyonundaki değişimin farklı kültür zamanlarında HepG2 hücre grupları arası karşılaştırma. İki yönlü ANOVA Sidak's çoklu karşılaştırma test yöntemi kullanılmıştır. *** $p<0.001$



Şekil 3. HepG2 hücrelerin Anti beta-aktin antikor ile immunfloresans boyama sonrası konfokal mikroskop görrüntüleri. a) konfluent öncesi dönemde tip I kollajen bulunan kültür ortamı b) konfluent öncesi klasik kültür ortamı c) tam konfluent dönemde tip I kollajen bulunan kültür ortamı d) tam konfluent dönemde klasik kültür ortamı

2. SONUÇ

Çalışmamız hücre iskeleti elemanı olan beta-aktin protein ekspresyonunun tip I kollajen bulunan HepG2 kültür hücrelerinde tam konfluent ve 1. haftada kontrol hücrelerine göre artış göstermesi, tip I kollajenin hücrenin morfolojik, fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirme, hücre zarının devamlılığı gibi yaşamsal öneme sahip olan hücre iskeletinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Hansen ve Albrecht, tip I kollajeni farklı formlarda hazırlayarak rat hepatositlerinde yaptıkları çalışmada, kollajenin hücrenin morfolojisini değiştirdiğini, ekstrasellüler matriksin cyclin D1 ekspresyonuna etkisini ve bu durumun aktin bağımlı mekanizma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.[8]

Çalışmamızda kollajenle kaplı ortamdaki HepG2 hücrelerin, klasik kültür ortamındaki hücrelere kıyasla kültür süresi ilerledikçe çoğalma hızının daha yüksek olduğu hücre sayılarının daha fazla olması ile gösterilmiştir. Kollajenin hücre kültürü ortamında hücre proliferasyonunu arttırdığı ve kanserli hücrelerin hücre yapılarındaki bozulmaların daha az ve canlılığın daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. Tuschl ve Mueller yaptıkları çalışmada tip I kollajenin hepatosit hücre kültürlerinde hücrelerin hayatta kalmaları üzerinde etkileri olduğunu göstermişlerdir.[9] Bu çalışmanın verileri de bizim elde ettiğimiz sonuçlar ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamız sonunda ulaştığımız sonuçların; Hücre morfolojisi ve hücre iskelet yapısı üzerinde etkili olan tip I kollajeni kullanılarak kanser hücrelerinde yeni deney modelleri yaratılabilir mi, Kanser hücrelerinde tip I kollajen varlığının hücre iskeletinin değiştirerek, hücre içi trafiği ve sinyalleri üzerinde nasıl etki göstereceği, bunun hücreler arası etkileşimde nelere yol açabileceği ile ilgili araştırmalar için yeni veriler sağlayabilir mi, Tip I kollajenin kanser mikroçevresinde etkisinin nasıl olacağına yönelik çalışmalar için katkı sağlayabilir mi? gibi sorulara cevap bulmada temel teşkil edeceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

1- Moghe PV, Berthiaume F, Ezzell RM, Toner, M., Tompkins RG, Yarmush ML. Culture Matrix Configuration and Composition in the Maintanence of Hepatocyte Polarity and Function, Biomaterials, 1996;17(3):373-385.

2- Dipersio M, Jakson DA, Zaret KS. The Extracellular Matrix Coordinately Modulates Liver Transcription Factors and Hepatocyte Morphology, Molecular and Cellular Biology,1991;11(9): 4405-14.

3- Mittal S. and El-Serag BH. Epidemiology of HCC: Consider the Population. J Clin Gastroenterol, 2013;47(0):2-6.

4- Burley MR and Roth CM. Effects of Retinoik Acid on Proliferation and Differention of HepG2 Cells. The Open Biotechnology Journal, 2017;1:47-51.

5- Zheng X, Liu W, Xiang J, Liu P, Ke M, Wang B, Wu R, Lv Y. Collagen1 Promotes Hepatocellular Carcinoma Cell Proliferation By Regulating İntegrin B1/FAK Signaling Pathway in Nonalcoholic Fatty Liver, Oncotarget, 2017;8(56):95586-95.

6- Va´zquez-Victorio G, Gonza´lez-Espinosa C, Espinosa-Rique ZP, Macı´as-Silva M, GPCRs and actin–cytoskeleton Dynamics, Methods in Cell Biology, 2016;132:165-88.

7- Bunnella MT, Burbachb JB, Shimizub Y and Ervastia MJ. Actin specifically controls cell growth, migration, and the G-actin pool. Molecular Biology of the Cell, 2011;22(1): 4047-58.

8- Hansen LK and Albrecht JH. Regulation of the hepatocyte cell cycle by type I collagen matrix: role of cyclin D1. Journal of Cell Science, 1999;112:2971-2981.

9- Tuschl G, Mueller SO. Effects of cell culture conditions on primary rat hepatocytes-Cell morphology and differential gene expression. Toxicology, 2006; 218 205-215.

GÖZDEN KAÇAN PERİLUNAT KARPAL DİSLOKASYONDA AÇIK REDÜKSİYON VE K TELİ UYGULAMASI SONUÇLARIMIZ

Dr. Öğr. Üyesi Abdulkadir SARI
Namık Kemal Universitesi

Giriş Skafolunat karpal yaralanmalar, sıklıkla gözden kaçması ve geç dönem komplikasyonları nedeniyle hala ortopedistlerin zorlu konularından biridir. El bileği proksimal sıra stabilizasyonundan skafolunat ve lunotriquetral ligamanlar sorumludur. Patoloji yüksek enerjili travma yada açık el üzerine düşme sonrası gelişir, olguların % 15-50 si erken dönemde farkedilmez. Erken dönemde yapılan anatomik redüksiyon, avasküler nekroz, instabilite ve geç dönemde kronik skafolunat kollaps gelişimini önler.

Amaç Çalışmadaki amacımız, skafolunat dislokasyonlu olgularda açık redüksiyon ve K teli uygulaması sonrası erken dönem sonuçlarımızı sunmaktır.

Vaka sunumu Çalışmaya 10 erkek hasta dahil edildi, trafik kazası sonrası başvuran olguların ortalama yaşı 39 (26-59), ortalama başvuru zamanı 13(10-19) gün, takip süresi 14 (12-24) ay, olguların hepsine dorsal insizyonla açık redüksiyon sonrası skafolunat ve triquetrolunat K telleriyle fiksasyon ve dorsal skafolunat bağ tamiri uygulandı. Radyolojik kontrollerinde Gilula arkının olguların tamamında düzeldiği, skafolunat açının ortalama 44 (35-52 derece, skafolunat intervalin ortalama 1.8 (1.4-2.7) mm olduğu saptandı. 1 olguda preoperatif median sinir kompresyon bulgularının postoperatif gerilediği gözlendi. 1. yıl kontrollerinde olguların ortalama VAS değeri 1.9 (1-2), ortalama Quick DASH skoru 6.75 (11-14).

Tartışma

Perilunat dislokasyonlar bütün karpal yaralanmaların % 10 unu oluşturmasına karşın, kompleks ve artrozla sonuçlanabilen yaralanmalardır. Erken dönemde gözden

kaçan vakalarda, kompleks cerrahilere karşın ciddi fonksiyonel kayıplar kaçınılmazdır. Olgunun geliş zamanına bağlı değismekle birlikte, akut dönemde kapalı redüksiyon ve alçılama, kapalı redüksiyon sonrası K teli ile fiksasyon ve açık redüksiyon ile bağ-kemik fiksasyonu bilinen tedaviler arasındadır. Literatürde akut olgularda erken dönem dorsal açık redüksiyon sonrası K teli ile fiksasyon ve dorsal bağ tamiri sonuçları umut vericidir. Çalışmamızda ortalama başvuru zamanı 13 gün olan gecikmiş olgulardada bu yöntem sonrası erken dönem sonuçlarının başarılı olduğu gösterildi.

ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNE BAŞVURAN YETİŞKİN KLAVIKULA KIRIKLARININ EPİDEMİYOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

Op. Dr. Ahmet Burak BİLEKLİ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

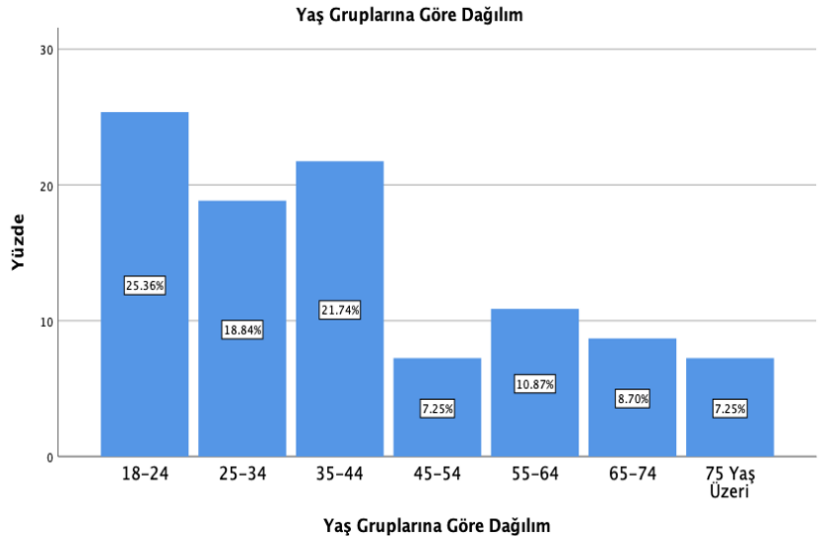
Amaç: Klavikula kırıkları (KK) tüm kırıkların %2.6-4'ü ve omuz çevresi kırıkların %35-44'ünü oluşturmaktadır. Sıklıkla görülmelerine rağmen, ülkemizde epidemiyolojik özelliklerini değerlendiren yakın tarihli bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı, üçüncü basamak bir eğitim araştırma hastanesi olan merkezimize başvuran KK'nın sıklığı ve demografik özelliklerini değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmada 01 Ocak 2019 – 19 Kasım 2020 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servis ve ortopedi polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzerindeki KK tanılı hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik veriler, yaş gruplarına göre dağılım, sağ/sol ayrımı, AO/OTA sınıflamasına göre kırık tipi, görüldüğü saat dilimi, günü ve mevsimi değerlendirildi.

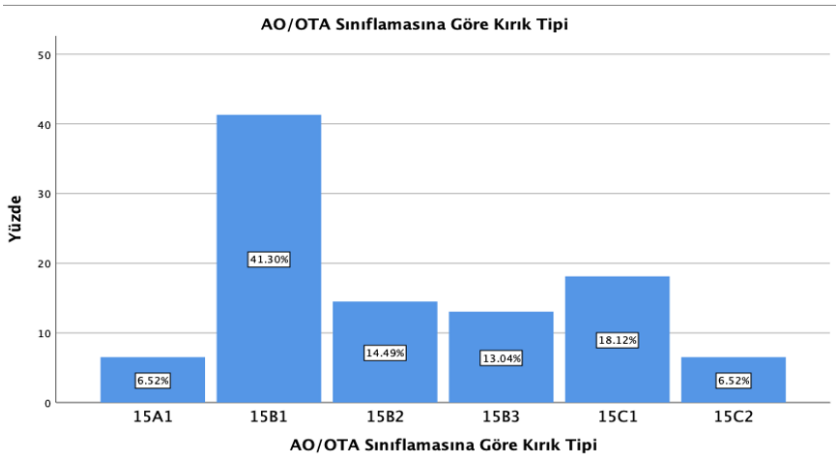
Bulgular: Belirtilen tarihler arasında toplam 138 hastaya KK tanısı konuldu. Hastaların %78.3'ü erkek (n=108), %21.7'si kadındı (n=30). Hastaların yaş ortalaması 41.6'ydı (18-89). KK'nın en sık görüldüğü yaş grubu 18-24 (%25.4, n=35), en az görüldüğü yaş grubu 75 yaş ve üzeri gruptu (%7.2, n=10) **(Şekil 1)**. Kırıkların %40.6'sı sağ (n=56), %59.4'ü sol (n=82) taraflıydı. En sık görülen kırık alt tipi %41.3 (n=57) ile basit diafiz kırığı olan 15B1, en az görülen ise %6.5 (n=9) ile 15A1 ve 15C2 alt tipleriydi **(Şekil 2 ve 3)**. KK en sık 08:01-12:00 (%39.9, n=55), en az 04:01-08:00 saatleri arasında (%1.4, n=2); en sık salı (%23.2, n=32), en az pazar günü (%4.3, n=6) **(Şekil 4)** ve en sık sonbahar (%30.4, n=42), en az ilkbahar mevsiminde görülmekteydi. (%16.7, n=23) **(Şekil 5)**.

Sonuç: Mevcut hasta grubunda, uluslararası literatüre benzer şekilde, KK erkek hastalarda, 18-24 yaş grubunda ve sol tarafta daha sık görülmüştür. Uluslararası literatürde cumartesi-pazar ve ilkbahar-yaz mevsiminde daha sık KK bildirilirken,

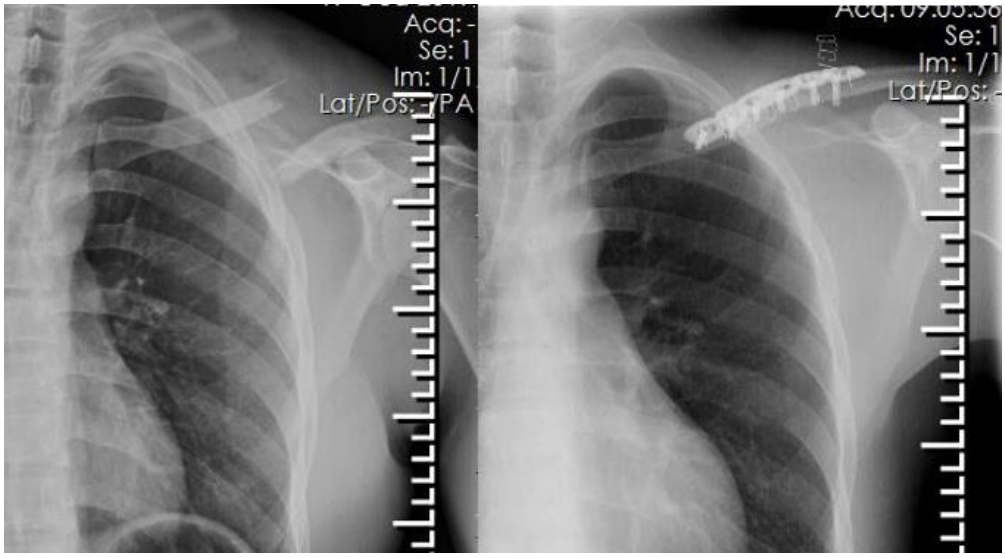
çalışmamızda salı günü ve sonbahar mevsiminde daha sık görülmüştür. Coğrafya ve sosyoekonomik faktörlerin kırık epidemiyolojisini etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızla belirlenen bu verilerin ülke çapında geniş çaplı ve çok merkezli çalışmalar ile sağlanacak ulusal verilere öncülük etmesi planlanmaktadır. Böylece yaralanma önleme stratejileri oluşturulurken uluslararası literatür verilerinden daha etkili ve yararlı bilgiler elde edileceği değerlendirilmektedir.



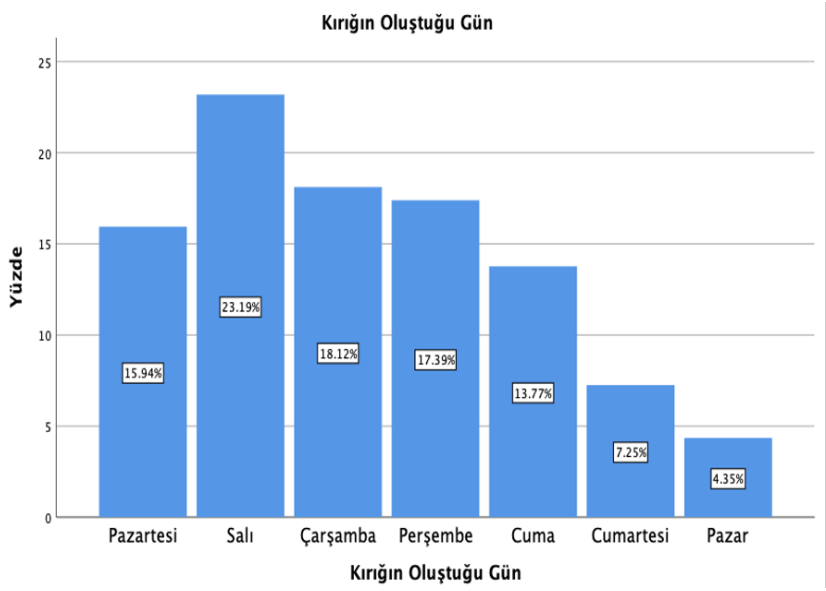
Şekil 1 - Yaş gruplarına göre hastaların dağılımı.



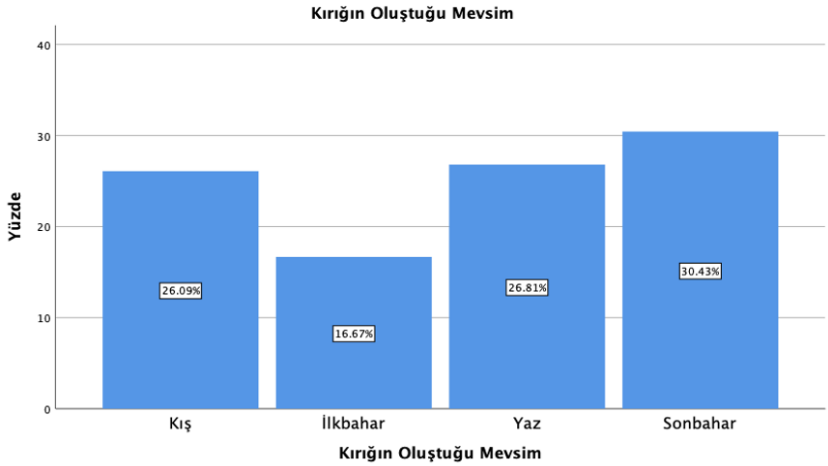
Şekil 2 – AO/OTA sınıflamasına göre kırık alt tiplerine göre hastaların dağılımı.



Şekil 3 – Deplase 15B1 tipi klavikula kırığı nedeniyle açık redüksiyon ve internal fiksasyon uygulanmış bir hastanın radyolojik görünümü.



Şekil 4 – Kırığın oluştuğu günlere göre hastaların dağılımı.



Şekil 5 – Kırığın oluştuğu günlere göre hastaların dağılımı.

Epidemiological Evaluation of Adult Clavicle Fractures Admitted to a Tertiary Education and Research Hospital

Aim : Clavicle fractures (CF) constitute 2,6-4% of all fractures and 35-44% of shoulder girdle fractures. Although they are frequent, there is no recent study evaluating the epidemiological features in our country. The aim of this study is to evaluate the frequency and demographic characteristics of CFs who applied to our tertiary education and research hospital.

Material and Methods: Records of patients with the diagnosis of CF who were ≥ 18 years who applied to the orthopedics outpatient clinic of Gülhane Training and Research Hospital between 01.01.2019 and 19.11.2020 were retrospectively evaluated. Demographic data, distribution by age groups, side, type according to AO/OTA classification, time zone, day and season were evaluated.

Results: A total of 138 patients were diagnosed with CF. 78.3% of patients were male, 21.7% were female. Average age of patients was 41.6 (18-89). Most common age group was 18-24 (25.4%), least common age group was ≥75 years (7.2%). 59.4% of fractures were left sided **(Figure 1)**. Most common fracture subtype was 15B1 (41.3%), and least common was 15A1 and 15C2 with 6.5% **(Figure 2 and 3)**. CFs were most frequent between 08:01-12:00 (39.9%), and least between 04:01-08:00 (1.4%). CFs were most frequent on Tuesdays (23.2%), least on Sunday (4.3%) **(Figure 4)** and most frequent in autumn (30.4%), and least in spring. (16.7%) **(Figure 5)**.

Conclusion: Similar to international literature, CFs were more common in male patients, in 18-24 age group and on the left side. The international literature suggests that CFs are more frequent at weekends and spring-summer seasons. In our study, it was more frequent in Tuesday and autumn. It is known that geography and socio-economic factors affect fracture epidemiology. Data determined with our study will lead to large-scaled and multi-centered national studies. Thus, it is considered that more effective and useful information will be obtained from national literature while creating injury prevention strategies.

GERİATRİK BİREYLERDE REAKSİYON ZAMANI EGZERSİZLERİNİN FONKSİYONEL BAĞIMSIZLIK SEVİYESİ, BİLİŞSEL BECERİ, DÜŞME RİSKİ VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ:BİR PİLOT ÇALIŞMA

Fizyoterapist Birgül Elmas BODUR
İstanbul Üsküdar Üniversitesi

ÖZET: Bu araştırma geriatrik bireylerde reaksiyon zamanı egzersizlerinin bu bireylerde fonksiyonel bağımsızlık, bilişsel fonksiyon, yaşam kalitesi ve düşme riskine etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmanın pivot kısmına 17 geriatrik birey dahil edilmiş olup tedavi protokolü uygulanmadan önce geriatrik bireylerin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, alerji durumu, kronik hastalık durumu ve düzenli ilaç kullanımı sorgulandı. Ardından Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (FBÖ), Mini Mental Durum Testi (MMDT), Tek Ayak Üzerinde Durma Testi (TAÜDT), Yaşam Kalitesi (KF-36), Morse Düşme Ölçeği (MDÖ) parametreleri uygulandı ve üst, alt ekstremite karmaşık reaksiyon zamanı ölçülerek kaydedildi. Sonrasında 6 hafta boyunca haftada 3 gün Light Trainer cihazıyla; 5 dakika üst ekstremite, 5 dakika alt ekstremite, 5 dakika da hem üst hem alt ekstremiteye reaksiyon zamanı egzersizleri yaptırıldı ardından test parametreleri tekrar ölçülerek kaydedildi.

Sonuçlar değerlendirildiğinde tüm parametrelerin tedavi sonrası değerlerinde gelişme gözlemlendi ve tedavi öncesi ve sonrası sonuçları arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu ($p<0,05$) tespit edilmiştir.

Sonuçlar literatür tarafından desteklenmiş olup sonuçlar doğrultusunda 6 haftalık reaksiyon zamanı egzersiz programının geriatrik bireylerde fonksiyonel bağımsızlık seviyesini, yaşam kalitesini ve bilişsel fonksiyon seviyesini arttırdığı ve düşme riskini azalttığı kanısına varılmıştır. Böylece reaksiyon zamanı egzersizlerinin geriatrik bireylerin rehabilitasyon protokollerine eklenerek klinik olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Geriatri, fonksiyonel bağımsızlık, reaksiyon zamanı egzersizleri

Effects of Reaction Time Exercises on Physical Competency, Cognitive Ability and Fall Risk on Geriatric Individuals

ABSTRACT: This study was conducted to investigate the effect of reaction time exercises on functional independence, cognitive function, quality of life and fall risk in geriatric individuals.

Seventeen geriatric individuals were included in the pivot part of the study, and before the treatment protocol was applied, the age, gender, educational status, allergy status, chronic disease status and regular medication use of the geriatric individuals were questioned. Subsequently, the Functional Independence Scale (FIS), Mini Mental State Test (MMST), One-Foot Standing Test (OFST), Quality of Life (SF-36), Morse Fall Scale (MFS) parameters were applied and the complex reaction time of the upper and lower extremities was measured and recorded. Then, 3 days a week for 6 weeks with the Light trainer device; Reaction time exercises were performed on the upper extremity for 5 minutes, the lower extremity for 5 minutes, and both the upper and lower extremities in 5 minutes, and then the test parameters were measured and recorded again.

When the results were evaluated, improvement was observed in the post-treatment values of all parameters, and a statistically significant relationship ($p < 0.05$) was found between pre-treatment and post-treatment results.

The results are supported by the literature and in line with the results, it is concluded that the 6-week reaction time exercise program increases the level of functional independence, quality of life and cognitive function and reduces the risk of falling in geriatric individuals. Thus, it has been shown that reaction time exercises can be used clinically by adding them to the rehabilitation protocols of geriatric individuals.

Keywords: Geriatrics, independence, instruction time practices

1.GİRİŞ

Yaşlanma; kronolojik, biyolojik, sosyal ve psikolojik boyutları olan (1) organizmada hücre, doku, organ ve sistemler düzeyinde zamanın ilerlemesiyle meydana gelen, geri dönüşü olmayan, yapısal ve işlevsel değişikliklerin tümünü ifade eden bir terimdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşlılığı; "Çevresel faktörlere uyum sağlayabilme yeteneğinin azalması" olarak ifade etmiştir. DSÖ ve bilim insanlarının kabul ettiği yaşlılık; takvim yaşımıza göre 64 yaşın bitimi, 65 yaşın başlamasıdır (2). 65 yaş ve üzerindeki yaşlılara ise geriatrik birey denilmektedir. Geriatrik rehabilitasyon ise yaşlılarda fizyolojik kayba veya hastalığa bağlı gelişen fonksiyonel kötüleşmenin

önlenmesi, geciktirilmesi, en aza indirilmesi veya tersine çevrilmesi amacıyla multidisipliner bir dizi değerlendirme, tanı ve terapötik müdahalelerin bütününe denilmektedir (3). Rehabilitasyon ile geriatrik bireylerin fiziksel, psikososyal, iş ve meşguliyet açısından optimal fonksiyonel düzeylere ulaştırılması amaçlanır. Rehabilitasyon protokollerinin içerisinde yer alan fiziksel egzersizler, yaşlı hastaların sağlık ve fonksiyonları üzerine yararlı etkiler oluşturmaktadır. Yapılan egzersizler ile geriatrik bireylerde kas-iskelet gücü, denge, fleksibilite, metabolik kapasite artmakta ve sonuç olarak yaşam kalitesi yükselmektedir. (4)

Dünyada 2000 yılında 600 milyon olduğu bilinen 60 yaş ve üzerindeki kişi sayısının 2050 yılında 2 milyara ulaşacağı öngörülmektedir. Ülkemizde de geçtiğimiz 50-60 yıllık süre içerisinde geriatrik nüfus iki katı kadar artış göstermiştir. Türkiye'de yaklaşık 4 milyon civarında geriatrik birey yaşamaktadır. Bu sayının yapılan tahminlere göre birkaç yıl içerisinde 5 milyon olabileceği, 2020-2025 yıllarında 8 milyon ve 2050 yılında ise 12 milyon olabileceği öngörülmektedir.(5)

Reaksiyon zamanı (RZ), uyarının gelip tepkinin açığa çıktığı an arasında geçen süre olarak tanımlanır (6). Bu süre zarfında uyaran merkezi sinir sistemine ulaşarak değerlendirilir ve ilgili düzenlemeler yapıldıktan sonra uygun cevap ortaya çıkarılır. Uyaranın türü ve uyaran yoğunluğu herhangi bir reaksiyon zamanı deneyinin temel özellikleridir. Bunun yanı sıra reaksiyon zamanını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır (7) . Yaşlanmada bu faktörlerden biridir ve yaşlanmayla bireyin biyolojik, fizyolojik kapasitelerinin azalması yaşlılık döneminin engellenemez bir parçasıdır. Yaşlılıkla beraber gelişen fonksiyonel kapasitedeki bu değişiklikler; kardiyovasküler, solunum ve metabolik fonksiyonlarda azalmaya neden olur (8). Sinir sisteminin de bilgiyi işleme ve tepki açığa çıkarma kapasitesindeki değişimlerle birlikte kuvvet, dayanıklılık ve reaksiyon zamanı gibi fiziksel uygunluk parametrelerinde de azalma görülür (9). Bu durum sadece egzersiz performansını kötü yönde etkilemekle kalmaz aynı zamanda geriatrik bireylerin günlük yaşam aktivitelerini de olumsuz yönde etkiler (8).

Yaşlı bireyler için düşme riski, fonksiyonel yeterlilik, bilişsel yeterlilik faktörleri yaşam kalitesinde büyük önem taşımaktadır. Düşmeler; yaşlılarda tıbbi ve ekonomik sonuçları açısından majör bir sağlık sorunu olmakla birlikte geriatrik bireylerde en yüksek mortalite ve yeti kaybı olmaktadır. 75 yaş üzerindeki nüfusun üçte biri ise yılda en az bir kez düşmekte olduğu rapor edilmiş ve düşmeler genel olarak; senkop, serebrovasküler olay veya bir nöbet sonrası ortaya çıktığı vurgulanmıştır. Bunun yanı sıra yaşlanmaya bağlı fizyolojik değişiklikler ve uygun olmayan çevre koşulları da düşmeye zemin hazırlamaktadır.(10) Fonksiyonel yeterlilik bireyin ak-

tivitelerini uygulayabilme kapasitesini temsil ederken fonksiyonel performans ise bireylerin günlük yaşamlarında yaptıkları aktiviteleri ifade etmektedir. Geriatrik bireylerde ise fonksiyonel yetersizlik sık karşılaşılan bir durum olmakla birlikte yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler, sosyal faktörler veya hastalıklar nedeniyle gelişebilmektedir. Kas-iskelet sistemi hastalıkları, diyabet, inme, inkontinans ve duyusal bozukluklar gibi kronik hastalıklar ise geriatrik bireylerde fonksiyonel kısıtlamanın başlayacağının önemli göstergelerindendir. Fonksiyonel değerlendirme bireyin günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirebilme kapasitesinin ölçümüne dayanırken fonksiyonel durum ise yaşlının öz bakım gereksinimlerini, günlük yaşam aktivitelerini (GYA) ve enstrümental günlük yaşam aktivitelerini (EGYA) yerine getirebilme yeteneğinin ölçülmesiyle değerlendirilir.(11)

Geriatrik bireylerde meydana gelen değişikliklerden yaşlının günlük yaşama uyumunu zorlaştıran önemli sorunlardan biri de bilişsel işlevlerde görülen değişikliklerdir. Duyu organlarındaki inputların işlenmesi, dış çevrenin algılanması ve anlaşılmasına yönelik işlevlerin tümü "bilişsel" (cognitive) terimi altında ifade edilir (12). Dikkat, bellek, çalışma belleği, algı ve yürütücü işlevler insan zihninde gerçekleşen bilişsel işlevlerdir. (13-14) Bilişsel işlevsellik kişinin yaşam kalitesini ve hatta bağımsız yaşama kabiliyetini etkileyebilmektedir (15). Bilişsel işlevlerinde azalma olan yaşlıların sağlık algısının daha kötü olduğu ve bilişsel işlevleri korunan yaşlı bireylere göre hastane yatış sürelerinin daha uzun olduğu, düşme, idrar inkontinansı, bası yaraları, davranışsal problemlerin de daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (16-17). Bu nedenle günümüzde birçok ülkede yaşlı bireylerin bilişsel işlevlerinin güçlendirilmesi önemli bir konu olmaktadır (18).

Geriatrik bireylerde onların yaşam rollerini hatırlatacak, fiziksel kapasitesini, dengesini ve bilişsel fonksiyonlarını arttırarak yaşam kalitesini arttıracak, onlara kendilerini daha değerli hissettirecek çalışmalara her daim ihtiyaç duyulmaktadır. Geriatrik bireylerde beklenen aktivitelerin gerçekleşmesi, fonksiyonelliğin korunması ve devam ettirilmesi için geriatrik rehabilitasyonun önemi büyüktür. Geriatrik bireylerimizin daha aktif bir yaşlılık süreci geçirmesi için aktivite çeşitliliği arttırılmalı ve onların aktivitelere katılmasında istek ve imkânlar oluşturulmalıdır. Yaşlılarda düşmenin yüksek mortalite oranına baktığımızda düşme riskini azaltmayı amaçlayan birçok çalışma öne çıkmasına rağmen reaksiyon zamanının bu bireyler üzerinde; fiziksel kapasite, bilişsel fonksiyon ve düşme riskine etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda reaksiyon zamanı egzersizlerinin geriatrik bireylerde fiziksel yeterlilik, bilişsel beceri ve düşme riskine etkisini göstererek geriatrik rehabilitasyon protokollerinin planlanmasına ışık tutmak amacıyla yapılmıştır.

2.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Temmuz- Ekim 2020 tarihleri arasında Romatem Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezine başvuran geriatrik bireylerden, dâhil olma kriterlerine uyan, randomize kontrollü bir şekilde 17 hasta üzerinde yapılmıştır. Araştırmanın yürütülebilmesi için Üsküdar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ve Romatem Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezinden kurum izinleri alındı. Çalışma Üsküdar Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Çalışmaya dahil Olma Kriterleri; 65-80 yaş aralığı, bağımsız yürüyebilen bireyler. Dışlama Kriterleri: Alzheimer tanısı, serebrovasküler olay öyküsü, amputasyon vb fiziksel engel, görme engeli, ileri eklem kontraktürü olması

Romatem Fizik Tedavi Merkezine gelen geriatrik bireylerden kabul kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 17 kişi çalışmaya dâhil edildikten sonra katılımcıların kişisel bilgi formlarını doldurmaları istendi. Ardından belirlenen test parametreleri olarak; fonksiyonel bağımsızlık ölçeği (FBÖ), tek ayak üzerinde durma testi, morse düşme ölçeği, mini mental durum testi, SF-36 testi uygulandı ve Light Trainer cihazı ile reaksiyon zamanı ölçüldü. Yapılan değerlendirmeler sonrasında gruba 6 hafta boyunca haftada 3 gün Light Trainer cihazıyla; 5 dakika üst ekstremite, 5 dakika alt ekstremite, 5 dakika hem üst hem alt ekstremiteye aynı anda olacak şekilde yerleştirilen modüllerle randomize modda ışıklı reaksiyon egzersizleri yaptırıldı ve her seans öncesi 5 dakika ısınma egzersizi olarak yürüme yapıldı. 6 hafta sonunda gruba test parametreleri tekrar uygulanarak değerlendirildi ve test öncesi verilerle karşılaştırıldı.

Çalışmaya katılan geriatrik bireylere ilişkin araştırma verileri, bizzat araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak yapıldı. Veri toplamak için yapılan görüşmelerde zaman sınırı konulmadı ve bireyin görüşmeyi sürdürmedeki istekliliği dikkate alınarak sorgulandı. Light Trainer cihazı ile reaksiyon zamanını ölçmek için geriatrik bireylerin spina iliaca anterior superiordan medial malleola kadar her iki alt ekstremite uzunluğu ve akromiondan elin en uzun parmak ucuna kadar her iki üst ekstremite uzunluğu ölçüldü. 4 modül önce ayak hizalarından simetrik olarak alt ekstremite uzunluğunun yarısı uzaklığında bir yere konumlandırılarak, karmaşık alt ekstremite reaksiyon zamanı ölçüldü. Her ölçüm randomize modda 30 saniye süreyle 3 kez tekrarlanarak ortalama değerleri alındı. Ardından modüller kolların salık, ellerin gövde yanında olduğu pozisyonda ellerden simetrik olarak üst ekstremite uzunluğunun yarısı uzaklığında bir yere konumlandırılarak karmaşık üst ekstremite reaksiyon zamanı ölçüldü. Bu ölçümlerde randomize modda 30 saniye süreyle 3 kez tekrarlanarak ortalama değerleri alındı ve test parametreleri tamamlandı.

3.BULGULAR

Tablo 1. Sosoyo-Demografik Özellikleri

	Min. Max.	**Ort. Std.**
Yaş	65 – 77	69,41 ± 4,06292
Özellikler	**N**	**%**
Cinsiyet		
Kadın	11	64,7
Erkek	6	35,3
Eğitim		
Okuryazar değil	1	5,9
Okuryazar	5	29,4
İlkokul	5	29,4
Ortaokul	3	17,6
Lise	1	5,9
Üniversite	2	11,8
Alerji		
Var	7	41,2
Yok	10	58,8
Kronik Hastalık		
Sorun yok	4	23,5
Var (HT/ DM)	13	76,5
Sürekli kullandığı ilaç		
Var	12	70,6
Yok	5	29,4

Tablo 2. Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği, Mini Mental Test, Tek Ayak Üzerinde Durma Testi ve Morse Düşme Ölçeği Ortalama Skorlarının Karşılaştırılması

Değerlendirme Ölçekleri	**T.Ö (N=40)** Ort. Puan±SS	**T.S(N=40)** Ort. Puan±SS	**p değeri**
FBÖ	110,64 ± 7,59	118,29 ± 6,43	,000*
MMT	19,47 ± 4,82	22,11 ± 4,51	,000*
TAÜDT	20,00 ± 10,54	27,11 ± 10,92	,000*
MDÖ	35,29 ± 23,87	21,76 ± 18,86	0,003*
ÜEOrtRZ	1,61 ± 0,34	1,19 ± 0,28	,000*
AEOrtRZ	1,68 ± 0,34	1,22 ± 0,26	,000*

Tablo 3. Olguların KF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeğinin Alt Parametrelerinin Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası Ortalama Skorlarının Karşılaştırılması

KF-36 Alt Parametreleri	**T.Ö (n=40) Ort. Puan±SS**	**T. S (=40) Ort. Puan±SS**	**p değeri**
Fiziksel Fonksiyon	57,35 ± 20,70	70,00 ± 19,76	,000
Fiziksel Rol Güçlüğü	61,76 ± 26,68	77,35 ± 23,39	0,006
Emosyonel Rol Güçlüğü	70,59 ± 26,04	84,37 ± 23,86	0,015
Enerji/Canlılık/Vitalite	44,75 ± 21,58	59,41 ± 18,69	,000
Ruhsal Sağlık	66,11 ± 11,41	76,00 ± 9,79	,000
Sosyal İşlevsellik	64,11 ± 19,24	78,82 ± 15,46	0,002
Ağrı	52,35 ± 20,52	74,26 ± 14,10	,000
Genel Sağlık Algısı	48,75 ± 19,27	58,82 ± 18,83	,000

4.TARTIŞMA

Reaksiyon zamanı egzersizlerinin geriatrik bireylerde fiziksel bağımsızlık, bilişsel fonksiyon ve düşme riskine etkilerini tespit etmek amacıyla yaptığımız çalışmada reaksiyon zamanı egzersizlerinin fiziksel bağımsızlık, bilişsel fonksiyon ve düşme riski üzerinde olumlu etki yarattığı tespit edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen olguların yaş aralığı 65-77 yıl idi, yaş ortalaması ise 69,41±4,06 yıl olarak hesaplandı. Çalışmamızdaki katılımcıların cinsiyet dağılımına baktığımızda ise 11 kadın 6 erkek olarak belirlendi. Katılımcıların eğitim durumu ise 1 kişi okuryazar değilken 5 kişi örgün eğitim görmeksizin okuryazar, 5 kişi ilkokul mezunu, 3 kişi ortaokul mezunu, 1 kişi lise mezunu ve 2 kişi de üniversite mezunu olmaktadır. Ayrıca katılımcıların 13'ünde diyabet, yüksek tansiyon ve kalp yetmezliği gibi kronik hastalıklar bulunurken 12'si düzenli olarak ilaç kullanmaktadır.

