UTSAK

ANKARA BİLİM ÜNİVERSİTESİ

9th International Medicine and Health Sciences Researches Congress

9. Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongresi

Full Text Book

Tam Metin Kitabı

18-19 MARCH

2022 (UTSAK) ONLINE

www.utsakcongress.com

9th International Medicine and Health Sciences Researches Congress

9. Uluslararası
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongresi

18 / 19 March 2022

UTSAK

ONLİNE
A N K A R A

Proceeding Book

Bildiri Tam Metin Kitabı

Editör / Editor
Prof. Dr. Zahide DOĞANAY

asos YAYINLARI

Ankara 2022

Yayın Koordinatörü/ BroadcasteCoordinator•
Muhammet ÖZCAN

Yayın Yönetmeni / General Publishing Director •
Prof. Dr. Zahide DOĞANAY

Editörs / Editedby •
Prof. Dr. Zahide DOĞANAY

Kapak Tasarım / Cover Design
Bülent POLAT

İç Tasarım / Interior
Bülent POLAT

Birinci Basım / First Edition• ©
25 Mart / 25 March 2022-Ankara

ISBN: 978-625-7501-66-8

Bu kitapta yayınlanan Bildiri Tam metinleri "Bookcites Kitap Atıf Dizini" tarafından taranmaktadır

ASOS YAYINEVİ
1st Edition / 1.baskı: Mart/March 2022
Address / Adres: Çaydaçıra Mah. Hacı Ömer Bilginoğlu Cad. No: 67/2-4/ Merkez/Elazığ
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

B O A R D S / K U R U L L A R

Supporting Institutions / Destekleyen Kurumlar

Ankara Bilim Üniversitesi

Honor Board / Onur Kurulu

Prof. Dr. Yavuz DEMİR, Ankara bilim Üniversitesi Rektörü

Chairman of the Organizing Committee / Düzenleme Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Zahide DOĞANAY, Kastamonu Üniversitesi

Congress Organizing Committee / Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Zahide DOĞANAY, Kastamonu Üniversitesi
Doç. Dr. Selda ÇELİK, Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Doç. Dr. İsmail NALBANTOĞLU, Lokman Hekim Üniversitesi
Doç. Dr. Berkan REŞORLU, Ankara
Dr. Ayşe YILMAZ, Kastamonu Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Ufuk DEMİR, Kastamonu Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Özgür TAŞKIN, Kastamonu Üniversitesi

Bilim ve Hakem Kurulu

Dr. Öğretim Üyesi Serap AÇIKGÖZ, Çankırı Karatekin Üniversitesi
Doç. Dr. Birol AĞCA, Health Science University
Dr. Öğretim Üyesi Süleyman Hilmi AKSOY, Hisar Hospital Intercontinental
Prof. Dr. Sibel AKYOL, İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa
Dr. Ahmad Al ESAU, Univiversity of Damascus, Damascus, Syria
Doç. Dr. Çiğdem ARABACI, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi
Prof. Dr. Zeynep AYDOĞMUŞ, İstanbul Üniversitesi
Prof. Dr. Ghassan AZİZ, Uniersity of Damascus, Damascus, Syria
Dr. Münire BABAYİĞİT Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi
Dr. Farah BAKHİSHLİ, Azerbaijan Medical University
Prof. Dr. Murat BEKTAŞ, Dokuz Eylül Üniversitesi
Prof. Dr. Sandor BENİCZKY, Aarhus Üniversitesi, Aarhus, Danimarka
Dr. Burak Kaan BİRGÜL, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Doç. Dr. Mustafa Suat BOLAT, Samsun Gazi Devlet Hastanesi
Doç. Dr. Selda ÇELİK, Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK, Gaziantep Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Mehmet DEMİR, Karabük Üniversitesi
Doç. Dr. Necla DERELİ, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Zahide DOĞANAY, Kastamonu Üniversitesi
Prof. Dr. İhsan DOKUCU, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi
Doç. Dr. Sevinj FATULLAYEVA, Azerbaijan Medical University
Dr. Öğretim Üyesi Serpil GONCA, Mersin Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Ayşe GÖKTAŞ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Doç. Dr. İlknur GÖL, Çankırı Karatekin Üniversitesi
Doç. Dr. Pınar GÜL, Atatürk Üniversitesi
Doç. Dr. Vahit Onur GÜL, Özel Koru Hastanesi, Ankara
Prof. Dr. Handan GÜLEÇ, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Türkan Akyol GÜNER,
Doç. Dr. Aysel GÜVEN, Beykent Üniversitesi
Doç.Dr. Ömer HIZLI, Dumlupınar Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Hafize KIZILKAYA, Yozgat Bozok Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Hatice Serap KOÇAK, Gaziantep Üniversitesi
Prof. Dr. İsmail KORAMAZ, Şişli Etfal Hamidiye Araştırma ve Eğitim Hastanesi
Dr. Natalia KOROLOVA, National Pirogov Memorial Medical University
Dr. Mustafa Aykut Kural Aarhus Üniversitesi, Aarhus, Danimarka
Dr. Öğretim Üyesi Erdoğan MALATYALI, Aydin Adnan Menderes Üniversitesi
Prof. Dr. Snežana MARKOVİĆ, Univerzitet U Prištini, Republika Srbija
Dr. Olena MATSENİUS Kherson Bölgesel Onkoloji Merkezi, Ukrayna
Dr. Öğretim Üyesi Merve MUTLUAY, Kırıkkale Üniversitesi
Doç. Dr. İsmail NALBANTOĞLU, Lokman Hekim Üniversitesi
Prof. Dr. Besim Ben NISSAN, University of Technology Sydney
Prof. Dr. Ayşe Emel ÖNAL, İstanbul Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Sedat ÖZDEMİR, Karabük Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Zeliha Betül ÖZSAĞIR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Dr. Ioannis PAPASOTİRİOU - Reserach Genetic Cancer Center, Switzerland
Prof. Dr. Liudmila ROMANOVSKA, Khmelnitsky National University
Doç. Dr. Berkan REŞORLU,
Dr. Öğretim Üyesi Serhat SİREKBASAN, Çankırı Karatekin Üniversitesi
Prof. Dr. Ġryna SOKUR - Kherson Regional Oncologic Dispensary, Ukrayna
Doç.Dr. Ramida ŞADLİNSKAYA, Azerbaijan Medical University
Prof. Dr. Muamer SULJİĆ, Int. Univerzitet U Goraždu,bosna i Herecgovina
Doç. Dr. Mutlu ŞAHİN, Özel Koru Hastanesi Hastanesi
Doç.Dr. Ahmet ŞEKER, Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Prof. Dr. Medine Ayşin TATAR, Ankara Eğititm ve Araştırma Hastanesi
Prof. Dr. Roza Dzoleva TOLEVSKA, University Clinic for Orthopedic Surgeryi, Skopje
Doç. Dr. Faruk TURGAY, Ege Üniversitesi
Dr. Veysel Barış TURHAN, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim Araştırma Hastanesi
Dr. Öğretim Üyesi Rojdan Ferman Güneş UYSAL,
Dr. Öğretim Üyesi Yasemin YAMAN, Ankara Medipol Üniversitesi
Dr. Öğretim Üyesi Yasemin YAVUZ, Harran Üniversitesi
Doç. Dr. Fatih YILDIRIM, Atatürk Üniversitesi
Dr. Ayşe YILMAZ, Kastamonu Üniversitesi
Doç. Dr. Şebnem YOSUNKAYA, Necmettin Erbakan Üniversitesi
Doç. Dr. Hatice Balcı YÜCE, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Dr. Elkhan ZARGAROV, Armed Forces Main Clinical Hospital Baku, Azerbaycan
Dr. Tülay ZENGİNKİNET, stanbul Göztepe Prof.Dr.Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Sekreter

Zuhal KOÇ

CONTENTS – İÇİNDEKİLER

B O A R D S / K U R U L L A R IV

Supporting Institutions / Destekleyen Kurumlar IV

Honor Board / Onur Kurulu IV

Chairman of the Organizing Committee / Düzenleme Kurulu Başkanı IV

Congress Organizing Committee / Düzenleme Kurulu IV

Bilim ve Hakem Kurulu IV

Sekreter VI

Nadir Gözlenen Santral Venöz Kateter Malpozisyonları / Olgu Serisi 1

Cep Telefonlarından ve Wi-Fİ'den Yayılan Radyofrekansların Gebelik Üzerine Etkisi 7

Bağırsak Mikrobiyotası ve Tip 2 Diyabet 13

Dişeti Çekilmelerinde Tünel Tekniği İle Subepitelyal Bağ Dokusu Grefti Uygulanması: Olgu Sunumu 19

Yetersiz Keratinize Dişeti Bulunan Dişsiz Serbest Dişeti Greftiyle Augmentasyonu 25

Direkt Kompozit Rezin İle Orta Hat Diastema Kapatılması: Olgu Serisi 30

İnflamatuar Eksternal Kök Rezorpsiyonunun Mineral Trioksit Agregat İle Tedavisi 38

Koronavirüs Erken Sürecinde Avrupa Birliği Ülkelerinde Sağlık Politikaları 44

Diyabetin Hemodiyaliz Hastalarında AVF Olgunlaşma Süresi Üzerine Etkisi ve Serum Albümini ile İlişkisi 69

Böbrek ve Karaciğer Nakil Alıcılarında Gelişen Bruselloz Olgularının Havuz Analiz Yöntemi ile Değerlendirilmesi 73

Kritik Hastalarda Glisemi Kontrolü 77

Anormal Uterin Kanamanın Tanısında Transvajinal Ultrasonografi İle Endometriumun Değerlendirilmesi ve Histopatoloji Sonuçları İle Karşılaştırılması 82

Bel Ağrısı Olan Hastalarda Abdominal Kas Aktivitelerinin Lomber Kasların Morfolojileriyle İlişkisi, Disabilite ile Fonksiyonel Duruma Etkisi 86

Pediatrik Hastalarda Profilaksi ve Ağız/Diş Enfeksiyonları İçin Antibiyotik Reçete Edilmesi 96

Karma Dişlenmenin Erken Döneminde Daimi Diş Avülsiyonu, Replantasyonu ve Ankiloz: Başarı mı, Başarısızlığın Ertelenmesi Mi? 101

İnternal Rezorpsiyon Sebebiyle Perforasyon Görülen Maksillar Kanin Dişin Endodontik Tedavisi: Vaka Raporu 113

Tam Dişsizlik Vakalarının All-On-Four Konsepti İle Protetik Rehabilitasyonu: Olgu Sunumu 123

Implant Destekli Sabit Protezlerde Protetik Başarısızlık Nedenleri (Derleme) 132

Diyabetik Nöropatide Levetirasetam Uygulamasının Potasyum İletkenliği Üzerine İnhibitör Etkisi 144

Non Spesifik Kronik Boyun Ağrısı Olan Bireylerde Ağrı ve Hareket Korkusu İle Kas Performansı, Denge ve İkili Görev Arasındaki İlişkinin İncelenmesi ve Asemptomatik Bireylerle Karşılaştırılması: Ön Bulgular 149

Total Diz Protezi Ameliyatı Sonrası Ağrı Yönetiminde Destekleyici Bakım Yöntemleri (Tens ve Reflekseloji ve Masaj Uygulamaları) ve Hemşirenin Rolleri 155

Yenidoğanda Yoksunluk Sendromu ve Hemşirelik Yaklaşımı 166

Kalp Yetersizliğinde Hasta Eğitiminin Önemi ve Hemşirenin Rolü 173

Covıd-19 Pandemisi ve Kadın 180

Covid 19 Pandemisinin Üreme Sağlığı Üzerine Etkisi 187

Obez Olmayan Polikistik Over Sendromlu Kadinlarda Kalsiyum ve D Vitamini Takviyesinin Klinik, Hormonal ve Metabolik Profil Üzerine Etkisi 194

COVID-19 Pandemi Sürecinde Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Uyku Kalitesi ve Fiziksel Aktivite Alışkanlıklarındaki Değişiklikler 201

Olgu Sunumu- COVID 19 Tanılı Hastada Koroner Stent Sonrasında Tosilizumab Uygulaması 213

Vaka Sunumu: Steroid ile Tedavi Edilebilen Ekstazi İlişkili Toksik Hepatit 217

2018-2020 Yılları Arasında Kliniğimizde Opere Edilen 7 Far Lateral Disk Hernisi Olan Hastanın Olgu Sunumu 221

Ağız Açıklığı Kısıtlı Hastada Anestezi Yönetimi: Olgu Sunumu 224

Pediatrik Suprakondiler Humerus Kırıklarında Ultrasonografi Eşliğinde Pinleme Tekniği 228

Tek Koroner Arter Anomalisi; İki Vaka Raporu 233

2010-2012 Yılları ile 2019-2020 Yılları Arasında İki Farklı Yoğun Bakım Ünitesinde Görülen Patojen Psedomonas Aeruginosa, Acinetobacter Baumanni, Klebsiella Türlerinin Dağılımının, Antibiyotik Duyarlılık ve Direnç Özelliklerinin Yıllar İçinde Değişimi 237

Osteotomy Variations According to Insall-Salvati Patella Index Which Under Going Open Wedge High Tibial Osteotomy Patient: Short Term Results 248

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Hastalarda Evde Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uyumunu Etkileyen Faktörler 250

Huzursuz Bacaklar Sendromunda Etiyolojik Faktörlerin Sıklığı 263

Epidural Bloodpatch Under Fluoroscopic Guidance for Incidental Durotomy Related to Endoscopic Spine Surgery: Case Report 268

Sirozu Olmayan Erişkin Hastalarda Oluşan Portal Ven Trombozunun Etyolojik Dağılımı 271

COVID 19 Pnomonisi Tanılı Hastada Tansiyon Pnömotoraks-Olgu Sunumu 279

Trakea Yerleşimli Adenoid Kistik Karsinom: Olgu Sunumu 283

Hemoglobinopatisi Olan İnfertil Kadınlarda Histerosalpingografi Bulguları 288

Çivit Otu *(Isatıs Tıntorıa L.)* Kimotripsin Benzeri Proteaz (3CLPRO) Enzimini İnhibe Ederek Sarscov-2 Virüs Replikasyonunu Önleyebilir 297

İzole Lipaz Yüksekliği ile Seyreden Nöroendokrin Tümör Olgusu 309

Spirulina Maxima'nın Farklı Çözgenler ve Ekstraksiyon Yöntemleri Kullanılarak Anti-Inflamatuar ve Antioksidan Özellıklerının Araştırılması 313

Akut Serebrovasküler Olay Geçiren Hastalarda Acef Risk Skoru İle Aritmi Gelişimi Arasındaki İlişki 325

Biliary Pancreatitis in Patients With Cholecystectomy: Five-Year Retrospective Analysis 335

Kontrolsüz Diyabete Bağlı Meme Absesi 337

Nadir Bir Akut Batın Nedeni; Abdominal Koza **341**

Subksifoid Düzeyde Cilt Altı ve Preperitoneal Yağ Doku Kalınlıkları ve Hepatik Steatoz İlişkisi **346**

Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen COVID-19 Gebe Hastalar: Vaka Serisi **353**

Cep Telefonları ve Wi-Fi Kaynaklı Radyofrekansların Gebelik Üzerindeki Etkileri **361**

Eisenmenger Tanılı Hastada Nöroanestezik Yönetim **367**

İskemik SVO Geçiren Covid-19 Hastasında Düşmeyen Ateş **371**

Prostat Kanserinde Voltaj Kapılı Sodyum Kanallarının Metastatik Rolü İçin *In Vitro* Kanıtlar **378**

Fournier Gangreni Hastalarında Enfeksiyon Kaynağı ve Ostomi Varlığının Yatış Süresine Etkisi **389**

Cerrahi Servisi İhtiyaçlarından Doğan Buluş; Stoma Torba Kapağı **392**

Aile Sağlığı Merkezi Çalışanlarının Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları **400**

Quality Assessment and Content Analysis of Youtube Videos on Glaucoma Surgery **407**

Banyoda Meydana Gelen Adli Nitelikteki Ölümler **414**

Hastaneye Yatırılan Geriyatrik Hastalarda Akut Böbrek Hasarı ve İlişkili Faktörlerin Araştırılması **422**

Subklavian Çalma Sendromlu Hastada Dijital Substraksiyon Anjiyografi Yöntemi ile Sol Subklavian Arter Stentlemesi **429**

Malign ve Benign Meme Lezyonların Ayrımında Ultrasonografi Görüntülerin Histogram Analizi: Ön Çalışma Bulguları **435**

Pregestasyonel Diabetes Mellitus ve Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Glikolize Hemoglobin A1C (HbA1c) Düzeyi İle Gebelik Komplikasyonları Arasındaki İlişki **442**

Enflamatuar Laboratuar Verileri Covid-19 Hastalarında Mortalite Belirteci Olabilir Mi? **451**

T3 Transvers Kolon Tümörleri: İki Farklı Embriyolojik Orijinden Gelişen Aynı Kolon Segmenti Tumorlerin Farkları **455**

Meme Tümörlerinde IDO1 ve TDO2 Ekspresyonu **463**

Etyolojik Faktörlerin Dekortikasyon Zamanlamasına Etkisi **475**

Probiyotik Tedavisiyle İntihar Vakalarının Önlenmesi **485**

Kronik Gastrit Tanılı Olguların Helicobacter Pylori ve İntestinal Metaplazi Bağlamında İncelenmesi **491**

Hl60 ve NB4 Hücrelerinde miR-638-5P/PGK1 Gen Etkileşimi **504**

Büyük Boyutlu Benign Uterin Leiomyona(Kugel Myomu) **510**

Akut Appendisit Tanısında Cilt Isısı Ölçümünün Değerlendirmesi: Ön Sonuçlar **517**

Orta ve Yüksek Doz Kortikosteroid İle Tedavi Edilen COVID-19 Pnömonisi Olan Hastaların Sonuçları **527**

Son Dönem Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Hemodiyaliz Seansının İnteratriyal Blok Üzerine Etkisi **535**

Kronik HCV Hastalarında Genotip Dağılımı **541**

Peptik Ülser Kanamalarının Kan Gruplarına Göre Sıklığı ve Kan Gruplarının Peptik Ülser Kanama Şiddeti İle İlişkisi **547**

Anormal Uterin Kanamanın Tanısında Transvajinal Ultrasonografi İle Endometriumun Değerlendirilmesi ve Histopatoloji Sonuçları İle Karşılaştırılması 555

Elektif Cerrahi Girişimlerde Sevofluran, Desfluran veya Propofol ile Kombine Edilmiş Remifentanilin Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi 559

Diyalize Girmeyen Evre 3 ve Evre 4 Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Basit Böbrek Kisti Sıklığının Araştırılması ve Bu Hastaların Böbrek Fonksiyonları Normal Olup Basit Böbrek Kisti Olan Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması.....572

Which Anesthesia Management Is Better in a Patient With a Two-Week Percutaneous Coronary Intervention History, TIVA Or Inhalation? 582

Astımlı Hastalarda Antiinflamatuvar Tedavinin HRCT İle Ölçülen Bronş Duvar Kalınlığı Üzerine Etkisi.....587

Anti-Amfifizin Antikor Pozitif Nadir Görülen Bir Paraneoplastik Serebeller Sendrom Olgusu 592

Kliniğimizde Tanı Alan Timik Epitelyal Tümörlerin Yeni Sınıflamaya Göre Değerlendirilmesi 597

Ultrasonographic Imaging Outcomes and MRI Findings in Infants With Sacral Dimple 603

Nonalkolik Steatohepatit Hastalarında Serum Ürik Asit/ HDL-Kolesterol Oranının Değerlendirilmesi 608

Diffüz Lameller Keratit: Etyoloji, Evreleme, Tedavi, Ayırıcı Tanı 614

Birden Fazla Tiroid Nodülü Varlığında Ultrasonografi Bulgularının Malignite Tahmininde Faydası 622

Sağ Elini Baskın Olarak Kullanan Kişilerde Bir İşitsel Uyarana Karşı Ölçülen Sağ ve Sol El Reaksiyon Zamanının, Ultradiyen Ritmin Sempatik ve Parasempatik Fazlarında Karşılaştırılması.....632

Preeklamptik ve Normal Gebelerde Serum Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü ve Çözünebilir Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptör-1 Düzeyleri ve Bunların Birbirleri ile Olan İlişkileri 643

Ampulla Vateri Tümörlerinin Klinik ve Patolojik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi 650

Kolorektal Neoplazi İle Helikobakter Pilori İlişkisi.....658

İntrakranial İleri Darlığı Olan İlerleyen İnmeli Hastalarda Endovasküler Tedavi Deneyimi; İki Olgu Sunumu 664

Paratiroidektomi veya Tiroidektomi Hastalarında Eşzamanlı Paratiroid Adenomu ve Papiller Tiroid Karsinomu Birlikteliği.....671

Rhinosporidiosis; Histopatolojik Özellikleri ve Literatürün Gözden Geçirilmesi.....676

Tıp Fakültesi Ögrencilerinde Akılcı İlaç Kullanımına Yönelik Bilgi, Tutum ve Davranışlarının İncelenmesi.....680

Osteoartrite Bağlı Kronik Diz Ağrısında Menisküs Hedefli Radyofrekans Tedavisi Uygulaması 703

Soliter Tiroid Nodülü ve Multinodüler Guatrı Olan Hastalarda Tiroid Kanseri Sıklığı ve Dağılımı 707

Nadir Bir Antite; Primer Adrenal Bez Leiyomyosarkomu 714

Yoğun Bakım Hastalarında Kandidemi Etkenlerinin Tür Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları 721

Gastrointestinal Sistem Endoskopisi Uygulanan Hastalarda Entegre Pulmoner İndeks Monitörizasyonunun Solunum Olaylarını Belirlemedeki Değeri 725

Pediatric Inguinal Surgery Under Sedation With Transversus Abdominis Plane Block 730

Nadir Bir Antite; Ampulla Vateri Medüller Kanseri 733

Nadir Bir Mide Kanseri Metastazı Olarak Deri Tutulumu.....737

Akut Batın ve COVID-19 Birlikteliği: İki Olgu Sunumu 740

Konjanital Kalp Cerrahisi Planlanan Juvenil İdiopatik Artritli Olguda Anestezi Yönetimi.....743

Çocukluk Çağında Portal Hipertansiyon: Tek Merkez Beş Yıllık Deneyimi.....746

Kardiyak Üfürüm Bulgusu ile Yönlendirilen Hastalarda Yapısal Kalp Hastalığı Sıklığı 751

Kardiyak Kist Hidatik: İnterventriküler Septal Tutulum.....755

TNBS İle Oluşturulan Deneysel Kolit Modelinde İnfliximab'ın Ekstra İntestinal Tutulumlar Üzerine Etkisi.....758

Anti-Tuberculosis Treatment Related DRESS Syndrome Associated With Severe Acute Hepatitis: Case Report.....770

Apiksaban ve Rivoraksaban Kullanan Hastalarda Minör Kanama Sıklığı Karşılaştırılması....774

Fokal Kalıcı Serebral İskemide Risperidon ve Olanzapinin in Vivo Nöroprotektif Etkisi.....778

Diz Artroskopilerinde Spinal Hemiblok ve Kombine Siyatik Femoral Sinir Bloğunun Karşılaştırılması.....786

İnsülin ve Heparin İle Başarılı Bir Şekilde Tedavi Edilmiş Şiddetli Hipertrigliseridemi Olgusu 793

Real-Time Pcr Derzy Hastalığı'nın Teşhisi.....797

HER-2 Pozitif Meme Kanserinde Osteopontin Ekspresyon Düzeyleri ve Potansiyel Prognostik Değeri 801

Küçük Boyutlu Lezyonlarda In-Bore Mr Biyopsi Sonuçları.....813

Yüz Temizleme Ürünlerinin Kimyasal İçeriğinin ve Kullanıcı Yorumlarının Araştırılması: Türkiye'den Kesitsel Bir Çalışma.....816

Evaluation of Health-Related Quality of Life After Surgery in Consultation – Liaison Psychiatry 821

Akut Mezenterik İskemi Sonrası Kardiyak Arrest Gelişimi 827

A Different Look at Tuberculous Pleurisy 832

Transabdominal Laparoskopik Adrenalektomi Yapılan Hastalarda Retroperitoneal Yağ Doku Kitlesinin Metabolik Sendromu Öngörme Üzerine Etkisi 836

Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Kritik Obstetrik Olguların Retrospektif İncelenmesi .862

Covıd-19'a Bağlı Entübasyon Sonrası Trakeoözofageal Fistül: Endoskopik Tedavi…….. 879

Results of Surgery in Patients With T4 Non-Small Cell Lung Cancer……..884

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ile İlişkili Koroid Neovaskülarizasyonda Fotodinamik Tedavi…….. 890

Presentation ID / Sunum No= 272

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-6458-3282

Nadir Gözlenen Santral Venöz Kateter Malpozisyonları / Olgu Serisi

Uzm. Dr. Büşra TANYILDIZI[1]

[1]*Kastamonu Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği*

1.GİRİŞ

Santral venöz kateterler (SVK) çeşitli klinik endikasyonlara vasküler erişim kazandırılması (ilaç verilmesi, renal replasman tedavisi, total parenteral beslenme, zayıf periferik venöz erişim, kardiyak transvenöz kalp pili kateterizasyon v. b) sebebiyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Santral venöz erişim internal juguler ven(IJV), subklavian ven, femoral ven içine yerleştirilmiş büyük çaplı bir kateter ile gerçekleştirilir (1). Santral venöz kateterler yerleşim yerlerinden sağ internal juguler ven, sağ kalbe giden düz seyri ve venöz stenoz/ tromboz riskinin en düşük olması sebebiyle tercih edilir (2). İnternal juguler ven katetrizasyonu birçok girişime göre güvenli bir olmasına rağmen kateter yerleştirilmesine ve yerleştirildikten sonraki kateter bakımına dair birçok komplikasyon tanımlanmıştır. Başarılı kateter yerleştirme teknik uzmanlık yanında potansiyel komplikasyonların farkında olmayı da gerektirir.