Romatem fizik tedavi ve rehabilitasyon merkezine gelen ve çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uyan geriatrik bireyler araştırmacı fizyoterapist tarafından değerlendirildi ve tedavi öncesinde FBÖ, MMDT, TAÜDT, MDÖ, KF-36 ve üst, alt ekstremite reaksiyon zamanı skorları kaydedildi. Ardından 6 hafta, haftada 3 gün 5 dakika üst ekstremite, 5 dakika alt ekstremite, 5 dakika da hem alt hem üst ekstremite reaksiyon zamanı egzersizleri ve her seans öncesi 5 dakika ısınma egzersizleri yapıldı. 6 hafta sonunda FBÖ, MMDT, TAÜDT, MDÖ, KF-36 ve üst, alt ekstremite reaksiyon zamanı skorları tekrar ölçülüp kaydedildi. Tüm parametrelerin tedavi sonrası skorlarının ortalama değerleri tedavi öncesine göre ilerleme gösterdi ve tüm parametrelerde tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Çalışmamıza katılan geriatrik bireylerin üst ve alt ekstremite reaksiyon zamanı sırasıyla 1,61±0,34 ve 1,68±0,34 olarak bulunmuş ve katılımcıların yaşlarının artmasıyla bu değerlerin uzadığı gözlemlenmiştir. Daha sonrasında katılımcıların statik denge ve düşme riskini değerlendirdiğimizde tedavi öncesinde tek ayak üzerinde durma süreleri 20,00±10,54 saniye olurken tedavi sonrası üst ve alt ekstremite reaksiyon zamanının 1,19±0,28 ve 1,22±0,26'ya ilerlemesiyle bu süre 27,11±10,92 saniyeye yükselmiştir. Ayrıca Morse düşme ölçeği skorlarına baktığımızda katılımcılar tedavi öncesi 35,29±23,87 puan alırken tedavi sonrası statik dengenin gelişmesiyle birlikte bu değer 21,76±18,86 puana düşerek düşme riskinin azaldığını göstermiştir. Değerlendirme sonuçları doğrultusunda katılımcılara uyguladığımız reaksiyon zamanı egzersizlerinin statik dengeyi geliştirdiği böylelikle düşme riskini azalttığı, fonksiyonel bağımsızlık düzeyini arttırdığı ve yaşam kalitesinde iyileşme gösterdiği sonucuna varılmıştır. Katılımcı geriatrik bireylerin bilişsel fonksiyonlarını değerlendirmek için ise MMDT kullanılmıştır. Katılımcılar tedavi öncesinde 19,47±4,82 puan

alırken tedavi sonrası reaksiyon zamanlarının gelişimiyle birlikte bu değer 22,11±4,51 puana yükselmiş ve böylelikle reaksiyon zamanı egzersizlerinin bilişsel fonksiyonlar üzerinde de olumlu etki yarattığı sonucuna varılmıştır. Buna ek olarak bilişsel fonksiyonlardaki iyileşmenin gerek yaşam kalitesine gerek fonksiyonel bağımsızlığa olumlu etki yarattığı ve aralarındaki ilişkinin anlamı olduğu ($p<0,05$) kanısına varılmıştır.

Reaksiyon süresinin uzaması, koruyucu reflekslerde azalma ve vücut sistemlerinin daha kırılgan hale gelmesi yaralanma ihtimalini arttırmakla birlikte düşme sonrası iyileşmenin uzun olması, meydana gelebilecek düşme korkusu problem sürecini uzatmakta, geriatrik bireylerin bakım yükünü arttırmakta ve morbidite ve mortaliteye zemin hazırlamaktadır. Düşme korkusundaki bu artış, yaşam kalitesindeki ve günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık seviyesini de azalmaktadır (26). Çalışmamızda geriatrik bireylerde fonksiyonel bağımsızlık seviyesini ölçmek için FBÖ kullanılmış ve FBÖ puanı arttıkça TAÜDT süreleri artmış, MDÖ skorları azalmış ve FBÖ ile TAÜDT, FBÖ ile MDÖ arasındaki ilişki anlamlı olarak bulunmuştur. Sonuçlar doğrultusunda katılımcıların fonksiyonel bağımsızlık seviyeleri arttıkça statik dengesi artmış ve düşme riskinin azaldığı görülmüştür. Ayrıca reaksiyon zamanı egzersizlerinin geriatrik bireylerde dengeyi geliştirdiği bununla birlikte FBÖ puanlarını attırdığı ve düşme riskini azalttığı saptanmıştır. Böylelikle çalışmamızdaki bu sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Jakobsen LH. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sağlıklı ve hasta bireylerde reaksiyon zamanının bilşisel işlev ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki incelenmiş. Çalışma sonucunda basit reaksiyon zamanı testi, sağlıklı ve hasta bireylerde bilişsel işlev ve yaşam kalitesiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Karmaşık reaksiyon zamanının ise bilişsel işlevin daha fazla bileşeni ile ilişkili olduğu kanısına varılmıştır. Bizim çalışmamızda karmaşık reaksiyon zamanı egzersizleriyle geriatrik bireylerin reaksiyon zamanı artmış ve bu artışla birlikte katılımcılarda bilişsel fonksiyonun geliştiği ve yaşam kalitesi alt parametrelerinde iyileşme olduğu saptanmıştır (27). Bu açıdan çalışmamız literatür ile aynı paralellikte olup literatür tarafından desteklenmiştir.

Geriatrik bireylerdeki düşme riski ve bununla beraber artan düşme korkusu, yaşam kalitesini ve fonksiyonel bağımsızlık seviyesini önemli derecede etkilemektedir. Bu sebeple geriatrik bireylerde dengenin sağlanması, bilişsel ve fonksiyonel kapasitenin korunması oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Düşmeyi azaltmaya yönelik rehabilitasyon programlarında denge egzersizlerinin en etkili uygulamalardan biri

olduğu kabul edilmektedir ama literatür tam olarak fikir birliğine varamamıştır. Bumin ve arkadaşlarının Seyran Bağları Huzurevinde yaptığı bir çalışmaya 33 geriatrik birey katılmış. Katılımcıların 16'sında düşme hikayesi bulunurken 17'sinde bulunmamış ve yapılan değerlendirmeler sonucunda denge, yürüme ve diğer risk faktörlerinin düşme riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır. Düşmelerin geriatrik bireyleri daha bağımlı hale getirdiği belirtilmiştir (28). Bizim çalışmamızda da geriatrik bireylerin denge seviyelerinin azalmasıyla birlikte fonksiyonel bağımsızlık ve yaşam kalitesinde de olumsuz yönde bir azalma olduğu gözlemlenmiş ve aralarındaki ilişki anlamlı olarak bulunmuştur.

Tunçay ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada denge ve düşme korkusu ile yaşam kalitesi ve günlük yaşam aktiviteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. Düşme korkusunun yaşam kalitesinin mental komponentini önemli derecede etkilediği ve günlük yaşam aktivitelerini diğer faktörlere göre daha fazla etkilediği belirlenmiştir (29).

Hunter, Thompson,&Adams (2001), yaşlılıkla birlikte reaksiyon zamanında görülen değişiklikleri ve reaksiyon zamanı, kuvvet ve fiziksel egzersiz arasındaki ilişkiyi araştırmak için çalışmalarına Avustralya Sidneyde yaşayan 20-89 yaşları arası 270 sağlıklı kadın katılmıştır. Çalışmaları sonucunda Yaş ile fiziksel aktivite arasında negatif anlamlı bağ bulunmuştur. Fiziksel olarak aktif kadınlar ile aktif olmayanlar arasında anlamlı fark bulmuşlar ve egzersizle reaksiyon zamanında gelişme olduğu sonucuna varmışlardır (30).

Çocuklarda yapılan bir çalışmada reaksiyon zamanı egzersizlerinin, reaksiyon zamanlamasını olumlu yönde etkilediği ve bu olumlu gelişme, çocukların günlük hayattaki yaşam kalitesini için gerekli olan hareketlerin, amacına yönelik yapmasına ve spordaki başarısına önemli katkı sağlayacağını düşünülmektedir (31).

Fizyoterapistler tarafından çocuk, genç, yaşlı bireylere uygulanan başka bir çalışmada egzersiz programları bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Egzersizin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkileri hem erken dönemde hem de uzun süreli programlar dâhilinde gözlenmekle birlikte; kalıcı etkiler ancak egzersiz alışkanlık haline getirildiğinde meydana gelmekte olduğu bildirilmiştir. Bu durumda egzersizin etkili olması için düzenli olarak uygulanması gerekmektedir. Literatürde egzersizin ve reaksiyon zamanının bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkinliğiyle ilgili yapılan çalışmalar nicelik açısından yetersiz olup özellikle egzersizin uzun süreli etkileri konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (32).

Stabilite eğitimi egzersiz programı (STEP) geriatrik bireylerde denge eğitimini ve yaşam kalitesini iyileştirmek için son derece etkili bir programdır. STEP, düşme

öyküsü olan veya olmayan geriatrik popülasyonda etkili bir denge eğitimi modu olarak kullanılabilir, böylece gelecekte düşme şansı önlenmektedir (33). Ayrıca geriatrik bireylerin düşme korkusu gibi psikolojik etkileri olmasını önleyen güveni de arttırdığı bildirilmiş olup yapılan çalışmalarla bizim çalışmamızın aynı paralellikte olduğu görülmüştür.

5.SONUÇ

Çalışmamız sonucunda geriatrik bireylerde reaksiyon zamanı egzersizleriyle hem alt hem üst ekstremitede reaksiyon zamanının geliştiği gözlemlenmiş ve reaksiyon zamanındaki bu gelişmenin geriatrik bireylerde statik dengeyi ve bilişsel fonksiyonları geliştirdiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu sonuçlar doğrultusunda statik denge ve bilişsel fonksiyonlardaki iyileşmeyle birlikte geriatrik bireylerin fonksiyonel bağımsızlık düzeyinin ve yaşam kalitesi alt parametrelerinin iyileştiği, düşme riskinin azaldığı sonucuna varılmıştır. Çalışmamız geriatrik rehabilitasyonda reaksiyon zamanı egzersizlerinin fizyoterapi programlarına dahil edilebileceği ve efektif olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Beğer T, Yavuzer H. (2012). Yaşlılık ve Yaşlılık Epidemiyolojisi. Klinik Gelişim. 25 (3): 1-3
2. DSÖ Raporu. (1998). A Population Aged 65 and Above. 30 Ekim 2012. Ağ Sitesi: http://www.who.org./whr/1998/age-97-e.gif.
3. Turhan N, Yağcı İ, Okumuş M. (2009). Geriatrik Rehabilitasyona Giriş. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 55 (2): 1-5
4. Eskiyurt N, Karan A. (2004). Geriatrik Rehabilitasyon ve Yaşlılarda Egzersiz. Klinik Gelişim. 17 (2): 49-53
5. Kutsal Y. G. Yaşlılıkta Kaliteli Yaşam. Yaşlanan Dünyanın Yaşlanan İnsanları. Hacettepe Üniversitesi Geriatrik Bilimler Araştırma ve Uygulama Merkezi (GEBAM). Bölüm 1: 5-11

6. Kosinski R. J. (2008). A Literture Review on Reaction Time. Clemson Biology Database. Clemson University Library. 1-18
7. Aktekin B., Özkaynak C., Yaltkaya K., Parkinson Hastalığında Basit ve Seçmeli Reaksiyon Zamanı Üzerine Transkraniyal Manyetik Uyarımın Etkisi, Nöropsikiyatri Arşivi, 1996; 33(2): 106-114
8. Heckman GA., McKlevie RS., Cardiovascular aging and exercise in healthy older adults, Clin J Sport Med., 2008;18:479-485
9. Fox KR., The Influence of Physical Activitey on Mental Well-Being , Public Health Nutr., 1999; 2(3A):411-8.
10. Kutsal Y. G. Yaşlılarda Düşme. Hacettepe Üniversitesi Geriatrik Bilimler Araştırma ve Uygulama Merkezi (GEBAM).
11. Olgun, S. (2017). Geriatriye Çok Yönlü Bakış. G. Kaptan (Ed.), Yaşlı Sağlığının Değerlendirilmesi (s. 183-192). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
12. Karakaş, S. ve Karakaş H. M. (2000). Yönetici İşlevlerin Ayrıştırılmasında Multidisipliner Yaklaşım: Bilişsel Psikolojiden Nöroradyolojiye. Klinik Psikiyatri. 3, 215-227
13. Kafadar, H. (2004). Akıcı zekanın performans zeka, sözel zeka, yönetici işlevler, çalışma belleği, seçici dikkat ve kısa süreli bellek süreçlerinden yordanması, Psikoloji anabilim dalı doktora tezi, ankara üniversitesi sosyal bilimler enstitüsü, Ankara, Türkiye
14. Buckner, R. L. (2004). Memory and Executive Funciton in Aging and AD: Multiple Factors that Cause Decline and Reserve Factors that Compensate. Neuron 2004; 44: 195-208.
15. Salthouse, T. A. (2004). What and when of cognitive aging. Current Directions in Phychological Science, 13(4), 140-144.
16. Akça, D. ve ark. (2014). Hastanede Yatan Yaşlılarda Bilişsel İşlevlerin Günlük Yaşam Aktiviteleri, Depresyon, Anksiyete Ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi. Nöropsikiyatri Arşivi, 51, 267-274
17. Maslow, K., & Mezey, M. (2008). Recognition of dementia in hospitilized older adults. The American Journal of Nursing, 108, 40-49.
18. Chi ve ark. (2017). The effect of cognitive-based training for the healthy older people: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE, 2017, 12 (5), 1-20.

19. Yavuzer, G. (1996). Nörorehabilitasyon hastalarının değerlendirimi ve izleminde Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği ve Modifiye Barthel İndeksi'nin yeri (Tıpta uzmanlık tezi). Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara.
20. Güngen, C., Ertan, T., Eker, E., Yaşar, R., ve Engin, F. (2002). Standardize Mini Mental Testinin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi, 13, 273-281.
21. Vereeck, L., Wuyts, F., Truijen, S., & Van de Heyning, P. (2008). Clinical assessment of balance: Normative data, and gender and age effects. International Journal ofAudiology, 47(2), 67–75.
22. Gürsoy, Ş. T. (1999). İzmir' de bulunan diyaliz merkezlerinin kalite değerlendirilmesi (Doktora tezi). Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
23. Yılmaz-Demir, N. (2011). Morse Düşme Ölçeği'nin Türkçeye uyarlanması ve duyarlılık seçicilik düzeyinin belirlenmesi (Yüksek lisans tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
24. Yılmaz-Demir, N. (2011). Morse Düşme Ölçeği'nin Türkçeye uyarlanması ve duyarlılık-seçicilik düzeyinin belirlenmesi (Yüksek lisans tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
25. Vurmaz, M. O., Bingul, B. M. (2018). Investigating the Effect of Light Reaction Exercises on Agility Quickness and Reaction Tim e of the U 20 Football Players. Eğitim ve Öğretim Çalışmaları Dergisi. 6 (11): 121-126
26. Aslan Ş, Gökçe-Kutsal Y. (1999). Yaşlılarda özürlülüğün değerlendirimine yönelik çok merkezli epidemiyolojik çalışma. Turk Geriatrics Journel 2:103-14.
27. Jakobsen LH. ve ark., 2011, Validation of Reaction time as a measure of Cognitive function and quality of life in healthy subjects and patients, 27(5); 561-670
28. Bumin, G., Uyanık, M., Aki, E. et al. (2002). An investigation of risk factors for falls in elderly people in a turkish rest home; a pilot study. Aging- Clinical and Experimental Research. 14; 192-196
29. Tunçay, S., Özdinçler, A., Erdinçler. D.S. (2011). Geriatrik Hastalarda Düşme Risk Faktörlerinin Günlük Yaşam Aktiviteleri Ve Yaşam Kalitesine Etkisi Turkish Journal of Geriatrics, 14(3), 245-252.
30. Hunter, SK, Thompson, MW, Adams, RD. Reaction Time Strength, and Physical Activity in Women Aged 20-89 Years. Journal of Aging and Physical activity, 2001; 9, 32-42

31. Arslan E. (2014): Egzersiz programının 8-11 yaş grubu sağlıklı çocukların görsel ve işitsel reaksiyon zamanlarına etkisi. YYÜ Eğitim Fakültesi Dergisi, 11(1), 169-182.

32. Harutoğlu, H. , Öztürk, B. (2016). Türkiye Klinikleri Journal Physiotherapy and Rehabilitation - Special Topics 2016;2(1).

33. Chavan, U. , Sheikh A. (2017). Effect of Stability Trainer Exercise Program on Balance in Geriatric Population. Journal of Community Medicine & Health Education. 7(6):1-5

THE RELATIONSHIP BETWEEN REDISLOCATION AFTER ARTHROSCOPIC BANKART REPAIR AND THE NUMBER OF PREOPERATIVE DISLOCATIONS

Dr. Cem ALBAY
SBÜ Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Dr. Kadir İlker YILDIZ
SBÜ Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

INTRODUCTION:

Shoulder instability is a term that describes the shoulder joint being too loose and excessive and uncontrolled movement of the humeral head within the joint capsule. Dislocation is a common problem in patients with shoulder instability. The glenohumeral joint is an unstable joint due to the fact that the depth and size of the glenoid fossa are not proportional to the humerus and the range of motion is greater than the other joints. Static factors such as joint surface alignment, articular version, glenoid labrum, capsule and ligaments and dynamic factors such as rotator cuff, biceps tendon, intra-articular negative pressure and the muscles that create scapulothoracic movement (trapezius, serratus anterior, rhomboid muscles, latissimus dorsi) play a role in ensuring stability. Failure of one or more of these formations may cause instability. The rotator cuff muscles keep the humeral head within the glenoid. The glenoid forms the socket of the shoulder joint. Because glenoid has a fairly flat and shallow structure, it is not sufficient alone in the stability of the shoulder. To deepen the glenoid and increase stability, there is a cartilaginous soft tissue called labrum around the glenoid, which deepens the flat and shallow glenoid and stabilizes the humeral head. Anterior subluxation of the shoulder for traumatic causes is a common injury affecting young and active patients, and avulsion of the inferior glenohumeral ligaments from the anteroinferior labrum (Bankart lesion) often occurs through this mechanism. Instability can be classified according to etiological factors (traumatic, nontraumatic), severity of instability (subluxation and dislocation), direction (unidirectional, multi-directional) and clinical manifestation of the process (acute, recurrent). Anterior instabilities can be traumatic and non-traumatic. Large tubercle fractures and rotator cuff ruptures may be the cause of anterior instability. Unidirectional

(anterior) traumatic dislocation is responsible for 95% of shoulder instabilities and is called Traumatic Unidirectional Instability Treated with Bankart Surgery (TUBS). The most common cause of anterior instability is labral pathology, anterior-inferior labrum lesions. Bankart lesion is characterized by complete separation of the anterior-inferior labroligamentous complex from the glenoid bone and rupture of the anterior scapular periosteum. Since the ruptured labrum has no relation with the periosteum, it is unlikely to heal spontaneously and requires surgery (arthroscopic or open). Arthroscopic Bankart repair is currently the most common treatment for shoulder instability. Recurrent instability is usually seen in cases with the first shoulder dislocation before the age of 20. Recurrent dislocations often occur within two years of the first event.

Aim:

Previous studies have demonstrated that Arthroscopic Bankart Repair (ABT) provides effective clinical results in the treatment of shoulder instability, however, various risk factors for postoperative redislocation have been demonstrated. Our aim in this study is to evaluate the effect of the number of preoperative dislocations on postoperative redislocation, which has been reported in the literature with contradictory results.

METHOD:

137 patients who underwent ABT due to anterior shoulder instability in our clinic were included in the study. The mean age of the patients was 23.8 (15-44) and the mean follow-up time was 42.9 (16-92) months. Patients were contacted and the number of preoperative dislocations and postoperative re-dislocations history were questioned. Then, the group with postoperative re-dislocation and the group without redislocation were compared in terms of the number of preoperative dislocations.

RESULTS:

It was found that 15 (10.94%) of 137 patients who underwent ABT had redislocation. It was learned that 10 (66.6%) of these dislocations developed in the first year. The average number of preoperative dislocations of 15 patients who developed redislocation was 7.46 ± 2.66 (2-15), and in the other group it was 4.82 ± 1.89 (3-13). There was a significant difference between the two groups. ($p < 0.001$)

DISCUSSION:

Based on the findings we have obtained, we think that the higher number of preoperative dislocations increases the risk of redislocation after surgery, as a result of the evaluation we made independent of other risk factors such as age of first dislocation, glenoid bone defect, presence of Hill Sachs lesion, and its size.

Keywords: bankart lesion, arthroscopic bankart repair, redislocation, shoulder instability

KOMPLET DEKONJESTİF TEDAVİ SIRASINDA GELİŞEN KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMU: OLGU SUNUMU

Dr. Elem YORULMAZ
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştıma Hastenesi

ÖZET: Meme kanseri olan kadınlarda %33 oranında görülebilen lenfödem tedavisinde komplet dekonjestif tedavi (KDT) ile iyi sonuçlar alınabilmekte, hastaların yaşam kalitesinde artış sağlanabilmektedir. Burada KDT sırasında kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS) gelişen 48 yaşında yabancı uyruklu kadın hasta sunulmuştur. Bir yıl önce meme kanseri nedeni ile geçirdiği mastektomi sonrası sağ üst ekstremitesinde lenfödem gelişen hastaya KDT tedavisi başlandı. Ancak devam eden seanslar sırasında hastanın sağ elinde şiddetli ağrı, şişlikte artış gelişti. KDT'ye ara verilen hastada yapılan tetkikler ile olası vasküler patolojiler, enfeksiyon ve periferik sinir hasarı ekarte edildi. Fizik tedavi programı yeniden düzenlendi. KBAS ön tanısı ile istenen 3 fazlı kemik sintigrafisi bulguları KBAS lehinde yorumlandı. Hastaya steroid tedavisi başlanarak KDT'ye devam etme kararı alındı. 3 gün sonunda hastanın elindeki şişlik geriledi, ağrısı belirgin olarak azaldı. Üst ekstremite çevre ölçümleri gerileyen, günlük yaşam aktiviteleri sırasında elini kullanma becerisi artan hastada lenfödem bası giysisi ölçüleri alındı; kontrollerde steroid dozunun azaltılarak kesildi ve tedavide faz 2'ye (idame fazı) geçildi. Hasta uyumunun ve tedaviye katılımının çok önemli olduğu KDT sırasında hastanın yakın takibi de gereklidir. Bu olguda hastanın Türkçe bilmemesinin tedavi uyumunu azaltmış olabileceği ve immobilizasyonun KBAS gelişiminde tetikleyici faktör rolü oynamış olabileceği düşünülmüştür. İngilizce literatür taraması sırasında üst ekstremite lenfödemli hastada ya da tedavi sırasında gelişen KBAS olgusuna rastlanmamıştır. Bu olgu aracılığıyla KDT tedavisi sırasında yakın takip ve hastayla iletişimin önemini vurgulamak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: postmastektomi lenfödem, kompleks bölgesel ağrı sendromu, komplet dekonjestif terapi

Complex Regional Pain Syndrome During Complete Decongestive Treatment: A Case Report

ABSTRACT: In the treatment of lymphedema, which can be seen in 33% of women with breast cancer, good results may be obtained with complete decongestive therapy (CDT), and patients' quality of life may be increased.

Here, a 48-year-old female patient with foreign nationality who developed complex regional pain syndrome (CRPS) during CDT is presented. CDT treatment was initiated for the patient who developed lymphedema in the right upper extremity after mastectomy a year ago. However, severe pain and increased swelling developed in the patient's right hand during the ongoing sessions. Possible vascular pathologies, infection, and peripheral nerve damage were ruled out with the examinations performed on the patient. CDT was interrupted and the physical therapy program was reorganized. The 3-phase bone scintigraphy findings requested with the pre-diagnosis of CRPS were interpreted in favor of CRPS. Steroid treatment was initiated and it was decided to continue CDT. At the end of 3 days, the swelling on the patient's hand regressed and the pain was significantly decreased. Her upper extremity circumference measurements regressed and her ability to use her hand increased during daily life activities. Measurement for lymphedema compression garment was performed and the steroid dose was reduced and discontinued on follow-ups. So phase 2 (maintenance phase) was initiated in treatment. Close follow-up of the patient is very important during CDT as well as patient compliance and participation. In this case, it is thought that the patient's not speaking Turkish may have reduced treatment compliance and that immobilization may have played a triggering factor in the development of CRPS. During the English literature review, no cases of CRPS developed in patients with upper extremity lymphedema or during the treatment procedure were found. Through this case, it is aimed to emphasize the importance of close follow-up and communication with the patient during CDT treatment.

Keywords: postmastectomy lymphedema, complex regional pain syndrome, complete decongestive therapy

Giriş:

Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS) tetikleyici olay ile orantısız sürekli, nedeni açıklanamayan şiddetli ekstremite ağrısı ile karakterize bir durumdur. Klinik tabloya şişlik, otonom disfonksiyon, distrofik cilt değişiklikleri, eklem sertliği ve fonksiyonel kısıtlılık da eşlik eder[1]. İki tip KBAS'dan bahsetmek söz konusudur. Her iki tip de tipik olarak travmadan sonra ortaya çıksa da, tip 2 KBAS'da sinir hasarının varlığı tip 1 KBAS'dan ayırıcıdır. Çoklu travmalar, özellikle kırıklar ve üst ekstremite cerrahileri KBAS için sıklıkla tanımlanmış risk faktörleridir, ancak vakaların yüzde 10'una kadar hiçbir tetikleyici olay olmayabilir[1,2]. Literatürde meme cerrahisi sonrasında gelişen az sayıda KBAS vakasından bahsedilmektedir[3-7], ancak üst ekstremite lenfödemi ile ilişkilendirilen ya da lenfödem tedavisi sırasında gelişen KBAS vakasına rastlanmamıştır. Burada komplet dekonjestif tedavi sırasında KBAS gelişen üst ekstremite lenfödemli hasta sunulmuştur.

Olgu Sunumu:

48 yaşında yabancı uyruklu kadın hasta 2 aydır olan sağ kolda şişlik nedeni ile kliniğimize başvurdu. Bir yıl önce invazif duktal karsinom tanısı ile geçirdiği modifiye radikal mastektomi sonrası kemoterapi ve radyoterapi öyküsü mevcuttu. Özgeçmişinde tip 2 diyabetes mellitus tanısı ile oral antidiyabetik kullanımı tarifliyordu. Muayenede sağ üst ekstremitede gode bırakan ödem izlendi. Kızarıklık-ısı artışı yoktu, Stemmer işareti pozitifti. Ekstremite çevre ölçümleri arasında çap farkı mevcuttu (Tablo 1). Hastanın günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmek amaçlı Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği de çalışılmış olan Lenfödem Yaşam Kalitesi Anketi kullanıldı[8]. Anket skorları Tablo 1'de görülmektedir. Postmastektomi lenfödem tanısı ile KDT'ye başlandı. On seans tedavi sonrası kliniğinde gerileme (Tablo 1) izlenen hastada devam eden seanslar sırasında sağ elde şiddetli ağrı, şişlikte artış gelişti, hasta sağ üst ekstremitede güçsüzlük ve günlük yaşam aktivitelerinde zorluk da tariflemekteydi. İnspeksiyonda kızarıklık ve ısı artışı izlenmeyen, palpasyonda allodinisi mevcut olan hastanın üst ekstremite çevre ölçüm farkları ve yaşam kalitesi değerlendirme sonuçları Tablo-1'de görülmektedir. Hasta ağrı nedeni ile tolere edemediğinden KDT'ye ara verildi. Olası bir vasküler patolojiyi ekarte etmek amaçlı yapılan üst ekstremite venöz ve arteryel doppler normal olarak değerlendirildi. Rutin hemogram ve biyokimyasal tetkikleri normaldi, herhangi bir enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı. Güçsüzlük şikayeti de olan hastanın kas gücü muayenesinde major bir defisit tespit edilmemekle birlikte ağrı nedeni ile optimal değerlendirme yapılamadığından sağ üst ekstremite için sinir iletim çalışmaları yapıldı ve normal sınırlar içinde değerlendirildi. Mevcut bulguların metastatik bir lezyona baplı olabilme olasılığı göz önünde bulundurularak onkoloji uzmanı tarafından da değerlendirilen hastada metastaz düşünülmedi. Mevcut klinik bulgular ile kompleks bölgesel ağrı sendromu ön tanısı ile 3 fazlı kemik sintigrafisi istenen hastaya fizik tedavi olarak whirlpool, eklem hareket açıklığı egzersizleri, iş-uğraşı tedavisi başlandı. 3 fazlı kemik sintigrafisinde erken fazda el bileği ve metakarpal bölgelerde artmış kan akımı havuzu, geç fazda sağ el bileği ve parmaklarda artmış aktivite tutulumu izlendi ve refleks sempatik distrofi lehinde yorumlandı (Resim 1). Hastaya 32 mg/gün metil prednizolon tedavisi başlanarak KDT'ye devam etme kararı alındı. Üç gün sonunda hastanın elindeki şişlik geriledi, ağrısı belirgin olarak azaldı. Üst ekstremite çevre ölçümleri gerileyen, günlük yaşam aktiviteleri sırasında elini kullanma becerisi ve yaşam kalitesi artan (Tablo 1) hastada lenfödem bası giysisi planlandı. Kontrollerde glukokortikoid dozu azaltılarak kesildi ve lenfödem tedavisi idame fazına geçilerek hasta takibe alındı.

Tablo 1. Hastanın Üst Ekstremite Çevre Ölçüm Farkları ve Lenfödem Yaşam Kalitesi Anketi Sonuçları

		Ölçüm 1	Ölçüm 2	Ölçüm 3	Ölçüm 4
Fark (cm)	Metakarpofalangeal eklem	2	1	2	0,5
	El bileği	3,5	1,5	3	2,5
	Dirsek 7.5 cm distali	7	4,5	6	6
	Dirsek 15 cm distali	8,5	4,5	7,5	5
	Dirsek	6,5	5	6,5	3
	Dirsek 10 cm proksimali	7	6,5	8	4,5
	Dirsek 15 cm proksimali	5,5	4,5	5	3
Lenfödem Yaşam Kalitesi Anketi	Fonksiyon	2,3	1,4	2,6	1,1
	Dış görünüş	1,8	1,4	2,4	1,4
	Semptomlar	1,7	1,0	3,2	1,0
	Emosyonel durum	1,4	1,0	3,2	1,0

Ölçüm 1: İlk tanı zamanı, Ölçüm 2: KDT sırasında, Ölçüm 3: Semptomlar başladığında, Ölçüm 4: Glukokortikoid tedavisi sonrası

Resim 1. Hastanın 3 Fazlı Kemik Sintigrafisi Görüntüsü



Tartışma:

Kompleks bölgesel ağrı sendromu hastanın özgeçmiş ve fizik muayenesi değerlendirilerek konulan klinik bir tanıdır[9]. Standardizasyonu sağlamak amaçlı geliştirilmiş bazı tanı kriterleri mevcuttur. Bunlar arasında en sık kullanılan Budapeşte kriterleridir[10] (Tablo 2). Bu vaka da hiperestezi, artmış şişlik, güçsüzlük şikayetleri ile allodini ve ödem bulgularının varlığı; yapılan tetkiklerde mevcut klinik tabloyu açıklayacak başka patoloji saptanamayışı ile KBAS klinik tanı kriterlerini karşılamaktaydı.

Tablo 2. Budapeşte Tanı Kriterleri

• Başlatan herhangi bir olayla orantısız olan, devam eden ağrı
• Aşağıdaki 4 semptomdan en az 3'ünün varlığı
– Duyu: hiperestezi ve/veya allodini
– Vazomotor: sıcaklık asimetrisi ve/veya deri renk değişikliği ve/veya deri renk asimetrisi
– Sudomotor/ödem: ödem ve /veya terleme değişiklikleri ve/veya terleme asimetrisi
– Motor/Trofik: azalmış EHA ve/veya motor disfonksiyon (güçsüzlük, tremor, distoni) ve/veya trofik değişiklikler (tüy, tırnak, deri)
• Muayenede aşağıdaki bulgularda en az 2'sinin varlığı
– Duyu: hiperaljezi ve/veya allodini
– Vazomotor: ciltte sıcaklık ve renk asimetrisinin varlığının kanıtı
– Sudomotor/ödem: ödem ve/veya terleme asimetrisinin kanıtı
– Motor/Trofik: azalmış EHA azalması ve/veya motor disfonksiyon ve/veya trofik değişikliklerin varlığının kanıtı

Kompleks bölgesel ağrı sendromunun karakteristik özelliklerinden biri de neden olan olayla orantısız devamlı ağrı varlığıdır. KBAS'na neden olabilecek pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. En sık görülen neden distal radius ve ulna kırıklarıdır[1,11,12]. Üst ekstremite özellikle omuz cerrahisi de KBAS tetikleyebilen faktörler arasında yer almaktadır[13]. Literatürde meme cerrahisi sonrası KBAS gelişen az sayıda vaka bildirimi mevcuttur. Aksiller diseksiyon meme cerrahisi sonrası KBAS gelişimini tetikleyen bir faktör olarak suçlanmışsa da aksiller diseksiyon uygulanmayan cerrahisi yöntemler ile de hatta apse boşaltılması gibi bazı girişimsel işlemler sonrası bile gelişen KBAS olguları mevcuttur[3,7]. Bir vakada metastatik lezyona bağlı sempatik gangliyon basısı KBAS nedeni olarak tespit edilmiştir[4]. Etiyolojik nedenin saptanamadığı durumlardan ise başta interkostobrakial sinir olmak üzere göğüs duvarı kaslarını innerve eden sinirlerde cerrahiye ya da beraberinde uygulanabilen radyoterapiye bağlı sinir hasarının sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür[7]. Ancak vakaların hiç birinde lenfödem tablosu söz konusu değildir.

Lenfödem yetersiz lenfatik drenaj nedeni ile proteinden zengin sıvının hücreler arası boşlukta birikmesi sonucu gelişen yumuşak doku şişliğidir ve meme kanseri cerrahisinin en sık görülen yan etkisidir. Tedavisinde altın standart cilt bakımı, manuel lenfatik drenaj, kompresif bandajlama ve egzersiz bileşenlerinden oluşan KDT uygulanmaktadır[14,15]. Tedavide öncelikle biriken sıvıyı etkilenmemiş lenfatiklere yönlendirmek, başlangıçtaki lenfatikleri uyarmak ve inaktif lenfatik anastomozu açmak amaçlı manuel lenfatik drenaj uygulanmaktadır. Manuel lenfatik drenaj sonrası ekstremitede tekrar sıvı birikmesini önlemek ve kas pompası etkisinden yararlanmak için kompresif bandajlama yapılmakta ve sıvı mobilizasyonunu ile kas pompası etkisini artırmak için hastalara bandaj sonrası aktif, tekrarlayan ve dirençsiz egzersizleri içeren bir egzersiz programı verilmektedir[14]. Bu vakada da standart KDT uygulanmıştır. Ancak hastanın yabancı uyruklu olması ve Türkçe bilmeyişi nedeni ile kooperasyon kurulmasında zorluklar yaşanmış, özellikle bandajlama sonrası uygulanması gereken egzersizler hasta yakınının da dahil edildiği bir seansta hastaya anlatıldı; hatta birkaç seans gözlem altında uygulandı. Tüm bu girişimlere rağmen hastanın egzersizlerin önemini kavrayamamış olabileceği ve tedavi uyumsuzluğu nedeni gelişen immobilizasyonun KBAS gelişimi için tetikleyici bir faktör olabileceği düşünülmüştür. Nitekim immobilizasyon KBAS'da iyi bilinen olası bir risk faktörüdür, sıkı alçı uygulamasının da KBAS nedeni olabileceği bildirilmiştir.

Kemik sintigrafisinin KBAS tanısında rutin olarak kullanılması önerilmemekle birlikte tanıyı doğrulamak için kullanılabileceği bildirilmekte ve negatif olması durumunda diğer tanıların araştırılması önerilmektedir[2]. Bu vakada hastanın

lenfödem tanısı nedeni ile KBAS ile pek çok ortak semptom ve bulguya sahip olmasından kaynaklı ayırıcı tanı amaçlı kemik sintigrafisi yapılmış ve klinik KBAS tanısı desteklenmiştir.

Literatürde meme cerrahisi ile ilişkili KBAS vakalarında tedavide fizyoterapi uygulamaları kullanılmışsa da sıklıkla sempatik gangliyon blokajı ile iyi sonuçlar elde edilmiştir. Blokaj uygulamasına yanıt alınamayan vakalarda ise torakoskopik sempatektomi uygulanmıştır[3-7]. Bu vakada ise KBAS akut evresinde iyi sonuçlar elde edilebilen glukokortikoid tedavisi kullanılmış ve iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Sonuç:

Hasta uyumunun ve tedaviye katılımının çok önemli olduğu KDT sırasında hastanın yakın takibi de gereklidir. Bu olguda hastanın Türkçe bilmemesinin tedavi uyumunu azaltmış ve immobilizasyonun KBAS gelişiminde tetikleyici faktör rolü oynamış olabileceği düşünülmüştür. Bu vaka aracılığıyla KDT sırasında yakın takip ve hastayla iletişimin önemi vurgulanmak amaçlanmıştır.

Kaynaklar:

1. Neumeister MW, Romanelli MR. Complex Regional Pain Syndrome. Clin Plast Surg. 2020;47(2):305-310. doi: 10.1016/j.cps.2019.12.009.
2. Kessler A, Yoo M, Calisoff R. Complex regional pain syndrome: An updated comprehensive review. NeuroRehabilitation. 2020;47(3):253-264. doi: 10.3233/NRE-208001.
3. Khan F, Shaikh FM, Keane R, Conroy BP. Complex regional pain syndrome type I as a complication of axillary clearance. J Pain Symptom Manage. 2006;31(6):481-3. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.02.003.
4. Ku A, Lachmann E, Tunkel R, Nagler W. Upper limb reflex sympathetic dystrophy associated with occult malignancy. Arch Phys Med Rehabil. 1996;77(7):726-8. doi: 10.1016/s0003-9993(96)90017-9.
5. Graham LE, McGuigan C, Kerr S, Taggart AJ. Complex regional pain syndrome post mastectomy. Rheumatol Int. 2002;21(4):165-6. doi: 10.1007/s00296-001-0152-0.
6. Papay FA, Verghese A, Stanton-Hicks M, Zins J. Complex regional pain syndrome of the breast in a patient after breast reduction. Ann Plast Surg. 1997;39(4):347-52. doi: 10.1097/00000637-199710000-00004.

7. Mewa Kinoo S, Singh B. Complex Regional Pain Syndrome of the Breast and Chest Wall. Breast J. 2016;22(3):366-8. doi: 10.1111/tbj.12585.
8. Bakar Y, Tuğral A, Özdemir Ö, Duygu E, Üyetürk Ü. Translation and Validation of the Turkish Version of Lymphedema Quality of Life Tool (LYMQOL) in Patients with Breast Cancer Related Lymphedema. Eur J Breast Health. 2017;13(3):123-128. doi: 10.5152/ejbh.2017.3522.
9. Misidou C, Papagoras C. Complex Regional Pain Syndrome: An update. Mediterr J Rheumatol. 2019;30(1):16-25. doi: 10.31138/mjr.30.1.16.
10. Harden RN, Bruehl S, Perez RS, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, Lubenow T, Buvanendran A, Mackey S, Graciosa J, Mogilevski M, Ramsden C, Chont M, Vatine JJ. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. Pain. 2010;150(2):268-74. doi: 10.1016/j.pain.2010.04.030.
11. Lee SU, Na KT, Lee YM, Park JH, Joo SY. Low vitamin D levels in post-menopausal women are associated with complex regional pain syndrome type I in surgically treated distal radius fractures. J Orthop Surg Res. 2020;15(1):328. doi: 10.1186/s13018-020-01859-4.
12. Baygutalp F, Kul A. Effect of Early Orthopedic Rehabilitation on Development of Complex Regional Pain Syndrome Type 1. Eurasian J Med. 2020;52(2):110-114. doi: 10.5152/eurasianjmed.2020.19231.
13. Martel M, Laumonerie P, Pecourneau V, Ancelin D, Mansat P, Bonnevialle N. Type 1 Complex Regional Pain Syndrome After Subacromial Shoulder Surgery: Incidence and Risk Factor Analysis. Indian J Orthop. 2020;54(Suppl 1):210-215. doi: 10.1007/s43465-020-00174-8.
14. Keskin D, Dalyan M, Ünsal-Delialioğlu S, Düzlü-Öztürk Ü. The results of the intensive phase of complete decongestive therapy and the determination of predictive factors for response to treatment in patients with breast cancer related-lymphedema. Cancer Rep (Hoboken). 2020;3(2):e1225. doi: 10.1002/cnr2.1225.
15. Hasenoehrl T, Palma S, Ramazanova D, Kölbl H, Dorner TE, Keilani M, Crevenna R. Resistance exercise and breast cancer-related lymphedema-a systematic review update and meta-analysis. Support Care Cancer. 2020;28(8):3593-3603. doi: 10.1007/s00520-020-05521-x.