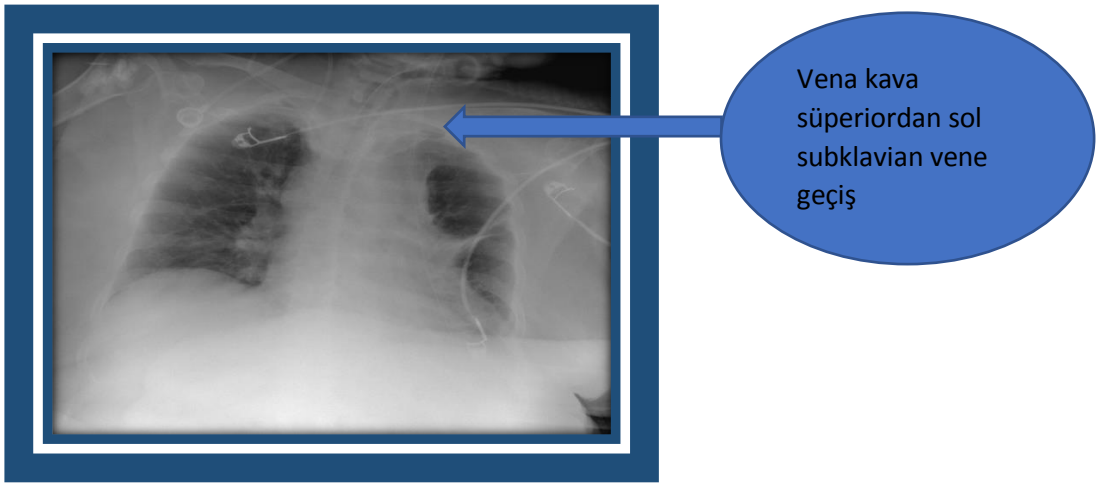
Tanımlanan olası komplikasyonlar arasında %5-26 oranında enfeksiyöz komplikasyonlar, %2-26 sıklıkla tromboembolik komplikasyonlar ve %5-19 sıklıkla mekanik komplikasyonlar (arteriyel ponksiyona bağlı kanama ve hematom, aritmi, hemotoraks, pnömotoraks, hava embolisi, kateter enfeksiyonu, kılavuz tel (KT) kayıpları ve malpozisyon) yer alır (3, 4).

Önceki uygulamalarda anatomik olarak belirlenen kılavuz noktalara göre girişim uygulaması (kör yaklaşım) yapılırken son dönemlerde ultrasonografi (USG) eşliğinde kateter yerleştirme daha çok tercih edilmektedir. Anatomik varyasyonlar düşünüldüğünde kör dediğimiz yaklaşım daha çok mekanik komplikasyonlara sebep olabilir. Kateterin yanlış yerleşmesi nispeten yaygın bir komplikasyon olup küçük ve orta ölçekli klinik çalışmalar %3. 6 ila 14 oranında kateter malpozisyonu bildirmiştir (5-7) .Genel anlamda karşılaşılabilecek komplikasyonlar arasında en az gözlenen kateter malpozisyonlarıdır. Çalışmamızda nadir gözlenen kateter malpozisyonları altı farklı olgu ile anlatılmıştır.

2.Olgu Sunumu

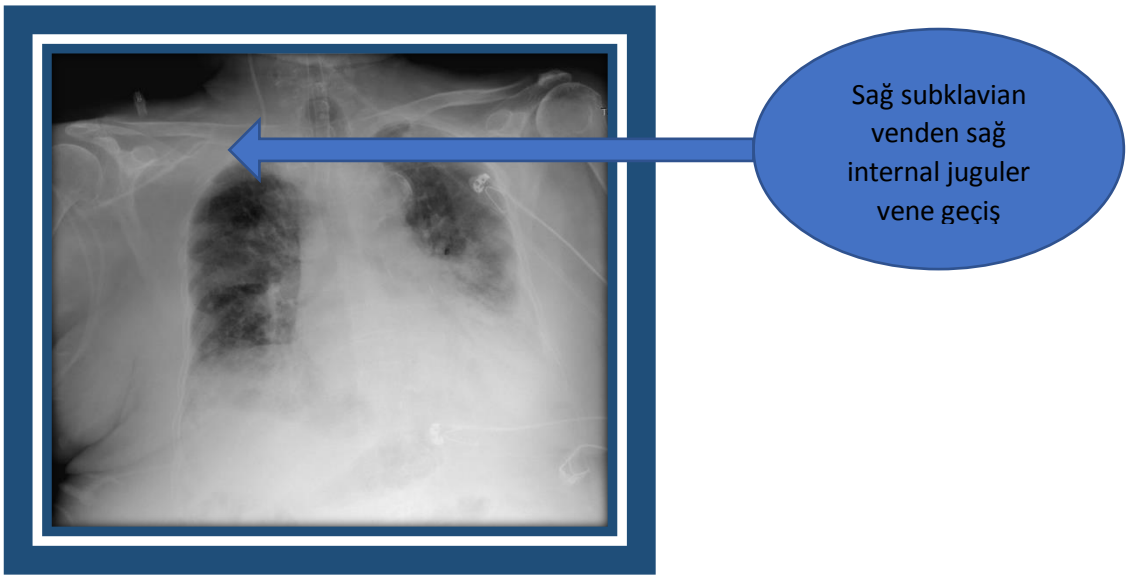
Olgu 1: 78 yaş, Kadın hasta: Postoperatif inkarsere herni sebebiyle YBÜ ye kabul edildi. Dm, Ht öyküsü olan hastanın yatışının 34. gününde bakım hastası olarak palyatif bakım servise devredilirken sıvı replasman tedavisi amacıyla sağ subklavian venden kör teknik ile SVK yerleştirilip işlem sonrası PAAC görüntülemesinde kateter malpozisyonu izlendi (Resim 1).

Resim-1: Direkt PAAC grafisinde vena kava süperiordan sol subklavian vene geçiş



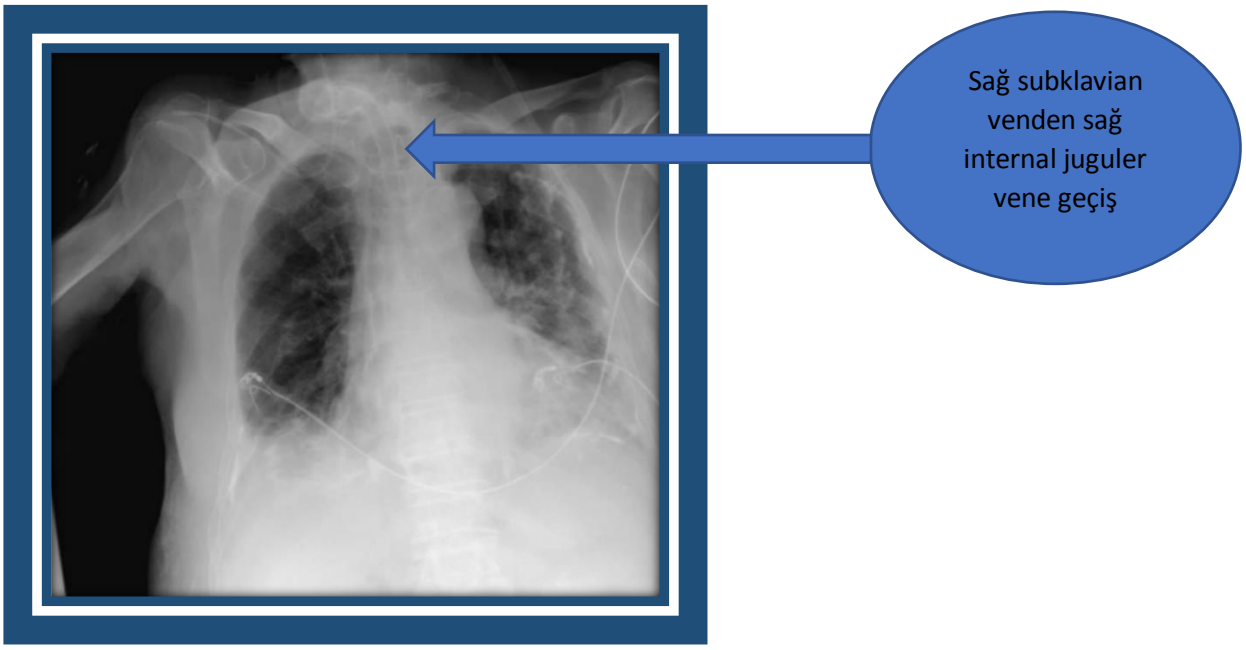
Olgu 2: 90 yaş, Kadın hasta Covid 19 pnömonisi sebebiyle YBÜ kabul edildi. Ht, Hipotiroidi, demans öyküsü olan hastanın yatışının 23. gününde sıvı replasman tedavisi amacıyla sağ subklavian venden kör teknik ile SVK yerleştirilip işlem sonrası PAAC görüntülemesinde kateter malpozisyonu izlendi (Resim-2).

Resim-2: Direkt PAAC grafisinde Sağ subklavian venden sağ internal juguler vene geçiş

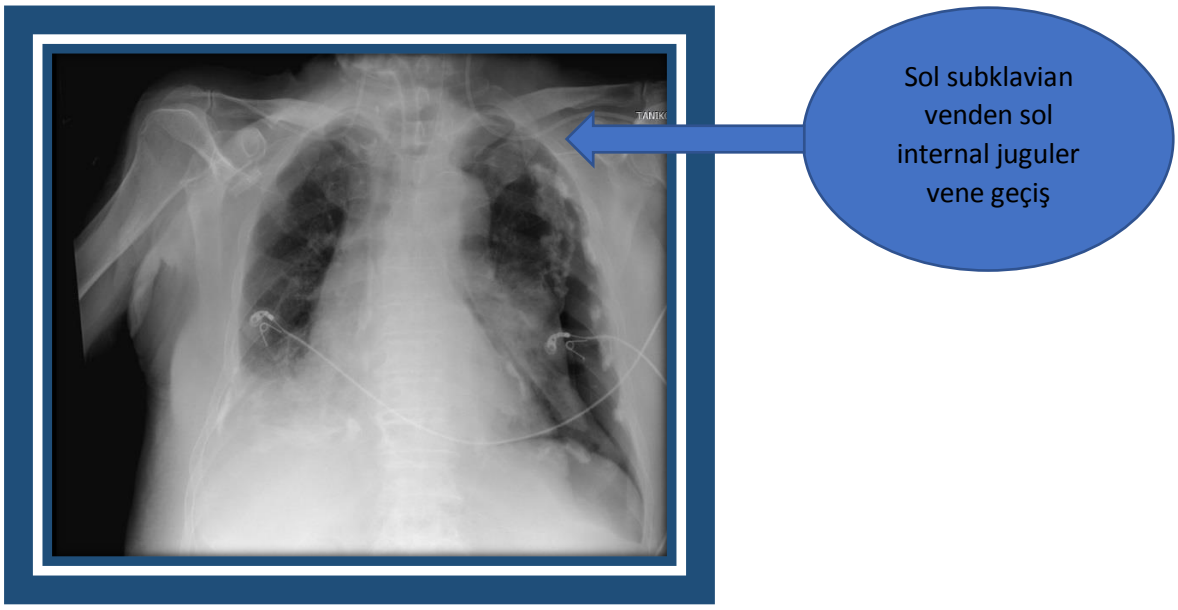


Olgu 3: 88 yaş, Erkek hasta Covid 19 pnömonisi sebebiyle YBÜ kabul edildi. Ht öyküsü olan hastanın yatışının 27. gününde sıvı replasman tedavisi amacıyla sağ subclavian venden kör teknik ile SVK yerleştirildi. Çekilen direkt grafide kataterin sağ subclavian venden internal juguler vene seyri görüldü. (Resim-3). Girişim sol subklavian venden tekrarlandı. İşlem sonrası PAAC görüntülemesinde kateter malpozisyonu izlendi (Resim-4).

Resim-3: Direkt PAAC grafisinde sağ subklavian venden sağ internal juguler vene geçiş

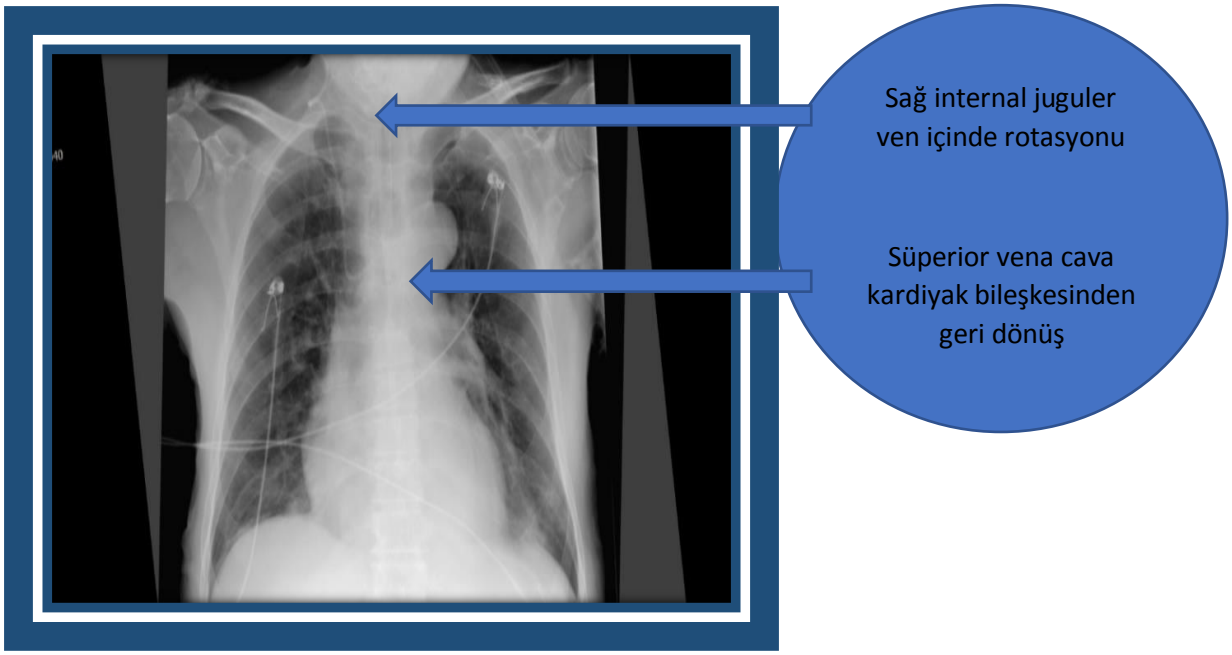


Resim-4: Direkt PAAC grafisinde sol sağ subklavian venden sol internal juguler vene geçiş



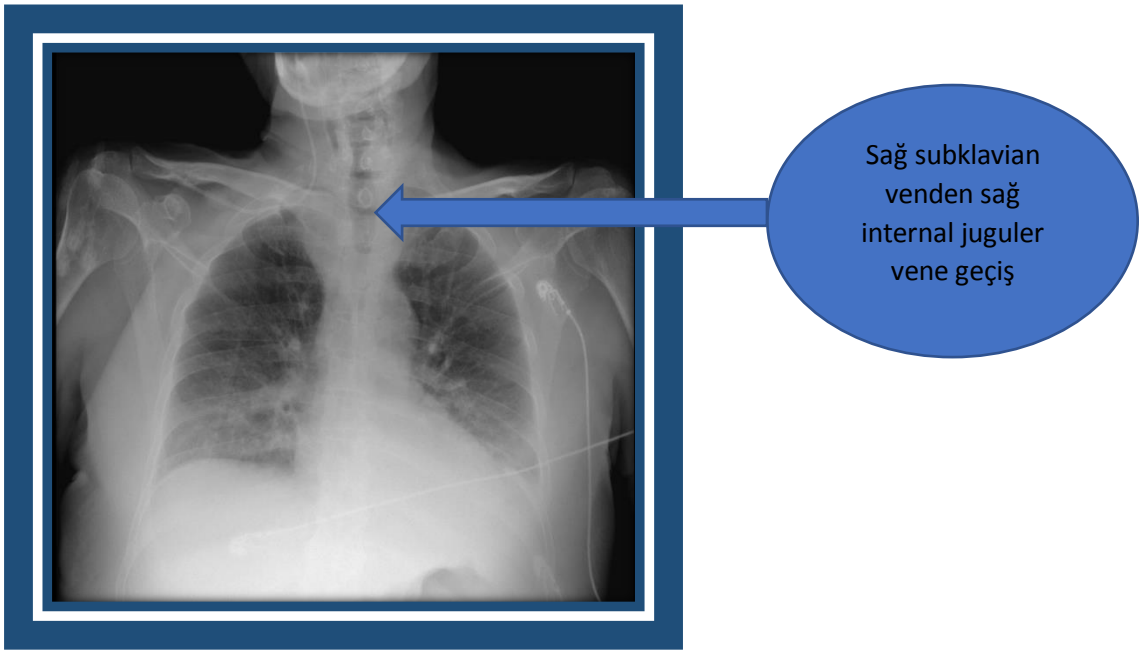
Olgu 4: 71 yaş, Erkek hasta diyabetik ketoasidoz sebebiyle YBÜ kabul edildi.Dm, Kah, Ht öyküsü olan takiplerinde Aby, Periferik arter dolaşım bozukluğu gelişen hastanın yatışının 43. gününde sıvı replasman tedavisi amacıyla sağ internal juguler venden kör teknik ile SVK yerleştirilip işlem sonrası PAAC görüntülemesinde kateter malpozisyonu izlendi (Resim-5).

Resim-5: Direkt PAAC grafisinde kataterin internal juguler ven içinde rotasyonu, süperior vena cava kardiyak bileşkesinden geri dönüş



Olgu 5: 66 yaş, Erkek hasta CPR sonrası YBÜ kabul edildi. Kah, Ht öyküsü olan hastanın yatışının 12. gününde sıvı replasman tedavisi amacıyla sağ subclavian venden kör teknik ile SVK yerleştirilip işlem sonrası PAAC görüntülemesinde kateter malpozisyonu izlendi (Resim-6).

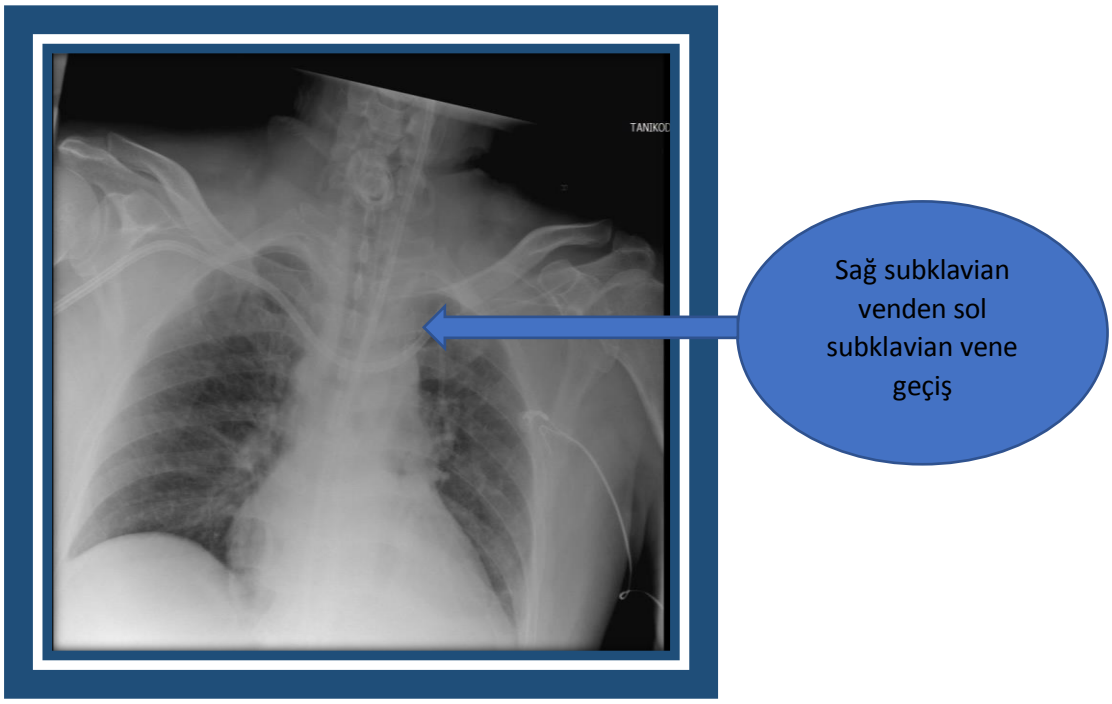
Resim-6: Direkt PAAC grafisinde kataterin sağ subklavian venden sağ internal juguler vene geçiş

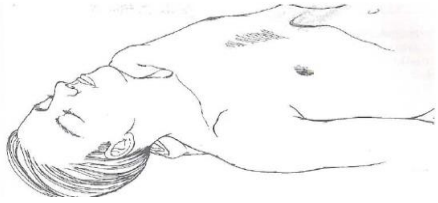


Olgu 6: 61 yaş, Erkek hasta serebrovasküler olay sebebiyle YBÜ kabul edildi. Ht öyküsü olan takibinde Aby gelişen hastanın yatışının 20. gününde hemodiyaliz tedavisi amacıyla sağ subclavian

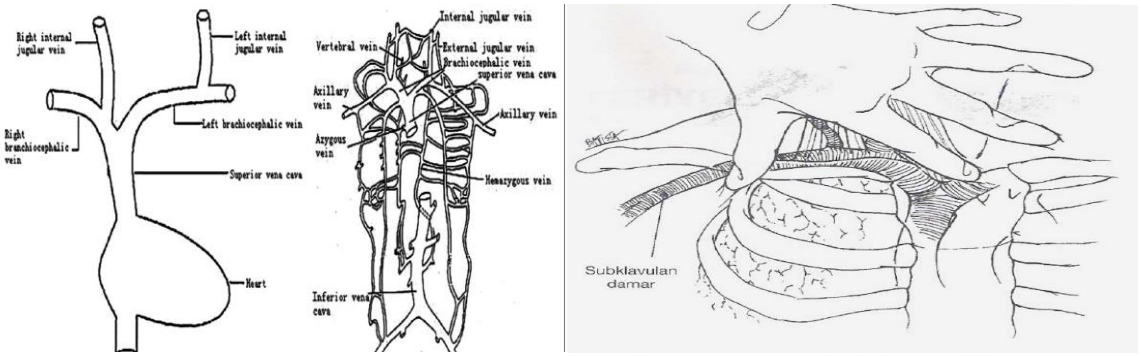
venden kör teknik ile hemodiyaliz katater yerleştirilip işlem sonrası PAAC görüntülemesinde kateter malpozisyonu izlendi (Resim-7).

Resim-7: Direkt PAAC grafisinde kataterin sağ subklavian venden sol subclavian vene geçiş





Bizim paylaşmış olduğumuz malpozisyon olguları hasta pozisyonu açısından değerlendirildiğinde hastalara sırt desteği verilmeden supin pozisyonda işlemin gerçekleştirildiği öğrenildi. Hastaya uygun pozisyonun verilmesinin anatomik yapıları uygun hale getireceğinden malpozisyon riskini azaltabileceğini düşünüyoruz.