FİBROMİYALJİ SENDROMLU KADINLARDA ENSTRÜMAN YARDIMLI YUMUŞAK DOKU MOBİLİZASYONU VE İSKEMİK KOMPRESYON TEKNİĞİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Mehmet ÇAKIROĞLU

ÖZET: Yapmış olduğumuz bu çalışmada fibromiyalji sendromu olan kadınların iskemik kompresyon grubunda olanlar ve enstrüman yardımlı yumuşak doku mobilizasyonunun karşılaştırması yapılarak inceleme yapılmıştır. Bu nedenle çalışmaya 46 birey katılmıştır. Bu 46 birey arasında KDM grubu, EYYDM grubu ve KONTROL grubu seçilerek çalışma gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya katılan bireylere 8 haftalık KDM ve EYYDM tedavisi yapılmıştır. Fibromiyalji tanısı olan kadın katılımcıların KDM ve EYYDM ile tedavilerinin karşılaştırılması olarak yapılan araştırmada; KDM ve EYYDM tedavileri ile ağrı şiddeti ve ağrının duyusal ve toplam skorları üzerinde olumlu etkileri olduğu, depresyon düzeylerinde tedavi sonrasında azalma yönünde anlamlı farklar olduğu; KDM grubu içerisindeki bireylerin depresyon düzeylerindeki olumlu olan değişikliklerin diğer gruplardan daha anlamlı olduğu; KDM grubu içerisindeki bireylerde sağlıkla ilgili olarak görülen yaşam kalitesi ve uyku kalitesinde meydana gelen iyileşmenin EYYDM'ye oranla daha olumlu olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle iki tedavi yönteminde rahatlıkla kullanılabileceği araştırmaya göre belirlenmiştir. Fibromiyalji tanısı konulmuş olan bireylere bu tedavilerin uzun dönem etkilerinin araştırılabilmesi için daha büyük örneklem kullanılarak, değişik zaman aralıklarında takip ve değerlendirme yapılması gerekmektedir. Yapılan tedavinin fizyoterapist gözetiminde gerçekleştirilmesi ve ileri randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: fibromiyalji sendromu, enstrüman yardımlı yumuşak doku mobilizasyonu, iskemik kompresyon tekniği

Comparing the Effectives of Instrument Aid Soft Tissue Mobilization and Ischemic Compression Technique in Women With Fibromialgy Syndrome

ABSTRACT: In this study we have done, women with fibromyalgia syndrome were compared with those in the ischemic compression group and

instrument-assisted soft tissue mobilization. Therefore, 46 individuals participated in the study. The study was carried out by selecting the CTM group, IASTM group, and CONTROL group among these 46 individuals. 8-week treatment of CTM and IASTM was performed on the individuals participating in the study. In the study conducted as a comparison of the treatment of women with a diagnosis of fibromyalgia with CTM and IASTM; It was found that with CTM and IASTM treatments, pain intensity and pain had positive effects on sensory and total scores, there were significant differences in depression levels after treatment; The positive changes in the depression levels of the individuals in the CTM group were more significant than the other groups; It has been determined that the improvement in health-related quality of life and sleep quality in individuals in the KDM group is more positive than in IASTM.

Keywords: fibromyalgia syndrome, instrument-assisted soft tissue mobilization, the ischemic compression technique

1.GİRİŞ

Üst ekstremitede görülen ağrı sendromlarının değişik türleri bulunmaktadır. Kompresyon nöropatileri, nöromalar, entesopatiler, tendinopatiler, sinovit, artrit, iskemi, travma ve dejeneratif bozuklukların tümü hastalarımızı etkileyen ağrıda rol oynayabilmektedir. Çoğu durum ya terapi egzersizleri, immobilizasyon veya antienflamatuarlar gerektirmektedir. Hastalarda ayrıca migren baş ağrısı öyküsü, irritabl bağırsak sendromu, interstisyel sistit, miyofasyal ağrı sendromu veya huzursuz bacak sendromu gibi birçok durumdan şikayet edebilmektedirler.

Fibromiyalji diğer ağrı sendromlarıyla karıştırılabilmektedir. Primer fibromiyalji kriterleri, vücudun sağ veya sol tarafında ağrı, belin üstünde veya altında ağrı veya eksenel iskelet ağrısı olarak tanımlanan kronik geniş yayılmış ağrı terimini kullanmıştır. Şu anda, genel ağrı bölgelerinin daha yararlı bir kriter olduğu düşünülmektedir. Fibrosit olarak adlandırıldığında, fibromiyaljinin artık inflamatuar bir süreç değil merkezi duyarlılık sendromunun bir parçası olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, merkezi için tetikleyiciler duyarlılaşma belirsizdir. Enflamatuar durumların veya otoimmün durumların veya fiziksel travmanın fibromiyaljiye ilk tetikleyici olması mümkündür. Sonuç olarak, durum minimal uyaranlarla anormal yoğun ağrı algısı ile kendini göstermektedir. Fibromiyaljili hastalarda nosiseptörlerin periferik aktivasyonundan nörotransmitter değişikliklerine, merkezi sinir sisteminin somatosensorikal kortikal yorumlanmasına kadar tüm ağrı yolu boyunca anormallikler tespit edilmiştir.

Bu çalışmada fibromiyalji sendromlu kadınlarda enstrüman yardımlı yumuşak doku mobilizasyonu ve iskemik kompresyon tekniğinin etkinliğinin karşılaştırılması nicel teknikle gerçekleştirilerek yorumlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Fibromiyalji, sıklıkla yorgunluk, baş ağrısı, uyku bozukluğu ve ruh hali problemlerinin eşlik ettiği yaygın kas-iskelet ağrısı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Fibromiyalji sendromu (FMS), genellikle yorgunluk, baş ağrısı, uyku bozukluğu ve ruh hali problemlerinin eşlik ettiği yaygın kas-iskelet ağrısı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Bu kronik ağrı bozukluğunun epidemiyolojisini anlamak, bu hasta popülasyonunu tedavi etmede önemlidir, çünkü hastalığın nasıl olduğunu hekimlerin anlamasını sağlamaktadır[1]. Fibromiyalji tanımlanırken ve tanılanırken kimi tabloların ve hastalıkların ayırıcı tanı olarak dikkate alınması gerekmektedir. Bunlar şu şekilde sıralanabilmektedir[2]; Romatoid artrit, İnflamatuar spondiloartrit, Sistemik lupus eritematoz, Polimiyalji romatizması, Miyozit, Miyofasiyal ağrı sendromu, Çoklu skleroz, Ehlers-Danlos sendromu, Nöropati, Myopatiler, Hipotiroidi, Depresyon, Lyme hastalığı, Hepatit C, İnsan immün yetmezlik hastalığı, Statinler (ikincil etkiler), Aromataz inhibitörleri (ikincil etkiler), Bisfosfonatlar (ikincil etkiler)

2.2. Epidemiyoloji

Fibromiyalji ilk basamaktan ileriki düzeylere kadar sağlık müdahalelerini, finansmanını önemli bir yük altında bırakabilen ve yaşam kalitesini düşüren önemli bir sorundur. Bu kronik ağrı bozukluğunun epidemiyolojisini anlamak, hasta popülasyonunun tedavisinde, hastalığın bir popülasyonda nasıl dağıldığını ve hastalık riskini anlamamıza yardımcı olacağından önemlidir. Epidemiyoloji, tanı, prognostik süreçler ve uygun tedavilerin seçimi popülasyon ve kanıta dayalı olduğu için tıp pratiğimizi şekillendirdiği için önemlidir. Amerika'da genel popülasyonda fibromiyalji yaygınlığı yaklaşık %2-4'dür ve yaklaşık beş milyon kişiyi etkilemektedir. Fibromiyalji kadınlarda daha yaygındır ve çoğu hastaya yaşamın ortalarında teşhis konmaktadır. Fibromiyaljinin 2010 yılı itibariyle güncellenen yeni klinik vaka tanımı, hastaları daha eski 1990 Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) kriterlerine kıyasla fiziksel veya hassas nokta muayenesi olmadan oldukça tutarlı bir şekilde sınıflandırmaktadır. Fibromiyalji prevalansı birinci derece akrabalar arasında daha yüksektir, bu da hastalığa genetik yatkınlığı göstermektedir[1].

Fibromiyaljinin global prevalansı yaklaşık %2.7 olmakla birlikte bu oran, kadınlarda, 50 yaşın üzerindeki hastalar, düşük sosyoekonomik durum ve kırsal alanlarda yaşayanlar arasında daha yaygındır. İnsidans oranları ile ilgili veriler sınırlı olup, yaşa göre düzeltilmiş insidans oranlarının erkekler için 1000 kişi-yılda yaklaşık yedi vaka ve kadınlar için 1000 kişi-yılda 11 vaka üzerinde olduğu tahmin edilmektedir[3]. Sınırlı veri, çocuklarda ve ergenlerde fibromiyalji sendromu prevalansının %1-6 arasında olduğunu göstermektedir. Fibromiyaljili çocuklarda anksiyete yaygındır.

Macfarlane ve arkadaşlarının (2009) orta yaşlı erkeklerde kronik yaygın ağrı (CWP) prevalansındaki uluslararası farklılıkları değerlendirmek için yaptığı çalışmada Avrupa ülkelerinin her birinde 40-79 yaşları arasında yaş aralığında tabakalı erkek örneklem, anket tekniği kullanılarak CWP'nin ACR tanımına uyup uymadıklarına göre sınıflandırılmıştır. İtalya, İngiltere, Belçika ve İsveç'te % 5-7 arasında prevalans görülürken İspanya, Polonya ve Macaristan'da % 9-15 ve Estonya'da % 15 gözlemlenmiştir[4], [5].

ABD'deki genel nüfusta FMS prevalansı yaklaşık %2-7 iken, Avrupa ülkelerinde yaygınlık Finlandiya, Danimarka ve İsveç'te %1'den İspanya ve Fransa'da %1,6-2'ye, Kanada'da % 3 ve Almanya'da % 3.3 yaygınlıktan sözedilebilir[6].

Danimarka'da Prescott ve ark. (1993), Danimarka'da Klinik Epidemiyoloji Enstitüsü tarafından 1990 yılında rasgele seçilen Danimarkalı vatandaşlar üzerinde Danimarka ulusal sağlık görüşmesi anketini kullanarak bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu verilere göre ağrı kriterlerini karşılayanların %53'ünde klinik muayene yapıldığında 18 ve 79 yaşları arasındaki Danimarka nüfusunda FMS prevalansının asgari %0,66 (%95 güven aralığında) olduğu bulunmuştur[7]. Enflamatuar olmayan kas-iskelet sistemi hastalıkları gibi FMS, kadınlarda erkeklerden daha yaygındır. Bu durumda, Danimarka'da yapılan bir çalışmada, kadınlarda erkeklere göre prevalans yaklaşık 9'a 1'dir[8].

İsveç'te Lindell ve ark. (2000) 1995 yılında 20-74 yaş arası 2425 denek üzerinde yapılandırılmış bir görüşme ve klinik muayene kullanarak FMS prevalansını araştırmışlardır. Kronik yaygın ağrısından şüphelenilen 303 kişi üzerinden İsveç'teki prevalansın %1,3 olduğunu tahmin etmişlerdir[9].

Enzimatik antioksidanlar arasında süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz, enzimatik olmayan antioksidanlar arasında askorbik asit (C vitamini), nitrit ve alfa tokoferol (E vitamini) bulunmaktadır. İnsan vücudu, ROS'un hücreler içindeki antioksidanlara dengeli bir oranını korumaktadır. Bu oran serbest radikallere doğru eğildiğinde, protein hasarı, lipit peroksidasyonu ve DNA hasarına neden

olmaktadır. Serbest radikallerin FMS'deki rolüde incelenmiştir. ROS tarafından doku hasarının romatoid artrit, ankilozan spondilit, Alzheimer, depresyon, kronik yorgunluk sendromu ve FMS dahil olmak üzere çeşitli nörobiyolojik bozuklukların gelişmesine yol açabileceği düşünülmektedir[10], [11]. Malondialdehit (MDA), lipit peroksidasyonunun ürünüdür ve serbest radikal hasarının ve nörodejeneratif hastalığın bir belirteci olarak kullanılmaktadır. FMS hastalarında MDA düzeylerinin yükseldiği veya değişmediği bildirilmiştir. Bağış ve diğerleri FMS'li kadınları control grubuyla karşılaştırarak, oksidan oranının antioksidan oranından daha yüksek olduğunu, daha yüksek MDA seviyeleri ve daha düşük süperoksit dismutazın bulunmuştur. Koruyucu enzimatik antioksidanlar, katalaz ve glutatyon peroksidaz, FMS noktalarında daha düşüktür. FMS hastalarında genel olarak azalmış antioksidan kapasitesi olduğu ve bu bakımdan kronik yorgunluk sendromu ile önemli ölçüde örtüştüğü belirlenmiştir[12], [13].

3.ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ VE UYGULAMA

3.1. Araştırmanın Amaç ve Türü

Enstrüman yardımlı yumuşak doku mobilizasyonu ve iskemik kompresyon tekniğinin Türkiye'de kursları düzenlenmeye başlamış ve özellikle fizyoterapistler tarafından ilgi gören tedavi yöntemlerinden olduğu belirlenmiştir. Yapılmış olan bu çalışmanın bu alanda çalışan ve çalışmayı planlayan fizyoterapistlere yol göstereceği düşünülmektedir. Tutulmuş kas kontraksiyonu o bölgede dolaşımın olumsuz etkilenmesine iskemiye ve sonunda o noktada bulunan kasta tetik nokta oluşumuna neden olduğu görülmektedir. Tetik noktanın tedavi edilmediği durumda yansıyan ağrılara neden olarak vücutta kısır bir döngüye neden olduğu belirlenmiştir. İskemik kompresyon ve myofasial problemler sadece ilgili bölgede değil farklı bölgelerde yayılan ağrıya neden olabilmektedir ve ilgili kasta palpe edilmektedir. Palpasyondan sonra tetik noktaya iskemik kompresyon 35-45 saniye uygulanmaktadır. Hemen arkasından 45 saniye boyunca hastaya çok yavaş ve dikkatli şekilde uygulanmaktadır. Araştırma, deneysel çalışma olarak tasarlanmıştır. Kontrol ve müdahale gruplarının her ikisine de 8 hafta süre ile haftada 2 gün egzersiz eğitimi verilmiş, tedavi öncesi ve 8 haftalık tedavi sonrasında bireylerde planlanan değerlendirmeler yapılarak yorumlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Yapmış olduğumuz araştırmada fibromiyalji rahatsızlığı olan kadınların iki farklı fizyoterapi yaklaşımı ile tedavisinin incelenmesi ve karşılaştırması yapılmıştır.

Bu araştırma Kasım 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Bu araştırma fizyoterapi servisine başvuran ve fibromiyalji tanısı gören kadınlar seçilerek gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evreni fibromiyalji tanısı alan kadın hastalardan oluşmaktadır. Yapmış olduğumuz araştırmanın örneklemi fizyoterapi servisine başvuran 46 fibromiyalji tanısı konan kadın oluşturmaktadır. Bu 46 kadın hastadan 4'ü covid19 1'i şehir değişikliği ve 1'i de ağrıya dayanamadığı için çalışmayı bırakmıştır. Çalışma kapsamında tanısı doktor tarafından konulmuş FMS hastaları dahil edilmiştir. Çalışma kapsamında yaşları 18-65 arasında değişen 40 kadın belirlenmiştir. Çalışmadaya katılmaya gönüllü kadınlar arasıdnan rastgele randomize seçim ile 20 kişilik iki grup oluşturulmuştur. Pilot çalışma sonucunda yapılacak power analiz sonucunda sayı artırması yapılabilmektedir. Grup I'deki kadınlara Graston Tekniği, Grup II'deki kadınlara ise İskemik Kompresyon Tekniği uygulanmıştır. Tez sırasında yapılmış olan tüm değerledirmeler Nerve entrapment, Trigger point and Graston method of instrument –assısted soft tissue mobilization course 15 saatlik eğitimini tamamlamış fizyoterapist tarafından gerçekleştirilmiştir. İki farklı fizyoterapi yaklaşımının etkilerinin incelenmesi amacıyla planlanan bu çalışmada enstrüman yardımlı yumuşak doku mobilizasyonu ile iskemik kompresyon tekniğinin etkinliğinin karşılaştırması yapılarak yorumlanmıştır. Çalışmaya katılacak olan tüm olguların değerlendirme ve tedavi yöntemleri ile bu yöntemlerin olası yararları ile ilgili olarak bilgilendirme yapılarak, çalışmaya katılan kadınların gönüllü olarak katıldıklarına dair aydınltılmış onam formu imzalatılmıştır.

3.4. Veri Toplama Araçları

Çalışmada veri toplama aşamasında kullanılacak olan soru kağıtları şu şekilde sıralanabilmektedir; Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ - Fibromyalgia Impact Questionnaire), Fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için Sağlık Değerlendirim Anketi (HAQ - Health Assessment Questionnaire), Yorgunluk Değerlendirim Ölçeği (FAS - Fatigue Assessment Scale), Ağrı günlükleri, McGill Ağrı Sorgulaması Ölçeği, Beck Depresyon Anketi (BDI - Beck Depression Inventory), EURO-QOL sorgulaması (EQ-5D), Ödem durumunun değerlendirmesi için GODE testi kullanılarak yorumlama gerçekleştirilmiştir.

3.5.Bulgular

Bu çalışmada çalışmaya dahil edilmiş olan 46 gönüllü randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. Bun gruplardan birincisi fibromiyalji sendromu olan kadınların iskemik kompresyon grubunda olanlar ve ikincisi enstrüman yardımlı yumuşak doku mobilizasyonu (EYYMD) grubunda bulunmaktadır. Bu çalışmaya 50 fibromiyalji tanısı konulan birey başvurmuştur. Bu bireylerden 4'ü araştırmaya dahil olma kriterini sağlayamamıştır (Bu kişiler gebelik durumu olan n=2; istekli ve koopere olmayan n=2). Araştırmaya katılma kriterlerini sağlayan ve katılmayı kabul eden 46 birey KDM grubu, EYYDM grubu ve kontrol gruplarından birine randomize olarak dahil edilerek, başlangıç verileri alınmıştır (nKDM=15, NEYYDM=15, NKONTROL=16) çalışma tamamlanmıştır. Bu 46 kişiden 4'ü covid19 1'i şehir değişikliği ve 1'i de ağrıya dayanamadığı için çalışmayı bırakmıştır.

Tablo 3.1: Katılımcıların fiziksel ve sosyo-demografik özellikleri

	KDM Grubu (n=15)	**EYYDM Grubu (n=15)**	**Kontrol Grubu (n=16)**	**p²**
Yaş (yıl), X±SS	37.75±6.34	38.45±7.34	36.54±6.12	0.723
VKİ(kg/m2), X±SS	22.45±2.25	22.32±2.16	21.14±2.22	0.333
Eğitim Durumu, n(%)	5(33.3)	3(20.0)	7(43.8)	
Lisansüstü				
Üniversite	6(40.0)	9(60.0)	5(31.3)	0.657
Lise	4(26.7)	3(20.0)	4(24.9)	

p²: Gruplar arası karşılaştırma istatistiksel anlamlılık değeri (Kruskal Wallis Test)

n: Birey sayısı, X: Ortalama, SS: Standart Sapma, VKİ: Vücut Kitle Endeksi

Çalışmaya katılan kadınların meslek, sigara kullanımı, eğitim, ilaç kullanımı, fiziksel aktivite ve spor durumlarının karşılaştırılması Tablo 4.2'de gösterilmektedir. Tablo 4.2'ye göre gruplar arası karşılaştırmada eğitim, sigara kullanımı, meslek, ilaç kullanımı, fiziksel aktivite ve spor durumları açısından yapılan incelemede istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0.05).

Tablo 3.2: Katılımcıların eğitim, meslek, sigara kullanımı, ilaç kullanımı, fiziksel aktivite ve spor durumlarının karşılaştırılması

		Grup 1 n(%)	Grup 2 n(%)	Grup K n(%)	p
Eğitim	İlkokul Ortaokul Lise Üniversite	10(%66,7) 3(%20) 1(%6,65) 1(%6,65)	13(%86,7) 0(%0) 0(%0) 2(%13,3)	11(%66,7) 1(%6,65) 1(%6,65) 3(%20)	0,22
Meslek	Öğrenci Özel Sektör Memur Ev Hanımı Diğer	0(%0) 5(%33,3) 2(%13,3) 8(%53,4) 0(%0)	0(%0) 10(%66,7) 0(%0) 5(%33,3) 0(%0)	0(%0) 5(%31,3) 5(%31,3) 5(%31,3) 1(%6,1)	0,13
Sigara Kullanımı	Evet Hayır	5(%33,3) 10(%66,7)	2(%13,3) 13(%86,7)	8(%50) 8(%50)	0,12
İlaç Kullanımı	Evet Hayır	15(%100) 0(%0)	15(%100) 0(%0)	16(%100) 0(%0)	0.15
Spor ve Fiziksel Aktivite	Evet Hayır	10(%66,7) 5(%33,3)	9(%60) 6(%40)	8(%50) 8(%50)	0.33

Grup 1: İskemik Kompresyon Grubu; Grup 2: EDYDM Grubu

Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; $p<0.05$

Bu bölümde katılımcıların VAS-istirahat, VAS-aktivite ve VAS-gece değerleri incelenerek yorumlanmaktadır. VAS istirahat değerleri grup içerisinde incelendiğinde iskemik ve EDYM grubunda altı hafta sonunda başlangıç değerlerine göre anlamlı bir azalma görülmektedir ($p<0.05$). Gruplar arasında yapılan değerlendirmede iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$).

VAS istirahat değerlerinde grup içi inceleme gerçekleştirildiğinde iskemik ve EDYDM grubu içerisinde 8 hafta sonunda başlangıç değerlerine göre anlamlı bir azalma görüldüğü ortaya çıkmıştır ($p<0,05$). İskemik ve EDYDM grubu arasında inceleme yapıldığında bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$).

VAS aktivite değerleri için grup içi değerlendirme yapıldığında iskemik ve EDYDM grubu içerisinde 8 hafta sonunda başlangıç değerine göre anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). İskemik ve EDYDM grupları arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemektedir ($p>0.05$).

VAS gece değerleri için grup içi inceleme yapıldığında iskemik ve EDYDM grubu içerisinde 8 hafta sonunda başlangıç değerine göre anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0.05$). İskemik ve EDYDM grupları arasında değerlendirme yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görülmektedir ($p>0.05$).

Tablo 3.3: Olguların grup içi ve gruplar arası VAS-istirahat, VAS-aktivite, VAS-G-gece ortalama değerlerinin karşılaştırılması

(cm)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Wilcoxon Signed Rank	Grup İçi Değişim	Man Whitney U Test
	Ort±SS (min-max)	Ort±SS (min-max)	(Grup içi)	Ort±SS	(Gruplar Arası)
			p	%95 GA	p
VAS-İstirahat					
İskemik	3.78±2.25 (0-8)	1.56±1.78 (0-5)	**0.000**	(-2.13±1.15)	0.84
EDYDM	4.23±2.26(0-8)	1.65±1.78 (0-5)	**0.001**	(-2.35±2.32)	
VAS-Aktivite					
İskemik	7.75±1.18 (5-9)	4.12±1.98 (0-8)	**0.000**	(-2.87±1.89)	0.39
EDYDM	7.28±1.89(3-10)	3.65±2.65 (0-9)	**0.001**	(-2.44±2.54)	
VAS-Gece					
İskemik	7.34±1.19 (5-9)	3.98±2.55 (0-7)	**0.000**	(-3.55±2.65)	0.54
EDYDM	5.12±2.32(0-10)	2.45±2.98 (0-10)	**0.004**	(-2.12±3.54)	

VAS: Vizüel Analog Skala; Min: Minimum; Max: Maksimum; Ort: Ortalama; SS:Standart Sapma; $p<0.05$

Grup içi değerlendirmede HAD değerleri 8 haftalık tedavi sonucunda başlangıç değerlerine göre hem iskemik kompresyon hem de EDYDM grubu olarak değerlendirilmiş, iki grupta da istatiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0.05$). Gruplar arasında yapılan değerlendirme ile ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 3.4: Katılımcılardaki olguların grup içi ve gruplar arası HAD değerlerinin karşılaştırılmasının yapılması

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Wilcoxon Signed Rank (Grup içi)	Grup İçi Değişim	Man Whitney U Test (Gruplar Arası)
	Ort±SS (min-max)	Ort±SS (min-max)	p	Ort±SS %95 GA	p
İskemik	5,65±3,24 (0-17)	3,65±2,65 (0-14)	**0,004**	(-1,45±2,87)	0,74
EDYDM	6,78±4,34 (1-16)	4,75±4,12 (0-15)	**0,01**	(-1,42±2,98)	

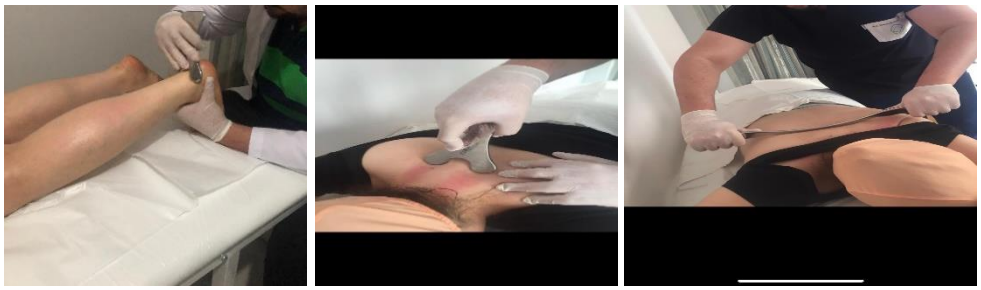
HAD: Beck Depresyon Emvanteri, Min: Minimum, Max: Maksimum, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, $p<0.05$

Yapmış olduğumuz çalışmada fibromiyalji hastalığı olan kadınların çalışmaya katıldıkları görülmektedir. Katılımcıların yaş ortalamaları incelendiğinde KDM grubunun 37.75±6.34 (n=15); EYYDM grubunun 38.45±7.34 (n=15); Kontrol grubununda 36.54±6.12 (n=16) olduğu görülmektedir. Çalışmaya katılanların kendi bildirimine göre %23,3'nün sağlıklarının bozuk olduğu belirlenmiştir. Ortalama EQ-5D indeks skorunun 0,87±0,19 olduğu ortaya çıkmıştır (%95 GA; 0,86-0,88). Avrupa Skorunun ise 0,98 olduğu belirlenmiştir. Elde edilen en düşük skor 0,35'ken, en yüksek skorun ise 1.00 olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya katılan katılımcıların %59,7'sinde tavan/tam (1.0) skoru elde edilmiştir.

Tablo 3.5: EQ-5D Çalışma Sonuçları

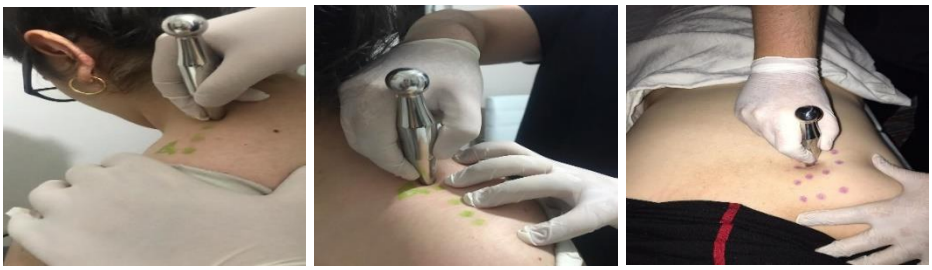
		Hareket Edebilme	Kendi Kendine Baka-bilme	Olağan İşler	Ağrı Ra-hatsızlık	Endişe Moral Bo-zukluğu	Toplam
Kronik Hastalık Varlığı	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	etki boyutu	0.66	0.54	0.58	0.62	0.38	0.78
Sosyal Sınıf	p		0.015		0.003	0.009	0.001
	etki boyutu		0.20		0.20	0.18	0.23
Eğitim	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	etki boyutu	0.54	0.56	0.56	0.54	0.34	0.56
İş	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	etki boyutu	0.34	0.22	0.32	0.39	0.22	0.39

Şekil 4.1: Graston tedavisi





Şekil 4.2.:Trigger point tedavisi



SONUÇ ve ÖNERİLER

Fibromiyalji tanısı olan kadın katılımcıların KDM ve EYYDM ile tedavilerinin karşılaştırılması olarak yapılan araştırmada elde edilen başlıca sonuçlar şu şekilde sıralanmaktadır.

1-KDM ve EYYDM tedavileri ile ağrı şiddeti ve ağrının duyusal ve toplam skorları üzerinde olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir. Fibromiyalji tedavisinde KDM ve EYYDM yöntemlerinin eklenmesi sonucunda ağrıların iyileşmesine daha fazla yarar sağlanmış olacaktır.

2-Araştırmada KDM ve EYYDM grupları içerisinde yer alan fibromiyalji tanısı almış kadınların depresyon düzeylerinde tedavi sonrasında azalma yönünde anlamlı farklar olduğu sonucuna ulaşılmıştır. KDM grubu içerisindeki bireylerin depresyon düzeylerindeki olumlu olan değişikliklerin diğer gruplardan daha anlamlı olduğu görülmektedir.

3-Yapmış olduğumuz araştırmada KDM grubu içerisindeki bireylerde sağlıkla ilgili olarak görülen yaşam kalitesi ve uyku kalitesinde meydana gelen iyileşmenin EYYDM'ye oranla daha olumlu olduğu görülmektedir. Araştırmada her üç grup içerisinde de olumlu gelişmeler gözlendiği sonucuna ulaşılmıştır.

4-Fibromiyaljisi olan kadınlarda KDM ve EYYDM tedavi teknikleri sonucunda hastalarda olumlu gelişmeler olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu nedenle iki tedavi yönteminde rahatlıkla kullanılabileceği araştırmaya göre düşünülmektedir.

5-Araştırmada KDM ve EYYDM grubunun tedavi sonrası memnuniyet düzeyi kontrol gurubuna göre daha yüksek bulunduğu belirlenmiştir.

Fibromiyalji tanısı konan bireylere olumlu etkilerden dolayı uygulanabilecek fizyoterapi programları büyük önem taşımaktadır. KDM uygulaması ise klinik uygulamada uygulamasının kolay olması, güvenilir ve maliyet gerektirmeyen bir yaklaşım olması dolayısıyla daha çok tercih edildiği belirlenmiştir. KDM uygulamasına ek olarak EYYDM tekniğinin de uygulanmdığı görülmektedir. Bu uygulamaların tedavide çok olumlu rol oynadığı görülmektedir.

Fibromiyalji tanısı konulmuş olan bireylere bu tedavilerin uzun dönem etkilerinin araştırılabilmesi için daha büyük örneklem kullanılarak, değişik zaman aralıklarında takip ve değerlendirme yapılması gerekmektedir. Yapılan tedavinin fizyoterapist gözetiminde gerçekleştirilmesi ve ileri randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunduğu görülmektedir.

KAYNAKÇA

[1] Cho, C. H., Jung, S. W., Park, J. Y., Song, K. S., & Yu, K. I. Is shoulder pain for three months or longer correlated with depression, anxiety, and sleep disturbance?. Journal of shoulder and elbow surgery, 2013; 22(2), 222-228.

[2] Neumeister, M. W., & Neumeister, E. L. Fibromyalgia. Clinics in Plastic Surgery. 2020; doi:10.1016/j.cps.2019.12.007

[3] Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, Jones SS, Hegmann KT, Gren LH, et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. J Clin Rheumatol. 2006;12(3):124–8.

[4] Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. J Rheumatol 2011;38(6):1113-22

[5] Buskila, D., Neumann, I. Genetics of fibromyalgia curr. Pain Headeche Rep., 2005; 9(3): 313-315.

[6] Buskila, D., Neumann, L. Mora, E. Pain sensitivy in prematurely born adolescents. Arch Pediatr Adolensc Med., 2003; 157(11): 1079-82.

[7] Bartels EM, Dreyer L, Jacobsen S, Jespersen A, Bliddal H, Danneskiold-Samsoe B. Fibromyalgia, diagnosis and prevalence. Are gender differences explainable? Ugeskr Laeger. 2009;171(49):3588–92.

[8] Prescott E, Kjoller M, Jacobsen S, Bulow PM, Danneskiold-Samsoe B, Kamper-Jorgensen F. Fibromyalgia in the adult Danish population: I. A prevalence study. Scand J Rheumatol. 1993;22(5):233–7.

[9] Lindell L, Bergman S, Petersson IF, Jacobsson LT, Herrstrom P. Prevalence of fibromyalgia and chronic widespread pain. Scand J Prim Health Care. 2000;18(3):149–53.

[10] Manuel Y, Keenoy B, et al. Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium. J Am Coll Nutr. 2000;19:374–82.

[11] Vecchiet J, et al. Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. Neurosci Lett.2003;335:151–4.

[12] Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. Arch Intern Med. 1994; 154:2049–53

[13] Manuel Y, Keenoy B, et al. Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium. J Am Coll Nutr. 2000;19:374–82.

ÇOCUKLARDA TRAVMATİK REKÜRREN KALÇA ÇIKIĞI: VAKA SUNUMU VE LİTERATURE İNCELEMESİ

Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Ümit ÇETIN
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Yaşar Mahsut DINÇEL
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi

Giriş

Travmatik kalça çıkıkları çocukluk çağında oldukca nadirdir, Prevelansı 14 yaş altında yılda 0.8/1.000.000 dir. Erkekler kızlardan 4 kat daha sık etkilenmektedir. Kalça sıklıkla posteriora doğru çıkmakta ve erişkinlerin aksine kırık eşlik etme sıklığı düşüktür. 10 yaş altında sıklıkla düşük enerjili küçük travmalar sebebiken, 10 yaş üzerinde yüksek enerjili yaralanmalar sebep olarak karşımıza çıkar. Avasküler nekroz, osteoartroz, koksa magna, siyatik sinir yaralanması, premature epifizyal füzyon ve rekürrens gibi komplikasyonlara yol açabilir.

Amaç

Bu vaka takdimi, Down sendomlu travmatik tekrarlayan kalçaçıkıklı bir olgu uzerinden çocukluk çağı travmatik kalça çıkıklarını güncel literature eşliğinde sunmayı amaçlamaktadır.

Vaka sunumu

Olgu 8 yaşında erkek çocuğuydu, acil servise basvurdugunda düşme sonrası baslayan sol kalça ağrısı ve eklem hareketlerinde kısıtlılık mevcuttu. Fizik muayene, sol alt ekstremite kısalığı ve kalça ekleminde fleksiyon, adduksiyon ve iç rotasyon deformitesini mevcuttu. Nörovasküler muayene doğaldı. Yaygin eklem laksitesi ve kaslarda hipotoni saptandı. Radyolojik değerlendirmede sol travmatik posterior kalça çıkığı saptandı. Olguya basvurusundan sonraki 2. saatte sedasyon altında Allis manevrasiyla kapalı redüksiyon ve pelvipedal alçı uygulaması yapıldı. 6 hafta sonra alçı

çıkartıldı, eklem hareket açıklığı egzersizlerine başlanıldı ve kısmi yük ile mobilizasyona izin verildi. Hastanın 1 yıllık takibinde herhangi bir sorunla karşılaşılmadı.

Tartışma

Travmatik tekrarlayan kalça çıkıklarına güncel literatürde oldukça nadir rastlanılmaktadır. Gözden kaçırıldığında ya da 24 saati aşan müdahelelerde avasküler nekroz oranı % 58'lere ulaşabilmektedir. Down sendromunda, ligamentöz laksite, kas hipotonisi ve femoroasetabuler anatomik varyasyonlar travmatik kalça çıkığı gelişimini kolaylaştırmaktadır. Sıklıkla basit travma Down sendromlu olgularda ilk çıkık gelişimini tetikler. Klinik ve radyolojik bulgular tekrarlayan kalça çıkıklı olguların % 36' sında gelecekte dejeneratif koksartroz geliştiğini göstermektedir. Ihmal edildiğinde bu olgularda erken yaşlarda total kalça artroplasti ile yüzleşmek gerekebilmektedir. Bu nedenle bu olguların erken dönemde tanınması, redüksiyon sonrası yeterli immobilizasyonun sağlanması ve ailenin doğru bilgilendirilmesi gelecekte gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde son derece önemlidir.

GERİATRİK DEPLASE FEMUR BOYUN KIRIKLARININ HEMİARTROPLASTİ İLE TEDAVİSİNDE FEMORAL BAŞ SEÇİMİ: MONOPOLAR VE BİPOLAR SEÇENEKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Mustafa YERLI
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Ali YÜCE
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Tahsin Olgun BAYRAKTAR
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Niyazi İĞDE
Akçakale Devlet Hastanesi

Bülent KARSLIOĞLU
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

ÖZET: Femur boyun kırıkları (FBK), hem yüksek görülme sıklığı; hem de 1 yıllık ölüm oranı % 17 ila 24 olan, hayatı tehdit eden ciddi bir sağlık problemidir. Geriatrik FBK'larda artroplasti seçenekleri olarak total kalça artroplastisi (TKA) veya hemiartroplasti (HA) yer almaktadır. HA protez eklemine yüksek kuvvetler yüklemeyen daha az aktif, yaşlı hastalarda femur boynu kırıkları için hala temel tedavi olarak kabul edilmekte olup; FBK'ların %75'inden fazlası hemiartroplasti ile tedavi edilmektedir.

Ocak 2014 ve Aralık 2019 arasındaki femur boyun kırığı tanısıyla hemiartroplasti uygulanmış hasta dosyaları incelendi. Patolojik kırığı olanlar, total kalça artroplastisi uygulananlar, osteosentez yapılan hastalar, nörovasküler defisiti olan olgular, 65 yaşından genç hatalar, takipten çıkan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Dışlama kriterleri sonrası hemiartroplasti uygulanmış femur boyun kırığı tanılı 65 aş üstü 342 hasta dosyası çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların tamamının yaş ortalaması 79.7±8.16 yıldı. Hastaların %62.3'ü (n:213) kadın %37.7'si (n:129) erkekti. Olguları uygulanan femoral baş tipine göre iki gruba ayırarak incelediğimizde çıkık, enfeksiyon, periprostetik kırık gibi komplikasyonlar açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Geriatrik deplase femur boyun kırıklarının hemiartroplasti ile cerrahi tedavisinde bipolar baş kullanılması, fonksiyonel ya da komplikasyon açısından herhangi bir avantaj sağlamıyor olabilir. Belki de hemiartroplastide femoral baş seçimi sadece cerrahın teorik olarak bipolar başın avantajlarına inanışının bir sonucudur.