Olgular kılavuz noktalara göre(kör yaklaşım) yerleştirilmiştir. Malpozisyon riskini en aza indirmek için ultrason rehberliğinin önemli olduğunu düşünüyoruz. İçinde kalp damar cerrahisi ve anesteziyoloji uzmanlarının olduğu girişimi gerçekleştiren klinisyenlerle konuştuğumuzda işlem esnasında büyük bir

çoğunluğunda kılavuz tel/ katater ilerletilmesinde olağanın dışında bir direnç sonrasında rahat ilerleme hissi aldıklarını öğrendik.

Kliniğimizde SVK pozisyonun doğrulanması için rutinde işlem sonrası direkt grafi X-Ray kullanmaktayız. Çok yaygın olmamakla birlikte işlem esnasında transtorasik veya transözefagial ekokardiyografi ile de yerleşimi doğrulanabilmekte ve bu yöntemin tercih edildiği çalışmalarda santral venöz kanülasyon sırasında kılavuz tel pozisyonunun belirlenmesi için transözofageal ekokardiyografi(TEE) önerilmiş ve anesteziyologların TEE ile yatak başında kateter malpozisyonunu saptayabildikleri bildirilmiştir (8). Bunların dışında santral venöz dalga formunun izlenmesinin de kateterin konumunu doğrulamak için faydalı olacağı literatürde mevcuttur(9).

X ray bize 2 boyutlu bir görüntüleme sağladığından her zaman doğrulamak için yetmeyebilir. İnternal mammarian ven,vertebral ven ve mediastinum gibi yerleşimlerde direkt grafide katater normal seyrinde gibi görünebilir. Yeni gelişen hipotansiyon, kataterin çalışmaması, hastalar uyanıksa yeni gelişen bir göğüs ağrısı,sırt ağrısı ve dispne gibi şikayetler bizi malpozisyon açısından değerlendirmeye yönlendirmelidir.İmkan dahilinde bilgisayarlı tomografi(BT) ile yerleşim 3 boyutlu olarak doğrulanmalıdır (10). Bu sebepten hastalar girişim sonrası da yakın hemodinamik ve klinik olarak gözlenmelidir.

Doğru SVK uygulamasının; uygun hasta pozisyonu, klinisyenin tecrübesi, görüntüleme yöntemleri ile doğrulama ve yakın klinik takibe ihtiyaç duyan çok yönlü bir işlem olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Tan P, Gibson MJCR. Central venous catheters: the role of radiology. 2006;61(1):13-22.
2. Trerotola SO, Kuhn-Fulton J, Johnson MS, Shah H, Ambrosius WT, Kneebone PHJR. Tunneled infusion catheters: increased incidence of symptomatic venous thrombosis after subclavian versus internal jugular venous access. 2000;217(1):89-93.
3. Eisen LA, Narasimhan M, Berger JS, Mayo PH, Rosen MJ, Schneider RFJJoicm. Mechanical complications of central venous catheters. 2006;21(1):40-6.
4. Alemohammad MJTUMJ. Central venous catheter insertion problem solving using intravenous catheter: technical communication. 2013;70(11).
5. Gladwin MT, Slonim A, Landucci DL, Gutierrez DC, Cunnion REJCcm. Cannulation of the internal jugular vein: is postprocedural chest radiography always necessary? 1999;27(9):1819-23.
6. Molgaard O, Nielsen M, Handberg B, Jensen J, Kjaergaard J, Juul NJAas. Routine X- ray control of upper central venous lines: Is it necessary? 2004;48(6):685-9.
7. Peres PJA, care i. Positioning central venous catheters–a prospective survey. 1990;18(4):536-9.
8. Maury E, Guglielminotti J, Alzieu M, Guidet B, Offenstadt GJAjor, medicine cc. Ultrasonic examination: an alternative to chest radiography after central venous catheter insertion? 2001;164(3):403-5.
9. Kumada K, Murakami N, Okada H, Toyoda I, Ogura S, Kondo H, et al. Rare central venous catheter malposition–an ultrasound-guided approach would be helpful: a case report. 2016;10(1):1-4.
10. Wang L, Liu Z-S, Wang C-AJCmj. Malposition of central venous catheter: presentation and management. 2016;129(02):227-34.

Presentation ID / Sunum No= 80

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-9654-1319

Cep Telefonlarından ve Wi-Fİ'den Yayılan Radyofrekansların Gebelik Üzerine Etkisi

Hava Bektaş[1], Süleyman Daşdağ[2]

[1]*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Van, Türkiye.*
[2]*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.*

Özet

Cep telefonu teknolojilerinin gelişmesiyle kablosuz iletişim günlük hayatımızda vazgeçilmez hale geldi. Radyo frekanslar (RF'ler), kablosuz iletişim teknolojisinde veri (ses, görüntü vb.) aktarımını sağlamak için kullanılan elektromanyetik dalgalardır. Bununla birlikte, bu cihazlardan yayılan RF radyasyonunun sağlık üzerindeki etkilerine yönelik bilimsel çalışmaların sonuçları nedeniyle kamuoyunun endişesi her geçen gün artmaktadır. Son zamanlarda, RF maruziyetine yönelik en önemli risk gruplarının hamile kadınlar ve çocuklar olduğuna dikkat çekmiştir. Bu nedenle bu çalışmanın amacı, RF' ların gebelik dönemi boyunca gebe kadınlar ve bebekleri üzerindeki etkileri araştıran çalışma sonuçlarını değerlendirmektir. Çalışmaların çoğu hayvan çalışmalarına dayanmaktadır ve sonuçları hamile kadınların ve dolayısıyla bebeklerinin RF maruziyetinden olumsuz etkilenebileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, bu çalışma, en azından net bir bilimsel sonuca ulaşılıncaya kadar, gebelik sırasında RF maruziyetinden uzak durulmasının ve cep telefonu kullanımının kısıtlanmasının akıllıca bir önlem olacağını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Cep Telefonu, Kablosuz İletişim, Radyofrekans Radyasyonu, Hamilelik, Fetüs.

Effect of Radiofrequencies Emitted From Mobile Phones and Wi-Fi On Pregnancy

Abstract

Wireless communication has become indispensable in our daily life due to the advent of mobile phone technologies. Radio frequencies (RFs) are a main parameter in wireless communication technology in order to provide data (audio, image, etc.) transfer. However, public concern is continuously increasing because of the results of scientific studies on the health effects of RF radiation emitted from these devices. Scientists recently pointed out that the most important risk groups are pregnant women and children. Therefore, the aim of this review is to summarize the animal RF studies performed on both pregnant women and their babies throughout the pregnancy period. The majority of

the studies are based on animal studies and suggest that pregnant women, and thereby their babies, can be adversely affected by RF exposure. In conclusion, this review indicated that staying away from RF exposure during the pregnancy would be a wise precaution, at least until a clear scientific result is reached.

Keywords: Mobile Phone, Wireless Communication, Radiofrequency Radiation, Pregnancy, Fetus.

GİRİŞ

Günlük hayatımızda kullandığımız birçok cihaz (uzaktan kumandalar, mikrodalga fırınlar, güvenlik sistemleri, cep telefonları, bilgisayarlar, telsizler, radarlar, TV ve radyo vericileri, Bluetooth ve kablosuz internet sağlayıcıları) radyo frekansı radyasyonu (RFR) yayar. Farklı kablosuz iletişim araçlarının ve özellikle cep telefonlarının oluşturduğu RFR seviyesi hızla artmakta ve "Elektromanyetik Kirlilik" olarak bilinen bir soruna neden olmaktadır. Kablosuz iletişim kaynaklarından yayılan RF dalgalarının etkileri üzerine yapılan çalışmaların sonuçları, RFR'lerin, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önemli bir kolu olan Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın kanserojen olabilecek 2B faktörlerine dahil etmesine neden olmuştur(1). RFR'nin olası olumsuz etkilerinden korunmak için Uluslararası İyonize Olmayan Radyasyondan Korunma Komisyonu (ICNIRP) ve Elektrik ve Elektronik Mühendisleri Enstitüsü (IEEE) tarafından, genel halk ve çalışanlar için güvenlik sınırları belirlenmiştir. Ancak hamile kadınlar, fetüsler veya embriyolar gibi daha hassas gruplar da aynı güvenlik sınırlarına tabi tutulmuştur. RF'lerin en etkili olduğu maddelerden biri sudur. Yüksek su içeriğinin dielektrik değerleri etkileyeceği ve bunun da enerji emilimini etkileyeceği bildirilmektedir. Fetüsün organları tam olarak gelişmemiştir ve doku kompozisyonları yüksek su içeriğine sahiptir (2). Bu nedenle, RF'lerden daha fazla etkilendikleri düşünülmektedir. Dahası, bilindiği gibi hamilelik döneminde kadınların su içeriği normal dönemlere göre artmaktadır. Literatürde, gebelik dönemi boyunca RF ile etkileşime giren fetüs veya embriyolarda anomalilerin gelişebileceği öne sürülmüştür (3, 4). Ayrıca 2004 yılında İstanbul'da düzenlenen bir çalıştayda çocukların elektromanyetik alanlara karşı duyarlılıkları ele alınmış ve konuyla ilgili çalışmaların artırılması gerektiği sonucuna varılmıştır (5). Bu araştırmada, RF'lerin gebelik ve fetüs üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmaların sonuçları araştırıldı.

YÖNTEM

RFR'lerin gebelik ve fetüs üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmaların sonuçları PUBMED adlı veri tabanından tarandı.

SONUÇLAR

Cep telefonları ve kablosuz internet sağlayıcıları (Wi-Fi) gibi iletişim araçları tarafından çevreye yayılan RFR'lerin fetüs ve anneler üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmalarının sayısı oldukça sınırlıdır. Deney düzenekleri, kullanılan teknikler, spesifik absorpsiyon oranları vb. gibi çeşitli parametreler arasında farklılıklar vardır. Ancak bu çalışmaların büyük çoğunluğu hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

TARTIŞMA

Kablosuz iletişim teknolojileri (cep telefonu, internet vb.) 900, 1800, 2100, 2450 MHz frekanslı RF'ler yayar. Son zamanlarda teknolojideki gelişmelerle birlikte bu cihazların kullanımı tüm dünyada artmıştır. Uluslararası Telekomünikasyon Birliği (İTÜ), 2014 yılı sonunda internet kullanıcı sayısının yaklaşık üç milyara, cep telefonu kullanıcı sayısının ise yedi milyara ulaşacağını belirtmiştir (6).

Bu çalışmada, kablosuz iletişim cihazlarından yayılan RF'lerin gebeler ve fetüs sağlığı ve gelişimi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar ele alınmıştır. Önceden belirlenmiş bir güvenlik sınırının altında RF maruziyetinin sağlık üzerinde olumsuz etkileri olduğu birçok hayvan çalışması ile ortaya konmuştur. Bununla birlikte, gebelik ve embriyogenez dönemi ile ilgili insan çalışmalarının sayısı oldukça sınırlıdır (7). Çalışmalar arasında, deney düzenekleri, kullanılan canlı, radyasyon maruziyetinin odaklandığı bölge, RF radyasyon özellikleri (SAR, frekans, modülasyon tipi vb.), yakın veya uzak alan maruziyeti gibi çeşitli parametreler arasında farklılıklar vardır. Belyaev (2010), RFR'lerin etkilerinin, radyasyona maruz kalma süresi ve aralıkları, statik manyetik alan, ortamdaki rastgele elektromanyetik

alanlar, ışınlamaya maruz kalan canlının genotipi, cinsiyeti, fizyolojik ve kişisel özellikleri, hücre yoğunluğu yanında taşıyıcı frekans değerine ve modülasyon tipine bağlı olduğunu ifade etmiştir. Nitekim, maruz kalma süresinin güç yoğunluğu ve spesifik absorpsiyon oranı (SAR) kadar önemli olduğu belirtilmiştir. Dolayısıyla çalışmalardan elde edilen sonuçlar arasındaki çelişkilerin sebeplerinin yukarıda belirtilen parametrelerden kaynaklanabileceği düşünülebilir (8). 900 MHz RFR ışınlamasına maruz kalan gebe sıçanların yavrularında (7) ve gebelikleri boyunca 2450 MHz RF radyasyona maruz kalan sıçanların yavrularında düşük doğum ağırlığının gözlemlenmediği rapor edilmiştir (9). Ogawa et al. (2009), doğum öncesi dönemde hamile sıçanların başlarına 90 dakikalık bir süre boyunca 1.95 GHz geniş bant kod bölmeli çoklu erişim (W-CDMA) sinyali uygulamıştır (10). Sıçanlarda gebelik boyunca gruplar arasındaki ağırlık artışları arasında fark saptanmamıştır. Canlı fetüslerde hiçbir dışsal, iskeletsel veya visseral anormallik belirtilmemiş ve uygulanan elektromanyetik alan nedeniyle herhangi bir üreme veya embriyotoksik parametrede (canlı, ölü, emilen embriyo, plasenta ağırlıkları, cinsiyet oranları veya doğum ağırlıkları) farklılık olmadığı ifade edilmiştir. Prenatal dönemde 2450 MHz RF radyasyona maruz kalan ratlarda teratojenik etki gözlenmemiştir (11). Lee et al. (2009), CDMA ve WCDMA RF sinyallerine aynı anda maruz kalan sıçanların fetüslerinde herhangi bir dış, iç organ veya iskelet kusurunun oluşmadığını, yani teratojenik etkinin üretilmediğini belirlemiştir (12). Fragopoulou et al. (2010), embriyonik gelişimin gerçekleştiği prenatal dönemde cep telefonlarından günde sadece altı dakikalık bir süre boyunca yayılan RF radyasyonuna maruz kalmanın sıçanların kemik oluşumu üzerinde olumsuz etkileri olduğunu bildirmiştir (13). Ancak fetüslerin kemik gelişiminde oluşan bozuklukların geçici olduğu ve doğum sonrası dönemde düzeldiği rapor edilmiştir. Takahashi et al. (2010), gerçekleştirilen deneysel çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, 2.14 GHz W-CDMA (Downlink) sinyallerine uzun süre maruz kalmanın, sıçanların gebelik durumu veya gelişimi üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığını ifade etmiştir (14).

1800 MHz RF radyasyonunun gebe tavşan ve yavrularının beyin ve karaciğer dokularında oksidatif stres parametrelerinde değişikliklere ve DNA hasarına neden olabileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (15-17). Topal et al. (2015) doğum öncesi dönemde uygulanan 900 MHz'lik bir elektromanyetik alanın doğum sonrası dönemde karaciğer dokusunda oksidatif strese ve patolojik değişikliklere neden olduğunu belirlemiştir (18). Şahin et al. (2013) 2.45 GHz (sürekli dalga, SAR: 0.023 W/kg) mikrodalga radyasyonunun çiftleşme döneminde ve gebelik boyunca uygulandığında beyinde DNA hasarına ve karaciğer, böbrek ve yumurtalıklarda antioksidan enzim aktivitesinde azalmaya neden olduğunu bildirmiştir. (19). Bektaş et al. (2018), anneleri gebelikte farklı zamanlarda cep telefonuyla konuşan bebeklerin kordon kanlarının biyokimyasal parametrelerinde farklılıklar olduğunu belirlemiştir (20). Ayrıca kordon kanı ve plasental doku örneklerinde oksidatif strese ve DNA kırılmalarına neden olduğu bildirilmiştir (20).

Ait-Aissa et al. (2010), doğum öncesi (günde iki saat, haftada beş gün) Wi-Fi sinyallerine (2.45 GHz, SAR: 0, 0.08, 0.4, 4 W/kg) maruz kalan genç sıçanların merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini incelemiştir. Astrositik ve apoptotik yapılarda, özellikle beynin farklı seçilmiş bölgelerinde doğum sonrası beyin gelişimini gösteren değişiklikler belirlenmiş, ancak elde edilen sonuçlar, kullanılan Wi-Fi sinyallerinin deneysel koşullar altında genç sıçanların beyinlerinde kalıcı astroglia aktivasyonu sağlamadığını ve apoptozu tetiklemediğini ortaya koymuştur (21). Odacı et al. (2008), gebelik süresince günde 60 dakika 900 MHz RF uygulanan sıçanların yavrularında hipokampustaki dentat girus granül hücrelerinin sayısının azaldığını bildirmiştir (22). Prenatal dönemde günde 60 dakika 900 MHz radyasyona maruz kalan sıçanların yavru sayısında (23) ve postnatal 32. günde hipokampusun Cornu Ammonis bölgesinde piknotik hücrelerin varlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir (23). Ragbetli et al. (2009), gebelik dönemi boyunca günde 15 dakika 890–915 MHz RF radyasyona maruz kalan gebe sıçanların yavrularında hipokampusun Cornu Ammonis bölgesindeki piramidal hücre sayısında herhangi bir fark olmadığını belirtmişlerdir (24). Ancak, serebellumda granül hücre sayısında artış eğilimi ve Purkinje hücrelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (25). Hamilelik sırasında 900 MHz darbeli RF radyasyonuna maruz kalmanın, doğum sonrası dönemde yavru sıçanların Purkinje nöronlarının elektrofizyolojik özelliklerini değiştirebileceği, ancak bu değişikliklerin beyincik ile ilgili fonksiyonel işlemleri etkilemek için yeterli olmadığı başka bir çalışmada ortaya konmuştur (26). Finnie et al. (2009), RF radyasyonuna maruz kalan yavruların beyinlerinde nöral stresin bir göstergesi olan c-fos geninin ekspresyonunda kontrol grubuna göre herhangi bir değişiklik gözlemlenmediği rapor edilmiştir (27). Aldad et al. (2012) doğum öncesi dönemde 800-900 MHz RF

radyasyonuna maruz kalmanın, maruz kalma süresine bağlı olarak gebe sıçanların yavrularında nörodavranışsal bozukluklara neden olabileceğini belirlemiştir (28). Doğum öncesi dönemde 900 MHz GSM elektromanyetik alanlara maruz kalmanın herhangi bir bilişsel bozukluğa neden olmadığı ifade edilmektedir (29).

Çeşitli araştırmacılar, yüksek sıvı içeriği nedeniyle RF radyasyonundan önemli ölçüde etkilenebileceğini düşünerek RF radyasyonunun koklear gelişim üzerindeki etkilerini incelemiştir. Seçkin et al. (2014) gebe sıçanlara 900 ve 1800 MHz RF radyasyon uygulamışlar ve bunun sonucunda yavru sıçanlarda normal fonksiyonel işitmelerine rağmen koklear hücresel hasar olduğunu saptamışlardır (30). Budak et al. (2009) GSM 1800 MHz RF radyasyonunun koklear aktivitede azalmaya neden olduğunu bildirmiştir (31).

SONUÇ

Sonuç olarak, hemen hemen tamamı hayvan çalışmalarına dayalı olan çalışmaların çoğunluğu, gebeliklerin ve dolayısıyla bebeklerin RFR'lerden olumsuz etkilenebileceğini ortaya koymaktadır. Ancak bunun tam tersini gösteren çalışmaların olması, bunu tartışma konusu yapmaktadır. Bu da hem zaman hem de ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Tüm bunlara rağmen, yukarıda özetlenen çalışmaların sonuçları, hamilelik sırasında RF maruziyetinin o kadar iyi huylu olmadığını ve bu nedenle kablosuz iletişim araçlarının kullanımına ilişkin kuralların dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Anne, bebek ve toplum sağlığı için oldukça önemli olan bu kurallar, yaygın olarak kullanılan kablosuz iletişim cihazları ile ilgili endişeleri sınırlandırmalıdır. RFR'lerin hamile kadınlar ve dolayısıyla fetüsler üzerinde bir etkisi olup olmadığını net bir şekilde belirlemek için moleküler düzeyde insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Referanslar

1. Group BW, Sage C, Carpenter DO. BioInitiative Report: A Rationale for Biologically-based Public Exposure Standards for Electromagnetic Radiation at www. bioinitiative. org. December. 2012;31(2012):1557.

2. Keshvari J, Keshvari R, Lang S. The effect of increase in dielectric values on specific absorption rate (SAR) in eye and head tissues following 900, 1800 and 2450 MHz radio frequency (RF) exposure. Phys Med Biol. 2006;51(6):1463-77.

3. Heynick LN, Merritt JH. Radiofrequency fields and teratogenesis. Bioelectromagnetics. 2003;Suppl 6:S174-86.

4. Panagopoulos DJ, Chavdoula ED, Nezis IP, Margaritis LH. Cell death induced by GSM 900-MHz and DCS 1800-MHz mobile telephony radiation. Mutat Res. 2007;626(1-2):69-78.

5. Kheifets L, Repacholi M, Saunders R, Van Deventer E. The sensitivity of children to electromagnetic fields. Pediatrics. 2005;116(2):e303-e13.

6. Dasdag S, Akdag MZ. The link between radiofrequencies emitted from wireless technologies and oxidative stress. Journal of chemical neuroanatomy. 2016;75:85-93.

7. Daşdag S, Akdag MZ, Ayyıldız O, Demirtaş ÖC, Yayla M, Sert C. Do cellular phones alter blood parameters and birth weight of rats? electro-and Magnetobiology. 2000;19(1):107-13.

8. Belyaev I. Dependence of non-thermal biological effects of microwaves on physical and biological variables: implications for reproducibility and safety standards. Non-thermal effects and mechanisms of interaction between electromagnetic fields and living matter Bologna (IT): Ramazzini institute. 2010:187-218.

9. Aït- Aïssa S, Billaudel B, Poulletier de Gannes F, Ruffié G, Duleu S, Hurtier A, et al. In utero and early- life exposure of rats to a Wi- Fi signal: Screening of immune markers in sera and gestational outcome. Bioelectromagnetics. 2012;33(5):410-20.

10. Ogawa K, Nabae K, Wang J, Wake K, Watanabe Si, Kawabe M, et al. Effects of gestational exposure to 1.95- GHz W- CDMA signals for IMT- 2000 cellular phones: Lack of embryotoxicity and teratogenicity in rats. Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for

Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association. 2009;30(3):205-12.

11. Poulletier de Gannes F, Haro E, Hurtier A, Taxile M, Athane A, Ait- Aissa S, et al. Effect of In Utero W i- F i Exposure on the Pre- and Postnatal Development of Rats. Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology. 2012;95(2):130-6.

12. Lee H-J, Lee J-S, Pack J-K, Choi H-D, Kim N, Kim S-H, et al. Lack of teratogenicity after combined exposure of pregnant mice to CDMA and WCDMA radiofrequency electromagnetic fields. Radiation research. 2009;172(5):648-52.

13. Fragopoulou AF, Koussoulakos SL, Margaritis LH. Cranial and postcranial skeletal variations induced in mouse embryos by mobile phone radiation. Pathophysiology. 2010;17(3):169-77.

14. Takahashi S, Imai N, Nabae K, Wake K, Kawai H, Wang J, et al. Lack of adverse effects of whole-body exposure to a mobile telecommunication electromagnetic field on the rat fetus. Radiation research. 2010;173(3):362-72.

15. Tomruk A, Guler G, Dincel AS. The influence of 1800 MHz GSM-like signals on hepatic oxidative DNA and lipid damage in nonpregnant, pregnant, and newly born rabbits. Cell Biochem Biophys. 2010;56(1):39-47.

16. Guler G, Tomruk A, Ozgur E, Sahin D, Sepici A, Altan N, et al. The effect of radiofrequency radiation on DNA and lipid damage in female and male infant rabbits. Int J Radiat Biol. 2012;88(4):367-73.

17. Guler G, Tomruk A, Ozgur E, Seyhan N. The effect of radiofrequency radiation on DNA and lipid damage in non-pregnant and pregnant rabbits and their newborns. Gen Physiol Biophys. 2010;29(1):59-66.

18. Topal Z, Hanci H, Mercantepe T, Erol HS, Keles ON, Kaya H, et al. The effects of prenatal long-duration exposure to 900-MHz electromagnetic field on the 21-day-old newborn male rat liver. Turk J Med Sci. 2015;45(2):291-7.

19. Shahin S, Singh VP, Shukla RK, Dhawan A, Gangwar RK, Singh SP, et al. 2.45 GHz microwave irradiation-induced oxidative stress affects implantation or pregnancy in mice, Mus musculus. Appl Biochem Biotechnol. 2013;169(5):1727-51.

20. Bektas H, Bektas MS, Dasdag S. Effects of mobile phone exposure on biochemical parameters of cord blood: A preliminary study. Electromagn Biol Med. 2018;37(4):184-91.

21. Aït-Aïssa S, Billaudel B, De Gannes FP, Hurtier A, Haro E, Taxile M, et al. In situ detection of gliosis and apoptosis in the brains of young rats exposed in utero to a Wi-Fi signal. Comptes Rendus Physique. 2010;11(9-10):592-601.

22. Odaci E, Bas O, Kaplan S. Effects of prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic field on the dentate gyrus of rats: a stereological and histopathological study. Brain Research. 2008;1238:224-9.