Anahtar Kelimeler: femur boyun kırığı, hemiartroplasti, monopolar, bipolar

Femoral Head Selection in the Treatment of Geriatric Deplaced Femur Neck Fractures Wıth K-Hemiartroplasty: Comparison of Monopolar and Bipolar Head

ABSTRACT: Femoral neck fractures (FNF), both with a high incidence; It is also a serious life-threatening health problem with a 1-year mortality rate of 17 to 24%. There are total hip arthroplasty or hemiarthroplasty as arthroplasty options in geriatric FNF. Hemiarthroplasty is still considered the main treatment for femoral neck fractures in less active, elderly patients who do not impose high forces on their joint with prosthetics; More than 75% of femoral neck fractures are treated with hemiarthroplasty.

The files of patients who underwent hemiarthroplasty with the diagnosis of femoral neck fracture between January 2014 and December 2019 were reviewed. Patients with pathological fractures, patients who underwent total hip arthroplasty, osteosynthesis, patients with neurovascular deficit, patients younger than 65 years of age, patients who were not followed-up were not included in the study. The files of 342 patients over 65 and diagnosed with femoral neck fractures who underwent hemiarthroplasty after exclusion criteria were included in the study.

The mean age of all patients included in the study was 79.7 ± 8.16 years. 62.3% (n: 213) of the patients were female and 37.7% (n: 129) were male. When we divided the cases into two groups according to the femoral head type applied, no significant difference was found in terms of complications such as dislocation, infection, and periprosthetic fracture.

The use of a bipolar head in the surgical treatment of geriatric displaced femoral neck fractures with hemiarthroplasty may not provide any advantage in terms of functional or complications. Perhaps the femoral head selection in hemiarthroplasty is merely a result of the surgeon's theoretical belief in the advantages of the bipolar head.

Keywords: femoral neck fracture, hemiarthroplasty, monopolar, bipolar

3. GİRİŞ

Femur boyun kırıkları (FBK), hem yüksek görülme sıklığı; hem de 1 yıllık ölüm oranı % 17 ila 24 olan, hayatı tehdit eden ciddi bir sağlık problemidir.[1] 70 yaşın üzerindeki hastalard deplase bir femur boynu kırığı, hastanın yaşam kalitesini etkileyen ciddi bir yaralanmadır ve artmış morbidite ve artmış ölüm riski ile ilişkilidir.[2] Avasküler nekroz ve/veya başarısız bir ORIF sonrası artroplastiye geçişten sonra nonunion riski ve daha kötü hasta sonuçları göz önüne alındığında yaşlı popülasyonda ORIF nadiren kullanılmaktadır.[2] Bu hastalarda artroplasti artık rutin olarak yapılmaktadır.[1]

Geriatrik FBK'larda artroplasti seçenekleri olarak total kalça artroplastisi (TKA) veya hemiartroplasti (HA) yer almaktadır.[3,4] HA protez eklemine yüksek kuvvetler yüklemeyen daha az aktif, yaşlı hastalarda femur boynu kırıkları için hala temel tedavi olarak kabul edilmekte olup; FBK'ların %75'inden fazlası hemiartroplasti ile tedavi edilmektedir.[5,6]

Hemiartroplastide femoral baş seçiminde bipolar başın monopolar başa göre teorik olarak; ikili yatak sistemi sayesinde asetabuler kıkırdak aşınmasını azaltma ve çıkık oranını azaltma teorik avantajına sahiptir. Daha az maliyetli tek kutuplu alternatifle karşılaştırıldığında, iyileştirilmiş sonuçların bu teorik avantajının gerçekleşip gerçekleşmediği belirsizdir.[1,6,7] Bunun yanında bipolar başın maliyetleri daha yüksektir.[7]

Biz kalça hemiartroplastisi uygulanmış hastalardaki komplikasyon, fonksiyonel sonuçlar ve mortalite oranları açısından bipolar baş kullanımı ile monopolar baş arasında fark olmadığına inanıyoruz. Hipotezimiz baş seçimindeki farklılıkların daha çok operasyonu yapan cerrahın bipolar başın teorik avantajlarına inanışının bir sonucu olduğu yönündedir. Bu nedenle hemiartroplasti uygulanan olgularda iki grup arasında fonksiyonel, komplikasyon ve morbidite oranları arasındaki ilişkinin yanı sıra operasyonu yapan cerrahlar ile femoral baş tercihi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

4. HASTALAR VE METOD

Çalışma hastanemizin etik kurul onayı ve hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alındıktan sonra retrospektif olarak planlandı. Ocak 2014 ve Aralık 2019 arasındaki femur boyun kırığı tanısıyla hemiartroplasti uygulanmış hasta dosyaları incelendi. Patolojik kırığı olanlar, total kalça artroplastisi uygulananlar, osteosentez yapılan hastalar, nörovasküler defisiti olan olgular, 65 yaşından genç hatalar, takipten çıkan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Dışlama kriterleri sonrası hemiartroplasti uygulanmış femur boyun kırığı tanılı 65 aş üstü 342 hasta dosyası çalışmaya dahil

edildi. Olgular uygulanan femoral başın özelliğine göre monopolar grup (n:167) ve bipolar grup (n:175) olarak iki gruba ayrıldı.

Olguların hepsi spinal ya da genel anestezi altında lateral dekubit pozisyonunda opere edilmişlerdi. Posterior yaklaşımla cerrahi uygulanmıştı. Femoral baş eksize edildikten sonra, femur medullası oyularak hazırlanmıştı. Ardından uygun ebatlardaki sementli femoral stem uygulaması sonrasında uygun ebatlarda femoral boyun ve baş uygulanmıştı. Baş seçimi (bipolar ya da monopolar) cerrahın seçimine göre değişmekteydi. Protez uygulaması sonrasında muayene ile stabilite kontrolü yapılmış; sonrasında 1 adet yara yeri dreni konularak katlar anatomik olarak kapatılmıştı.

Postoperatif 48 saat içinde yara yeri dreni çıkarılmıştı. Olgular eğer engel olacak özel bir durumu yoksa postoperatif 1. günde yürüteç yardımı ile ayağa kaldırılarak yürütülmüşlerdi. Hastalara uygulamaları gereken egzersizler ve yapılmaması gereken hareketler hekim tarafından anlatılmıştı. Hastalara venöz tromboembolizm profilaksisi amacıyla enoxaparin 0.4 cc 1x1 postoperatif uygulanmış, antiembolik çorap giydirilmişti.

Radyografik değerlendirmelerde hastanemizde kullanılan INFINIT PACS (Picture Archiving Communication Systems) isimli görüntüleme programı kullanılmıştı. Bütün olgularda TST isimli firmaya ait çimentolu femoral stem ve monopolar ya da bipolar baş seçenekleri kullanılmıştı.

Hastaların dosyalarında yaş, cinsiyet, ASA skorları, yatış süreleri, ek hastalıklarına dair verileri alındı. Çalışmaya alınan hastaların ameliyat kayıtları incelenerek uygulanan femoral başlara göre iki gruba ayrıldı. Ameliyat sonrası dönemde hastaların poliklinik kayıtları incelenerek dislokasyon, enfeksiyon ve periprostetik kırık oranları incelendi. Hastalardan hayatta olanların ameliyat sonrası 6. ayında çekilen pelvis AP grafilerinden asetabular erozyon miktarları ölçüldü. Yine 6. aydaki poliklinik kontrollerinde Harris kalça skorlarına ait değerler incelendi. Hastane kayıt sistemi kullanılarak hastaların 30-günlük, 90-günlük ve 1-yıllık mortaliteleri hesaplamak adına ölüm tarihleri incelendi. Ardından monopolar ve bipolar gruplara ait veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

4.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 programı ile gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maximum değerler kullanılmıştır. Kategorik verilerin incelenmesinde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen (non-parametrik) değişkenler ikili gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney

U Testi, parametrik değişkenler ise Student t testi ile değerlendirildi. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların tamamının yaş ortalaması 79.7±8.16 yıldı. Hastaların %62.3'ü (n:213) kadın %37.7'si (n:129) erkekti. Vakaların %45.9'unda (n:157) sağ, %54.1'inde (n:185) sol kalçada kırık mevcuttu. Her iki gruptaki hastaların yaş ortalamaları, cinsiyetleri, kırık tipleri ve ASA skorlarının dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların toplanan verileri sonucu elde edilen komplikasyon ve mortalite oranlarını Tablo-2'de detaylı olarak görülmekle birlikte istatistiksel olarak sadece 30-günlük mortalite de anlamlı olarak monopolar grupta yüksek çıktığı tespit edilmiştir. Bunun sonucu olarak monopolar gruptaki hastaların yaş ortalamalarının daha yüksek olması sebep olabileceği düşünülmüştür.

Tablo 1. Çalışmaya Alınan Hastaların Gruplara Göre Demografik Verileri

	Monopolar grup (n:167)	Bipolar Grup (n:175)	P değeri
Yaş (Ortalama,SD)	81,57±7,56	77,99±8,34	***<0,001****
Cinsiyet (n, [%])			
Kadın	104 [62.3%]	109[62.3%]	0,998**
Erkek	63 [37.7%]	66[37.7%]	
Taraf (n, [%])			
Sağ	77 [46.1%]	80 [45.7%]	0,942**
Sol	90 [53.9%]	95 [54.3%]	
ASA (n, [%])			
I	21 [12.6%]	18 [10.3%]	
II	49 [29.3%]	60 [34.3%]	0,707**
III	73 [43.7%]	70 [40%]	
IV	24 [14.4%]	27 [15.4%]	

Ek hastalık sayıları (n, [%])			**0.013****
0-1	38 [22.8%]	22 [12.6%]	
>2	129 [77.2%]	153 [87.4%]	

*Student t test
**Pearson Chi-Square test

Tablo 2. Hastalarda görülen komplikasyon ve mortalite oranlarının gruplara göre dağılımı

	Monopolar grup (n:167)	Bipolar Grup (n:175)	P değeri
Komplikasyon (n, [%])	14 [8.4%]	13 [7.4%]	0.743*
Çıkık (n, [%])	10 [6%]	5 [2.9%]	0.158*
Periprostetik enfeksiyon (n, [%])	4 [2.4%]	8 [4.6%]	0,274*
Periprostetik kırık (n, [%])	1 [0.6%]	1 [0.6%]	0.739**
Asetabular erozyon (n, [%])	5 [3%]	1 [0.6%]	0.11**
Harris Hip Skoru (Ortalama, SD)	78.99±2.04	78,91±1.94	0.713***
Mortalite (n, [%])			
30-günlük	20 [12%]	10[5.7%]	***0.041****
90-günlük	25 [17%]	19[11.5%]	0.164*
1-yıllık	20[16.4%]	17[11.6%]	0.262*

*Pearson Chi-Square test **Fisher's Exact test *** Student t test

6. TARTIŞMA

Yaşlı hastalarda düşük kemik kalitesine bağlı olarak osteosentez tedavisi ile birlikte komplikasyon oranlarında artış görülebilir.[8] Geriatrik hastalarda deplase femur boyun kırıklarında hemiartroplasti uygulaması mortalitede bir fark olmaksızın, daha az revizyon cerrahisi gerektirmesi, daha az ağrı, ameliyat sonucundan daha yüksek memnuniyet ve daha yüksek yaşam kalitesi sağlayan etkin bir cerrahi tedavi metodudur.[9,10] Kalça hemiartroplasti uygulamalarında bipolar baş asetabular aşınmada ve dislokasyon oranlarında azalmaya neden olabileceği yönündeki teorik tasarımla üretilmiştir.[6] Ancak bu konudaki avantajları net olmayıp, bipolar başın monopolar başa göre protez çıkığını arttırdığına dair bile literatürde sonuçlar mevcuttur.[6,7] Çalışmamızda seçilen baş komponentinin özellikleri ile komplikasyon oranlarında farklılık olmadığı yönündeydi. Ancak diğer taraftan monopolar baş uygulanan grupta yaş ortalaması belirgin yüksekti. Artmış yaş azalmış aktivite ile ilişkili olabilir. Bu durumun sonucu olarak komplikasyon oranlarında iki grup arasındaki benzerlik ortaya çıkmış olabilir. Belki de daha ileri yaştaki daha az aktiviteye sahip olgularda monopolar baş seçimi uygun tercih olabilir.

Fonksiyonel olarak düşkün olan hastalarda hemiartroplasti sonrası ara sıra ağrı, asetabular erozyon veya implant gevşemesi gibi problemler ve bunun sonucunda da revizyon cerrahisini ihtiyacı gibi dezavantajları barındırmaktadır.[4] Literatürde bildirilen asetabular erozyon oranları değişkendir ve uzun dönem takipte %0,6 ile yaklaşık %100 arasında değişir.[11] Aynı zamanda baş seçimi bu asetabular erozyona bağlı revizyon oranları üzerinde etkili olmayabilir.[6] Çalışmamızda asetabular erozyon ile baş komponenti arasında ilişki olmamakla beraber, erken dönem takipleri içermekteydi. Bu nedenle erken asetabular erozyon ve buna bağlı revizyon ihtiyacında erken dönemde baş komponenti seçiminin önemli olmadığına inanıyoruz.

Çimentolu hemiartroplasti daha az ağrı ve daha iyi fonksiyonel skorlarla ilişkili olabilir.[12,13] Aynı zamanda çimentolu femoral stem daha düşük reoperasyon oranlarıyla ilişkili olabilir.[9,14] Çalışmamızda tüm olgularda çimentolu stem uygulanmış olmakla beraber; geriatrik olgularda azalmış ağrı, erken hareket avantajı ve azalmış reoperasyon oranları nedeniyle çimentolu femoral stem uygulamasının tercih edilmesi gereken uygulama olduğuna inanıyoruz.

Monopolar ve bipolar hemiartroplastinin femur boyun kırıklarında fonksiyonel sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmanın sonuçlarına göre, yaşlılarda yer değiştirmiş femur boynu kırıklarının tedavisinde bipolar endoprotez kullanımının herhangi bir avantajı olmadığı görülmektedir. Ayrıca bipolar endoprotezlerin ekstra maliyeti, kullanımını garanti etmiyor gibi görünmektedir.[7] Çalışmamızın sonuçlarına

bakıldığında biz de bipolar başın fonksiyonel avantaj sağlamadığına inanıyoruz. Belki de hemiartroplastide baş seçimi cerrahın bipolar uygulamaların teorik avantajlarına inanışının sonucundan ibarettir. Diğer taraftan çalışmamızda monopolar baş uygulanan hastaların daha ileri bir yaşa sahip olması bu inanışın bir sonucu olabilir. Daha yaşlı hastalarda monopolar baş cerrahlar tarafından tercih edilmiş olması bu buruma neden olmuş olabilir.

Çalışmamızın eksik yanları, retrospektif olması, çimentolu ve çimentosuz femoral stem uygulamalarının karşılaştırılamaması, takip süresinin kısa olması olarak sayılabilir. Bu eksiklikler uzun dönem takipli farklı protez seçimleri ve farklı grupları içeren prospektif bir çalışma ile ortaya konulabilir.

7. SONUÇ

Geriatrik deplase femur boyun kırıklarının hemiartroplasti ile cerrahi tedavisinde bipolar baş kullanılması, fonksiyonel ya da komplikasyon açısından herhangi bir avantaj sağlamıyor olabilir. Belki de hemiartroplastide femoral baş seçimi sadece cerrahın teorik olarak bipolar başın avantajlarına inanışının bir sonucudur.

KAYNAKÇA

1. Guyen O. Hemiarthroplasty or total hip arthroplasty in recent femoral neck fractures? Orthop Traumatol Surg Res. 2019;105(1S):95-101.
2. Kristensen TB, Dybvik E, Kristoffersen M, et al. Cemented or Uncemented Hemiarthroplasty for Femoral Neck Fracture? Data from the Norwegian Hip Fracture Register. Clin Orthop Relat Res. 2020;478(1):90-100.
3. McKinley JC, Robinson CM. Treatment of displaced intracapsular hip fractures with total hip arthroplasty: comparison of primary arthroplasty with early salvage arthroplasty after failed internal fixation. J Bone Joint Surg Am. 2002;84(11):2010-2015.
4. Ogawa T, Yoshii T, Moriwaki M, et al. Association between Hemiarthroplasty vs. Total Hip Arthroplasty and Major Surgical Complications among Patients with Femoral Neck Fracture. J. Clin. Med. 2020;9(10):3203-3217.

5. Wu X, Wang Y, Sun W, Tan M. Cemented and uncemented hemiarthroplasty for femoral neck fracture in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. Aging Clin Exp Res. 2020

6. Grosso MJ, Danoff JR, Murtaugh TS, Trofa DP, Sawires AN, Macaulay W. Hemiarthroplasty for Displaced Femoral Neck Fractures in the Elderly Has a Low Conversion Rate. J Arthroplasty. 2017;32(1):150-154.

7. Ong BC, Maurer SG, Aharonoff GB, Zuckerman JD, Koval KJ. Unipolar Versus Bipolar Hemiarthroplasty: Functional Outcome After Femoral Neck Fracture at a Minimum of Thirty-six Months of Follow-up. J Orthop Trauma. 2002;16(5):317-322.

8. Shetty SH, Dhond AB, Agarwal A, Kharat A, Singh A. Intertrochanteric fracture of femur in elderly – A comparative analysis between hemiarthroplasty and osteosynthesis. Int J Orthop Sci. 2017;3(1):449-452.

9. Gjertsen J-E, Vinje T, Engesaeter LB, et al. Internal Screw Fixation Compared with Bipolar Hemiarthroplasty for Treatment of Displaced Femoral Neck Fractures in Elderly Patients. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(3):619-628.

10. Dai Z, Li Y, Jiang D. Meta-Analysis Comparing Arthroplasty with Internal Fixation for Displaced Femoral Neck Fracture in the Elderly. J Surg Res. 2011;165(1):68-74.

11. Haidukewych GJ, Israel TA, Berry DJ. Long-term survivorship of cemented bipolar hemiarthroplasty for fracture of the femoral neck. Clin Orthop Relat Res. 2002;403:118-126.

12. Khan RJ, MacDowell A, Crossman P, Keene GS. Cemented or uncemented hemiarthroplasty for displaced intracapsular fractures of the hip–a systematic review. Injury. 2002;33(1):13-17.

13. Parker MJ, Gurusamy KS, Azegami S. Arthroplasties (with and without bone cement) for proximal femoral fractures in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2010;6:CD001706.

14. Moerman S, Mathijssen NMC, Niesten DD, et al. Erratum to: more complications in uncemented compared to cemented hemiarthroplasty for displaced femoral neck fractures: a randomized controlled trial of 201 patients, with one year follow-up. BMC Musculoskelet Disord. 2017;18(1):300.

ÇOCUKLARDA DOĞUM ŞEKLİ, MATERNAL FAKTÖRLER VE DİŞ ÇÜRÜĞÜ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Doç.Dr. Banu ÖTER
Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi

Dr. Tuğba KAYA
Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Prof.Dr. R. Ebru TİRALİ
Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr. S. Burçak ÇEHRELİ
Lefke Avrupa Üniversitesi

Erken çocukluk çürükleri (EÇÇ), hem 71 aylık ve daha küçük çocukların hem de ebeveynlerinin fiziksel, psikolojik ve ağız sağlığı yaşam kalitesini etkileyen en yaygın 10 diş sağlığı durumundan biri olarak tanımlanmaktadır. EÇÇ, bir çocukta herhangi bir süt dişinde bir veya daha fazla çürük (kavite olmayan veya kavite lezyon), eksik (çürük nedeniyle) veya dolgulu diş yüzeylerinin varlığı ile karakterizedir. 1994-2004 yıllarından itibaren gelişmiş ülkelerde EÇÇ yaygınlığının % 23,7 olduğu bildirilmekte ve toplum temelli önleyici programların geliştirilmesi ve uygulanması ile 2010 yılı için % 11 düzeyine indirilmesi hedeflenmektedir. Bununla birlikte, Türkiye'de okul öncesi çocuklar arasında EÇÇ yaygınlığı hala yüksektir (% 40,7-% 69,8).Uzunlamasına çalışmalarda, EÇÇ'nin başlıca risk faktörlerinin demografik özelliklerle, ağız hijyeni uygulamaları ve maternal faktörlerle ilişkilendirildiğini tanımlanmaktadır. Çoğu epidemiyolojik çalışmada, doğum şekli, ebeveynlerin tutumları ve farkındalığı, ailenin geliri, annenin eğitim durumu, sosyoekonomik durum (SES), bala batırılmış emziklerin uzun süreli kullanımı, fermente edilebilir karbonhidrat tüketim sıklığı ve beslenme alışkanlıkları değerlendirilmiştir. S. mutans'ın diş çürüklerinin etiyolojisinde önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. Yenidoğanlardan çocukluğa kadar S. mutans kolonizasyonu daha önce araştırılmıştır ve çocukların S. mutans'ı esas olarak yaklaşık 1 ve 2 yaşlarında annelerinden, süt dişlerinin ortaya çıkmasından sonra veya hatta daha önce aldıkları bildirilmiştir. Son literatürlere göre doğum şekli, bebeklerde S. mutans edinme zamanını önemli ölçüde etkilemektedir. Vajinal yolla doğan bebeklerde mikroorganizmalarla ilk karşılaşma doğum kanalından geçiş sırasında meydana gelirken, sezaryen ile doğan bebeklerde bakterilere ilk

karşılaşma ebeveynlerin, sağlık görevlilerinin veya tıbbi ekipmanın cildinden olmaktadır. Li ve ark. sezaryen ile doğan çocukların ağız boşluğunda, vajinal yolla doğum yapanlara göre daha sık ve daha genç yaşta S. mutans tespit edildiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın amacı, küçük çocuklarda doğum şekli, maternal faktörler ve diş çürükleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Bu kesitsel çalışma Başkent Üniversitesi Kurumsal İnceleme Kurulu ve Etik Kurulu (Proje no: D-KA 12/15) tarafından onaylanmış ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Çalışmaya Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'na diş tedavisi için başvuran toplam 150 ebeveyn ve 2-12 yaş arası çocukları dahil edildi. Bu kesitsel anket çalışması olarak tasarlanmıştır. Örnek boyutu Boustedt K'nin çalışması temelinde hesaplandı ve = 0,05 alfa değeri ve % 80 güçle % 95 güven düzeyinde önemli farklılıkları belirlemek için 100 (11) olarak ayarlandı. Hastalara çalışmanın amacı anlatıldı ve ebeveynlerinden imzalı bilgilendirilmiş onam alındı. Annelerden, çocuklarının ve kendilerinin hastanede düzenli diş muayenesi yaptırdıkları gün 13 maddelik bir anket doldurmaları istendi.

Dört tane eğitimli ve deneyimli çocuk diş hekimi uzmanı, saha çalışmaları için tanımlanan WHO kriterlerini kullanarak 150 çocuğun tamamı ve anneleri için kapsamlı bir diş muayenesi gerçekleştirdi. Çürük varlığı, saptanabilir beyaz nokta lezyonu veya kavite olarak kaydedildi. Çocukların çürük deneyiminin şiddeti, süt dişleri için dmft indeksi ve kalıcı dişlenme için DMFT indeksi kullanılarak ölçüldü. Annelerin çürük deneyimi, kalıcı dişlenme için çürük, eksik ve dolgulu diş sayısı olan DMFT indeksi kullanılarak ölçüldü. Hipoplazi teşhisi, minenin yüzey bütünlüğünde kayıp gözlendiğinde Modifiye Gelişimsel Defektleri İndeksi temel alındı.

Veriler istatistiksel bilgisayar yazılımı (IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye)) kullanılarak analiz edildi. Parametrelerin normal dağılımı Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi ve parametrelerin normal dağılım göstermediği görüldü. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, frekans, standart sapma, minimum, maksimum) yanı sıra grup içi değişiklikleri değerlendirmek için Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact Ki Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkileri incelemek için Spearman'ın rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ güven düzeyinde değerlendirildi.

Bu çalışmaya 2-12 yaş arası 150 çocuk ve anneleri dahil edildi. Çocukların ortalama yaş + sd'si 7,41 ± 2,27 yıldı. Ortalama df indeksi değeri 4.33 ± 4.13, ortalama DMFT indeksi değeri çocuklarda 0.45 ± 1.29, annelerinde 7.91 ± 5.17 idi. Sadece 10 dişte (% 11,3) hipoplazi görüldü. Çocukların çoğu (% 98,7) anne sütüyle

beslenmiştir ve çocukların yaklaşık% 57'si bir yıldan fazla anne sütüyle beslenmiştir. Çocukların 93'ü (% 62) biberonla beslenmiştir ve biberonla beslenen bu çocukların beslenme süreleri 2 ay ile 8 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 1,53 ± 1,37 yıldır. % 44'ü vajinal,% 56'sı sezaryen ile doğmuştur. Genel olarak, çoğu çocuk (% 82,7) normal doğumlu yenidoğanlardı (gebelik yaşı 37 hafta). Çocukların yalnızca % 16'sı <2500 g doğum ağırlığı ile doğmuştur. Annelerin DMFT indeks değeri ile çocukların dft indeks değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür (r: 0,174, p: 0,033; p <0,05). Çocukların dft ve DMFT indeks değerleri ile emzirme, fincanla besleme ve biberonla besleme arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p> 0.05). Çocuğun dft ve DMFT indeks değeri ile emzirme veya biberonla besleme süresi arasında istatistiksel açıdan bir anlamlılık yoktur (r: -0.019, p> 0.05). Çocuğun dft ve DMFT indeks değeri ile doğum zamanı, doğum şekli, doğum ağırlığı arasında ilişki yoktur (p> 0,05) . Erken doğan çocuklarda hipoplazi insidansı (% 21,4), zamanında doğan çocuklarda hipoplazi insidansından (% 9,3) daha yüksektir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p> 0,05) . Ayrıca hipoplazi insidansı ile doğum ağırlığı arasında da anlamlılık bulunmamıştır (p> 0.05).

Bu çalışmada, küçük Türk çocuklarındaki çürüklerle ilişkili olarak doğum şeklinin yanı sıra ağız sağlığı faktörleri, tıbbi geçmiş, annenin sosyal davranış faktörleri ve çocukların beslenme davranış faktörlerini içeren bir dizi risk faktörünü inceledik. Bu çalışmadaki temel ve en ilginç bulgu, annelerin DMFT indeks değeri ile çocukların dft indeks değeri arasındaki anlamlı ilişkidir.

Sonuç olarak; annenin diş sağlığı gibi anneye bağlı faktörler, çocuklarının diş sağlığında önemli rol oynayabilir. Anneler, tedavi edilmemiş çürükler ve diş kayıpları ile ilişkili olarak çocuklarının çürük deneyiminden haberdar olmalıdırlar. Ayrıca gelecekteki çalışmalar doğum şekli, doğum, beslenme ve annenin sosyal davranış faktörleri gibi faktörlerin etkilerini belirlemeli ve bu faktörler ağız sağlığını geliştirme program modellerine uygulanmalıdır.

ENDODONTİK ŞEKİLLENDİRME ÖNCESİ MOTORLA ÇALIŞAN KAYMA YOLU EĞELERİNİN RESİPROKAL VE ROTASYONEL HAREKET YAPAN KÖK KANAL GENİŞLETME SİSTEMLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN KÖK KANAL MERKEZİNDE KALMA YETENEĞİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Öğr. Gör. Dr. Cihan KÜDEN
Çukurova Üniversitesi
Prof. Dr. Oğuz YOLDAŞ
Çukurova Üniversitesi

ÖZET:

Amaç: Bu in vitro çalışmanın amacı, bir karşılıklı şekillendirme sistemi ile iki rotasyonel şekillendirme sistemini, kayma yolu oluşturarak veya oluşturmadan merkezleme yeteneği açısından karşılaştırmaktır.

Yöntem: 120 adet kök kanal kurvatürü yüksek eğime sahip alt çene birinci büyük azı dişin meziyal kök kanalları 6 gruba ayrılmıştır. Şekillendirme öncesi ve sonrası tüm örneklerin CBCT taraması yapılmıştır. Kök kanalları Reciproc, ProTaper Next, OneShape, Proglider+Reciproc, OneG+OneShape ve ProGlider+ProTaper Next ile şekillendirilmiştir. Elde edilen görüntüler üzerinde ve merkezde kalma oranı üç boyutlu modelleme ile değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerin gruplar arası karşılaştırmasında tek yönlü varyans analizi ve çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizde $p<0,05$ değeri anlamlılık düzeyi olarak kullanılmıştır.

Bulgular: Elde edilen sonuçlara göre, tüm sistemler ve tüm düzeylerin ortalaması karşılaştırıldığında kayma yolu oluşturulmuş gruplar istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi merkezde konumlanmıştır ($p<0,05$). Farklı düzeylerdeki merkezde kalma oranın istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda kullandığımız sistemlerin hepsi kabul edilebilir düzeyde kök kanal anatomisine sadık kalabilmektedir. Özellikle eğri ve dar kök kanallarında kayma yolu oluşturulması kök kanal anatomisini daha iyi korunmasını sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kayma yolu, merkezde kalma yeteneği, CBCT, resiprokasyon, tek eğe

Evaluation of the Effect of the Engine-Driven Glide Path Files on Reciprocal and Rotational Moving Root Canal Preparing Systems Before Endodontic Shaping in Terms of the Centering Ability

ABSTRACT:

Aim: The aim of this in-vitro study is to compare one reciprocal shaping system and two rotational shaping systems with or without a creating glide path in terms of centering ability.

Methods: One hundred twenty severe curved mesial root canals of mandibular I. molars were randomly divided into six groups and scanned before and after preparation with CBCT. The root canals were instrumented with; Reciproc, ProTaper Next, OneShape, Proglider+Reciproc, OneG+oneShape and ProGlider+ProTaper Next. The ratio of centering ability was evaluated on the obtained images by three-dimensional modeling. One-way analysis of variance and Tukey test for multiple comparisons were used for intergroup comparison of the obtained data. In statistical analysis, the value of $p < 0.05$ was used as the level of significance.

Results: According to the data obtained, when all systems and the average of all levels were compared, the glide path groups were positioned significantly better in the center ($p < 0.05$). There is no statistically significant difference in the rate of centering ability at different levels ($p > 0.05$).

Conclusion: All of the systems we used in our study can remain faithful to the root canal anatomy at an acceptable level. Especially creating a glide path in curved and narrow root canals provides better preservation of root canal anatomy.

Keywords: Glide path, centering ability, CBCT, reciprocation, single file

1. GİRİŞ

Kök kanallarının şekillendirilmesi ve temizlenmesi, endodontik tedavinin başarısına etki eden önemli aşamalardan birini oluşturmaktadır[1,2]. Dar ve eğimli kök kanallarının, yeterince genişletilmesi ve şekillendirilmesi oldukça güçtür. Paslanmaz çelik eğeler ile yapılan şekillendirme işlemi sırasında; apikal foramenin ya da kanalın orijinal konumundan başka bir konuma taşınması (kök kanal transportasyonu), apikalden debris taşması, apikal bölgede kum saati oluşumu, basamak oluşumu, dirsek oluşumu, çalışma boyu kaybı, perforasyon gibi komplikasyonlarla karşılaşılabileceği bildirilmiştir[3]. Ni-Ti döner kanal aletlerinin gelişimi paslanmaz çelik eğelerinin de-

zavantajlarını büyük oranda azaltmıştır. Özellikle Ni-Ti teline uygulanan ısıl işlemeler ile, eğelerin kırılmaya karşı direnci artmıştır[4]. Ni-Ti eğelerindeki artan dayanıklılık sistemler içerisindeki eğe sayısını azaltırken, yeterli şekillendirme sağlanabilmesi için aletlerin konikliği artmıştır[5]. Bu durum özellikle dar ve eğimli kök kanallarında endodontik kayma yolu oluşturma ihtiyacını ortaya çıkarmıştır.

Endodontik kayma yolu kanal ağzı açıklığından fizyolojik apikal sonlanıma uzanan düz yuvarlak bir tünel olarak literatürde tanımlanmıştır[6]. Kayma yolu oluşturma, Ni-Ti eğelerinin kullanım ömürlerinin artmasına ve kırılmaya karşı direncinin gelişmesine, aynı zamanda kök kanalının orjinal anatomik şekline bağlı kalmasına katkıda bulunmuştur. Yapılan çalışmalar ve üretici firmalar tek eğe sistemlerinin kayma yolu oluşturarak kullanımını önermektedir[7].

Bu çalışmasının amacı; alt birinci büyükazı dişlerinin meziyobukkal kanallarının şekillendirilmesinde kayma yolu oluşturan sistemlerin [(ProGlider (Dentsply, Maillefer, Ballaigues, İsviçre) veya OneG (Micro-Mega, Besancon Cedex, Fransa)] günümüzde yaygın olarak kullanılan üç farklı Ni-Ti döner eğe sistemleriyle [Resiproc (VDW, Münih, Almanya), ProTaper Next (Dentsply, Maillefer, Ballaigues, İsviçre) ve OneShape; (Micro-Mega, Besancon Cedex, Fransa)] birlikte kullanıldığında, konik ışın hüzmeli bilgisayarlı tomografi (CBCT) ile merkezde kalma yeteneğinin in-vitro olarak karşılaştırılmasıdır.

2. MATERYAL VE METOD

Bu in-vitro çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03.04.2015/41 sayılı etik kurul raporu ile tıbben uygun bulunmuştur. Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi (Proje Kodu: TDK 20154413) tarafından desteklenmiştir.

Çalışmamızda 120 adet yeni çekilmiş diş arasından seçilen apikal formasyonu tamamlanmış, kök rezorpsiyonu olmayan, kök kanalında herhangi bir tıkanıklık gözlenmeyen, Schneider yöntemine göre kök kanal eğimi 25-35° olan alt 1. büyükazı dişi kullanılmıştır[8].

Dişlerin distal kökleri su soğutması altında elmas fissür frezler kullanılarak uzaklaştırılmıştır. Meziyal köklerin kuronları su soğutması altında elmas fissür frezler ile kök uzunlukları 13mm olacak şekilde kesilmişitir. Dişler ISO #8 K tipi eğeler (Micro Mega, Basençon, Fransa) kullanılarak kök kanalları ve apikal açıklıkları kontrol edilmiştir. Çalışma boyu #8 K tipi kanal aleti ile operasyon mikroskobu altında apikalden 1mm kısa olacak şekilde 12mm olarak tespit edilmiştir.

Dişler çalışma süresi boyunca serum fizyolojik içerisinde bekletilerek, önce operasyon mikroskobu altında çift foramen apikaleye sahip olması ve çatlak varlığı açısından incelenmiştir. Daha sonra seçilen kökler, CBCT cihazı ile taranmış ve iki ayrı foramen ile sonlanan iki ayrı kanal olup olmadığı kontrol edilmiştir. Uygun olmayan köklerin yerine yeni örnekler hazırlanarak, kök kanal eğimleri CBCT görüntüleri Planmeca Romexis viewer programı ile Schneider yöntemine göre belirlenmiştir. Kökler kanal eğimleri göz önünde bulundurularak her birinde 20 adet kök, 40 adet kanal olan benzer 6 gruba ayrılmıştır (Tablo 1.). Hazırlanan örnekler CBCT ile taranarak şekillendirme öncesi 3 boyutlu görüntüleri kaydedilmiştir.

Tablo 1. Grupların adlandırılması

Grup R	Reciproc
Grup Q	OneShape
Grup N	ProTaper Next
Grup RK	ProGlider+Reciproc
Grup QK	OneG+OneShape
Grup NK	ProGlider+ProTaper Next

2.1. Kök Kanal Genişletmesi

Grup R; Reciproc sisteminin R25 eğesi resiprokal hareket sağlayan "Reciproc All" modunda kanal içerisinde içe ve dışa gagalama hareketi uygulanarak çalışma uzunluğuna dek ilerlenmiş ve şekillendirme tamamlanmıştır.

Grup Q; OneShape eğesi rotasyon hareketi VDW Silver endodontik motor ile üretici firmanın önerisi olan 350 rpm hız ve 2,5 N.cm tork değerlerinde kullanılmıştır.

Grup N; ProTaper Next sistemine ait X1 (17mm .04) ve X2 (25mm .06) eğeleri 300 rpm hız ve 2,5 N.cm tork değerlerinde kullanılarak kök kanalları genişletilmiştir.

Grup RK; Reciproc sisteminden önce Proglider sistemi ile kayma yolu oluşturulmuştur. Enstrüman üretici firmanın talimatları doğrultusunda 300 rpm hız ve 2 N.cm tork değerlerinde kullanılmıştır.

Grup QK; OneShape sisteminden önce OneG sistemi ile kayma yolu oluşturulmuştur. Enstruman üretici firmanın talimatları doğrultusunda 250 rpm hız ve 1,2 N.cm tork değerlerinde kullanılmıştır.

Grup NK; ProTaper Next sisteminden önce ProGlider sistemi ile kayma yolu oluşturulmuştur. Enstrüman üretici firmanın talimatları doğrultusunda 300 rpm hız ve 2 N.cm tork değerlerinde kullanılmıştır.

Tüm sistemlerde döner eğeler VDW Silver endodontik motora takılarak kullanılmış olup genişletme sırasında apikal açıklık ISO #8 K tipi eğe ile kontrol edilmiştir. Her sistemin her bir eğesi için üçer kez içe ve dışa hareketten sonra aletin kesici kenarları temizlenmiş ve yandan delikli manuel irrigasyon iğnesi (DiaDent, Almere, Hollanda) kullanılarakkök kanalları 2 ml distile su ile irrige edilmiştir. İğnenin ucu kanal içinde direnç ile karşılaşılana kadar ilerletilmiş, 1 mm geri çekilip aşırı basınç uygulamamaya dikkat edilerek irrigasyon yapılmıştır. Çalışma boyuna ulaşıldıktan sonra 2 ml distile su ile çalışma boyundan 2 mm kısa kalacak şekilde son irigasyon yapılarak kök kanal şekillendirmesi tamamlanmıştır. Şekillendirme sonunda #8 K tipi eğe ile apikal açıklık kontrol edilmiş ve kök kanalları kâğıt koniler ile kurutulmuştur.

2.2. Merkezde Kalma Oranı Ölçümü

Genişletme sonrasında örneklerden aynı doz ve süre uygulanarak CBCT taramaları yapılarak şekillendirme sonrası görüntüler kaydedilmiştir. CBCT görüntüleri Planmeca Promax 3D Mid (Planmeca, Helsinki, Finlandiya) cihazı 90 kVp, 6.3 mA değerlerinde 15 sn tarama süresinde alınmıştır.

Elde edilen görüntüler CBCT görüntüleri OsiriX (Pixmeo SARL, Bernex, Switzerland) programına aktarılarak şekillendirme öncesi ve sonrası apikalden uzaklığına göre 2, 3, 5 ve 7 mm'den ölçümler yapılmıştır (Şekil 3.6).

Kanal transportasyonunu karşılaştırmak için Gambill et al.[80] 1996 yılında geliştirdikleri yöntem uygulanmıştır. Merkezde kalma oranı; şekillendirme öncesi, kanalın dış çeperinden kökün dış çeperine olan en kısa mesafenin ölçülmesiyle elde edilen değerlerin, preparasyon sonrası aynı ölçümlerle karşılaştırılması ile belirlenmiştir. Bu yönteme göre merkezde kalma oranının hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanılmışıtr;

$$\left| (X_1-X_2) / (Y_1-Y_2) \right| \text{ veya } \left| (Y_1-Y_2) / (X_1-X_2) \right|$$

X_1: Eğri kökün dış tarafından (meziyal) şekillendirilmemiş kanalın çevresine olan en kısa mesafeyi,

X_2: Eğri kökün dış tarafından şekillendirilmiş kanalın çevresine olan en kısa mesafeyi,

Y_1: Eğri kökün iç tarafından (furkasyona bakan ya da distal) şekillendirilmemiş kanalın çevresine olan en kısa mesafeyi,

Y_2: Eğri kökün iç tarafından şekillendirilmiş kanalın çevresine olan en kısa mesafeyi simgelemektedir.