23. Bas O, Odaci E, Mollaoglu H, Ucok K, Kaplan S. Chronic prenatal exposure to the 900 megahertz electromagnetic field induces pyramidal cell loss in the hippocampus of newborn rats. Toxicol Ind Health. 2009;25(6):377-84.

24. Rağbetli MÇ, Aydinlioğlu A, Koyun N, Rağbetli C, Karayel M. Effect of prenatal exposure to mobile phone on pyramidal cell numbers in the mouse hippocampus: a stereological study. International Journal of Neuroscience. 2009;119(7):1031-41.

25. Rağbetlı MC, Aydinlioğlu A, Koyun N, Rağbetlı C, Bektas Ş, Ozdemır S. The effect of mobile phone on the number of Purkinje cells: a stereological study. International Journal of Radiation Biology. 2010;86(7):548-54.

26. Haghani M, Shabani M, Moazzami K. Maternal mobile phone exposure adversely affects the electrophysiological properties of Purkinje neurons in rat offspring. Neuroscience. 2013;250:588-98.

27. Finnie JW, Cai Z, Blumbergs PC, Manavis J, Kuchel TR. Expression of the immediate early gene, c- fos, in fetal brain after whole of gestation exposure of pregnant mice to global system for mobile communication microwaves. Pathology. 2006;38(4):333-5.

28. Aldad TS, Gan G, Gao XB, Taylor HS. Fetal radiofrequency radiation exposure from 800-1900 mhz-rated cellular telephones affects neurodevelopment and behavior in mice. Sci Rep. 2012;2:312.

29. Bornhausen M, Scheingraber H. Prenatal exposure to 900 MHz, cell- phone electromagnetic fields had no effect on operant- behavior performances of adult rats. Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association. 2000;21(8):566-74.

30. Seckin E, Suren Basar F, Atmaca S, Kaymaz FF, Suzer A, Akar A, et al. The effect of radiofrequency radiation generated by a Global System for Mobile Communications source on cochlear development in a rat model. J Laryngol Otol. 2014;128(5):400-5.

31. Budak GG, Muluk NB, Öztürk GG, Budak B, Apan A, Seyhan N, et al. Effects of GSM-like radiofrequency on distortion product otoacoustic emissions in pregnant adult rabbits. Clinical and Investigative Medicine. 2009:E112-E6.

Presentation ID / Sunum No= 283

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID:

Bağırsak Mikrobiyotası ve Tip 2 Diyabet

Arş. Gör. Kerim Kaan Göküstün[1], Dr. Öğretim Üyesi Havva Esra Tütüncü[1]
[1]Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü
kerimkaangokustun@ozal.edu.tr, esra.tutuncu@ozal.edu.tr

Özet

Tip II diyabet insülin sekresyonunun, hassasiyetinin veya her ikisinin birden bozulması sonucu karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasının olumsuz yönde etkilendiği bir sağlık problemidir. Genetik yatkınlık, fetal programlama, beslenme alışkanlıklarının hızlı bir şekilde değişmesi, fiziksel aktivitenin azalması ve bağırsak mikrobiyotası tip II diyabet ile ilişkili olan faktörler arasındadır. Bu çalışmanın amacı bağırsak mikrobiyotasının tip II diyabet ile ilişkisini değerlendirmektir. Bağırsak mikrobiyotası insanların bağırsağında yaşayan mikroorganizma topluluğu olarak tanımlanmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasında çeşitli şubelerde yer alan 500'den fazla bakteri bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyota kompozisyonu bireye özgü olup, kişinin yaşamı boyunca da diğer faktörlere bağlı olarak değişim gösterebilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasında bulunan yararlı bakteriler intestinal bariyer fonksiyonlarını iyileştirerek ve zararlı mikroorganizmaların aktivitelerini engelleyerek sistemik inflamasyonun ve oksidatif stresin azalmasına katkıda bulunabilmekte; karnitin palmitoil transferaz-1 ve 2'nin ekspresyonlarını arttırarak, yağ asidi sentaz ve lipoprotein lipazın ekspresyonunu ise baskılayarak enerji metabolizmasını düzenleyebilmektedir. Ayrıca PPAR-λ ve GLUT4 ekspresyonlarını arttırarak insülin hassasiyetini iyileştirebilmekte; nöropeptid Y ve agouti ilişkili polipeptid gibi iştahı indükleyen hormonların salınımını azaltabilmekte ve GLP-1 gibi tokluk hormonlarının salınımını arttırabilmektedir. Sonuç olarak bağırsak mikrobiyotası diyabeti önlemede ve prognozu iyileştirmede etkili olabilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası ve tip II diyabetin değerlendirildiği bireye özgü daha fazla müdahale çalışması yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tip II Diyabet, Bağırsak Mikrobiyotası, İnsülin Direnci, İnflamasyon, Oksidatif Stres

Gut Microbiota and Type II Diabetus Mellitus

Abstract

Type II diabetes is a health problem in which carbohydrate, lipid and protein metabolism are adversely affected as a result of impaired insulin secretion, sensitivity or both. Genetic predisposition,

fetal programming, rapid changes in dietary habits, decreased physical activity and gut microbiota are among the factors associated with type II diabetes. The aim of this study is to evaluate the relationship of gut microbiota with type II diabetes. Intestinal microbiota is defined as the community of microorganisms living in the gut of humans. There are more than 500 bacteria in various branches in the intestinal microbiota. The composition of the intestinal microbiota is individual and may change depending on other factors throughout the person's life. Beneficial bacteria in the intestinal microbiota can contribute to the reduction of systemic inflammation and oxidative stress by improving intestinal barrier functions and inhibiting the activities of harmful microorganisms. They can regulate energy metabolism by increasing the expressions of carnitine palmitoyl transferase-1 and 2 and by suppressing the expression of fatty acid synthase and lipoprotein lipase. They can also improve insulin sensitivity by increasing PPAR-λ and GLUT4 expressions. In addition, they can reduce the release of appetite-inducing hormones such as neuropeptide Y and agouti-related polypeptide and increase the release of satiety hormones such as GLP-1. As a result, gut microbiota can be effective in preventing diabetes and improving prognosis. More individual-specific intervention studies evaluating gut microbiota and type II diabetes should be performed.

Keywords: Type II Diabetus Mellitus, Gut Microbiota, Insulin Resistance, Inflamation, Oxidative Stress

1. Tip II diyabet

Tip II diyabet insülin sekresyonunun, hassasiyetinin veya her ikisinin birden bozulması sonucu karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasının disregülasyonu ile karakterize olan bir halk sağlığı problemidir. Bu sağlık probleminin en önemli nedeni iskelet kaslarında, karaciğer ve yağ dokusunda insülin hassasiyetinin azalması sonucu pankreasın β hücrelerinden insülin sekresyonunun progresif olarak azalmasıdır (1). Tip II diyabetli bireylerde hiperglisemi, insülin direnci, sistemik inflamasyon, oksidatif stres gibi karmaşık ve birbirine bağlı mekanizmalardan kaynaklanan birçok komplikasyon görülebilmektedir (2).

Genetik yatkınlık, fetal programlama beslenme alışkanlıklarının hızlı bir şekilde değişmesi, fiziksel aktivitenin azalması nedeniyle obezite prevelansının artması ve bağırsak mikrobiyotası tip II diyabet ile ilişkili bulunmuştur (3-5). Özellikle yaşam tarzı değişiklikleri nedeniyle artan obezite prevelansı küresel olarak tip II diyabetli birey sayısını da arttırmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2013 verilerine göre 20-70 yaşları arasında 382 milyon yetişkinin tip II diyabet hastası olduğu bu sayının 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde de durum pek farklı değildir. Türkiye'de diyabetli hasta sayısının 10,3 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca yapılan TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmalarında Türkiye'deki diyabet prevelansının son 12 yılda yaklaşık % 90 oranında arttığı belirlenmiştir (6).

2. Bağırsak Mikrobiyotası

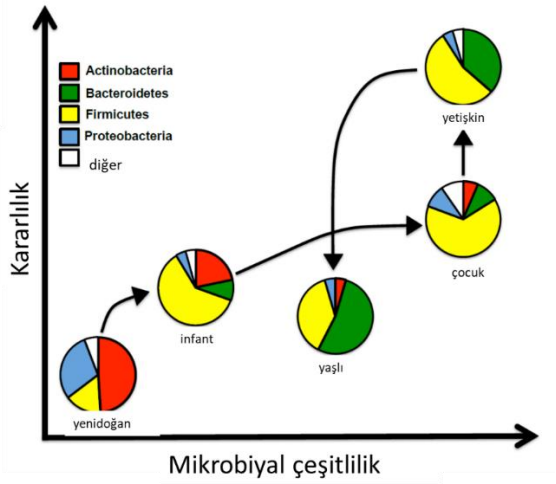
Mikrobiyota, genellikle belli bir çevre veya ortamda yaşayan mikroorganizma topluluğuna verilen isimdir. İnsan mikrobiyotası ise insan vücudunda yaşayan, sayısı kendi hücrelerimizin sayısının on katı kadar olduğu tahmin edilen mikroorganizma topluluğu olarak tanımlanmaktadır. Vücudumuzda ağız, yutak, solunum sistemi, deri, mide, bağırsak, ürogenital sistem gibi birçok bölgede mikroorganizmalar bulunmaktadır. Bu mikroorganizmalar virüs, bakteri, maya veya fungus olabilmektedir.

Mikrobiyota çalışmalarının temeli elbette ki mikrobiyoloji biliminin gelişimi ile beraber atılmıştır. 1670 yılında Anthony van Leuwenhook tarafından mikroorganizmaların ilk defa mikroskopta görüntülenmesi ile başlayan süreç, DNA'nın yapısının aydınlatılması, santral dogma paradigmasının keşfi, DNA'nın *in vitro* ortamda çoğaltılması, DNA dizileme çalışmaları, moleküler analiz tekniklerinin gelişmesi ile hız kazanmış ve günümüzde de "omik" teknolojiler adını verdiğimiz genomik, transkriptomik, metabolomik ve proteomik çalışmalar ile devam etmektedir. Günümüzde mikroorganizmalar sadece bireysel özellikleri açısından değil, bulundukları ortamdaki fonksiyonları, ekosistemdeki rolleri, diğer hücreler ile ilişkileri açısından sistem biyolojisi kapsamında

incelenmektedir. 2005 yılında başlatılan ve çalışmaları hala devam eden İnsan Mikrobiyom Projesi ile de mikrobiyota hakkındaki bilgilerimiz her geçen gün artmaktadır (7).

Bu çalışma özelinde değineceğimiz bağırsak mikrobiyotasında, *Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria* ve *Proteobacteria* şubelerinde yer alan 500'den fazla türde bakteri bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasında baskın olarak *Firmicutes* şubesine ait *Lactobacillus, Streptococcus, Staphylococcus, Clostridium* ve *Mycoplasma* cinsi Gram (+) bakteriler bulunmaktadır. Yine Gram (+) bakterilerden *Actinobacteria* şubesi içerisinde *Bifidobacterium* cinsi bakteriler yoğun olarak bulunmaktadır. Gram (-) bakterilerden de *Bacteroides* ve *Prevotella* cinsi bakteriler bağırsak mikrobiyotasında yer almaktadır (8). Bağırsak mikrobiyota kompozisyonu kişiden kişiye farklılık göstermekle birlikte, aynı kişinin yaşamı boyunca da farklılıklar gösterebilmektedir (Şekil 1).

Bağırsak mikrobiyotası metabolizma ve enerji dengesi, nörohormonal işlevlerin yönetimi, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve epitel hücre çoğalması ile bağırsak bariyerinin korunması gibi rollere sahip olan dinamik ve değişken bir yapıdadır. Bunun karşılığında da konak olarak insan vücudu bu topluluğa gerekli besinleri sağlamakta ve sabit bir sıcaklık sunmaktadır.



Şekil 1. Yaşa bağlı olarak bağırsak mikrobiyotasının değişimi (9).

Bağırsak mikrobiyotası son yıllarda yoğun şekilde çalışılmakta ve bireyin beslenme, metabolizma ve bağışıklığı üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (10). İlk olarak 2004 yılında mikropsuz (germ-free) farelerle yapılan çalışmada, mikropsuz farelerin geleneksel deney farelerine göre daha az kiloda olduğu, feçes transferi sonrasında ise kilo alımı olduğu saptanmıştır (11). Daha sonrasında yapılan bir çalışmada metabolik sendromlu obez hastalara sağlıklı bireylerden yapılan fekal transplantasyon sonrası insülin direncinde iyileşmeler olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalar sonrasında ise diyabet ve mikrobiyota ilişkisi birçok araştırmacının ilgisini çekmiş ve çalışmalar hız kazanmıştır.