Elde edilen oran "0" a doğru merkezden uzaklaşıldığını "1" e doğru merkeze yaklaşıldığını göstermektedir. Bu formüle göre sonucun "1" çıkması aletin tam kanal merkezinde konumladığını göstermektedir[80].

2.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 paket programı (IBM SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak yapılmış, her gruba ait ilgili seviyelerdeki, merkezde kalma miktarları, maksimum, minimum, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Bu gruplara ait ortalama değerler tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA), çoklu karşılaştırmalar Tukey ve ikili karşılaştırmalar t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler %95'lik güven aralığında (p=0.05) değerlendirilmiştir.

3. BULGULAR

Kayma yolu oluşturularak şekillendirilen grupların apikalden uzaklığına göre 2, 3, 5 ve 7 mm düzeyleri karşılaştırıldığında; grupta da merkezde kalma oranı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 2.) ($p>0,05$).

Kayma yolu oluşturularak şekillendirilen gruplar birbiri içinde karşılaştırıldığında; 2 ve 3 mm düzeylerinde ProGlider+ProTaper Next ve OneG+OneShape grupları, ProGlider+Reciproc grubu ile karşılaştırıldığında merkezde kalma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,05$). 5 mm düzeyinde OneG+OneShape grubu, ProGlider+Reciproc ve ProGlider+ProTaper Next gruplarına göre merkezde kalma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,05$). 7 mm düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 2. Kullanılan sistemlerin merkezde kalma kabiliyetinin kendi içinde düzeyler açısından karşılaştırılması

	2mm±SS	**3mm±SS**	**5mm±SS**	**7mm±SS**	***P***
R	0.43 ± 0.16^{B}	0.42 ± 0.17	0.41 ± 0.16^{B}	0.42 ± 0.15^{B}	*0.9900*
Q	0.60 ± 0.18^{A}	0.52 ± 0.17	0.58 ± 0.20^{A}	0.59 ± 0.13^{A}	*0.4152*
N	0.58 ± 0.14^{A}	0.44 ± 0.19	0.53 ± 0.18^{AB}	0.49 ± 0.14^{AB}	*0.0526*
P	*0,0024*	*0,1996*	*0,0121*	*0,0016*	
RK	0.52 ± 0.18^{B}	0.48 ± 0.19^{B}	0.57 ± 0.13^{B}	0.62 ± 0.22	*0.0779*
QK	0.72 ± 0.19^{A}	0.66 ± 0.20^{A}	0.78 ± 0.13^{A}	0.68 ± 0.18	*0.1449*
NK	0.67 ± 0.17^{A}	0.64 ± 0.22^{A}	0.62 ± 0.18^{B}	0.61 ± 0.19	*0.7966*
P	*0,0021*	*0,0122*	*0,0001*	*0,4644*	

*Büyük harfler sistemler arasındaki farkı gösteriyor olup farklı harfler arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır.

Kayma yolu oluşturulmadan şekillendirilen grupların apikalden uzaklığına göre 2, 3, 5 ve 7 mm düzeyleri karşılaştırıldığında; Reciproc, OneShape ve ProTaper Next gruplarının üçünde de merkezde kalma kabiliyeti açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kayma yolu oluşturulmadan şekillendirilen gruplar birbiri içinde karşılaştırıldığında; 2 mm düzeyinde ProTaper Next ve OneShape grupları, Reciproc grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede merkezde kalma oranı daha yüksektir ($p<0,05$). 3 mm düzeyinde anlamlı fark bulunmazken, en yüksek değer OneShape grubuna aittir ($p>0,05$). 5 ve 7 mm düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunuyor olup, merkezde kalma oranı en yüksek OneShape, en düşük ise Reciproc grubudur ($p<0,05$).

Tablo 3. ProGlider sisteminin Reciproc sistemine merkezde kalma açısından etkisi

Kesitler	Gruplar	Min	Maks	Ort	SS	*P*
2mm	**R**	0.15	0.67	0.43	0.16	0.1273
	RK	0.27	0.90	0.52	0.18	
3mm	**R**	0.17	0.77	0.42	0.17	0.3024
	RK	0.12	0.79	0.48	0.19	
5mm	**R**	0.15	0.75	0.41^{B}	0.16	0.0015
	RK	0.37	0.84	0.57^{A}	0.13	
7mm	**R**	0.15	0.65	0.42^{B}	0.15	0.0016
	RK	0.24	0.94	0.62^{A}	0.22	

*Büyük harfler sistemler arasındaki farkı gösteriyor olup farklı harfler arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır.

ProGlider sistemi ile kayma yolu oluşturulduktan sonra Reciproc sistemi ile şekillendirilen kök kanalları merkezde kalma kabiliyeti açısından değerlendirildiğinde 2 ve 3 mm'lerde fark bulunmazken 5 ve 7 mm'lerde ProGlider, Reciproc sisteminin merkezde konumlanmasına istatistiksel olarak önemli derecede katkıda bulunmuştur (Tablo 3.) ($p<0,05$).

Tablo 4. OneG sisteminin OneShape sistemine merkezde kalma açısından etkisi

Kesitler	Gruplar	Min	Maks	Ort	SS	*P*
2mm	**Q**	0.25	1.00	0.60	0.18	0.0503
	QK	0.29	1.00	0.72	0.19	
3mm	**Q**	0.24	0.84	0.52^{B}	0.17	0.0216
	QK	0.33	1.00	0.66^{A}	0.20	

5mm	**Q**	0.24	0.92	0.58^{B}	0.20	0.0007
	QK	0.54	1.00	0.78^{A}	0.13	
7mm	**Q**	0.38	0.86	0.59	0.13	0.0648
	QK	0.30	0.94	0.68	0.18	

*Büyük harfler sistemler arasındaki farkı gösteriyor olup farklı harfler arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır.

OneG sistemi ile kayma yolu oluşturulduktan sonra OneShape sistemi ile şekillendirilen kök kanalları merkezde kalma kabiliyeti açısından değerlendirildiğinde tüm düzeylerde merkezde kalma oranında artış sağlarken 3 ve 5 mm'lerde merkezde kalma oranı istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksektir (Tablo 4.) ($p<0,05$).

Tablo 5. ProGlider sisteminin ProTaper Next sistemine merkezde kalma açısından etkisi

Kesitler	**Gruplar**	**Min**	**Maks**	**Ort**	**SS**	***P***
2mm	**N**	0.33	0.94	0.58	0.14	0.1003
	NK	0.33	1.00	0.67	0.17	
3mm	**N**	0.17	0.81	0.44^{B}	0.19	0.0034
	NK	0.27	1.00	0.64^{A}	0.22	
5mm	**N**	0.21	0.84	0.53	0.18	0.1322
	NK	0.25	0.94	0.62	0.18	
7mm	**N**	0.28	0.82	0.49^{B}	0.14	0.0277
	NK	0.24	0.94	0.61^{A}	0.19	

*Büyük harfler sistemler arasındaki farkı gösteriyor olup farklı harfler arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır.

ProGlider sistemi ile kayma yolu oluşturulduktan sonra ProTaper Next sistemi ile şekillendirilen kök kanalları merkezde kalma oranı açısından değerlendirildiğinde

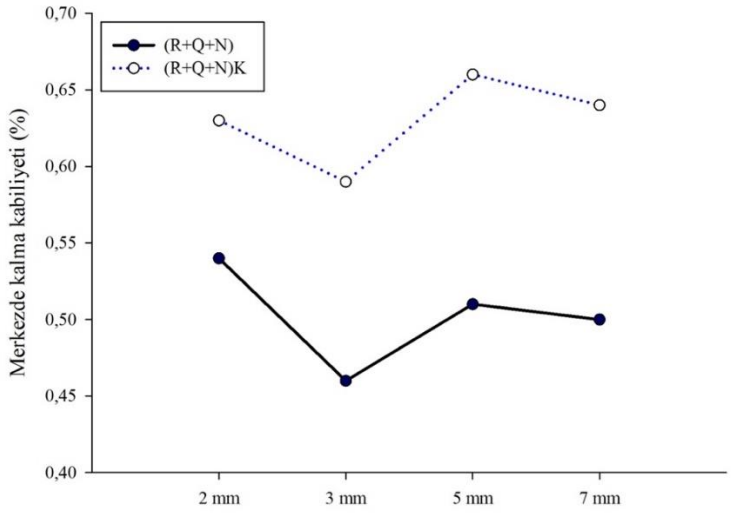
tüm düzeylerde artış sağlarken 3 ve 7 mm düzeylerinde istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksektir (Tablo 5.) ($p<0,05$).

Tablo 5. Tüm ana sistemler toplamı ile kayma yolu sistemlerinin kanal merkezinde kalma açısından etkisinin değerlendirilmesi.

M.K.K.	**2mm±SS**	**3mm±SS**	**5mm±SS**	**7mm±SS**
(R+Q+N)	0.54 ± 0.18^{B}	0.46 ± 0.18^{B}	0.51 ± 0.19^{B}	0.50 ± 0.16^{B}
(R+Q+N)K	0.63 ± 0.20^{A}	0.59 ± 0.21^{A}	0.66 ± 0.17^{A}	0.64 ± 0.19^{A}
P	0.0062	0.0003	0.0001	0.0001

*Büyük harfler sistemler arasındaki farkı gösteriyor olup farklı harfler arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır.

Kayma yolu oluşturularak ve oluşturulmadan tüm kök kanal şekillendirmeleri karşılaştırıldığında merkezde kalma oranını tüm düzeylerde istatistiksel olarak önemli derecede arttırmıştır (Tablo 5. ve Şekil 1.) ($p<0,05$).



Şekil 1. Tüm ana sistemler toplamı ile kayma yolu sistemlerinin merkezde kalma oranı açısından dağılımı

Aşağıdaki grafikde kayma yolu oluşturulan ve oluşturulmayan grupların arasındaki fark gösteriliyor olup çizgilerin paralelliği korunmuştur. Aynı düzeylerde benzer kanaldan sapmalar meydana gelmiştir ki en fazla kök kanal anatomisinin değiştiği düzey 3.mm olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 1.)

4.TARTIŞMA

Son yıllarda, kök kanallarının şekillendirmesi, temizlemenmesi ve doldurulması ile pek çok yeni alet, cihaz ve yöntem geliştirilmiştir. Endodontik tedavinin en önemli aşamalarından biri olan kök kanal şekillendirmesi, kök kanalının mekanik ve kimyasal yolla temizlenmesinin yanı sıra yeterli genişletmenin oluşturulması ile kök kanal sisteminin dolgu için hazırlanması aşamalarını içermektedir.

NiTi döner enstrümanlar, paslanmaz çelik enstrümanlarla kıyaslandığında şekil hafızası, süperelastisite gibi pek çok üstünlüğe sahiptirler. NiTi döner enstrümanların şekillendirme işlemi sırasında eğimli kök kanallarına daha az lateral kuvvet uygulanmasını sağlayarak kanaldan sapma riskini azalttığı ve orjinal kanal şeklinin korunmasındaki etkinlikleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir[9,10].

Çalışmamızda, farklı kinematik özelliklerine sahip Ni-Ti döner alet sistemlerinin eğimli kanallarda kayma yolu oluşturarak ve oluşturmadan meydana getirdikleri kanaldan sapma oranları karşılaştırılmıştır. Reciproc kayma yolu oluşturularak ve oluşturulmadan kullanıldığında apikal, orta ve koronal üçlüdeki merkezden kalma oranları diğer gruplar ile karşılaştırıldığında en düşüktür.

Gergi et al.[11] tarafından yapılan 2014 yılındaki farklı kinematik özelliklere sahip Ni-Ti sistemlerinin kullanıldığı bir çalışmada, resiprokal hareket yapan WaveOne ve Reciproc ile rotasyon-resiprokasyon hareketlerini kombine yapan Twisted File Adaptive sistemleri, kök kanalında oluşturdukları transportasyon açısından mikro CT kullanılarak karşılaştırılmıştır. Resiprokal hareket yapan Reciproc sistemin apikal bölgede en düşük merkezde kalma oranı gösteren grup olması ise Reciproc eğenin sahip olduğu geniş kesite bağlanmıştır. Reciproc iki kesici uca sahip S-şeklinde bir kesite sahiptir. Geniş kesit özelliğinin eğenin esnekliğini azalttığından dolayı apikal bölgede en düşük merkezde kalma oranı Reciproc grubunda görülmüş olabileceğini bildirilmiştir.

Turpin et al.[12], nikel titanyum eğelerin esneklik özelliklerinde kesit konfigürasyonunun belirleyici faktör olduğunu belirtmiştir. Daha az yüzey alanından oluşan kesitlere sahip enstrumanlar; daha yüksek esneklik değerlerine sahip olacağından dolayı bükülme kuvvetlerine karşı yüksek direnç gösterebileceği bildirilmiştir[13-15].

Çalışmamızda kayma yolu oluşturularak ve oluşturulmadan gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında en yüksek değerlerin Reciproc ve Proglider+Reciproc gruplarında meydana gelmiş olması yukardaki çalışmalarla uyum göstermektedir.

Hayashi et al.[16] üçgen esaslı kesite sahip eğelerin bükülme özelliklerinin, dikdörtgen esaslı kesite sahip eğelerden daha başarılı olduklarını bildirmiştir[103]. Bizim Çalışmamızda aynı şekilde OneShape ProTaper Next sistemine göre istatistiksel olarak anlamlı olamksızın daha iyi merkezde konumlanmıştır.

OneShape (0,25 mm .06) ve ProTaper Next (X2; 0,25 mm .06) enstrumanları .06'lık koniklik gösterirken Reciproc 25 eğesi ilk 3mm'si .08 koniklik açısı gösterir, sonraki bölümlerinde ise koniklik açısı azalarak devam etmektedir. Çalışmamızda apikal bölgede en düşük Reciproc sisteminin kök kanal merkezinde kalma oranı göstermesi Çapar ve ark.'nın[17] CBCT ile meziyobukkal kanalları değerlendikleri çalışmasındaki verilerle uyumludur. Schäfer et al.[18] yaptıkları çalışmada .06'lık konikliğe sahip Ni-Ti eğelerin eğimli kanalların apikal bölgelerinin şekillendirilmesinde kullanılmamaları gerektiğini bildirmiştir. Bu tür eğelerin nikel titanyum alaşımdan yapılmalarına rağmen, sahip oldukları kalınlıktan ötürü esnekliklerinin yetersiz olduğunu bildirmiştir. Bundan dolayı eğimli kanalların özellikle apikal şekillendirilmelerinin .02 ve .04 konikliğe sahip eğeler ile yapılmaları önerilmiştir. Eğelerin sahip oldukları esneklik özelliklerinin, eğenin kalınlığı dolayısıyla konikliğiyle de alakalı olduğu ve koniklik arttıkça eğenin esnekliğinin azalacağı başka çalışmalarla da gösterilmiştir[15]. Enstrumanın apikal sonlanıma pasif olarak ulaşmasını sağlayarak yüksek torkta dahi kırılmaya karşı koruduğu için kayma oluşturulması çeşitli çalışmalarda önerilmektedir.[9]

Çalışmamızda üretici tavsiyelerine uygun şekilde Reciproc eğesinden önce ProGlider eğesi ile, OneShape eğesinden önce OneG eğesi ile ProTaper Next eğesinden önce ProGlider eğesi ile kayma yolu oluşturulmuştur. Tüm kayma yolu oluşturulan kök kanallarında ana sistemlerin merkezde kalma oranları artmıştır

Markvart et al.[19] PathFile kullanarak kayma yolu oluşturma etkisinin kök kanalı ve ekseni üzerindeki modifikasyonlarını inceledikleri çalışmasında; herhangi bir Ni-Ti döner veya resiprokal hareket yapan enstrümantasyondan önce kayma yolu oluşturulmasını daha güvenli olarak göstermişlerdir.

Berutti et al.[20] çalışmasında eğer kanal genişletilmesine başlanmadan giriş yolu oluşumu sağlanırsa WaveOne ve Reciproc eğelerinin eğimli kanallarda daha az transportasyona neden olacağı görülmüştür. Zanette et al.[21] çalışmalarında kayma yolu oluşturulmasının çalışma boyunda tüm kanal boyunca rehber yol sağlayacağını ve kanal duvarları ile eğe arasındaki sıkı temasın azalacağını göstermişlerdir. Ayrıca

bir başka çalışmada kayma yolu oluşturulması, şekillendirme sırasında apikal bölgede yer değiştirme ve apikalde çentik oluşumu gibi hataları en aza indirileceği gösterilmiştir.[22]

Patino et al.[23] kayma yolu oluşturulmasının enstruman kırıkları ile ilişkisini inceledikleri çalışmasında, döner aletlerin kırılma oranını azalttığını ve daha iyi merkezde konumlandığını bildirilmiştir. Hangi yöntem kullanırsa kullanılsın, nerdeyse tüm üreticiler tarafından bir kayma yolu şekillendirmesi önerilmektedir.[15]

5. SONUÇ

Bu çalışmanın sınırları dahilinde; piyasaya sunulan kayma yolu oluşturma sistemleri ile şekillendirme sonucu ortaya çıkan merkezde sapma oranı değerlendirilmiş ve kayma yolu oluşturulmasının kök kanallarının anatomik yapısının korunmasına katkı sağladığı bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Weine FS, Kelly RF, Lio PJ. The effect of preparation procedures on original canal shape and on apical foramen shape. *J Endod.* 1975;1(8):255-262.
2. Gulabivala K, Patel B, Evans G, Ng Y-L. Effects of mechanical and chemical procedures on root canal surfaces. *Endodontic Topics.* 2005;10(1):103-122.
3. Schilder H. Cleaning and shaping the root canal. *Dental clinics of North America.* 1974;18(2):269-296.
4. Ye J, Gao Y. Metallurgical characterization of M-Wire nickel-titanium shape memory alloy used for endodontic rotary instruments during low-cycle fatigue. *J Endod.* 2012;38(1):105-107.
5. Alsilani R, Jadu F, Bogari DF, Jan AM, Alhazzazi TY. Single file reciprocating systems: A systematic review and meta-analysis of the literature: Comparison of reciproc and WaveOne. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry.* 2016;6(5):402-409.
6. West JD. The endodontic Glidepath: "Secret to rotary safety". *Dentistry today.* 2010;29(9):86, 88, 90-83.

7. Dhingra A, Neetika. Glide path in endodontics. *Endodontology.* 2014;26(1).
8. Schneider SW. A comparison of canal preparations in straight and curved root canals. *Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology.* 1971;32(2):271-275.
9. Hülsmann M, Peters OA, Dummer PMH. Mechanical preparation of root canals: shaping goals, techniques and means. *Endodontic Topics.* 2005;10(1):30-76.
10. Peters OA. Current challenges and concepts in the preparation of root canal systems: a review. *Journal of endodontics.* 2004;30(8):559-567.
11. Gergi R, Arbab-Chirani R, Osta N, Naaman A. Micro–computed tomographic evaluation of canal transportation instrumented by different kinematics rotary nickel-titanium instruments. *Journal of endodontics.* 2014;40(8):1223-1227.
12. Turpin Y, Chagneau F, Vulcain J. Impact of two theoretical cross-sections on torsional and bending stresses of nickel-titanium root canal instrument models. *Journal of Endodontics.* 2000;26(7):414-417.
13. Xu X, Eng M, Zheng Y, Eng D. Comparative study of torsional and bending properties for six models of nickel-titanium root canal instruments with different cross-sections. *Journal of Endodontics.* 2006;32(4):372-375.
14. Kim H-C, Kim H-J, Lee C-J, Kim B-M, Park J-K, Versluis A. Mechanical response of nickel–titanium instruments with different cross-sectional designs during shaping of simulated curved canals. *International Endodontic Journal.* 2009;42(7):593-602.
15. Bürklein S, Schäfer E. Critical evaluation of root canal transportation by instrumentation. *Endodontic Topics.* 2013;29(1):110-124.
16. Hayashi Y, Yoneyama T, Yahata Y, et al. Phase transformation behaviour and bending properties of hybrid nickel–titanium rotary endodontic instruments. *International Endodontic Journal.* 2007;40(4):247-253.
17. Capar ID, Ertas H, Ok E, Arslan H, Ertas ET. Comparative study of different novel nickel-titanium rotary systems for root canal preparation in severely curved root canals. *Journal of endodontics.* 2014;40(6):852-856.
18. Schäfer E, Dzepina A, Danesh G. Bending properties of rotary nickel-titanium instruments. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2003;96(6):757-763.
19. Markvart M, Darvann TA, Larsen P, Dalstra M, Kreiborg S, Bjorndal L. Micro-CT analyses of apical enlargement and molar root canal complexity. *Int Endod J.* 2012;45(3):273-281.

20. Berutti E, Paolino DS, Chiandussi G, et al. Root canal anatomy preservation of WaveOne reciprocating files with or without glide path. *J Endod.* 2012;38(1):101-104.

21. Zanette F, Grazziotin-Soares R, Flores ME, Camargo Fontanella VR, Gavini G, Barletta FB. Apical root canal transportation and remaining dentin thickness associated with ProTaper Universal with and without PathFile. *J Endod.* 2014;40(5):688-693.

22. Berutti E, Cantatore G, Castellucci A, et al. Use of nickel-titanium rotary PathFile to create the glide path: comparison with manual preflaring in simulated root canals. *J Endod.* 2009;35(3):408-412.

23. Patino PV, Biedma BM, Liebana CR, Cantatore G, Bahillo JG. The influence of a manual glide path on the separation rate of NiTi rotary instruments. *J Endod.* 2005;31(2):114-116.

MANDİBULAR 3. MOLAR (M3M) DİŞLERİN ERÜPSİYON SEVİYELERİNİN MANDİBULAR 2. MOLAR (M2M) DİŞLERE ETKİSİNİN KONİK IŞINLI BİLGISAYARLI TOMOGRAFİ (KIBT) İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kağan DENIZ
Başkent Üniversitesi

Giriş

Yarı gömülü M3M dişler komşu M2M dişlerde başta distal çürük olmak üzere birçok komplikasyona neden olmaktadır. M2M dişlerin distal çürüğü çoğu zaman teşhis edilememekte ve bu dişlerde pulpitis sonucu kök kanal tedavileri hatta çekimleri gerekebilmektedir. Birçok komplikasyona neden olabilen M3M dişlerin proflaktik çekimi için halen standart endikasyonlar bulunmamaktadır. Yapılan önceki birçok çalışmada M3M dişlerin erüpsiyon durumunun, M2M dişlerdeki distal çürük oluşumuna etkisi panoramik ya da periapikal filmlerle incelenmiş olup bu oran %13-30 arasında değişmektedir.

Konvansiyonel radyografilerle kıyaslandığında KIBT çürük teşhisi koymada daha etkilidir. Bu çalışmanın amacı M3M dişlerin erüpsiyonu ve açısının M2M dişlerdeki distal çürük oluşumuna etkisinin KIBT ile incelenmesidir.

Gereç ve Yöntemler:

Çalışma grubu, Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi bölümüne 2011-2020 yılları arasında başvuran 200 hastanın diagnostik amaçlı (üçüncü molar dişlerinin cerrahi olarak çıkarılması, ortodontik tedavi, implant planlaması gibi) çekilen KIBT görüntülerinden oluşturuldu. 17 yaş altı hastalar, ikinci molar dişleri kronlu veya restorasyonlu olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

200 hastaya ait 308 gömülü/yarı gömülü M3M dişin pozisyonu ve M2M dişlere etkisi değerlendirildi.

M3M dişlerin gömülü kalma seviyesi Pell ve Gregory sınıflandırması kullanılarak belirlendi. Sınıf A: M3M dişin en yüksek noktası oklüzal düzlemle aynı veya daha yüksek seviyede Sınıf B: M3M dişin en yüksek noktası oklüzal düzlemle M2M dişin servikal çizgisi arasında Sınıf C: M3M dişin en yüksek noktası, M2M dişin servikal çizgisinin altındadır. (resim 1)

M3M dişlerin angulasyonları, modifiye Shiller sınıflamasına göreM2M dişin oklüzal düzlemi ile M3M dişin oklüzal yüzeyine çizilen teğet arasındaki açı hesaplanarak belirlendi. Buna göre Açı 0°den daha az ise grup 0,(Distoangular), 0°- 20° grup 1 (vertikal) 21°- 40° grup 2 (mesioangular) 41°-60° grup 3 (mesioangular), 61°-80°grup 4 (mesioangular), ve 80°den büyük açılı ise grup 5 (horizontal) olarak gruplandırıldı. (resim 2)

Elde edilen veriler yaş grupları, cinsiyet ve gömülü mandibular üçüncü molar dişlerin pozisyonuna göre analiz edildi.

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Çürük oluşumuna cinsiyet, yaş, gömülü diş seviyesi ve gömülü diş açısının bağımsız risk faktörü olup olmadığı binary lojistik regresyon analizi ile incelendi. Önem düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

Bulgular:

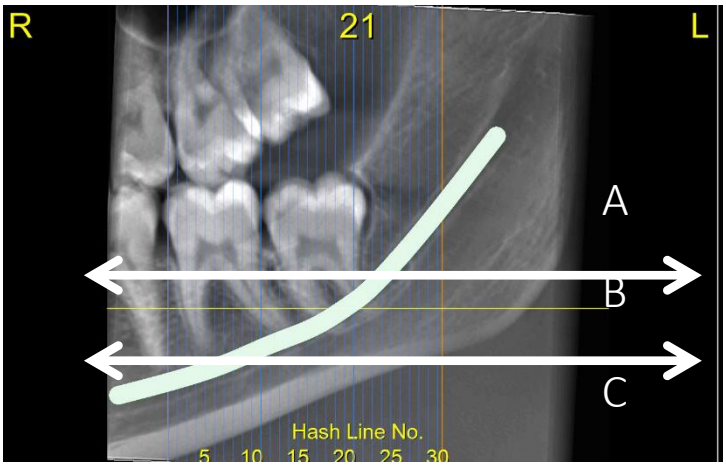
Değerlendirilen 308 dişin 113'ünde çürük (%36,6) saptandı. Kadınların %34'ünde erkeklerin %38'inde çürük tespit edilmiştir. Gömülü diş seviyelerinde kadın ve erkek arasında istatistiksel fark görülmemiştir. (Tablo 1)Univariate ve multivariate analizde cinsiyet ve yaş çürük diş varlığına etki eden bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmemiştir ($p>0,050$).

Univariate analizde gömülü diş seviyesinde C seviyesi referans alındığında A seviyesinde gömülü diş olanların çürük olma riski 2,506 kat daha fazladır ($p=0,009$). B seviyesinde gömülü dişi olanların C seviyesine göre gömülü dişi olanlara göre çürük riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,435$). Gömülü diş açısı çürük olma riski üzerinde 1,808 kat etkilidir ($p<0,001$).

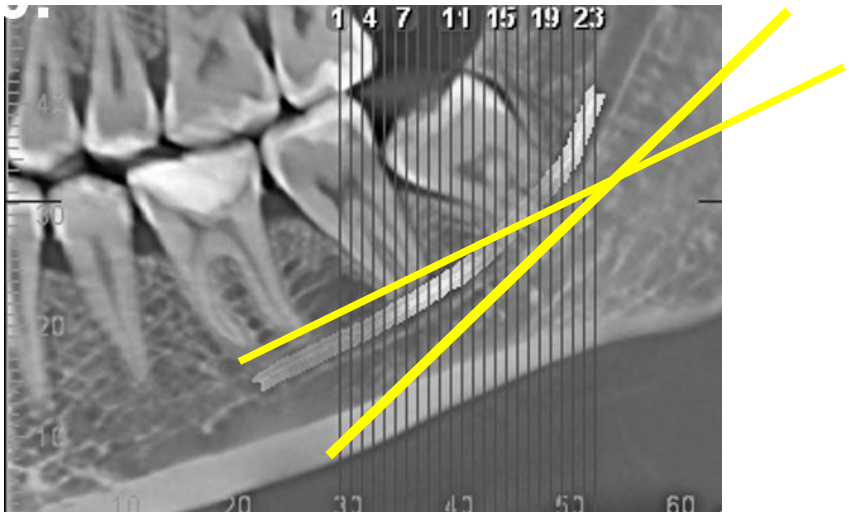
Multivariate analizde gömülü diş seviyesinde C seviyesi referans alındığında A seviyesinde gömülü diş olanların çürük olma riski 2,972 kat daha fazladır ($p=0,005$). B seviyesinde gömülü dişi olanların C seviyesine göre gömülü dişi olanlara göre çürük riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,246$). Gömülü diş açısı çürük olma riski üzerinde 1,842 kat etkilidir ($p<0,001$). Gömülü dişin açısı arttıkça da çürük insidansı artmaktadır ($p<0,001$). (Tablo 2)

Sonuç: Bu çalışma, gömülü M3M dişlerle ilişkili M2M dişlerde distal çürük oluşumu prevalansının yüksek olduğunu ve gömülü dişin açısının arttıkça çürük riskinin artacağını göstermektedir. Bununla birlikte sınıf A pozisyonu çürük oluşumu için daha yüksek risk taşımaktadır.

Resim 1



Resim2



Tablo 1: Tanımlayıcı İstatistikler

	Çürük Diş	
	Var (n= 113)	Yok (n=195)
Cinsiyet		
Kadın	54 (47,8)	102 (52,3)
Erkek	59 (52,2)	93 (47,7)
Yaş	24,4 ± 4	25 ± 4,4
Gömülü diş seviyesi		
A	66 (58,4)	79 (40,5)
B	33 (29,2)	74 (37,9)
C	14 (12,4)	42 (21,5)
Gömülü diş açısı	3,5 ± 1,3	2,1 ± 1,6

Tablo 2: Çürük varlığını etkileyen risk faktörlerinin incelenmesi

	Univariate		Multivariate	
	OR(%95CI)	p	OR(%95CI)	p
Cinsiyet (Kadın)	1,198 (0,754 - 1,906)	0,445	1,341 (0,793 - 2,268)	0,274
Yaş	0,969 (0,917 - 1,024)	0,266	0,953 (0,894 - 1,014)	0,130
Gömülü diş seviyesi (C)				
A	2,506 (1,26 - 4,985)	**0,009**	2,972 (1,394 - 6,337)	**0,005**
B	1,338 (0,644 - 2,779)	0,435	1,607 (0,721 - 3,582)	0,246
Gömülü diş açısı	1,808 (1,528 - 2,14)	**<0,001**	1,842 (1,55 - 2,189)	**<0,001**
Constant			0,149	**0,032**

Accuracy: =%27,8, R^2=%72,4

RESTORATİF DİŞ HEKİMLİĞİ VE OZON UYGULAMALARI

Öğr. Gör. Seda Nur KARAKAŞ
Çukurova Üniversitesi

ÖZET: Ozon (O_3) üç oksijen atomundan oluşan üç atomlu bir molekül olup, tıpta ve diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ozon gazlı veya sulu fazda bakteri, mantar, protozoa ve virüslere karşı güçlü ve güvenilir bir antimikrobiyal ajandır. Ozon uygulaması diş hekimliğinin bütün alanlarında başarıyla kullanıldığı çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir. Ozon tedavisi, diş tedavisinde minimal invaziv ve konservatif bir uygulamayla mevcut geleneksel terapötiklere göre daha etkilidir. Kavite hazırlığı sırasında ve bir restorasyonun yerleştirilmesinden önce bakterilerin ortadan kaldırılmasındaki başarı derecesi, restorasyonun ömrünü ve dolayısıyla restoratif prosedürün başarısını artırmaktadır. Restoratif diş hekimliğinde ozon çürüklerin tedavisinde, dentin hassasiyeti, çatlak diş sendromu, beyazlatma ve kavite dezenfeksiyonunda kullanılmaktadır. Bu bildirinin amacı ozonun temel özellikleri ve restoratif diş hekimliğinde kullanım alanları ile ilgili bir inceleme sunmaktır.

Anahtar kelimeler: ozon, diş hekimliği, restoratif diş tedavisi

Restorative Dentistry and Ozone Applications

ABSTRACT: Ozone (O_3) is a three-atom molecule consisting of three oxygen atoms and is widely used in medicine and dentistry. Ozone is a powerful and reliable antimicrobial agent against bacteria, fungi, protozoa and viruses in gaseous or aqueous phase. It has been reported in various studies that ozone application has been used successfully in all areas of dentistry. Ozone therapy is more effective than existing traditional therapeutics with a minimally invasive and conservative application in dental treatment. The degree of success in eliminating bacteria during cavity preparation and before placing a restoration increases the life of the restoration and thus the success of the restorative procedure. In restorative dentistry, ozone is used in the treatment of caries, dentin sensitivity, cracked tooth syndrome, whitening and cavity disinfection. The purpose of this review is to present a review of the basic properties of ozone and its uses in restorative dentistry.

Key words: ozone, dentistry, restorative dental treatmant

1. OZONUN KİMYASAL YAPISI VE TARİHÇESİ

Ozon (üç atomlu oksijen ve trioksijen olarak da bilinir), üç oksijen atomundan doğal olarak oluşan bir bileşiktir. Ozon, atmosferin üst katmanı stratosferde 1-10 ppm konsantrasyonda bulunan ve yeryüzündeki canlı organizmaları ultraviyole radyasyondan koruyan doğal bir oksijen allotropudur [1]. Ozon (O_3), üç oksijen atomuna ve 47.98 g / mol molekül ağırlığına sahip üç atomlu bir moleküldür. Termodinamik olarak bu molekül, belirli sıcaklık ve basınç koşullarında kısa bir yarı ömre sahip saf oksijene ayrışan oldukça kararsız bir bileşiktir [2]. Ozon bir radikal molekül olmamasına rağmen, flor ve sülfattan sonra üçüncü en güçlü oksidandır. Ozon, depolanamayan kararsız bir gazdır ve 20 °C'de 40 dakika yarılanma ömrüne sahip olduğu için bir defada kullanılması gerekir [3]. Ultraviyole enerjisi veya yıldırımın bir sonucu olarak doğal oluşan ve oksijen atomlarının geçici olarak üçlü gruplar halinde yeniden birleşmesine neden olan temel oksijen formudur. Klinik ortamda, bir oksijen /ozon jeneratörü, bir elektrik deşarj alanı aracılığıyla yıldırımı stimüle eder. Ozon gazı yüksek bir oksidasyon potansiyeline sahiptir ve bakterilere, virüslere, mantarlara ve protozoalara karşı antimikrobiyal ajan olarak kullanıldığında klorürden 1,5 kat daha fazladır. Aynı zamanda kan dolaşımını ve bağışıklık tepkisini uyarma kapasitesine sahiptir. Bu tür özellikler, tıp ve diş hekimliğindeki uygulamasına olan ilgiyi haklı çıkarmaktadır ve 260 farklı patolojinin tedavisi için endikedir [4].

Ozon, tıpta ve diş hekimliğinde kullanılabilen en güçlü antimikrobiyal ajanlardan biri olmuştur. 1840'ta İsviçre'deki Basel Üniversitesi'nden Alman kimyager Christian Friedrich Schonbein, ozon keşfini ilk yapan kişidir. İlk ozon jeneratörü, Almanya'da Werner Von Siemens (1857) tarafından geliştirildi ve ilk olarak 1870'de Dr. C. Lender tarafından test tüplerindeki kanı saflaştırmak için tıbbi alanda uygulandı. Bilim camiası, 1936 yılında İsviçreli bir diş hekimi olan Dr. Fish'in, ozonu muayenehanesinde gaz veya ozonlanmış su olarak kullanıldığı zamana kadar ozon üzerinde ciddi bir çalışma yapmadı [5]. Birinci Dünya Savaşı sırasında, Alman askerlerinde gazlı travma sonrası kangren, enfekte yaralar, hardal gazı yanıkları ve fistüllerin tedavisinde ozon gazı kullanıldı[6].

Ozonun gazlı veya sulu fazda bakteri, mantar, protozoa ve virüslere karşı güçlü ve güvenilir bir antimikrobiyal ajan olduğu gösterilmiştir [7, 8]. Ozonun oksidan potansiyelinin, bakteri ve mantarların hücre duvarlarının ve sitoplazmik zarlarının tahrip olmasına neden olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Diş hastalıklarında bulunan biyomolekülleri oksitleyerek, ozonun karyojenik bakteriler üzerinde ciddi şekilde yıkıcı etkisi vardır ve bu da asidojenik bakterilerin ortadan kaldırılmasına neden olur. Karyojenez sırasında asidojenik bakteriler tarafından üretilen, doğal olarak oluşan en güçlü asit, piruvik asittir. Ozon, bu asidi asetik aside dekarboksilat edebilir [9].

2. DİŞ HEKİMLİĞİNDE OZON

2.1.Üretim Yöntemleri ve Uygulama Şekilleri [10]

Ultraviyole Sistem: Havayı temizlemek için kullanışlıdır, ancak daha az ozon konsantrasyonu üretir.

Soğuk Plazma Sistemi: Suyu ve havayı temizlemek için kullanılmaktadır.

Korona Deşarj Sistemi: Tıp alanında ve diş hekimliğinde en popüler sistemlerdir. Kontrollü üretim hızına sahiptir ve kolayca yüksek ozon konsantrasyonu üretir.

Ozon, hastalara tedavi amaçlı olarak ozon gazı, sulu çözelti, yağ veya ozonlu su gibi çeşitli şekillerde uygulanır.[10]

Ozon Gazı: Bir Ozon jeneratörü, poliüretan bir konsolda havayı yüksek voltajdan geçirerek ozon üretir. Tıbbi kullanım için piyasada bulunan ozon ünitelerinden bazıları şunlardır:

- HealOzone TEC 3 (Curozone, ABD)
- Prozon (W&H)
- O3 ozon ozon cihazı

Oluşan ozon, silikon bir kap vasıtasıyla dişlere adapte edilen ve minimum 10 saniye süreyle maruz bırakılan el aparatı ile hastaya uygulanır. Kullanılan ozon, tekrar oksijene dönüştürmek için bir indirgeyici maddeden geçirilir ve ardından jeneratöre geri gönderilir.

Ozon sulu çözelti: Dezenfeksiyon ve sterilizasyon için kullanışlıdır. Kanama durumlarında hemostatik etki gösterir. Oksijen tedarikini iyileştirdiği ve metabolik süreçleri desteklediği için yara iyileşmesini hızlandırdığı bulunmuştur.

Ozon Yağı: Ozonlanmış yağlar, saf oksijen ve ozonun içinden geçtiği saf bitki özleridir. Bitki özleri, kalın, viskoz bir yağ veya bazı durumlarda vazelin benzeri bir ürün oluşturmak için kimyasal bir reaksiyona girer. Ozon, ozonitleri içeren kalın bir jel oluşturmak için bitki özlerinden geçirilir.

2.2.Diş Hekimliğinde Ozonun Kullanım Alanları [11]

- Cerrahide; hemostaz, yara iyileşmesi, implantasyon,reimplantasyon, TME fonksiyon bozukluklarında,trismus, myoarthropati,
- Periodontolojide; gingivitis, periodontitis, periimplantitis, cerrahi yaralar ve proflakside,
- Endodontide; kök-kanal tedavisinde, fistüllerde, abselerde,

Oral Patolojide; stomatitis, aftöz ülserasyon, kandidiazis, herpes enfeksiyonları,

Protetik Diş Tedavisi; kron dezenfeksiyonu, parsiyel protezlerin alaşım kısımlarının dezenfeksiyonunda,

Restoratif Diş Hekimliğinde; çürükler, dentin hassasiyeti, çatlak diş sendromu, beyazlatma, kavite dezenfeksiyonunda kullanılır.

2.3.Restoratif Diş Hekimliğinde Ozon

Ozon tedavisi, diş çürüklerinin önlenmesinde kullanılan atravmatik bir tedavi yöntemi olmasının yanı sıra var olan çürüklerin tedavisinde de kullanılır [12]. Kısa süreli takip ile yapılan in vitro çalışmalardan bazıları, ozonun pit ve fissür çürükleri [13] ve birincil kök çürükleri [14-17] üzerindeki etkisini değerlendirdi ve sonuçlarda çürük lezyonlardaki mikroorganizma sayısında önemli düşüşler görüldü. Küçük ve kavite oluşmamış çürüklerde, ozon uygulamasından sonra mikroorganizma sayısında daha büyük çürüklere göre daha fazla azalma görüldü ve dişeti bölgesindeki çürüklerde mikroorganizma sayısında azalma çok fazla değildi.[13] Bu, çürük lezyonların remineralize olmasının boyuta ve lokalizasyona bağlı olduğunu göstermektedir.[14] Kavite oluşmamış lezyonlarda, kavite oluşan lezyonlardan daha fazla remineralizasyon görülmektedir.

Abu Naba ve arkadaşları, ozonun pit ve fissur çürüklerindeki etkinliğini belirlemek için klinik bir çalışma yapmıştır. Ozon kullandıkları çalışma grubunda remineralizasyon meydana geldiğini, kontrol grubunda ise çürük ilerlemesi olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmada hastalara yaptıkları anket sonucunda ozon tedavisinin klasik dental tedavilere kıyasla daha az anksiyete yarattığını bildirmişlerdir [18].

Ozonun çürüksüz dentine uygulamasının, 4 haftalık bir süre boyunca S. mutans ve L. acidophilus'tan in vitro biyofilm oluşumunu önlediği gösterilmiştir[19]. Ozona maruz kalma süresinin 10 saniyeden 20 saniyeye çıkarılması, antimikrobiyal etkisini dezenfeksiyondan sterilizasyona değiştirmiştir [20, 21]. Ozonun 40 saniye süreyle uygulanması S. mutans sayısını önemli ölçüde azaltırken, 60 saniye maruz kalma, kök çürük lezyonlarda S. mutans, L. casei ve A. naeslundii gibi çürük türlerini neredeyse ortadan kaldırmıştır [14, 22].

Birincil kök çürüğü lezyonu üzerine yapılan bir çalışmada, 10 veya 20 saniye süreyle ozon uygulamasının, 3 ila 5.5 ay arasındaki geri çağırma aralıklarında kaydedilen herhangi bir yan etki olmaksızın çürüklerdeki mikroorganizmaların çoğunu çok iyi bir şekilde azalttığı bulundu [22]. Başka bir çalışmada [23], 18 ay sonra ozonla tedavi edilen birincil kök çürüklerinin %100'ünün iyileştiğini gözlemlendi.

Oklüzyondan kaynaklanan yıpranma, aşınma, erozyon, travma gibi çok sayıda etkene bağlı olarak oluşan mine ve dentin kayıpları hiper uyarlılığa neden olabilir ve etiyolojinin teşhisi hayati önem taşır. Sebep ortadan kaldırıldıktan sonra 40 ila 60 saniyelik ozon uygulamasının bu hassas dişlerdeki [24] ağrıyı anında azalttığı bulunmuştur .Ozon smear tabakasını kaldırır, dentin tübüllerini açar ve çaplarını genişletir. Böylelikle bir remineralize edici ajan uygulandığında, kalsiyum ve florür iyonları dentin tübüllerine akar ve bunları tıkayarak sıvı değişimini engeller ve böylece hassasiyeti sonlandırır.

Ozonun, minenin sızdırmazlık özelliğini arttırmak veya engellemek gibi fiziksel özellikleri üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Böylece restorasyon işlemi sırasında bozulmamış ve hazırlanmış mine üzerine ozon uygulanabilinir [25, 26]. Bir çalışma, gaz şeklinde ozon uygulamasının elastisite modülünü ve vickers dentin sertliğini etkilemediği sonucuna varmıştır. Böylelikle dentin üzerine ozon uygulaması, substratın mikromekanik özelliklerini bozmadan gerçekleştirilebilir [27].

Schmidlin ve arkadaşları, doğrudan yüksek doz ozon gazı uygulamasının (2100 ppm) dentin ve minenin makaslama bağ dayanımı üzerindeki etkisini değerlendirmüş ve yüksek doz ozon uygulaması sırasında yüzey ve yüzey altı bölgelerde oksit kalıntılarının bulunmasına rağmen bağ dayanımı bozulmamıştır[26]. Bu nedenle, kavite dezenfeksiyonu için ozon uygulamasından hemen sonra adeziv restorasyon uygulaması yapılabilinir sonucuna varmışlardır . Bununla birlikte, diğer araştırmacılar, self adeziv siman RelyX Unicem'in (3M ESPE, Seefeld, Almanya) bağlanmasının ozon gazı kullanıldıktan sonra önemli ölçüde azaldığını bildirdi [28]. Magni ve arkadaşlarının farklı bond sistemler ile yaptığı çalışmada, ozon gazının bondların mekanik özelliklerini değiştirmediğini bildirdi [29]. Bir restorasyondan önce kaviteyi dezenfekte etmek için ozon gazı kullanıldığında, mine ve dentin bağlanma gücü üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bulunmuştur [30]. Gürgan ve arkadaşları, ozon tedavisinin koronal ve radiküler dentinde kullanılan iki self-etch bondun (Clearfil SE Bond ve Clearfil Tri-S Bond) mikrotensil bağ kuvvetini bozmadığını gösterdi [31]. Bununla birlikte, diğer çalışmalar ozonun dentin-kompozit rezin ara yüzünün ve Clearfil SE Bond'un başlangıçtaki mikrotensil bağ gücünü azalttığını göstermiştir [32, 33]. Bu çelişkili sonuçlar nedeniyle bu konuyla ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Ozon, dentin hassasiyeti tedavisine benzer bir mekanizmayla çatlak diş sendromu tedavisinde de başarı gösterebilir [34]. Delay ve Holmes [35], yaptıkları çalışmalarında çatlak diş sendoromu olan hastalara ozon uygulaması sonrası semptomlarında farkedilir düzeyde bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Ozon jeneratörü üreticilerinden Medozon; cihazlarının çatlak diş sendromunda çatlak alana 60-120 saniye uygulanmasının ardından uzun ömürlü restoratif materyalin kullanılabileceğini, tedavinin başarı sağlayabileceğini iddia etmektedir [34].

Diş hekimliğinde, beyazlatma tedavileri diş yüzeyine uygulanan okside edici ajanlar ile yapılmaktadır. Ozon, güçlü okside edici özeliklere sahip bir molekül olmasıyla beyazlatma tedavilerinde başarılı bir şekilde kullanılabilir. Holmes ve arkadaşları [36] yaptığı in vitro bir çalışma sonucunda ozonun dışsal renklenmeler ile oluşan bileşimleri okside ettiğini ve beyazlatma tedavisinde başarıyla kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Üretici bir firma; ozon cihazında üretilen ozon gazını uygulamak için çeneye uyumlu kaşıklar üretmişlerdir. Bu kaşıklar sayesinde tüm çeneye aynı anda uygulanarak beyazlatma tedavisi yapılabilir. Tüm çene ozonlu beyazlatma sisteminin en büyük avantajı dişlerin lingual yüzeylerinde de beyazlatma sağlanabilineceğidir. Ancak beyazlatma tedavisinin başarılı olabilmesi için kaşıkların çenelere tam adaptasyonu gerekmektedir. Firma çeşitli boyutları sahip kaşık seçenekleri sunmaktadır. Buna rağmen bu tedavinin dezavantajı olarak kaşıklar ile her hastada tam adaptasyon sağlanamayabilir ve bu nedenle tedavide başarısızlık olabilir. Ayrıca hastalar kaşıklardan mide bulantısı duyarak rahatsız olabilirler [12].

3.OZON TOKSİSİTESİ

Ozon tedavisinin neden olduğu komplikasyonlar, uygulama başına % 0.0007 artarsa ozon toksisitesi oluşmasıdır. 8 saat boyunca 0,05 ppm uygulandığında ozon toksik değildir [5]. Ozon tedavisi sırasında ağız boşluğundaki maksimum ozon konsantrasyonu 0.01 ppm'dir [37]. Bronşiyal pulmoner sistem ozona çok duyarlı olduğu için ozon gazı solunmamalıdır. Hava embolisi riski olacağından ozon IV uygulanmamalıdır [10]. Bazı yan etkiler öksürük, mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, epifora, rinit, üst solunum yolu tahrişi, nefes darlığı ve kalple ilgili problemlerdir [37]. Ancak ozon zehirlenmesi durumunda hasta sırtüstü yatırılmalı ve vitamin-E ve N-asetil sistein ile tedavi edilmelidir.

4.SONUÇ

Ozon diş hekimliğinin hemen hemen tüm alanlarında kullanılmaktadır. Ozon tedavisi, minimal invaziv ve konservatif bir yaklaşım olduğu için, hastanın minimal yan etkilerle kabul edilebilirliğini ve uyumunu artıran oldukça ekonomik, ağrısız atravmatik, biyolojik temelli bir tedavidir. Hastaları ozon tedavisi ile tedavi etmek, tedavi süresini kısaltır ve bakteri sayısını daha spesifik olarak ortadan kaldırır. Tedavi ağrısızdır ve minimum yan etki ile hastanın toleransını ve tatminini arttırır. Bu tartışmalı yöntemin kontrendikasyonları unutulmamalıdır. Ozon tedavisinin endikasyonlarını ve tedavi prosedürlerini düzenlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Grootveld M, Baysan A, Sidiiqui N, Sim J, Silwood C, Lynch E. History of the clinical applications of ozone. Ozone: the revolution in dentistry London: Quintessence Publishing Co. 2004:23-30.
2. Burns DT. Early problems in the analysis and the determination of ozone. Fresenius' journal of analytical chemistry. 1997;357(2):178-83.
3. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. Archives of medical research. 2006;37(4):425-35.
4. Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, Lage-Marques JL. Ozone therapy in medicine and dentistry. J Contemp Dent Pract. 2008;9(4):75-84.
5. Gupta S, Deepa D. Applications of ozone therapy in dentistry. Journal of Oral Research and Review. 2016;8(2):86.
6. Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. Mediators of inflammation. 2004;13.
7. Arita M, Nagayoshi M, Fukuizumi T, Okinaga T, Masumi S, Morikawa M, et al. Microbicidal efficacy of ozonated water against Candida albicans adhering to acrylic denture plates. Oral microbiology and immunology. 2005;20(4):206-10.
8. Kim J-G, Yousef AE, Dave S. Application of ozone for enhancing the microbiological safety and quality of foods: a review. Journal of food protection. 1999;62(9):1071-87.
9. Holmes J, Lynch E. Evidenced based research into ozone treatment in dentistry. An overview–2004. 2004.
10. Reddy S, Reddy N, Dinapadu S, Reddy M, Pasari S. Role of ozone therapy in minimal intervention dentistry and endodontics-a review. Journal of international oral health: JIOH. 2013;5(3):102.
11. Gupta G, Mansi B. Ozone therapy in periodontics. Journal of medicine and life. 2012;5(1):59.
12. Boztaş G, Ömürlü H. Restoratif Diş Hekimliğinde Ozon Tedavileri. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.24(3):158-68.
13. Huth K, Paschos E, Brand K, Hickel R. Effect of ozone on non-cavitated fissure carious lesions in permanent molars. A controlled prospective clinical study. American journal of dentistry. 2005;18(4):223-8.

14. Baysan A, Whiley R, Lynch E. Antimicrobial effect of a novel ozone–generating device on micro–organisms associated with primary root carious lesions in vitro. Caries Research. 2000;34(6):498-501.
15. Baysan A, Lynch E. The use of ozone in dentistry and medicine. Primary Dental Care. 2005(2):47-52.
16. Baysan A, Lynch E. The use of ozone in dentistry and medicine. Part 2. Ozone and root caries. Primary Dental Care. 2006;13(1):37-41.
17. Polydorou O, Pelz K, Hahn P. Antibacterial effect of an ozone device and its comparison with two dentin-bonding systems. European journal of oral sciences. 2006;114(4):349-53.
18. Abu-Naba'a L. Management of primary occlusal pit and fissure caries using ozone. 2004.
19. Knight G, McIntyre J, Craig G, Zilm P. The inability of Streptococcus mutans and Lactobacillus acidophilus to form a biofilm in vitro on dentine pretreated with ozone. Australian dental journal. 2008;53(4):349-53.
20. Baysan A, Beighton D. Assessment of the ozone-mediated killing of bacteria in infected dentine associated with non-cavitated occlusal carious lesions. Caries research. 2007;41(5):337-41.
21. Johansson E, Claesson R, Van Dijken J. Antibacterial effect of ozone on cariogenic bacterial species. Journal of dentistry. 2009;37(6):449-53.
22. Baysan A, Lynch E. Effect of ozone on the oral microbiota and clinical severity of primary root caries. American journal of dentistry. 2004;17(1):56-60.
23. Holmes J. Clinical reversal of root caries using ozone, double-blind, randomised, controlled 18-month trial. Gerodontology. 2003;20(2):106-14.
24. Saini R. Ozone therapy in dentistry: A strategic review. Journal of natural science, biology, and medicine. 2011;2(2):151.
25. Celiberti P, Pazera P, Lussi A. The impact of ozone treatment on enamel physical properties. American journal of dentistry. 2006;19(1):67.
26. Schmidlin PR, Zimmermann J, Bindl A. Effect of ozone on enamel and dentin bond strength. Journal of Adhesive Dentistry. 2005;7(1).
27. Magni E, Ferrari M, Hickel R, Huth KC, Ilie N. Effect of ozone gas application on the mechanical properties of dental adhesives bonded to dentin. dental materials. 2008;24(10):1428-34.

28. Bitter K, Noetzel J, Volk C, Neumann K, Kielbassa AM. Bond strength of fiber posts after the application of erbium: yttrium-aluminum-garnet laser treatment and gaseous ozone to the root canal. Journal of Endodontics. 2008;34(3):306-9.
29. Magni E, Ferrari M, Papacchini F, Hickel R, Ilie N. Influence of ozone application on the repair strength of silorane-based and ormocer-based composites. American journal of dentistry. 2010;23(5):260.
30. Cadenaro M, Delise C, Antoniolli F, Navarra OC, Lenarda RD, Breschi L. Enamel and dentin bond strength following gaseous ozone application. Journal of Adhesive Dentistry. 2009;11(4).
31. Gurgan S, Firat E, Baysan A, Gutknecht N, Imazato S. Effects of ozone and ND: YAG laser pretreatment on bond strength of self-etch adhesives to coronal and root dentin. Photomedicine and laser surgery. 2010;28(S2):S-3-S-9.
32. Rodrigues PCF, Souza JBd, Soares CJ, Lopes LG, Estrela C. Effect of ozone application on the resin-dentin microtensile bond strength. Operative dentistry. 2011;36(5):537-44.
33. Dalkilic EE, Arisu HD, Kivanc BH, Uctasli MB, Omurlu H. Effect of different disinfectant methods on the initial microtensile bond strength of a self-etch adhesive to dentin. Lasers in medical science. 2012;27(4):819-25.
34. Thaman D, Sood P. Ozone Therapy in Conservative Dentistry and Endodontics: An Overview. Indian Journal of Stomatology. 2012;3(3).
35. Holmes J, Daley T. Sensitivity and cracked teeth: Treatment with ozone. Dent Pract. 2003;6:88-91.
36. Holmes J, Grootveld M, Smith C, Claxcon A, Lynch E. Bleaching of components responsible for extrinsic tooth discoloration by ozone. J Dent Res. 2003;82(Spec. Iss. A):615.
37. Matsumura K, Hyon S-H, Nakajima N, Iwata H, Watazu A, Tsutsumi S. Surface modification of poly (ethylene-co-vinyl alcohol): hydroxyapatite immobilization and control of periodontal ligament cells differentiation. Biomaterials. 2004;25(19):4817-24.

RAMAZAN ORUCUNUN GÖZÜN ÖN SEGMENT PARAMETRELERİ ÜZERİNE OLAN DİÜRNAL ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Atılım Armağan DEMİRTAŞ
SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Öğretim Üyesi Mine KARAHAN
Dicle Üniversitesi

Dr. Öğretim Üyesi Seyfettin ERDEM
Dicle Üniversitesi

ÖZET:

Amaç: Çalışmamızda Ramazan orucuna bağlı dehidratasyonun korneal kırıcılık, santral kornea kalınlığı, kornea hacmi, ön kamara hacmi ve ön kamara derinlik paramatrelerini ve bunların diürnal değişimlerini etkileyip etkilemediğini Scheimpflug kamera sistemi ile değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Altmış sekiz sağlıklı kişinin 68 gözünde, Scheimpflug kamera sistemi kullanılarak korneal kırıcılık (K1, K2 ve Kmax), santral kornea kalınlığı, kornea hacmi, ön kamara hacmi ve ön kamara derinlik parametreleri değerlendirildi. Gönüllülerin değerlendirmeleri Ramazan ayı içerisinde oruçlu iken sabah saat 08:00 ve öğleden sonra saat 16:00 olmak üzere iki kere, kontrol değerlendirmeleri Ramazan ayından 1 ay sonra yine aynı saatlerde yapıldı. Veriler eşleştirilmiş örneklem t testi ile analiz edildi.

Bulgular: Yirmi sekizi kadın, 40'ı erkek olan olguların yaş ortalaması 34.38 ± 4.93 (26-42) idi. Oruç sırasında saat 08:00 ve 16:00 ölçümlerini karşılaştırdığımızda, saat 16:00'da K1 (08:00; 42.81 ± 1.51 ve 16:00; 42.85 ± 1.50, p = 0.016) ve Kmax (08:00; 44.29 ± 1.73 ve 16:00; 44.38 ± 1.78, p = 0.020) değerlerinin anlamlı şekilde daha dik olduğunu gözlemledik. Saat 08:00 ve 16:00 ölçümleri karşılaştırıldığında santral kornea kalınlığının (08:00; 535.60 ± 30.43 ve 16:00; 535.25 ± 30.66, p = 0.694), kornea hacminin (08:00; 59.72 ± 3.85 ve 16:00; 59.60 ± 3.98, p = 0.344), ön kamara hacminin (08:00; 170.91 ± 30.77 ve 16:00; 171.22 ± 32.61, p = 0.808) ve ön kamara derinliğinin (08:00; 2.90 ± 0.28 ve 16:00; 2.91 ± 0.28, p = 0.053) diürnal değişikliklerinde anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Tüm ön segment parametreleri üzerinde oruç sırasında yaşanan diürnal değişimle kontrolde yaşanan değişim kıyaslandığında saptanan fark anlamlı değildi (p > 0.05).

Tartışma: Sonuçlarımız oruca bağlı dehidratasyonun gözün korneal kırıcılık gibi bazı ön segment parametrelerini etkilediğini göstermekle birlikte kornea pakimetresi ve ön kamara anatomisinin diürnal değişimlerini etkilemediğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: diürnal değişim, ön segment parametreleri, Ramazan orucu, Scheimpflug kamera sistemi

Evaluation of the Diurnal Effect of Ramadan Fasting on Anterior Segment Parameters of the Eye

ABSTRACT:

Purpose: In our study, we aimed to evaluate whether dehydration due to Ramadan fasting effects corneal refraction, central corneal thickness, corneal volume, anterior chamber volume, and anterior chamber depth parameters and their diurnal changes using the Scheimpflug camera system.

Method: Corneal refraction (K1, K2, and Kmax), central corneal thickness, corneal volume, anterior chamber volume and anterior chamber depth parameters were evaluated in 68 eyes of 68 healthy subjects using the Scheimpflug camera system. Evaluations of the volunteers were made twice, at 08:00 in the morning and at 16:00 in the afternoon while fasting during Ramadan, and control evaluations were made at the same time one month after Ramadan. Data were analyzed by paired sample t test.

Results: The mean age of the subjects, of which 28 were women and 40 were men, was 34.38 ± 4.93 (26-42). When we compare the measurements of 08:00 and 16:00 during fasting, at 16:00 hour K1 (08:00; 42.81 ± 1.51 and 16:00; 42.85 ± 1.50, p = 0.016) and Kmax (08:00; 44.29 ± 1.73 and 16:00; 44.38 ± 1.78, p = 0.020) values were significantly steeper. When 08:00 and 16:00 hours are compared, central corneal thickness (08:00; 535.60 ± 30.43 and 16:00; 535.25 ± 30.66, p = 0.694), corneal volume (08:00; 59.72 ± 3.85 and 16:00; 59.60 ± 3.98, p = 0.344), anterior chamber volume (08:00; 170.91 ± 30.77 and 16:00; 171.22 ± 32.61, p = 0.808) and anterior chamber depth (08:00; 2.90 ± 0.28 and 16:00; 2.91 ± 0.28, p = 0.053), there was no significant difference in diurnal changes.. When the diurnal changes of all anterior segment parameters was compared between during fasting and control periods, the difference was not significant (p > 0.05).

Discussion: Our results show that fasting due to dehydration effects some anterior segment parameters such as corneal refraction, however it does not effect the diurnal changes of corneal pachymetry and anterior chamber anatomy.

Key Words: diurnal change, aterior segment parameters, Ramadan fasting, Scheimpflug camera system

1.GİRİŞ

Ramazan orucunun insan vücudu üzerinde meydana getirdiği değişiklikler sonucu göz ve göz fonksiyonları etkilenebilmektedir.[1-3]

Orucun; göz içi basıncı, görme keskinliği, refraksiyon, ön ve arka segment parametreleri gibi göz üzerine olan etkileri birçok çalışmada araştırılmış ve gözü nasıl etkilediği ile ilgili çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür.[4-7]

Gözün yapısal ve fonksiyonel parametreleri sistemik faktörlerden etkilenebilmekte ve gün içinde değişiklik göstermektedir.[8,9] Oruç sırasında yaşanan değişikliklerin gözün ön segment parametrelerini ve bu parametrelerin diürnal seyirlerini nasıl etkilediği ile ilgili fazla çalışma yoktur.

Çalışmamızda Ramazan orucuna bağlı dehidratasyonun korneal kırıcılık, santral kornea kalınlığı, kornea hacmi, ön kamara hacmi ve ön kamara derinlik paramatrelerini ve bunların diürnal değişimlerini etkileyip etkilemediğini Scheimpflug kamera sistemi ile değerlendirmeyi amaçladık.

2.METOD

Çalışmamızda, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2019 yılında Ramazan ayında oruç tutan 68 sağlıklı gönüllü erişkin üzerinde yapıldı. Çalışmaya katılan tüm olgulardan yazılı aydınlatılmış onamları alındı. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak ve Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak gerçekleştirildi. Çalışmaya herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, akut veya kronik bir göz patolojisi saptanmayan, geçirilmiş göz cerrahisi olmayan ve Ramazan ayında oruç tutan gönüllüler dahil edildi. Diyabet, hipertansiyon, glokom ve üveit gibi kronik hastalıkları olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Gönüllülerin değerlendirmeleri Ramazan ayı içerisinde oruçlu iken sabah saat 08:00 ve öğleden sonra saat 16:00 olmak üzere iki kere, kontrol değerlendirmeleri Ramazan ayından 1 ay sonra yine aynı saatlerde yapıldı.

Her katılımcının Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopi ve fundus muayeneleri yapıldı. Daha sonra, Scheimpflug kamera sistemi (Pentacam High Resolution [HR], Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) kullanılarak korneal kırıcılık (K1, K2 ve Kmax), santral kornea kalınlığı, kornea hacmi, ön kamara hacmi ve ön kamara derinlik parametreleri değerlendirildi.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Gönüllüler oruçlu iken elde edilen sabah ile öğleden sonra verileri kendi arasında, Ramazan ayı sonrasındaki sabah ile öğleden sonraki kontrol verileri ise

kendi arasında karşılaştırıldı. Ayrıca Ramazan ayı içerisinde ve sonrasındaki diürnal değişimler de karşılaştırıldı. Meydana gelen bu diürnal değişimlerin karşılaştırılması ise sabah değerlerinden öğleden sonra değerlerinin matematiksel olarak çıkarılması ile elde edilen değişim değerlerinin karşılaştırılması ile yapıldı. Tüm karşılaştırmalarda eşleştirilmiş örneklem t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ sınırı kabul edildi.

3.BULGULAR

Ramazan ayı içerisinde oruç tutan 40'ı erkek (%59), 28'i kadın (%41) toplam 68 gönüllünün sağ gözleri çalışmaya alındı. Yaş ortalaması 34.38 ± 4.93 (26-42) yıldı. 2019 yılı Ramazan ayında ortalama oruç süresi yaklaşık olarak 16 saatti.

Ön segment parametrelerin oruç ve kontrol dönemlerindeki değerleri tablo 1'de verilmiştir. Oruçlu iken sabah saatlerinde; K1 ve Kmax daha düz ($p = 0.016$, $p = 0.020$), santral kornea daha kalın ($p = 0.694$), kornea hacmi ise daha yüksekti ($p = 0.344$). Saat 16:00 ölçümlerinde ise; ön kamara hacmi daha yüksek ($p = 0.808$), ön kamara derinliği ise daha fazlaydı ($p = 0.053$).

Tablo 1. Oruç ve kontrol dönemlerindeki saat 08:00 ve 16:00'da ön segment parametreleri.

		P*		P*	P*
	08:00	oruç	16:00	oruç	08:00
	(*n* = 68)	vs.	(*n* = 68)	vs.	vs.
	ort ± SS	kontrol	ort ± SS	kontrol	16:00
K1 (diptri)					
oruç	42.81 ± 1.51	0.467	42.85 ± 1.50	0.785	**0.016**
kontrol	42.40 ± 2.52		42.86 ± 4.13		**0.009**
K2 (dioptri)					
oruç	42.62 ± 9.35	0.315	42.90 ± 8.44	0.0001	0.331
kontrol	42.76 ± 6.69		42.10 ± 6.58		0.479
Kmax (dioptri)					
oruç	44.29 ± 1.73	0.652	44.38 ± 1.78	0.587	**0.020**
kontrol	44.31 ± 4.75		44.41 ± 5.48		**0.033**
Santral kornea kalınlığı (µm)					
oruç	535.60±30.43	0.820	535.25±30.66	0.939	0.694
kontrol	535.58±30.24		535.31±40.07		0.956

Kornea hacmi (mm^3)					
oruç	59.72 ± 3.85	0.522	59.60 ± 3.98	0.642	0.344
kontrol	59.89 ± 2.80		59.14 ± 3.00		0.441
Ön kamara hacmi (mm^3)					
oruç	170.91±30.77	0.998	171.22±32.61	0.212	0.808
kontrol	170.96±30.78		171.42±32.22		0.155
Ön kamara derinliği (mm)					
oruç	2.90 ± 0.28	0.779	2.91 ± 0.28	0.729	0.053
kontrol	2.69 ± 3.14		2.95 ± 3.49		0.061

* Eşleştirilmiş Örneklem t testi. P < 0.05 ise koyu renkli. SS, standart sapma; K1, K2 ve Kmax, korneal kırıcılık parametreleri

Tüm ön segment parametreleride oruç sırasında yaşanan diürnal değişimle kontrolde yaşanan diurnal değişim karşılaştırıldığında saptanan fark anlamlı değildi (Tablo 2).

Tablo 2. Ön segment parametrelerdeki diürnal değişimlerin karşılaştırılması.

	Kontrol (n = 68) ort ± SS	Oruç (n = 68) ort ± SS	P*
Δ K1 (dioptri)	−0.46 ± 3.75	−0.04 ± 3.76	0.822
Δ K2 (dioptri)	0.66 ± 2.75	−0.28 ± 7.33	0.712
Δ Kmax (dioptri)	−0.10 ± 3.12	−0.09 ± 2.84	0.345
Δ SKK (μm)	0.27 ± 2.63	0.35 ± 3.21	0.607
Δ KH (mm^3)	0.75 ± 4.35	0.12 ± 2.30	0.415
Δ ÖKH (mm^3)	−0.46 ± 6.58	−0.31 ± 5.70	0.069
Δ ÖKD (mm)	−0.26 ± 5.53	−0.01 ± 3.85	0.183

* Eşleştirilmiş Örneklem t testi. P < 0.05 ise koyu renkli. SS, standart sapma; Δ, diürnal değişim; K1, K2 ve Kmax, korneal kırıcılık parametreleri; SKK, santral kornea kalınlığı; KH, kornea hacmi; ÖKH, ön kamara hacmi; ÖKD, ön kamara derinliği.

4.TARTIŞMA

İnsanlarda ön kamara parametrelerinin gün içerisinde normal olarak değişimler gösterdiğini saptayan birçok çalışma yapılmıştır.[8,9] Oruç sırasında meydana gelen dehidratasyona bağlı gözdeki değişiklikler araştırılmış ve birbiri ile çelişen sonuçlar bulunmuştur.[10-12]

Kornea kırıcılığının diürnal dalgalanmaları ile ilgili Kwitko ve ark., korneal kırıcılık değerlerinin akşama doğru azaldığını belirlemişlerdir.[13] Sarıcı ve ark. tarafından Scheimpflug kamera sistemi ile yapılan ve diürnal değişikliklerin değerlendirildiği çalışmada, ön segment parametrelerinde sadece kornea kırıcılığında ve ön kamara hacminde anlamlı değişiklik saptanırken ön kamara derinliği ve diğer parametrelerde anlamlı değişiklik bulunmamıştır.[10] Bizim çalışmamıza benzer şekilde Uyar ve ark.'nın çalışmalarında da oruç sırasında ve kontrolde korneal kırıcılık ölçümünde öğleden sonra bir dikleşme olduğu, fakat bizim çalışmamızdan farklı olarak bu dikleşmenin anlamlı olmadığı izlenmiştir.[14]

Santral kornea kalınlığının değerlendirildiği birçok çalışmada, santral kornea kalınlığının uykudan uyanıldığında en kalın değerlerde olduğu ve uyandıktan yaklaşık 2 saat sonra ise ortalama değerlere indiği, sabah saatlerinden akşam saatlerine doğru anlamlı bir incelme olduğu saptanmıştır.[9,15] Orucun ön segment üzerindeki etkisinin Scheimpflug kamera sistemi ile değerlendirildiği diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da anlamlı olmasa da santral kornea kalınlığının ve kornea haminin gün sonuna doğru azaldığı gözlenmiştir.[7,16]

Normal koşullarda ön kamarada akşam saatlerine doğru bir derinleşme olduğu bildirilmiştir.[9] Çalışmamızda da n kamara derinliğinde hem oruçta hem de kontrolde anlamlı olmasa da normal değişimle uyumlu olarak öğleden sonra artış gözlenmiştir.

Sonuçlarımız oruca bağlı dehidratasyonun gözün korneal kırıcılık gibi bazı ön segment parametrelerini etkilediğini göstermekle birlikte kornea pakimetresi ve ön kamara anatomisinin diürnal değişimlerini etkilemediğini ortaya koymaktadır. Aynı zamanda normal şartlar altında gözün ön segment parametrelerinde yaşanan diürnal değişimler ile oruç sırasında gözlediğimiz diürnal değişimlerin anlamlı bir farklılık göstermediğini belirledik. Orucun gözün ön segment parametreleri üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi amacı ile daha fazla hasta sayısıyla, farklı hasta gruplarıyla yapılacak çalışmaların gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Javadi MA, Assadi M, Einollahi B, et al. The effects of Ramadan fasting on the health and function of the eye. J Res Med Sci. 2014;19(8):786–791.
2. Leiper JB, Molla AM, Molla AM. Effects on health of fluid restriction during fasting in Ramadan. Eur J Clin Nutr. 2003;57 Suppl 2:S30–S38.
3. Azizi F. Islamic fasting and health. Ann Nutr Metab. 2010;56(4):273–282.
4. Kayikçioğlu O, Erkin EF, Erakgün T. The influence of religious fasting on basal tear secretion and tear break-up time. Int Ophthalmol. 1998;22(2):67–69.
5. Kerimoglu H, Ozturk B, Gunduz K, et al. Effect of altered eating habits and periods during Ramadan fasting on intraocular pressure, tear secretion, corneal and anterior chamber parameters. Eye (Lond). 2010;24(1):97–100.
6. Koktekir BE, Bozkurt B, Gonul S, et al. Effect of religious fasting on tear osmolarity and ocular surface. Eye Contact Lens. 2014;40(4):239–242.
7. Baser G, Cengiz H, Uyar M, et al. Diurnal Alterations of Refraction, Anterior Segment Biometrics, and Intraocular Pressure in Long-Time Dehydration due to Religious Fasting. Semin Ophthalmol. 2016;31(5):499–504.
8. Nickla DL. Ocular diurnal rhythms and eye growth regulation: where we are 50 years after Lauber. Exp Eye Res. 2013;114:25–34.
9. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(8):5121–5129.
10. Sarici AM, Yuksel Elgin C, Dikkaya F. Effect of Fasting on Corneal Biomechanical and Structural Parameters. Curr Eye Res 2016;41:908-12.
11. Duru Z. The effect of voluntary fasting and dehydration on posterior ocular structures. Cutan Ocul Toxicol. 2019;38(2):190–195.
12. Ersan I, Tufan HA, Arikan S, et al. Effect of Reduced Meal Frequency during Ramadan Fasting on Retinal and Choroidal Thickness. Semin Ophthalmol. 2017;32(4):418–421.
13. Kwitko S, Gritz DC, Garbus JJ, Gauderman WJ, McDonnell PJ. Diurnal variation of corneal topography after radial keratotomy. Arch Ophthalmol 1992;110:351−356.

14. Uyar E, Doğan Ü, Ulaş F, Çelebi S. Orucun Gözün Biyometrik Parametreleri Üzerine Olan Etkilerinin Düşük Koheranslı Optik Biyometri ile Değerlendirilmesi. MN Oftalmoloji. 2018;25(2):76−80.

15. du Toit R, Vega JA, Fonn D, Simpson T. Diurnal variation of corneal sensitivity and thickness. Cornea. 2003;22:205−209.

16. Selver OB, Palamar M, Gerceker K, Egrilmez S, Yagci A. The Effects of Ramadan Fasting on Anterior Segment Parameters, Visual Acuity and Intraocular Pressures of the Eye. Open Ophthalmol J. 2017;11:152−155.

DİJİTAL YORGUNLUK SENDROMU; SÜREKLİ EKRAN MARUZİYETİ VE GÖZ YÜZEYİNE ETKİLERİ DIGITAL STRAIN SYNDROME; CONTINUOUS SCREEN EXPOSURE AND EFFECTS ON EYE SURFACE

Op. Dr. Burcu KAZANCI
SBÜ Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET: Dijital cihazların her yaş grubunda yaygın kullanımına bağlı ortaya çıkan ve bir halk sağlığı sorunu olan dijital göz yorgunluğu, görsel şikâyetler ve göz yüzeyinde oluşan rahatsızlıklar ile karakterize bir tablodur. Düzeltilmemiş kırılma kusuru, uyum ve verjans anomalileri, özellikle akıllı telefonlar, tabletler ve kişisel dizüstü bilgisayar kullanımına bağlı olarak azalmış göz kırpma paterni, yoğun mavi ışığa aşırı maruz kalma, daha yakın çalışma mesafesi ve daha küçük yazı boyutu gibi nedenle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Dijital yorgunluk gözlerde sulanma, yorgunluk, bulanık görme, yanma hissi, kızarıklık ve çift görme gibi oküler semptomlarla beraber; boyun tutulması, genel yorgunluk, baş ağrısı ve sırt ağrısı gibi göz dışı şikâyetlerin de ortaya çıktığı bir durumdur. Ekran kullanıcılarında, göz kırpma sayısındaki azalma nedeniyle kuruyan kornea alt yarısında epiteldeki bozulmayı gösteren floresein ile tipik boyanma paterni ile uyumlu olarak batma, yanma ve kuruluk şikayeti belirgindir. Ayrıca mavi ışığın toksik etkileri de tartışma konusudur. Bu durumun yönetimi için, astigmat ve presbiyopi gibi kırma kusurunun düzeltilmesi, normal göz kırpma modelini sürdürmek için göz kırpma egzersiz eğitimi, kuru göz ile ilgili semptomları hafifletmeye yardımcı olmak için yapay gözyaşları kullanılması ve mavi ışık için filtreli gözlüklerin reçete edilmesi gibi stratejiler önerilmektedir. Bilgisayar monitörü, monitörün merkezinden ölçüldüğünde göz seviyesinin 15 ila 20 derece altında (yaklaşık 4-5 inç) ve gözlerden 20 ila 28 inç uzaklıkta olmalıdır. Malzemeler klavyenin üstüne ve monitörün altına yerleştirilmelidir; monitörün yanında bir belge tutucu da kullanılabilir. Uygun aydınlatma ekran parlamasını azaltacaktır. Her 2 saat kesintisiz bilgisayar kullanımından sonra, bireyler gözlerini 15 dakika dinlendirmelidir. Bilgisayar kullanan çalışanların görsel durumunun iyileştirilmesi, işyerinde daha fazla üretkenlik ve gelişmiş görsel konfor sağlar. Modern toplum hem iş hem de boş zaman etkinlikleri için elektronik cihazların daha da fazla kullanımına doğru ilerledikçe görsel gereksinimleri karşılayamama ve hastalar için önemli yaşam tarzı zorlukları ortaya çıkaracaktır.

Anahtar kelimeler; dijital yorgunluk, kornea, kuru göz

Digital Strain Syndrome; Continuous Screen Exposure and Effects on Eye Surface

ABSTRACT: It is a picture characterized by digital eye strain, which is a public health problem due to the widespread use of digital devices in all age groups, visual complaints and eye surface disturbances. The uncorrected refractive error, accomodative and vergance anomalies, reduced blink pattern, overexposure to intense blue light, closer working distance and smaller font size, especially due to the use of smartphones, tablets and laptops. Digital strain is accompanied by ocular symptoms such as tearing, tiredness, blurred vision, burning sensation, redness and double vision and extraocular complaints such as neck stiffness, general fatigue, headache and back pain occur. Screen users complain of stinging, burning, and dryness, consistent with the typical staining pattern with fluorescein, which shows the deterioration of the epithelium in the lower half of the cornea that dries due to the decrease in the number of blinking. In addition, the toxic effects of blue light are also under discussion. For the management of this condition, strategies such as correcting the refractive error as astigmatism and presbyopia, blink exercise training to maintain a normal blink pattern, using artificial tears to help relieve symptoms related to dry eye, and prescribing glasses with filters for blue light are recommended. The computer should be 15 to 20 degrees below eye level and 20 to 28 inches from the eyes when measured from the center of the monitor. Supplies should be placed above the keyboard and under the monitor; A document holder can be used next to the monitor. Proper lighting will reduce screen glare. After every 2 hours of continuous computer use, individuals should rest their eyes for 15 minutes. Improving the visual condition of employees using computers provides greater productivity and improved visual comfort in the workplace. Visual requirements and needs will increase due to the increase in usage today.

Keywords; digital strain, cornea, dry eye

GİRİŞ

Bilgisayarlar, tabletler, akıllı telefonlar artık hayatımızın ayrılmaz bir parçası haline gelirken ekran maruziyetine bağlı yeni bir sendromunda beraberinde getirdiler. Dijital yorgunluk sendromu, dijital ekrana uzun süre temas sonucu göz semptomlarını daha baskın olduğu beraber kas iskelet semptomlarının da eşlik ettiği bir durumdur. Artık bir halk sağlığı sorunudur. Her yaştan farklı gruplar etkilemektedir. Ayrıca son zamanlarda örgün eğitimin ekran başına taşınması nedeniyle ilkokul çağı çocukların da bile oküler şikayetler ortaya çıkmaktadır. Prevelansı farklı çalışmalarda 6-9 saat çalışan bilgisayar kullanıcılarında %64-90 arasındadır.

Semptomlar maruziyet süresine bağımlıdır. Semptomlara baktığımızda; oküler semptomları etyolojisine göre 2'ye ayırabiliriz. Görme ile ilgili olanlar; yakın çalışmanın getirdiği akomodasyon ve verjans sistemleri kaynaklı ortaya çıkan semptomlardır. Bunlar; gözde ve göz çevresinde ağrı, çift görme, gözlerde yorgunluk hissi, özellikle yakından uzağa bakıldığında ortaya çıkan bulanık görmedir. Oküler yüzeyle ilgili olanlar ve kuru gözün tabloya hakim olması sonucu ortaya çıkan semptomlardır; kızarıklık, yanma, gözde kuruluk hissi ve sulanma. Non-oküler semptomlar; boyun tutukluğu, baş ağrısı, sırt ağrısı, genel yorgunluk ise ekran pozisyonuna ve çevre şartlarına bağlı postüral bozukluk sonucu ortaya çıkarlar. Tek bir net semptomlarda hasta başvurabilir, tam tanımlayamadığı içiçe geçmiş astenopik şikayetlerle de gelebilir. Bu semptomları tetikleyen faktörler ve çözüm önerilerinden bahsetmek gerekir.

DİJİTAL YORGUNLUK SENDROMUNU TETİKLEYEN FAKTÖRLER

A-KİŞİYE BAĞLI FAKTÖRLER

Düzeltilmemiş refraksiyon kusuru özellikle de <1D altındaki astigmat ve hipermetropide ve yetersiz ya da aşırı düzeltilmiş miyopi gibi durumlarda ortaya çıkan dijital yorgunluk sendromu göz kliniklerine sıkça başvuru sebebidir. Refraktif kusurun düzeltilmediği durumlarda kişi bulanık görmeyi netleştirmek için göz kapaklarını kısarak orbikularis kasını ve odaklamak içinde silier kası kasarak akomodasyonu aşırı zorlar. Presbiyobi; yaşa bağlı olarak ortaya çıkan daha yakın mesafelere odaklanma becerisinde azalmadır.

Bir diğer tetikleyen faktör de okülomotor anomalilerdir. Akomodasyonda; 6m'den daha yakın olan nesnelerin net bir görüntüsünün elde edilmesi için lens ve retina arasındaki mesafe arttırılarak gözün kırma gücü arttırılır aynı zamanda gözlerin hizalanması (verjans) ile görüntü retinaya düşürülür. Akomodasyonun 3 bileşeni vardır. Tüm komponentler okülomotor sinirin parasempatik ve motor lifleri aracılığı ile gerçekleşir. Bunlar; proc siliarislerin kasılması ile lensin kalınlaşması, m. sfinkter pupilla kasılması ile pupilla kontraksiyonu yani miyozis ve medial rektusların kasılaması ile gözlerin birbirine yaklaşması yani konverjanstır.

Akomadasyon işlev bozukluğu; zayıf kontrast, zayıf çözünürlük, optimum altı metin kalitesi, bazı bilgisayar kullanıcılarında bulanıklık algısına neden olabilir. Bu da akomodasyonun zorlanmasına neden olur. Akomodasyon bozukluklarında en belirgin bulgusu yakın çalışma bulanıklıkla beraber yakından uzağa bakışta görmeyi netleştirememektir. Altta yatan Akomodasyon bozukluklarının sebepleri düzetilmesi

dışında hastalara mutlaka sık ara vermek ve molalarda 6 metreden uzağa bakması önerilir. VERJANS; Göz kürelerinin birbiriyle uyumlu hareketleriyle belirgin dönüşleridir. Birbirlerine yaklaşmalarına KONVERJANS ve birbirinden uzaklaşmaları DİVERJANS'dır. Yakın görme için konverjans gereklidir. Bilgisayar ekranında çalışmak yakın mesafeden dolayı konverjansı aşırı zor lamaktadır. Altta yatan <1Δ (prizm)'den az heteroforyası olanlarda gözlerde rahatsızlık hissinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Konverjans yetmezliği ya da fazlalığı, dekompanze heteroforya ve yetersiz verjans durumu ile ilişkili olabilir.

Altta yatan kuru göz veya göz yaşı anomalisi olanlar ekran maruziyeti ile alevlenen şikayetlerle başvurur. Yukarı yerleşik ekranda yukarı bakışın etkisiyle daha geniş göz yüzeyi açıkta kalır, bu duruma eşlik eden hem sayıca azalmış ve hem de tam olmayan göz kırpma ile göz yüzeyindeki buharlaşma hıza artar ve göz kuruluğuna neden olur. Bu da altta yatan kuru göz hastalığı olmasa bile göz kırpma bozukluğu, çevresel şartlar ve ekrana bakış açısını uygunsuzluğu sonucu oluşan göz kuruluğu; gözde yanma, batma, kızarıklık, acıma hissi, sulanmaya sebep olur.

Rosefield bir çalışmasında genel olarak dijital ekrana bağlı kuru göz tablosunun sebeplerini sıralamıştır:

- Kornea kurumasına neden olan çevresel faktörler. Bunlar arasında düşük ortam nemi, yüksek basınçlı hava ısıtma veya klima ayarları, havalandırma fanlarının kullanımıdır.
- Göz kırpma sayısında azalma ve inkomplet kırpma olması
- Yaş ve cinsiyet. (İleri yaş ve kadınlarda sık)
- Kontakt lens kullanımı
- Bilgisayarların kitaplar ve tabletlerin aksine primer pozisyonda ya da biraz daha yukarı bakarak kullanılması daha geniş bir göz yüzeyinin açıkta kalmasına neden olmaktadır.
- Sistemik hastalıklar ve ilaçların kullanımı da kuru göz tablosunun ağırlaşmasına neden olur. Tedavi edilmeyen artrit, alerji veya tiroid hastalığı olan kişilerde kuru göz insidansının daha fazla olduğunu bildirmiştir. Ek olarak, antihistaminikler, anksiyete ilaçları, antidepresanlar, oral steroidler de dijital yorgunluk sendromundaki kuru göz semptom insidansı daha yüksektir.

Yakın çalışma sırasında dikkati toplamak, görüntüyü netleştirmek için kapaklar kısılmaktadır. Bu da uzun sürede orbiküler kasın kasılmasına ve bir süre sonra kasta yorgunluğa neden olur. Bu durum gözde ağrı ve yorgunluk hissini tetikler.

GÖZ KIRPMA PATERNİN BOZULMASI; bilgisayar kullanımı sırasında hem kırpma sayısının azaldığı hem de etkin tam göz kırpmanın olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir. Etkin kırpma demek göz kapağının korneayı tam olarak kapatmasıdır. Görüntünün düşük kalitede olması, bilişsel ve görme dikkatin artması kırpma sayısını azaltır. Normalde 17-26 kırpma olurken bu sayı bilgisayarla çalışırken 3,6-11,6 kırpmaya düşmektedir. Özellikle inkomplet göz kırpmanın ekran çalışmalarında yüksek oranda olduğu ve dijital ekran şikayetlerinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu şekilde tam olmayan kırpmanın göz yüzeyini ıslatamadığı ve semptomların bir sebebi olduğunu çalışmalarda gösterilmiştir.

Tusubota'nın çalışmasında açıkta kalan göz yüzeyinin primer pozisyonda 2,2 cm^2, okurken 1,2cm^2, bilgisayarda çalışırken 2,3 cm^2 olarak saptamıştır. Bu durum gözyaşının yüzeyden daha fazla buharlaşmasını ve kuru göz bulgularının ortaya çıkmasının tetikler.

KONTAKT LENS KULLANICILARI VE DİJİTAL YORGUNLUK SENDROMU

Kontakt lens kullanımı sırasında, lens yüzeyi ve kenarlarının yarattığı sürtünme etkisiyle lens altı ve lens kenarında gözyaşı film kalınlığının azalması anormal gözyaşı yapısı ve dağılımı için bir risk faktörüdür. Bir çalışmada kontak lens kullanıcılarının emetroplara göre 12 kat, gözlük kullananlara göre 5 kat daha fazla kuru göz semptomları olmaktadır. Ofis ortamı gibi çevre koşullarının daha zor olduğu ve dikkatli çalışma gereken durumlarda şikayetleri daha da artmaktadır.

Ayrıca kontakt lens kullanıcılarında da göz kırpma sayısındaki azalmadan ziyade inkomplet göz kırpma daha önemli bir sorundur. Bu nedenle özellikle kontakt lens kullanan ekran kullanıcılarının rutin muayenelerini aksatmamaları ve kendilerine reçete edilen prezervansız suni göz yaşlarını kullanmalarını öneriyoruz.

2. ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Çevresel şartlar önemlidir çünkü hastanın uygunsuz parlak ya da titreyen ışıkta çalışması, ekrana bakmak için primer pozisyon ya da yukarı bakış kullanılması dolayısıyla kornea yüzeyinin kapak koruması ortadan kalkarak daha fazla hasarlanmasına neden olur. Buda semptomları arttırır.

Aydınlatma önemli bir parametredir. Işık dağılımı tüm ekrana aynı olmalıdır. Eşit olmayan aydınlatma ekranda parlamaya neden olur. Yansıma ve parlaklıkların yol açtığı bulanık görmeyi netleştirme çabaları gözde Dijital Yorgunluk Sendromunun bir parçası olur.

Ekran pozisyonunda; ekranını yüksekliği, eğimi ve göze uzaklığı önemlidir. Ekran çözünürlüğü özellikle küçük puntolu yazıların okunmasında kolaylık sağladığı ve göz yorgunluğunu azalttığı için önemlidir. Klima, fan gibi güçlü hava üfleyiciler ortamın kuruması da ekran kullanıcılarının kuru göz semptomlarını arttırmaktadır.

DİJİTAL GÖZ YORGUNLUĞUNUN YÖNETİMİ

Öncelikle kliniğimize başvuran hastadan detaylı bir anamnez alarak başlanmalıdır. Altta yatan bir hastalıktan Dijital Yorgunluk Sendromunu mutlaka ayırmalıyız. Detaylı bir görme muayenesi yapılmalıdır. Hastalıkları ve ilaçları sorgulanmalıdır. Refraksiyon bozuklukları mutlaka düzeltilmelidir. 0,5-1,0 D astigmatın ihmali hastayı ciddi semptomatik hale getirebilir. Özellikle kontakt lens kullanıcılarında bu düşük ilaveleri yapmak hasta konforu için önemlidir. Daum ve ark. çalışmasında sadece refraktif düzeltmenin bile üretkenliği en az %2,5 arttırdığını göstermiştir.

Presbiyobisi olan hastalar tespit edilmeli ve yakın çalışma mesafesine özel hastaya uygun gözlük reçete edilmelidir. Hatta bazen kitap okuma mesafesine ayrı bir gözlük, bilgisayar mesafesine ayrı bir gözlük reçete etmek gerekebilir. Hastanın görsel taleplere uygun lens tasarımında (özellikle presbiyobi için) kontakt lensler denenebilir.

Dijital yorgunluk sendromu ile başvuran hastalarda mutlaka; yakın konverjans noktası, yakında heteroforya, horizontal ve vertikal fiksasyon eşitsizliği ve/veya forya ilişkisi, verjans yetersizliği, stereopsis, AC/C (akomodatif konverjans/konverjans) oran mutlaka değerlendirilmelidir. Akomodasyon ya da konverjans yetmezliği halinde gereğinde verjans terapileri ve/veya prizma gözlükler verilmelidir.

KURU GÖZ SEMPTOMLARININ YÖNETİMİ

Dijital yorgunluk sendromunun en belirgin semptomları kuru göz bulgularıdır. Göz kırpma sayısını arttırmaya yönelik telkinler ve çeşitli bilgisayar programları ile sesli ve görsel olarak uyararak göz kırpma sayısını arttırıp kornea ıslanmasını desteklemek gereklidir.

Çalışmalar göstermiştir ki; göz kırpma sayısının arttırmak semptomları azaltmaya yetmeyebilir. Asıl etkili olan inkomplet göz kırpma sayısını azaltmaktır. İnkomplet kırpmayı azaltmada görsel uyaranlar, sesli uyaranlardan daha etkili bulunmuştur. Erken aşamada en etkin çözüm yöntemi prezervan içermeyen suni gözyaşlarının kullanımıdır. Göz yaşı kullanımı göz kırpma sayısını değiştirmez ama kuru göz semptomlarını azaltmaktadır.

Ortamın uygun şartlarda nemlendirilmesi, fan ve klimaların ayarlarının düşürülmesi önemlidir. Ekranın duruşunda bakış çizgisi ya da biraz aşağı yerleşimli tercih edilir, altta yatan hastalıklar tedavi edilmeli ve gerekirse kullanılan medikasyonlar tekrar düzenlenmelidir. Ayrıca literatürde diyete eklenen Omega-3 yağ asidi ve yabanmersini ekstresi kullananların kuruluk ve göz yorgunluk sendromlarının azaldığını gösteren yayınlarda vardır.

Kuruluk şikayetleri olan yanma, batma, kızarıklığın düzelmesiyle beraber ekran kullanıcısının odaklanma zorluğu da ortadan kalkar.

ÇEVRESEL FAKTÖRLERİN DÜZENLEMESİ

Çevresel faktörlerin düzenlemesinde öncelikle ortamın uygun aydınlatılmasına dikkat edilmelidir. Bilgisayar kullanıcılarının olduğu bir işyerinde yaygın dolaylı aydınlatma önerilmektedir, 28-50 fit mum (300-540 lüx) aydınlatmanın tatmin edici olduğu belirtilmektedir.

İş yerinde rahatsız edici ışık kaynağını en aza indirmek için;

- Mümkün olduğunda rahatsız edici ışık kaynağının kapatılmalıdır,
- Parlama kaynağının görüş alanında olmaması için çalışma istasyonunun yeniden yönlendirilebilir,
- Floresan aydınlatma armatürlerinin parabolik panjurlarla ile güçlendirilebilir,
- Parlak pencereler üzerinde panjur kullanılmalı,
- Görüş alanında parlak yansıtıcı yüzeylerden kaçınılması önerilmektedir.

EKRAN YÜKSEKLİĞİ; Optimal ekran pozisyonu hem oküler hem de boyundaki rahatsızlığı en aza indirecek şekilde seçilmelidir çünkü ekranın daha düşük yerleştirilmesi daha fazla boyun fleksiyonuna ve boyun ağrısına neden olurken daha yüksek yerleştirme daha büyük oküler semptomlarla sonuçlanır. Ekranın üst kısmının göz hizasına veya biraz daha aşağıya yerleştirilmesi önerilir. Allie ve ark. çalışmasında ideal ekran mesafe parametrelerini belirtmişler; görüntülenen üst piksel çizgisi için Horizontal Bakış Çizgisinin (HBÇ) 5 ° altında başlar ve görüntülenen alt piksel çizgisi için HBÇ'nin yaklaşık 40 ° altında durur. Bu "sistem yaklaşımı" tavsiyesi görüntüleme açısı araştırması arttıkça değişecektir çünkü kişinin presbiyopik olması, çok odaklı lens kullanması ki bu grup bilgisayar kullanan popülasyonun hızla büyüyen bir bölümüdür, tekrar hastaya göre değerlendirilmelidir.

Dijital cihazların ekranlar da yansımaları azaltmak için, yansıma önleyici filtreler en etkili çözüm gibi görünmektedir.

Ekran görüş uzaklığı, bireyin uyum sağlama yeteneği (yani bireyin presbiyopik mi yoksa prepresbiyopik mi olduğu), bireyin görme çözünürlüğü ve keskinliği rezervi tercih edilen görüş mesafesini etkiler. Tercih edilen izleme mesafesi için önerilen 45 ila 60 cm arasındadır. Ekran çözünürlüğünde özellikle küçük puntolu yazıların okunmasını kolaylaştırdığı için yüksek çözünürlüklü tercih edilmelidir.

Çalışanların baş-boyun rahatlığı özellikle ekranın pozisyonuyla çok ilişkilidir. Walström tarafından 2005' de yayınlanan bir makalede bilgisayar çalışanlarında boyun, omuz ve kol semptomlarının prevalansı %62'ye kadar çıkabilir. Kişinin rahatsızlığı olarak kalmayıp ekonomik açıdan hem sağlık harcamalarını arttırmakta hem de çalışan verimini ve üretimi azaltmaktadır. Üretkenlik maliyetlerine ek olarak, 2002 yılında ABD'deki işverenlerin, işle ilgili kas iskelet sistemi rahatsızlıklarından kaynaklanan işçi tazminatı olarak yılda yaklaşık 20 milyar dolar ödediği tahmin ediliyordu. Dijital Yorgunluk Sendromunun ekonomik etkisinin son derece yüksek olduğu ve mesleki verimliliği azaltan semptomların en aza indirilmesinin önemli finansal faydalar sağlayacağı açıktır.

Amerikan Optometri Derneğinin, 2017 yılında toplum sağlığında dijital yorgunluk sendromunu önlemek için 20-20-20 kuralını (uzaktaki bir nesneyi 20 fitte görmek için her 20 dakikada bir 20 saniye ara) teşvik ederek kuru göz sendromunu kontrol etmeyi amaçlar.

Sonuç olarak; mutlaka çalışma sırasında sık göz kırpmayı hatırlayın. En azından yoğun çalışma ortamında 20 dakikada bir mola veremiyorsanız bile her 2 saat kesintisiz bilgisayar kullanımından sonra, bireyler gözlerini 15 dakika dinlendirmelidir. Çalışma ortamında dijital ekranınızı ve oturma pozisyonunuzu ergonomik hale getirin, semptomların kontrol edilemediği hallerde mutlaka göz hekiminize başvurmalısınız. Hekimin uygun gördüğü bir suni gözyaşı preparatı düzenli kullanılmalı, gerekli ise reçete edilen gözlük kullanılmalıdır.

BİLGİLENDİRME

Yazarın herhangi bir kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki bir finansman kuruluşundan bu araştırma için özel bir hibe beyan etmemiştir. Çıkar çatışması yoktur, hasta onayı gerekmemektedir.

REFERANSLAR

1. Travers PH, Stanton BA. Office workers and video display terminals: Physical, psychological and ergonomic factors. AAOHN J 2002; 50(11): 489.
2. Bergquist U, Knave B,Voss M,Wibom R.Alongitudinal study of VDT work and health. Int J Hum Comput Int 1992;4:197.
3. Hayes JR, Sheedy JE, Stelmack JA, Heaney CA. Computer use, symptoms, and quality of life. Optom Vis Sci 2007;84:738.
4. Thomson DW. Eye problems and visual display terminals the facts and the fallacies. Ophthal Physiol Opt 1998;18:111.
5. Agarwal S, Goel D, Sharma A. Evaluation of the Factors which Contribute to the Ocular Complaints in Computer Users. J Clin Diagn Res 2013;7(2):331.
6. Yan Z, Hu L, ChenH, Lu F. Computer Vision Syndrome: A widely spreading but largely unknown epidemic among computer users. Computers in Human Behavior 2008;24(3):2026.
7. Rosenfield M. Computer vision syndrome: a review of ocular causes and potential treatments. Ophthalmic Physiol Opt 2011, 31, 502–515.
8. Nichols JJ, Ziegler C, Mitchell GL & Nichols KK. Selfreported dry eye disease across refractive modalities. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 1911–1914.
9. Coles-Brennan C, Sulley A, Young G. Management of digital eye strain. Clin Exp Optom. 2019 Jan;102(1):18-29.
10. Blehm C, Vishnu S, Khattak A, Mitra S, Yee RW. Computer vision syndrome: a review. Surv Ophthalmol. 2005 May-Jun;50(3):253-62.
11. Portello JK, Rosenfield M, Chu CA. Blink rate, incomplete blinks and computer vision syndrome. Optom Vis Sci 2013; 90: 482–487.
12. Patel S, Henderson R, Bradley L et al. Effect of visual display unit use on blink rate and tear stability. Optom Vis Sci 1991; 68: 888–892.
13. Schlote T, Kadner G, Freudenthaler N. Marked reduction and distinct patterns of eye blinking in patients with moderately dry eyes during video display terminal use. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004; 242:306–312.
14. Collins MJ, Iskander DR, Saunders A et al. Blinking patterns and corneal staining. Eye Contact Lens 2006;32: 287–293.
15. Himebaugh NL, Begley CG, Bradley A et al. Blinking and tear break-up during four visual tasks. Optom Vis Sci 2009; 86: E106–E114.
16. Al-Abdulmunem M, Briggs S. Spontaneous blink rate of a normal population sample. Int Contact Lens Clin 1999; 26: 29–32.

17. Bentivoglio AR, Bressman SB, Cassetta E et al. Analysis of blink rate patterns in normal subjects. Mov Disord 1997; 12: 1028–1034.
18. Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. Letter to editor, New England Journal of Medicine 1993;328:524
19. Daum KM, Clore KA, Simms SS et al. Productivity associated with visual status of computer users. Optometry 2004; 75: 33–47.
20. Bhargava R, Kumar P, Phogat H et al. Oral omega-3 fatty acids treatment in computer vision syndrome related dry eye. Cont Lens Anterior Eye 2015; 38:206–210.
21. Bhargava R, Kumar P, Arora Y. Short-term omega 3 fatty acids treatment for dry eye in young and middle-aged visual display terminal users. Eye Contact Lens 2016; 42: 231–236.
22. Thakur A, Agarwal R, Jain AM et al. Twelve weeks treatment outcome of omega-3 fatty acid in computer vision syndrome dry eye: an open label, randomized, controlled pilot study. J Evol Med Dent Sci 2016; 5: 3170–3174.
23. Park CY, Gu N, Lim CY et al. The effect of Vaccinium uliginosum extract on tablet computer-induced asthenopia: randomized placebo-controlled study. BMC Complement Altern Med 2016; 16: 296.
24. Gowrisankaran S, Sheedy JE. Computer vision syndrome: A review. Work. 2015;52(2):303-14.
25. Sheedy JE. Vision at computer displays: A treatise on the interactions between the eyes, the computer display and its environment. 1st ed.Vision Analysis,Walnut creek, CA; 1995.
26. Wahlstrom J (2005) Ergonomics, musculoskeletal disorders and computer work. Occup Med 55, 168–76.
27. Rosenfield M, Hue JE, Huang RR et al. (2012b) Uncorrected astigmatism, symptoms and task performance during computer reading. Ophthal Physiol Opt 32, 142–8.
28. Randolph SA. Computer Vision Syndrome. Workplace Health Saf. 2017 Jul;65(7):328.
29. Sheppard AL, Wolffsohn JS. Digital eye strain: prevalence, measurement and amelioration. BMJ Open Ophthalmology 2018;3:e000146.

EVALUATION OF CORNEAL ENDOTHELIUM IN MIDDLE-AGED KERATOCONUS EYES

Uzman Emine DOĞAN
Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Dr. Öğr. Üyesi Nilgün ÖZKAN AKSOY
Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Introduction

Keratoconus is characterized with progressive thinning and bilateral and asymmetric anterior protrusion of the cornea and causes irregular astigmatism and visual disturbance. It is usually diagnosed in adolescence and tends to progress for 7-8 years and then stabilized (1,2)

In various histological studies, epithelial basement membrane fragmentation, tears in the bowman layer, stromal thinning and scarring has been reported in keratoconus cases. The endothelial layer in these cases has been analyzed in various studies with confocal and specular microscopy (3-5).

Conflicting results have been reported in specular microscopy studies. Besides studies reported lower endothelial cell density than normal eyes; there are studies reporting no significant change. Similarly, several publications in the literature reporting a decrease in the percentage of hexagonal cells and an increase in the CV in keratoconus cases,while some studies reporting no change (4-6). Reasons for the different results may be related to the number of patients included in the studies, the distribution of the age range of the patients, the stages of keratoconus, and the previous treatment approaches.

In our study, we aimed to examine the corneal endothelial cell parameters and to investigate the correlation with corneal topographic parameters in middle aged keratoconus patients who did not have any treatment. In this way, we aimed to obtain clearer information about the permanent effect of keratoconus on the endothelium by performing endothelial analysis in the older age group.

Materials and Methods: Thirty-six eyes of 21 keratoconus patients (11 females, 10 males) in the middle decade (4th-5th) and age-gender matched 36 healthy eyes (17 females, 19 males) were included in the study. Keratometric (K1, K2 Sim

K), pachymetric parameters (central, thinnest) and anterior chamber depth (ACD) were recorded using a Galillei G4 double scheimpflug analyzer. Eyes with keratoconus were divided into stages according to mean keratometric parameters (Stage 1 ≤48D, Stage 2 ≤53D, Stage 3> 53 D, Stage 4> 55D). Endothelial cell density (ECD) obtained by specular microscopy, coefficient of variation (CV) of cell areas and hexagonal cell percentage (HCP) were recorded. Corneal topography and specular microscopy parameters were compared between keratoconus and healthy eyes. The correlation between topographic parameters and specular microscopy features was analyzed. Patients with corneal scarring, a history of contact lenses, cross-linking, and intraocular surgery were excluded.

Results

Thirty- six eyes of 21 keratoconus patients (11 females, 10 males) and 36 healthy eyes (17 females, 19 males) in the middle decade (4th-5th) were included in the study. The mean age in the keratoconus group was 38.6 ± 6.0 and the control group was 37.8 ± 4.2 years; groups were similar in terms of age and gender (p:0.420). Keratoconus group consisted of 10 male and 11 female patients; and the control group consisted of 19 male and 17 female patients.

Corneal topography parameters such as SimK, K1, K2, Max K, ACD, pachymetry values (central, thinnest), corneal astigmatism values were found to be significantly different in the keratoconus group.

ECD was 2772 ± 174 in the keratoconus group and 2741 ± 300 cells / mm2 in the control group, and there was no statistical difference between the groups (p: 0.621). HCP was 63.5 ± 7.2, 67.4 ± 5.2 in keratoconus and healthy eyes, respectively (p: 0.014); CV was 30.7 ± 5.2, 28.6 ± 3.4, respectively (p: 0.058).

Keratoconus eyes were classified according to keratometric values; 22 eyes were mild, 10 eyes were moderate, and 4 eyes were severe, and there was no significant difference between the groups in terms of endothelial cell properties (p: 0.744). Corneal topography parameters such as K1, K2, SimK, CCT, ACD did not correlate with ECD in keratoconus patients .

Discussion

In our study, which was consisted of in the middle age group cases where keratoconus progression was not expected, we compared the corneal endothelial characteristics with healthy cases in similar age group. We found that endothelial cell

morphology was significantly affected, although there was no significant difference in ECD.

Changes in the endothelium in keratoconus may be affected by the age of onset of keratoconus, the progression status, the degree of asymmetry, the amount of stromal thinning, the type and location of the cone area (3).

Conflicting results have been reported in studies performed with specular microscopy. There were publications reporting that ECD decreased compared to healthy eyes, as well as publications reporting that it has not changed (4,5). When the average ages of these studies were evaluated , the newly diagnosed young patient group was predominant in most of the studies. In our study, the mean age was 38.6 ± 6.0 years, and the average age was higher than the patients studied in the literature.

Bozkurt et al. reported that ECD was significantly decreased with the progression of keratoconus in their study which was consisting of 391 eyes with a mean age of 24.2 ± 7.7 (5). Bahadır et al found a significant decrease in EHD and no significant difference in cell morphology in their study consisting of 44 eyes with a mean age of 28.1 years (7).

In our study, when keratoconus eyes were classified; there was no significant difference between the groups in terms of endothelial cell morphology. Similar to our study, Gökçınar et al. reported that no significant difference was found in terms of endothelial cell morphology according to its stage (8). However Goebels et al. reported that ECD was decreased and CV was increased with the progression of keratoconus in their study which was consisting of 712 keratoconus cases (4).

Our study results showed that; endothelial cell morphology is significantly affected in middle-aged keratoconus patients who have not been treated. These results should be supported by larger series in which the number of cases will be increased.

Kaynaklar

1. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. Cont Lens Anterior Eye. 2010 Aug;33(4):157-66; quiz 205. doi: 10.1016/j.clae.2010.04.006. PMID: 20537579.
2. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, Valadkhan M, Mortazavi M, Hashemi A, Khabazkhoob M. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cornea. 2020 Feb;39(2):263-270.
3. McMonnies CW. Corneal endothelial assessment with special references to keratoconus. Optom Vis Sci. 2014 Jun;91(6):e124-34. doi: 10.1097/OPX.0000000000000271.
4. Goebels S, Eppig T, Seitz B, Szentmàry N, Cayless A, Langenbucher A. Endothelial alterations in 712 keratoconus patients. Acta Ophthalmol. 2018 Mar;96(2):e134-e139. doi: 10.1111/aos.13471
5. Bozkurt B, Yılmaz M, Meşen A, Kamış Ü, Ekinci Köktekir B, Okudan S. Correlation of Corneal Endothelial Cell Density with Corneal Tomographic Parameters in Eyes with Keratoconus. Turk J Ophthalmol. 2017 Oct;47(5):255-260. doi: 10.4274/tjo.22800. Epub 2017 Oct 27.
6. Timucin OB, Karadag MF, Cinal A, Asker M, Asker S, Timucin D. Assessment of corneal endothelial cell density in patients with keratoconus not using contact lenses. Cont Lens Anterior Eye. 2013 Apr;36(2):80-5. doi: 10.1016/j.clae.2012.10.081.
7. Bahadır AE, Aktay S, Coşar B, Acar S. Comparision of specular microscopy and pachymetry findings of keratoconic and normal eyes. Turkiye Klinikleri J Ophthalmol . 2008;17(4):227-32.
8. Gökçınar NB, Akbulut Y, Oğurel T, Koç S, Onaran Z. The Comparison of Corneal Endothelial Cell Properties with the Topographic Ectasia Indexes in Keratoconus. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2019;21(2):218-225. doi:10.24938/kutfd.555896

GÜNÜMÜZDE ARTMAKTA OLAN YAŞLI POPÜLASYONU VE YAŞLANMANIN GÖZ SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Fatma ÇORAK EROĞLU
SBÜ Ulucanlar Göz Uygulama ve Araştırma Merkezi

ÖZET: Yaşlanma, göz kapakları, kornea, konjonktiva, lens, vitreus, retina ve optik sinirde değişikliklere neden olmaktadır. Yaşlanmanın göz üzerindeki etkisi, yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler ve artan yaşla birlikte ortaya çıkan ve/veya sıklığı artan göz hastalıkları olarak sınıflandırılabilir. Yaşa bağlı gözlenen fizyolojik göz değişiklikleri presbiyopi, pupillanın küçülmesi ve ışığa olan duyarlılığın azalmasıdır. Göz kapağının gevşemesi ve destek bağ dokusunun kaybolmasına bağlı ortaya çıkan kapak problemleri (pitozis, ektropiyon, entropiyon, trikiyazis) hem oküler irritasyona neden olarak hasta konforunu azaltmakta, hem de uygun şekilde tedavi edilmemeleri halinde görmeyi tehdit edebilen ön segment patolojilerine neden olabilmektedir. Toplumda yaygın olarak görülen ve yaşlanma ile birlikte sıklığı ve şiddeti artan kuru göz, yanma ve batma gibi şikâyetlere ek olarak görsel problemlere de yol açabilir ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Eşlik eden kapak problemleri, yaşla birlikte artan punktum stenozu/ lakrimal sistem tıkanıkları ve kuru göze bağlı olarak refleks gözyaşı üretiminin artması gibi nedenlerle ortaya çıkan epifora yaygın ve hayat kalitesini azaltan bir semptomdur. Yaşlanma ile birlikte lensin saydamlığını kaybetmesine bağlı gelişen katarakt oldukça yaygındır ve bu hasta grubunda görmedeki azalmanın başlıca sebebidir. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, glokom, diyabetik retinopati, hipertansif retinopati ve ratinal damar tıkanıklıkları ise bu yaş grubunda sıklığı artan ve zamanında ve uygun şekilde tedavi edilmedikleri taktirde görmeyi ciddi şekilde tehdit eden hastalıklardır. Ülkemizde, dünyadaki değişiklikler ile paralel şekilde yaşlı nüfusu artmaktadır. Yaşam beklentisinin ve yaşlı nüfus popülasyonun artmakta olduğu gerçeği göz önünde bulundurularak, yaşlanmanın oküler sağlık üzerine olan etkilerinin farkında olunması, bu yaş grubunun yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve görsel prognoz açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlanma; göz sağlığı, kuru göz sendromu; katarakt, glokom; yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, retina damar tıkanıklığı.

The Increasing Elderly Population and Effects of Aging on Ocular Health

ABSTRACT: Aging causes changes in the eyelids, cornea, conjunctiva, lens, vitreous, retina and optic nerve. The effects of aging on the eye can be classified as age-related physiological changes and diseases that occur and/or increase in frequency with aging. Age-related physiological changes include presbyopia, pupil contraction, and decline in the sensitivity to light. The eyelid problems (ptosis, ectropion, entropion, trichiasis) which are caused by the eyelid loosening and the loss of supporting connective tissue both reduce patient comfort by causing ocular irritation and may cause anterior segment pathologies that can threaten vision if they are not treated appropriately. Dry eye is common in the population and its frequency increases with age. In addition to complaints such as burning and stinging, it can also cause visual problems and should be treated appropriately. Epiphora is a common complaint that reduces the quality of life due to accompanying eyelid problems, punctal stenosis/lacrimal system obstructions, and reflex tears due to dry eye. Cataract that develops due to the loss of the transparency of the lens with aging is quite common and is the main reason for the decrease in vision in this patient group. Age-related macular degeneration, glaucoma, diabetic retinopathy, hypertensive retinopathy, and retinal vascular occlusion are diseases that increase in frequency in this age group and seriously threaten vision if not treated in a timely and appropriate manner. The elderly population in our country is increasing in parallel with the changes in the world. Considering the increase in life expectancy and the elderly population, awareness of the effects of aging on eye health is very important in terms of both improving the quality of life of this age group and visual prognosis.

Keywords: Aging; ocular health; dry eye; cataract; glaucoma; age related macular degeneration; retinal vessel occlusion.

1. GİRİŞ

Yaşlanma, vücutta tüm işlevlerde azalmaya neden olan evrensel bir süreçtir. Göz ve ekstraoküler yapılar, yaşlanma sürecinden en erken etkilenen dokulardır. Yaşlanma ile meydana gelen değişikliklerin bazıları fizyolojik olarak kabul edilirken, yaş ile birlikte sıklığı artan daha ciddi göz hastalıkları da bulunmaktadır.

YAŞA BAĞLI FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

1. Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan en yaygın fizyolojik değişiklik presbiyopidir. Yaşlanma ile birlikte lens esnekliğini kaybetmeye başlar. Akomodayondan

sorumlu olan siliyer liflerin kasılma ve gevşeme cevabı taşlanma ile azalır ve 40 yaşından sonra yakın görme bozulmaya başlar. Bu durum prespiyopi olarak adlandırılır. Tedavisinde gözlük, kontakt lens ya da refraktif cerrahi kullanılır.

2. Yaşlanma işe birlikte pupil miyotik hale gelir, ışığa olan yanıtı azalır. İriste pigment kaybı meydana gelir.

3. Lens yaşla beraber saydamlığını kaybetmeye başlar. Buna bağlı olarak ışık geçirgenliğinde azalma, ışık saçılımında artış ve mavi dalga boyundaki ışığın emiliminde azalma meydana gelir. Renk algılaması, loş ışıkta görme kapasiteleri ve kontrast duyarlılık azalır.

YAŞLA BİRLİKTE SIKLIĞI ARTAN GÖZ HASTALIKLARI

1. Dermatoşalazis Yaşlanmaya bağlı kapak cildindeki sarkma ile karakterizedir. Kozmetik problemlerin yanı sıra, üst yarı görme alanını daraltarak görme bozukluğuna sebep olur. Tedavisi cerrahidir

2. Pitozis Göz kapağının normal pozisyonundan aşağıda olmasıdır. Genellikle levator kas aponevrozunda meydana gelen zayıflama/ayrılma nedeniyle ortaya çıkar. Görme alanını kapatarak fonksiyonel görme kaybına neden olur. Tedavisi cerrahidir.

3. Ektropiyon Yeterli desteğini kaybeden göz kapağının normal pozisyonundan dışa doğru döner. Punktum eversiyonuna neden olarak sulanmaya neden olabilir. Uzamış olgularda kapakta skatrisyel değişiklikler izlenebilir. Tedavisi cerrahidir.

4. Entropiyon Göz kapağı normal pozisyondan içe doğru dönmüş durumdadır. Kirpikler korneaya temas ettiği için ağrı, fotofobi, epifora, kronik konjonktivit, keratit ve korneada skar görülebilir. Vakit kaybetmeden cerrahi onarım yapılmalıdır.

5. Kuru Göz

Yaşlanma kuru göz için bir risk faktörüdür. Yetersiz gözyaşı hacmi veya fonksiyonu nedeni ile ortaya çıkar. Aköz tabaka yetmezliği ve evaporatif olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Başlıca kuru göz semptomları gün içinde artan kuruluk, batma ve yanma hissi, mukoid sekresyon, görme bulanıklığı, kızarıklık, kapaklarda irritasyon ve kabuklanmadır. Bu şikayetler, buharlaşmasının arttığı ortamlarda ve göz kırpma sayısının azaldığı durumlarda şiddetlenir. Tedavide suni göz yaşı preparatları ve antiinflamatuar ajanlar kullanılmaktadır.

2. KATARAKT

Katarakt, ileri yaş erişkinlerdeki görme azalmasının yaygın nedenlerinden biridir. Normalde saydam olan göz içi merceği yaşla birlikte saydamlığını kaybeder. Nükleer, kortikal ya da arka subkapsüler formlarında olabilir. Kataraktın tedavisi cerrahidir. Katarakt gelişmiş olan lens, uygun cerrahi yöntem ile alındıktan sonra, kişiye özel hesaplamalar ile diyoptrisi belirlenen yapay göz içi lensi implante edilir.

3. GLOKOM

Glokom, göz içi basıncının optik sinir fonksiyonlarını olumsuz etkileyecek şekilde yüksek seyretmesi ile karakterizedir. Klinik olarak, yükselmiş göz içi basıncı, optik disk değişiklikleri ve glokomatöz görme alanı değişliği ile karakterizedir. Glokomatöz hasara bağlı görme kaybı ve görme alanı defekti kalıcıdır. Tedavisi, anti-glokomatöz ajanlar, aközün dışa akımını arttıran lazer uygulamaları ve tedaviye yanıtsız olgularda cerrahidir.

4. YAŞA BAĞLI MAKÜLA DEJENERASYONU

Sarı nokta hastalığı olarak ta bilinen yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, tüm dünyada 50 yaş üstü nüfusta gelişen merkezi görme kayıplarının en önemli sebebidir. Yaş ile birlikte görülme sıklığı da artar. Başlıca iki tipi bulunmaktadır. Sıklıkla görülen şekli kuru tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonudur. Makülada druzen saptanması en önemli fundus bulgusudur. Fotoreseptör tabakası sıklıkla etkilenmez. Ancak, nadiren, fotoreseptör kaybına bağlı olarak karanlık adaptasyonda zorluk ve görmede azalma olabilir. Hastalar, koroidal neovasküler membran gelişimi açısından yakından takip edilmelidir. Bunun dışında, mikronütrüsyon desteği, UV koruması ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Neovasküler YBMD halk arasında yaş tüpte sarı nokta hastalığı olarak ta bilinir. Sıklığı %10 ile %15 arasında değişmektedir. En önemli klinik bulgusu koroidal neovasküler membrandır. Görmede azalma, metamorfopsi ve parasantral skotom görülür. Tedavisinde fotodinamik tedavi, lazer fotokoagülasyon ve anti-VEGF'ler kullanılmaktadır.

4. RETİNA DAMAR TIKANIKLIĞI

Retina damar tıkanıklığı özellikle 60 yaşından sonra sık görülür. Görme kaybı ve prognozu, etkilenen damarın lokasyonuna göre değişir. Ven tıkanıklıklarında, neovaskülarizasyon, makülar ödem ve hemoraji izlenir. Tedavisi, lazer fotokoagülasyon, intraterinal kortikosteirod ve anti-VGEF enjeksiyonudur. Arter tıkanıklıkları

ise sıklıkla karotit arterden kaynaklanan emboli nedeniyle oluşur. Arter tıkanmalarının tedavisi acildir. Retinada 1-2 saat içinde kalıcı hasar oluşmaya başlar. Tedavide amaç emboliyi perifere atmak ve merkezi retinanın tekrar beslenmesini sağlamaktır.

SONUÇ

Herhangi bir oküler patoloji bulunan hastalarda muayene sıklığı, tanı konulan hastalığa göre klinisyen tarafından belirlenmektedir. Diğer yandan, herhangi bir yakınması veya risk faktörü bulunmayan sağlıklı bireylerde, rutin göz muayene sıklığının 40-54 yaş arasında 2 ile 4 yıl aralıkla, 55 ile 64 yaş arasında 1 ile 3 yıl aralıkla, 65 yaş üstünde ise 1-2 yıl aralıkla olması gerektiği belirtilmiştir. Ülkemizde, dünyadaki değişiklikler ile paralel şekilde yaşlı nüfusunu artmaktadır. Bu artış, bazı sağlık, sosyal ve ekonomik sorunları da beraberinde getirmektedir. Yaşam beklentisinin ve yaşlı nüfus popülasyonun artmakta olduğu göz önünde bulundurulduğunda, yaşlanmanın oküler sağlık üzerine olan etkilerinin farkında olunması, hem bu yaş grubunun yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, hem de görsel prognoz açısından önemlidir.

REFERANSLAR

Age-Related Eye Disease Study Research Group: Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. Ophthalmology. 2000; 107:2224-32.

Asbell PA, Dualan I, Mindel J, Brocks D, Ahmad M, Epstein S. Age-related cataract. Lancet. 2005;365(9459):599-609.

Branham G, Holds JB. Brow/upper lid anatomy, aging and aesthetic analysis. Facial Plast Surg Clin North Am. 2015 May;23(2):117-27.

Cintia S de Paiva. Effects of aging in dry eye. Int Ophthalmol Clin. 2017; 57(2): 47–64.

Damasceno RW, Avgitidou G, Belfort R Jr, Dantas PE, Holbach LM, Heindl LM. Eyelid aging: pathophysiology and clinical management. Arq Bras Oftalmol. 2015;78(5):328-31.

Duncan G, Wormstone I M, Davies P D. The aging human lens: structure, growth, and physiologica. Br J Ophthalmol. 1997; 81:818–23.

Dziechciaż M, Filip R. Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging. Ann Agric Environ Med. 2014;21(4):835-8.

Feltgen N, Pielen A. Retinal artery occlusion. Ophthalmologe. 2017;114(2):177-90.

Jonas J, Paques M, Monés J, Glacet-Bernard A. Retinal vein occlusions. Dev Ophthalmol. 2010; 47:111-35.

Lin J, Tsubota K, Apte RA. A glimpse at the aging eye. npj Aging Mech Dis. 2016;16003.

Lin P, Kitaguchi Y, Mupas-Uy J, Sabundayo MS, Takahashi Y, Kakizaki H. Involutional lower eyelid entropion: causative factors and therapeutic management. Int Ophthalmol. 2019;39(8):1895-907.

Mandıracıoğlu A. [Demographic characteristics of the elderly population in Turkey and the world]. 210; 49(3):39-45.

Navarro R. Adaptive model of the aging emmetropic eye and its changes with accommodation. J Vis. 2014;14(13):21.

Salvi SM, Akhtar S, Currie Z. Ageing changes in the eye. Postgrad Med J. 2006;82(971):581-7.

Semsei I. On the nature of aging. Mech Ageing Dev. 2000;15;117(1-3):93-108.

Türkiye İstatistik Kurumu, İstatistiklerle yaşlılar, http://www.tuik.gov.tr.

Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. JAMA. 2014;311(18):1901-11.

ORBİTAL SCHWANNOMA

Op. Dr. Güvenç TOPRAK
Muş Devlet Hastanesi

ÖZET: 16 yaşında erkek hasta sağ üst göz kapağında büyüme gösteren kitle şikayeti ile başvurdu. Hastanın görme keskinliği tam idi. Hasta ortoforikti, göz hareketleri doğaldı. Diplopi yoktu. Hastadan dermoid kist öntanısı ile orbital MR istendi. Hastanın kontrastlı orbital MR'ı ; orbita anteriorunda üst temporal bölgede 7x10x27 mm boyutlarında preseptal alan ile ilişkili lobulasyon gösteren T1A'da hipo, T2A'da hiperintens, intravenöz kontrast madde verilmesi sonrası yoğun ve homojen kontrast tutan lezyon şeklinde raporlandı. Lezyonun karakteristiği MR'daki özellikleri göz önünde bulundurularak dermoid kist öntanısından uzaklaşıldı. Kesin tanı amacıyla eksizyonel biyopsi önerildi. Operasyon sırasında septum önünde ve enkapsüle olduğu gözlemlenen kitle kolaylıkla tek parça eksize edildi. Patolojik incelemesinde Hemotoksilen-Eozin boyaması ile Antoni A ve B bölgeleri izlenen spiral ve virgül şekilli hücreler, "Verocay Body" bulunduğu öğrenildi. İmmünohistokimyasal boyamaları S-100 (+), CD68 (+), Ki67 (-) şeklinde raporlandı. Histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak Schwannom tanısı kondu. Tartışma Orbital schwannom nadir görülen primer orbita tümörlerindendir. Sıklığı %1-4 arasındadır. Orbital schwannomlar, farklı ve az rastlanan çeşitli lokalizasyonlarda bildirilmiştir. Optik sinir, infraorbital sinir , okulomotor sinir, abdusens siniri, superior oblik kası gibi. Orbital schwannomların yavaş büyüyen, iyi sınırlı ve enkapsüle olduğu, çevreye infiltrasyon göstermediği bilinmektedir. Kistik kitle olarak da görülebilirler. Kitlenin ayırıcı tanısında bu yaş grubunda en sık görülen nörofibrom, lenfanjiom, dermoid kist, orbita psödötümör, hemanjiom, lakrimal bez tümörleri düşünülebilir. Nörofibromlar ile ayırıcı tanısı önemlidir. Nörofibromlara sistemik bulgular da eşlik eder. Sonuç Nadir görülen orbital Schwannom'un preseptal alanda yerleşimini bildiren bir olguya literatür taramamızda ulaşamadık. Orbital tümörler arasında nispeten az görülen Schwannom'u hatırlatmak istedik.

Anahtar Kelimler: Orbital Schwanoma, MR, Eksizyonel biopsy

ABSTRACT: Case A 16-year-old male patient presented with a mass in the right upper eyelid. Visual acuity of the patient was complete. The patient was orthophoric, eye movements were normal. There was no diplopia. Orbital

MRI was requested. Contrast-enhanced orbital MRI of the patient; It was reported as hypo in T1A, hyperintense in T2A, intense and homogeneous contrast enhancing lesion after intravenous contrast agent administration, showing lobulation in the anterior of the orbit in the upper temporal region, 7x10x27 mm in size, associated with the preseptal area. Considering the characteristics of the lesion, its features in MRI, the dermoid cyst pre-diagnosis was avoided. Excisional biopsy was recommended. The mass that was observed to be encapsulated in front of the septum during the operation was easily excised. In the pathological examination, it was learned that there were spiral and comma-shaped cells, "Verocay Body", with Hemotoxylin-Eosin staining and Antoni A and B regions. Immunohistochemical staining was reported as S-100 (+), CD68 (+), Ki67 (-). Schwannoma was diagnosed histopathologically and immunohistochemically. Discussion Orbital schwannoma is a rare primary orbital tumor. Its frequency is between 1-4%. Orbital schwannomas have been reported in rare localizations such as optic nerve, infraorbital nerve, oculomotor nerve, abducens nerve, and superior oblique muscle. Orbital schwannomas are known to be slow growing, well circumscribed, encapsulated, and not infiltrating into the environment. In the differential diagnosis of the mass, the most common neurofibroma, lymphangioma, dermoid cyst, orbital pseudotumor, hemangioma, and lacrimal gland tumors can be considered in this age group. Differential diagnosis with neurofibromas is important. Systemic findings accompany neurofibromas. Conclusion We could not reach a case reporting the location of Schwannom in the preseptal area in our literature review. We wanted to remind you of Schwannom, which is relatively rare among orbital tumors.

Keywords: **Orbital Schwanoma, MR, Exisional biopsy**

Vaka Sunumu

16 yaşında erkek hasta sağ göz kapağında 3 yıldır farkettiği ve büyüme gösteren kitle şikayeti ile kliniğimize başvurdu.Bilinen sistemik hastalığı ,oküler cerrahi hikayesi yoktu. Soygeçmişinde belirgin bir özellik yoktu. Hastanın görme keskinliği her iki gözde 10/10 idi. Hasta ortoforikti, tüm pozisyonlarda göz hareketleri doğaldı. Diplopi ya da başka bir şikayeti yoktu. Hastanın şikayetleri ve kitle yerleşimi göz önünde bulundurularak dermoid kist öntanısı ile orbital MR istendi. Hastanın kontrastlı orbital MR'ı; orbita anteriorunda üst temporal bölgede 7x 10 x 27 mm boyutlarında preseptal alan ile ilişkili lobulasyon gösteren T1A'da hipo, T2A'da hiperintens, intravenöz kontrast madde verilmesi sonrası yoğun ve homojen kontrast tutan lezyon şeklinde raporlandı. Lezyonun karakteristiği MR'daki özellikleri göz önünde bulundurularak dermoid kist öntanısından uzaklaşıldı. Kesin tanı amacıyla eksizyonel bi-

yopsi önerildi. Operasyon sırasında septum önünde ve enkapsüle olduğu gözlemlenen kitle kolaylıkla tek parça eksize edildi. Lezyon sert ve elastik kıvamda idi. Etraf doku ile bağlantısı, invazyonu yoktu. Patolojik incelemeye gönderildi.Patolojik incelemesinde Hemotoksilen-Eozin boyaması ile Antoni A ve B bölgeleri izlenen spiral ve virgül şekilli hücreler, "Verocay Body" bulunduğu öğrenildi. İmmünohistokimyasal boyamaları S-100 (+), CD68 (+), Ki67 (-) şeklinde raporlandı. Histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak Schwannom tanısı kondu.

Tartışma

Periferik sinir kılıfı tümörlerinin büyük bir kısmını nörofibromlar ve schwannomlar (nörolemma) oluşturur. Malign periferik sinir kılıfı tümörleri görece daha azdır. Orbital schwannom (periferik sinir kılıfı tümörü) nadir görülen primer orbita tümörlerindendir. Sıklığı tüm orbital neoplaziler içinde %1-4 arasında bildirilmiştir.[1] Nörofibromatozisli hastaların %1.5-18'inde bulunurlar.[1] Orbital schwannomlar küçük vaka serileri, farklı ve az rastlanan çeşitli lokalizasyonlarda bildirilmiştir. Optik sinir [2] , infraorbital sinir [2], okulomotor sinir [3], abdusens siniri [4], superior oblik kası [5] gibi. Orbital schwannomların yavaş büyüyen, iyi sınırlı ve enkapsüle olduğu, çevreye infiltrasyon göstermediği bilinmektedir. Nadir olarak kistik kitle olarak ortaya çıkarlar.[6] Bizim vakamızda 11 ay öncesine göre kitlenin kraniokaudal boyutlarında 13mm artış saptanmıştı. Hastamızda kitlenin lokalizasyonu sebebiyle herhangi bir bası semptomu, kas ya da kranial sinir disfonksiyonu, globda distopi yoktu. Kitlenin ayırıcı tanısında bu yaş grubunda en sık görülen hemanjiom, lenfanjiom, dermoid kist, orbita psödötümör, nörofibrom, lakrimal bez tümörleri düşünülebilir.[7] Ayrıcı tanımızda önemli bir fonksiyonu olan görüntülemede tercih ettiğiniz Orbital MR, yumuşak dokuda BT'ye olan üstünlüğü ile tanı ve takiplerde değerlidir. Özellikle yağ supresyonlu sekanslarda orbita patolojileri iyi değerlendirilebilmektedir. [8] En sık görülen orbita tümörlerinden kapiller ve kavernöz hemanjiom'un valsalva manevrası ile boyutlarında büyüme ve renk değişikliği göstermesi genelde iyi bir kapsül yapısı göstermemesi ayırıcı tanıda faydalı olabilir.[9] Ayrıca lenfanjiom ile birlikte kontrastlı görüntülemede kontrast birikimi lezyonun vasküler yapısı hakkında bilgi verebilir.[10] Orbital dermoid'in görüntülemedeki kistoid yapısı ayırıcı tanıda yardımcıdır. Nispeten daha erken yaşlarda başvurur ve çoğu zaman değişken derecelerde pitoz ile birliktedir.[10] Orbital psödotümör ani gelişip ağrılı olması ve çevre dokularda inflamatuar değişiklikler (göz kapağında şişlik, hiperemi, ağrı) göstermesi ile vakamızın klinik prezentasyonundan uzaktır.[11] Ayırıcı tanıda akla gelen bir başka antite de nörofibromlardır. Nörofibromlar soliter ya da multisentrik (diffüz) olabilirler. Nispeten erken yaşlarda görülen diffüz tipi genellikle

proptozis ile birlikte olup ilerleyicidir. Cerrahi eksizyonu etraf dokuya olan invazyon sebebiyle zor olup cerrahi sonrası sık rekürrens gösterir. Çoğunlukla sistemik bulgular eşlik eder (cafe au lait lekeleri, aksiler inguinal çillenmeler, pleksiform nörofibromlar, iriste lisch nodülleri, beyin ve omurilikte tümörler, kemik anomalileri).[12] Hastamızda herhangi bir sistemik bulgu yoktu. Üsttemporal yerleşimli kitlenin ayırıcı tanısında akla gelmesi gerekenlerden biri de lakrimal bez tümörleridir. Bezde büyümeye bağlı semptomlar ile (özellikle inflamasyon olmaksızın globda inferonasale itilme, ağrısız proptozis) presente olur. Lenfoproliferatif ve epitel kaynaklı olabilirler. Lenfoid tümörlerin simetrik ve düzgün, epitelyal tümörlerde genellikle asimetrik büyüme beklenir. Malign tümörlerde kemik destrüksiyonu ve çevre yapılara invazyon görülebilir.[13]

Sonuç

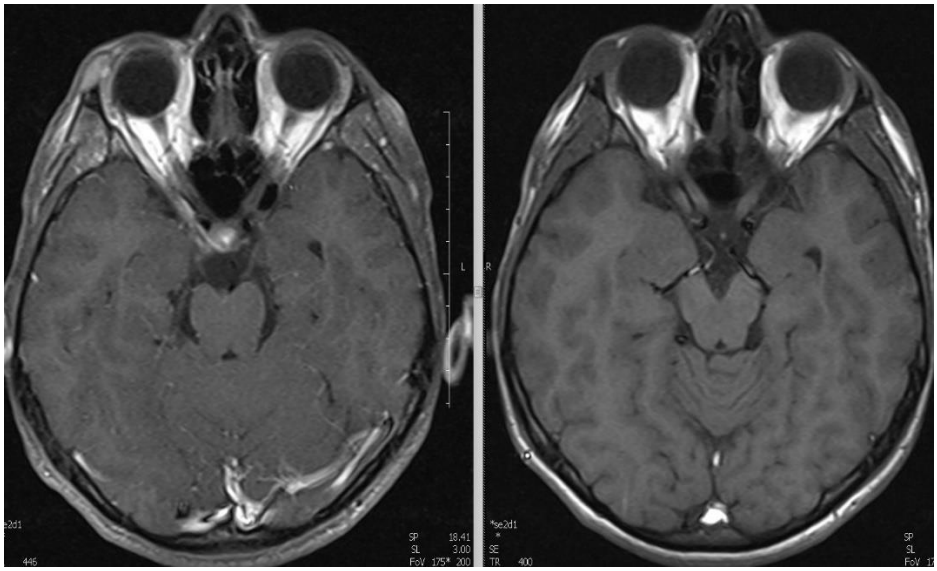
Orbital kitleler, benign matürlü ve iyi sınırlı basit tümöral oluşumlardan hastanın genel sağlık durumunu tehdid edebilen hızlı yayılan malign tümörlere kadar geniş bir spektrumda görülebilmektedir. Nispeten nadir görülen orbital schwannomun preseptal alanda yerleşimini bildiren bir olguya literatür taramamızda ulaşamadık. Orbital tümörler arasında nispeten az görülen schwannomu hatırlatmak istedik.

Kaynakça

1. Konrad, E.A. and H.J. Thiel, *Schwannoma of the orbit.* Ophthalmologica, 1984. **188**(2): p. 118-27.
2. Kumar, N., *Infra-orbital nerve schwannoma: Report and review.* J Nat Sci Biol Med, 2015. **6**(1): p. 267-71.
3. Kauser, H., et al., *Orbital oculomotor nerve schwannoma extending to the cavernous sinus: a rare cause of proptosis.* J Ophthalmic Vis Res, 2014. **9**(4): p. 514-6.
4. Bhaganagare, A.S., et al., *Orbital intraconal abducens nerve schwannoma: A case report and review of the literature.* Asian J Neurosurg, 2015. **10**(1): p. 61.
5. Li, J., et al., *Orbital schwannoma originating from the superior oblique muscle.* J Craniofac Surg, 2015. **26**(2): p. 559-60.

6. Kashyap, S., et al., *Orbital schwannoma with cystic degeneration.* Clin Experiment Ophthalmol, 2009. **37**(3): p. 293-8.
7. Kodsi, S.R., et al., *A review of 340 orbital tumors in children during a 60-year period.* Am J Ophthalmol, 1994. **117**(2): p. 177-82.
8. El Halimi, R., et al., *[Orbital schwannoma: clinical, imaging and surgical features]*. J Fr Ophtalmol, 2013. **36**(2): p. 160-3.
9. Maheshwari, R. and A. Thool, *Orbital cavernous hemangioma of childhood.* Indian J Ophthalmol, 2007. **55**(4): p. 313-5.
10. Kapur, R., et al., *Orbital schwannoma and neurofibroma: role of imaging.* Neuroimaging Clin N Am, 2005. **15**(1): p. 159-74.
11. Mendenhall, W.M. and A.M. Lessner, *Orbital pseudotumor.* Am J Clin Oncol, 2010. **33**(3): p. 304-6.
12. Ferguson, V.M. and P.M. Kyle, *Orbital plexiform neurofibroma.* Br J Ophthalmol, 1993. **77**(8): p. 527-8.
13. Chawla, B., et al., *Clinicopathologic review of epithelial tumors of the lacrimal gland.* Ophthal Plast Reconstr Surg, 2013. **29**(6): p. 440-5

Şekil 5: Kontrastlı, Kontrastsız MR Görüntüleri



Şekil 6: Patoloji Raporu

Dosya Tanısı: H02-GÖZ KAPAĞININ DİĞER BOZUKLUKLARI,H02-GÖZ KAPAĞININ DİĞER BOZUKLUKLARI,D23.1-KANTUS DAHİL GÖZ KAPAĞI DERİSİ BENİGN NEOPLAZMI, DİĞER,H02-GÖZ KAPAĞININ DİĞER BOZUKLUKLARI

Makroskobik Bulgular

1.5 cm çapında sarı-beyaz renkte 1 adet doku parçası izlendi. Tamamı 2 parça 1 kasette takip edildi.

Mikroskobik Bulgular

Hazırlanan kesitlerde, düzgün kapsüllü spinalle ve virgül şeklinde hücrelerden oluşan tümöral gelişme izlendi. "Verocay body" görüldü. S-100 (+), CD68 (+), Ki-67 (-) olarak değerlendirildi.

Patolojik Tanısı

SCHWANNOMA

	Hasta Dosyasına İşlenen İşlemler
İmmünhistokimyasal İnceleme	1 Adet
İmmünhistokimyasal İnceleme	1 Adet
İmmünhistokimyasal İnceleme	1 Adet
Yumuşak doku basit eksz. lipom hariç	1 Adet

KEDİLERDE SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ?

Melahat TOKER

ÖZET:

Amaç; Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP), kalp kasının (miyokard) anormal şekilde kalınlaştığı (hipertrofik) bir hastalıktır. Kalınlaşmış kalp kası, kalbin kan pompalamasını zorlaştırabilir. Çalışmamızda amacımız kalp kası kalınlaşmış kedilerın yaşamlarını paylaşmaktır.

Yöntem; Çalışmamız son 10 (on) yılda ekokardiyografi yapılan 600 kediden 20(yirmi) tanesinde kalp kasında kalınlaşma, İki boyutlu, PW Doppler ve CW Doppler ekokardiyografi yapılarak sonuçlar değerlendirildi.

Bulgular; Kedilerin şikayetlerine bağlı olarak elektrokardiyografi ve ekokardiyografi yapıldı. Hipertrofik kardiyomiyopati tanısı için bütün kedilere B mod (iki boyutlu) ve M mod tekniği ile kalp kaslarının kalınlıkları ölçüldü. Kedilerde Color, CW ve PW Doppler ekokardiyografi ile gradient , velositelerine, yetmezliklerine ve E ve A dalgası, E/A oranına bakılıdı. Duvar kalınlıklarının normal değerlerin üzerinde çıkanlar çalışmaya alındı ve konsantrik hipertrofi olarak değerlendirildi.

Sonuç; Kedilerde sol ventrikül duvarlarının kalınlaşması ventrikülün kan akışını engelleyebilir.

Anahtar Kelime; Hipertansiyon, hipertrofik, kedi, ekokardiyografi, kardiyomipati

GİRİŞ

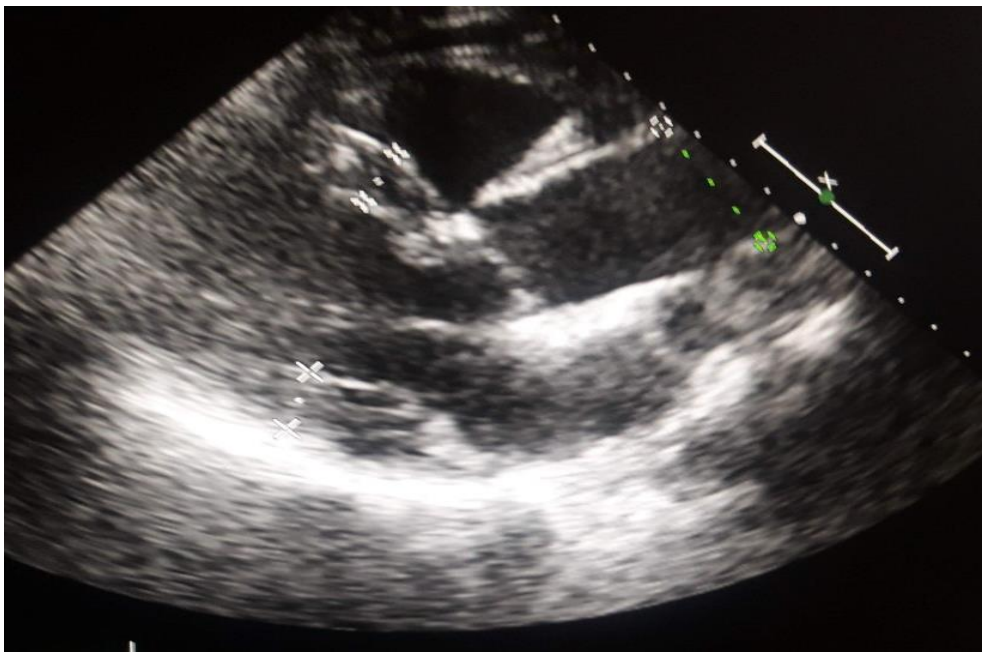
Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) genel olarak, hipertrofiye sebep olacak kardiyak ve sistemik hastalıkların yokluğunda dilate olmayan sol ventrikül (LV) hipertrofisi olarak tanımlanır. Sol ventrikül hipertrofisi (LVH), hipertansif hastalarda morbidite ve mortaliteyi belirgin derecede artıran en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. HKM görülme sıklığı 500'de 1'dir ve ailesel kökenli olarak görülür. Elektrokardiyografi (EKG) tanıda yardımcı olsa da asıl tanı transtorasik ekokardiyografi

ile konulur. HKM' nin klinik tanısını en kolay ve güvenilir biçimde koymanın yolu, B Mod (iki boyutlu) ve M mod ekokardiyografi ile LV hipertrofisi'nin (sol ventrikül duvar kalınlaşmasının yaygın veya segmental şeklini gösteren ve tipik asimetrik dağılımlı hipertrofi) gösterilmesidir.

Hipertrofik kardiyomiyopati, kalp kası hücrelerinin büyüyüp, genellikle sol ventrikül duvarlarının kalınlaşmasına neden olursa oluşur. Ventrikül boyutu genellikle normal kalır, ancak kalınlaşma ventrikülün kan akışını engelleyebilir. Buna obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati denir.

Hipertrofik kardiyomiyopati ayrıca kalbin mitral kapağını da etkileyerek kanın kapaktan geriye sızmasına neden olabilir. Genellikle kalp kasının anormal derecede kalınlaşmasına neden olan anormal genlerden (gen mutasyonları) kaynaklanır.

İnsan ve hayvan modellerinde basınç yüküne bağlı olan hipertrofi, konsantrik hipertrofi olarak adlandırılır (Şekil 1).



Şekil 1. *Sol Ventrikül Hipertrofisi (İki boyutlu ekokardiyografi)*

Klinik bulgular ve semptomları; yorgunluk, dispne, miyokardiyal iskemi, senkop ve ani kardiyak ölüm (AKÖ) dür.

METOD VE YÖNTEM

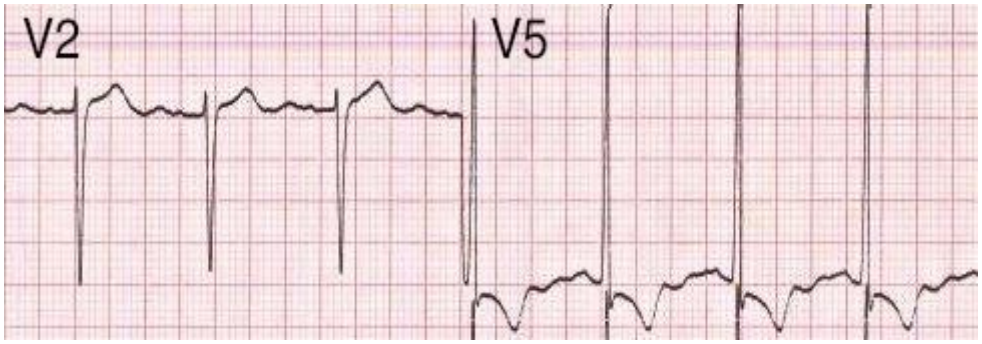
2010 ile 2020 yılları arasında kedilerde yapılan ekokardiyografi çalışmaları değerlendirildi. Elektrokardiyografi ve ekokardiyografi yapılan 600 kediden 20(yirmi) tanesinde duvar kalınlıklarında artış izlendi. Kedilerde standart ekokardiyografik teknikleri AU5, philips marka ekokardiyografi cihazlarıyla uygulandı ve 5MHz'lık transdüser kullanıldı. Görüntülerin basımı için Mitsubishi marka P95DW BW termal printer kullanıldı Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti (ASE)'nin önerdiği standart görüntüleme teknikleri kullanılarak elde edildi. Ölçümler standart yöntemlere uygun olarak yapıldı ve üç kalp döngüsünün ortalaması olarak rapor edildi. Sol ventrikül (SV) boyutları ve duvar kalınlığı parasternal uzun eksenden, ventrikülün uzun eksenine dik olan mitral kapak uçlarının hemen ötesine yerleştirilmiş bir M mod ekokardiyografi ile elde edildi. Sol ventrikül diyastolik çapı ve endstolik çapı, interventriküler septum kalınlığı ve sol ventrikülün arka duvarı kalınlığı ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu teicholz metoduna göre hesaplandı. İki boyutlu parasternal görüntüler, sağ ve sol kalp pencerelerinden, apikal görüntülerin ise ksifoid altı kalp penceresinden alınabildiği belirtilmektedir Şekil 2.



Şekil 2. *Kedilerde ekokardiyografi (lateral pozisyon).*

LVH tanısında EKG kolay bir tarama testi olarak kullanıldı. EKG'de QRS voltajındaki artma, duvar kalınlığı ve iyon hareketleri ile doğrudan ilgilidir. Özgül olsa da duyarlı değildir. Ayrıca repolarizasyon anormallikleri, sol atriyum büyüklüğü, sol aks sapması, QRS süresi EKG' deki SolVH tanısında yardımcı olur (Şekil 3).

Özellikle voltaj kriterlerine yüklenme (strain) örneği eklenirse duyarlılık daha da artar. Sol dal blokunun varlığında ise EKG' nin tanı değeri çok azalır.



Şekil 3. *Sol ventrikül hipertrofi (Elektrokardiyografi)*

BULGULAR

Çalışmaya alınmayan normal kedilerin ekokardiyografik parametreler üzerindeki etkileri tablo 1'de gösterilmektedir. Çalışmaya alınan kedilerin ekokardiyografik değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir İki grupun interventriküler septum kalınlıkları ve arka duvar kalınlıkları (miyokard) farklıydı. Diğer parametrelerde anlamlı değişiklik yoktu. İki boyutlu ve M mod ölçümlerde sol ventrikül diyastolik ve sistolik sonu, aort çapı, sol atrium, ejeksiyon fraksiyon ve fraksiyon kısalma değerleri normal sınırlar içerisindeydi. Sağ kalp boşlukları normal sınırlar içerisindeydi. Kedilerin 5 tanesinde mitral kapak yetmezliği, 3 tanesinde aort kapak yetmezliği, 4 tanesinde triküspit kapak yetmezliği ve 1 kedide subaortik VSD (ventriküler septal defekt) ve 8 kedide hafif perikardial sıvı, 4 tanesinde plevral sıvı izlendi.

Tablo 1. *Kedilerde İki Boyutlu ve M Mod Ekokardiyografi Parametreler (Normal kalp kası duvarlarının ölçümleri)*

Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVIDD)(mm)	15.64	12-18
Sol ventrikül sistol sonu çapı (LVIDS)(mm)	9.24	8-11
İnterventrikülseptumun diyastol kalınlığı (IVSd)(mm)	2.64	2-5
İnterventrikülseptumun sistol kalınlığı (IVSTS)(mm)	4.80	3-7
Sol ventrikül arka duvarın diyastoldeki kalınlığı (LVPWDd)(mm)	3.44	2-5
Sol ventrikül arka duvarın sistoldeki kalınlığı (LVPWS)(mm)	5.80	3-6
Sol atrium boyutu (LA)(mm)	9.12	7-11
Aort çapı (AÇ)(mm)	7.88	6-11
LA/AO	1.13	1-14
Sol ventrikül diyastol sonu hacmi(EDV)(ml)	6.2	3.4-8.6
Sol ventrikül sistol sonu hacmi(ESV)(ml)	1.7	1.2-2.4
Sol ventrikül atım hacmi(SV)(ml)	4.5	2.2-6.7
Ejeksiyon fraksiyon (EF)(%)	65	57-75
Fraksiyon kısalma (FS)(%)	45.64	35-53

Parametreler	**Ortalama**	**Min-Max**
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVIDD)(mm)	16.00	12-18
Sol ventrikül sistol sonu çapı (LVIDS)(mm)	9.55	8-11
İnterventrikül septumun diyastol kalınlığı (IVSd)(mm)	6.14	2-5
İnterventrikül septumun sistol kalınlığı (IVSTS)(mm)	8.15	3-7
Sol ventrikül arka duvarın diyastoldeki kalınlığı (LVPWDd)(mm)	5.90	2-5
Sol ventikül arka duvarın sistoldeki kalınlığı (LVPWS)(mm)	7.25	3-6

Tablo 2. *Kedilerde İki Boyutlu ve M Mod Ekokardiyografi Parametreler (LVH)*

TARTIŞMA

Bugün için SVH' nın tanısında kullanılan noninvazif metodların başında EKG ve ekokardiyografi gelmektedir. Ancak şiddetli SVH olan hastalarda EKG ile SVH saptanabilmektedir. EKG, SVH tanısında çok fazla duyarlı olmayan bir yöntemdir. Yüksek sistolik kan basıncının inme, akut miyokard infarktüsü ve diğer koroner arter hastalıkları riskini artırdığı uzun zamandır bilinmesine rağmen, SVH'nın bağımsız bir risk faktörü olduğu yeni gündeme gelmiştir. SVH olan hipertansif kişilerde SVH olmayan kişilere göre miyokard infarktüsü riski 4 kat, inme riski 12 kat, periferik damar hastalığı riski ise 3 kat artmıştır. Gerçekten de SVH kan basıncı, ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyak ve serebrovaskuler morbidite ve mortalite için en güçlü belirleyicidir. Hipertansiyonda değiştirilebilir risk faktörleri içinde en önemlisi SVH'dir

Hipertansiyon her zaman kendiliğinden oluşan bir hastalık değildir. Genellikle bir hastalığın sonucu olarak ortaya çıkar. Kedilerde ise hipertiroidizm ve böbrek hastalıkları çok sık karşılaşılan nedenlerdir. Bunlar dışında şeker hastalığı, hormonal değişiklikler, kanser, sentral sinir sistemi ve beyin rahatsızlıkları da hipertansiyona neden olabilir. Bir kedinin ya da köpeğin hipertansiyon hastası olarak nitelendirilmesi için değerlerinin normalden yüksek olması gerekir. Kedilerde normal kan basıncı büyük tansiyon 150 mmHg, küçük tansiyon 90 mmHg olarak değerlendirilir. 150/99 ile 159/95 mmHg biraz yükselen tansiyonda hemen müdahale gerekmeyebilir. 160/119 ile 179/100 mmHg organ hasarı risklerini azaltmak için önlem alınmalıdır. 180/120 daha ciddi komplikasyonları azaltmak/önlemek için acil önlem alınması gerekmektedir.

Hipertansiyonda önce sol ventrikülün diyastolik, daha sonra ise sistolik fonksiyon bozukluğu olur. Artmış kardiyak kitle nedeniyle koroner rezerv azalır, hayatı tehdit edici aritmiler ve ani ölüm riski artar. Yapılan çalışmalarda ventriküler aritmiler ve ventriküler taşikardilerin SVH olan hastalarda daha fazla görüldüğü; SVH'nın azaltılmasının ise ventriküler disritmileri azaltmadığı tespit edilmiştir. Antihipertansif ilaçlarla kan basıncının normalize edilmesi ile SVH'de gerileme sağlanabilmektedir. SVH'nin geriletilmesi ile sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında düzelme sağlanabilir.

SONUÇ

Hipertansif hastalarda SVH'nin mortalite ve morbidite üzerine belirgin etkisi vardır ve noninvaziv metodlarla rahatlıkla teşhis edilebilmektedir. Hipertansiyonun değiştirilebilir risk faktörleri arasında en önemlisidir. Hipertansif hastalarda mutlaka SVH varlığı araştırılmalı ve tedavisi takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Dahlof B, Pennert K, Hansson L: Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta analysis of 109 treatment studies. Am J Hypertens 5: 95-110, 1992.
2. Nalbantgil İ: Left Ventricular Hypertrophy, Diagnosis, Prognosis and Regression. Turk Kardiyol Dern Ars. 1992; 20(4): 207-214.
3. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990;322:1561-6.
4. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A: Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta analysis of randomized double-blind studies. JAMA 275:1507-1513, 1996.
5. Zicha J, Kunes J. Ontogenetic aspects of hypertension development: analysis in the rat. Physiol Rev 1999; 79: 1227-82.
6. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A: Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta analysis of randomized double-blind studies. JAMA 275:1507-1513, 1996.
7. Verdecchia P, Angeli F, Achilli P, Castellani C, Beroccatelli A, Gattobigio R, et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: marker for future event or mediator of events? Curr Opin Cardiol 2007;22:329-34
8. .Tedesco MA, RattiG, Aqunio D, etal: The effectiveness and Tolerability of losartan and effect on leftventricular mass in patients With essential hypertension. Cardiologia 1998;43:53–59.
9. Okin PM, Devereaux RB, Julius J et al. Regression of lectrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol. The LIFE Study. Circulation 2003;108:684-90.
10. Klingbeil AV, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med 2003;115:41-6.
11. Grollman A. The effect of various hypotensive agents on the arterial blood pressure of hypertensive rats and dogs. J Pharmacol Exp Ther 1955; 174: 263-70
12. .Himmelmann A, Svensson A, Dahlo ¨fB, Bergbrant A, Hansson L: Losartan in essential hypertension: effects on blood pressure and left Ventricula rmass. High Blood Press1995;4:242– 248.
13. Yetik-Anacak G, Sevin G. Deneysel Hipertansiyon Modelleri. Turkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2010; 3: 50-62.

14.Maron BJ, Maron MS, Semsarian C Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives J Am Coll Cardiol. 2012;60:705-15.

15.Biancardi VC, Bergamaschi CT, Lopes OU, Campos RR. Sympathetic activation in rats with L-NAME-induced hypertension. Braz J Med Biol Res 2007; 40: 401-8.

16.Elliott PM, Gimeno JR, Tome MT, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2006;27:1933– 41.

17.Musat D, Sherrid MV Echocardiography in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Anadolu Kardiyol Derg. 2006 ;6 Suppl 2:18-26.

18.Maki S, Ikeda H, Muro A, et al. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1998;82:774–8.

19.Badyal K, Lata H, Dadhich AP. Animal models of Hypertension and effect of drugs. Indian J Pharmacol 2003; 35: 349-62

20..Mayet J, Chapman N, Shahi M et al: The effects on cardiac arrhytmias of antihypertensive therapy causing regression of left ventricular hypertrophy. Am J Hypertens 10(6):611-618, 1997.

21.Malmqvist K, Kahan T, Edner M et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. J Hypertens 2001;19:1167-76.

22.Sarikonda KV, Watson RE, Opara OC, DiPette DJ. Experimental animal models of hypertension. J Pharmacol Exp Ther 2009; 3: 158-65.

23.Devereux RB, Dahlöf B, Gerdts E et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertorphy by losartan compared with atenolol. The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensive (LIFE) Study. Circulation 2004;110:1456-62.

24.Yamakawa T, Tanaka S, Tamura K, Isoda F, Ukawa K, Yamakura Y, et al. Wistar fatty rat is obese and spontaneously hypertensive. Hypertension 1995; 25: 146-50

25.Juskevich JC, Robinson DS, Whitehorn D. Effect of hypothalamic stimulation in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. Eur J Pharmacol 1978; 51: 429-39

26.. Erlich Y, Rosenthal T. Contribution of nitric oxide to the beneficial effects of enalapril in the fructose-induced hyperinsulinemic rats. Hypertension 1996; 28: 754-7.