3. Bağırsak Mikrobiyotası ve Tip II Diyabet Arasındaki İlişkinin Mekanizmaları

Bağırsak mikrobiyotası insan sağlığında oldukça önemli rolleri bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasındaki yararlı bakteriler tip II diyabet başta olmak üzere kronik hastalıkların önlenmesi ve prognozun iyileşmesine katkıda bulunabilmektedir. Bu bakteriler inkritin salınımını uyarabilmekte, açlık-tokluk hormonlarını düzenleyebilmekte, enerji metabolizmasını ve insülin hassasiyetini etkileyebilmekte, bağırsak bariyer fonksiyonlarını iyileştirebilmekte, immün yanıtı modüle edebilmekte, inflamasyon ve oksidatif stresi azaltabilmektedir (4, 5).

3.1 Bağırsak Mikrobiyotasının İnkritin ve Açlık-Tokluk Hormonlarının Salınımındaki Rolü

İnkretinler yemek yedikten sonra salgılanan insülin salınımını uyaran, insülin hassasiyetini, glikoz toleransını, iştahı ve yağ depolanmasını düzenleyen metabolik bir hormondur. Bu hormonların en önemlileri arasında glikagon benzeri peptid (GLP) ve glikoza bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) bulunmaktadır. Yararlı bakterilerin ise GIP, GLP-1 ve GLP-2 sekresyonlarını arttırabileceği bildirilmiştir (4, 5).

Yararlı bakterilerin diğer bir fonksiyonu ise açlık tokluk hormonlarının salınımının düzenlenmesidir. Tokluk hormonlarının salınımının artması bireylerin daha az besin tüketmesine neden olacak; dolayısıyla obezite gelişimini engelleyecektir (4). Yapılan bir çalışmada farelere *Lactobacillus* suşlarının verilmesinin nöropeptid Y ve agouti-ilişkili polipeptid (AgRP) gibi iştah hormonlarının salınımını azalttığı; kolesistokinin ve leptin gibi tokluk hormonlarının salınımını ise arttırdığı bildirilmiştir (12).

3.2 Bağırsak Mikrobiyotasının Enerji Metabolizması ve İnsülin Hassasiyetindeki Rolü

Yararlı bakteriler enerji ve makro besin ögelerinin metabolizmasının düzenlenmesinde etkili olabilmektedir. Örneğin *Lb. acidophilus* ve *S. cerevisiae*' nin enerji metabolizmasında rol oynayan karnitin palmitoiltransferaz 1 ve 2 (CPT-1 ve CPT-2), asetil CoA asetiltransferaz II (ACAT-II) enzimlerin ekspresyonunu uyarmakta; yağ asiti sentaz (FAS), lipoprotein lipaz (LPL), sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein-1 (SREBP-1) gibi lipit metabolizmasında rol oynayan enzimleri ise baskılamaktadır (5). Yapılan bir çalışmada *Bifidobacterium lactis*'in tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) ile muamele edilmiş L6 hücrelerinde AKT ve IRS-1 gibi insülin sinyalizasyon yolakları ile GLUT-4'ün translokasyonunu iyileştirdiği; PPAR-λ gibi insülin hassasiyeti ile ilişkili genlerin mRNA düzeyini arttırarak insülin direncini iyileştirebildiği, açlık insülinini ve kan glikozunu ise azaltabildiği bildirilmiştir (13).

3.3 Bağırsak Mikrobiyotasının Bağırsak Bariyer Fonksiyonları İmmün Yanıt, İnflamasyon ve Oksidatif Stresteki Rolü

Yararlı bakteriler immün sistem fonksiyonlarını iyileştirmede veya sürdürülebilmesinde etkili olabilmektedir. Edinilmiş veya doğal immün sistemin stimüle edilmesinde veya düzenlenmesinde yararlı bakteriler rol almaktadır. Ayrıca makrofaj, doğal öldürücü hücreler ve T lenfositlerin aktivasyonunu arttırarak spesifik olmayan immün yanıtı iyileştirebilmektedir. İmmün yanıtı modüle edebilen bakteriler ise *Lb. rhamnosus, Lb. casei, Lb. Plantarum, B. animalis, Lb. johnsonii, B. Lactis* ve *S. cerevisiae*'dir (5). Yapılan bir çalışmada infantların yararlı bakterileri içeren suşları almasının kordon kanında bulunan interferon-λ (IFN-λ), dönüştürücü büyüme faktörü-β1 (TGF-β1) ve anne sütünde bulunan immünoglobulin A (IgA) gibi fetal bağışıklık parametrelerini etkileyebileceği bildirilmiştir (14).

Diyabetin karakteristik özellikleri arasında sistemik inflamasyon ve bağırsak geçirgenliği yer almaktadır. Bağırsak mikrobiyotası ise sistemik inflamasyona katkıda bulunan en önemli faktördür. Bağırsak mikrobiyotasının bozulması yani disbiyozis bağırsak geçirgenliğini arttırarak lipopolisakkaritler gibi zararlı bakterilerin salgıladığı endotoksinlerin dolaşım sistemine geçişine izin vermekte ve bu durum sistemik inflamasyonu arttırarak insülin direncini ve hiperglisemiyi tetiklemektedir. Bağırsak mikrobiyotasında bulunan yararlı bakteriler ise bağırsak geçirgenliği iyileştirebilmektedir. Örneğin yararlı bir bakteri olan *Lactobacillus* türü bakteriler protein kinaz C'yi arttırarak epitel bariyer bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunabilmektedir (5). Barsak bütünlüğünün sağlanması dolaşıma lipopolisakkaritlerin geçişini engelleyebilmekte ve bu durum toll benzeri reseptör-4 (TLR-4) aracılığıyla pro-inflamatuar sitokin salınımını azaltabilmekte; nükleer faktör kappa β (NFKβ) aktivasyonunun ve TNF-α düzeylerinin azalmasına da katkıda bulunabilmektedir. Pro-inflamatuar sitokinlerin salınımının azalması ise insülin direncini ve kan glikoz düzeylerini iyileştirebilmektedir (4).

Yararlı bakteriler reaktif oksijen türlerini temizleyerek, metal iyonlarının şelasyonuna katkıda bulunarak, askorbatın oto-oksidasyonunu inhibe ederek oksidatif stresin azalmasında etkili olabilmektedir. Yararlı bakteriler total antioksidan kapasitesini arttırabilmekte, malondialdehit düzeylerini ve oksidatif stres indeksini azaltabilmektedir. Ayrıca süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzim aktivitelerini arttırarak oksidatif stresi önleyebilmektedir (4).

4. Diyabet ve mikrobiyota ilişkisine yönelik diğer çalışmalar

Günümüzde mikrobiyal komünite yapısının heterojenliği, hastalıkların gelişiminde bireyler arası farklılıklar ve konak sinyal yollarının mikrobiyota tarafından salgılan sinyal molekülleri ile olan etkileşiminin tam aydınlatılmamış olması sebebiyle mikrobiyotanın hastalıklarla olan ilişkisinde aydınlatılması gereken birçok nokta bulunmaktadır. Bireylerin mikrobiyota profillerinin enflamatuvar,

metabolik veya kronik rahatsızlıklarda biyo-belirteç (biomarker) olarak kullanılabilirliğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır (15-17).

Multiomik (genomik, proteomik, metabolomik, vb) çalışmalar ile disbiyotik mikrobiyal komunite ve T2DM arasında nedensel ilişki saptanmıştır. *Bacillus sporothermodurans*, *Lactobacillus gasseri*, *Desulfovibrionales* gibi bazı bakteriler T2DM'da global olarak fazla görülmektedir. 2013-2016 yılları arasında yapılan bir çalışmada, beş farklı etnik kökene sahip T2DM hastaları takip edilmiş ve çalışma sonucunda T2DM hastalarında kısa zincirli yağ asidi üreten mikroorganizmalar daha az bulunurken, endotoksin üreten Gram (-) bakterilerin ise baskın olduğu bulunmuştur (18).

Doumatey vd. tarafından yapılan bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubu bireylerde bağırsak mikrobiyotasında *Firmicutes* ve *Actinobacteria* şubesine ait bakteriler baskın iken (%90), Tip 2 diyabetli grupta sülfat indirgeyen türler, *Desulfovibrio piger*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus* ve *Eubacterium* daha baskın olarak bulunmuştur. Ayrıca *Firmicutes* şubesine ait bakterilerin azalması ile ilişkili olarak da dizbiyozis saptanmıştır (10).

Fekal mikrobiyota transferi ise özellikle son dönemde mikrobiyota ve diyabet ilişkisi kapsamında uygulanan bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Fekal mikrobiyota tranferi bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkileyerek insülin hassasiyetini arttırmakta ve dolayısıyla diyabeti hafifletmektedir. Fakat fekal mikrobiyota transferinin olumlu etkileri kısa süreli ve kişiye göre oldukça değişken olabilmektedir. *Faecalibacterium prausnitzii'*nin diyabetli hastalara transplante edildiği bir çalışmada bağırsak bariyerinin yapı ve fonksiyonunun geliştiği saptanmış, bu bakterinin anti-enflamatuvar ve anti-diyabetik etkilerinin olduğu saptanmıştır (19). Bir flavonoid olan kuersetinin indüklenmiş diyabetik periferal nöropatiye sahip sıçanlarda reaktif oksijen türlerine etki ederek bağırsak mikrobiyotasını modüle ettiği ve disbiyozu etkilediği de gösterilmektedir (20).

SONUÇ

Bağırsak mikrobiyotasında yararlı veya zararlı olmak üzere birçok mikroorganizma bulunmaktadır. Bu mikroorganizmaların kompozisyonu birçok faktöre göre değişmektedir. Bağırsakta yararlı mikroorganizmaların sayısının artmasının tip II diyabetin önlenmesi ve patogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Yararlı bakteriler inflamasyon ve oksidatif stresi azaltarak, enerji metabolizmasını ve insülin direncini iyileştirerek, açlık-tokluk hormonlarının salınımını düzenleyerek hiperglisemiyi ve insülin direncini olumlu yönde etkileyebilmekte; yeme davranışlarını düzeltebilmekte ve obezite gelişimine engel olabilmektedir. İleride yapılacak çalışmalar bağırsak mikrobiyotasında bulunan yararlı bakterilerin altta yatan mekanizmalar ile birlikte diyabetin önlenmesinde ve prognozun iyileşmesine nasıl katkıda bulunacağını daha detaylı bir şekilde değerlendirecektir. Ayrıca konakçı mikroorganizma kompozisyonu önemli olduğu için müdahale çalışmalarında bu durum göz önünde bulundurulmalı ve bireye özgü çalışmalar yürütülmelidir (4).

Kaynakça

1. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, ve diğ. Type 2 diabetes mellitus. Nature reviews Disease primers. 2015;1(1):1-22.

2. Schlienger J-L. Type 2 diabetes complications. Presse medicale (Paris, France: 1983). 2013;42(5):839-48.

3. Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. European journal of endocrinology. 2015;172(4):167-177.

4. Khalili L, Eslamnezhad K, Barzegar A, Dehghani A, Zakeri N, Esmat M. Role of Probiotics in Diabetes Control. Editors: Sayyed RZ, Khan M, Microbiome-Gut-Brain Axis. Singapore: Springer; 2022. p. 337-353.

5. Sun Z, Sun X, Li J, ve diğ. Using probiotics for type 2 diabetes mellitus intervention: advances, questions, and potential. Critical reviews in food science and nutrition. 2020;60(4):670-683.

6. Alphan E. Diabetes Mellitus ve Beslenme Tedavisi. Editör: Alphan E. Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. Fifth edition. Ankara: Hatiboğlu Yayınları; 2019. p. 459-565.

7. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. Nature. 2007;449(7164):804-810.

8. Bordalo Tonucci L, Dos Santos KMO, De Luces Fortes Ferreira CL, Ribeiro SMR, De Oliveira LL, Martino HSD. Gut microbiota and probiotics: focus on diabetes mellitus. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2017;57(11):2296-309.

9. Ozdemir T. Design and construction of therapeutic bacterial sensors in Escherichia coli Nissle 1917: UCL (University College London); 2018.

10. Doumatey AP, Adeyemo A, Zhou J, ve diğ. Gut microbiome profiles are associated with type 2 diabetes in urban Africans. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2020;10:63.

11. Bäckhed F, Ding H, Wang T, ve diğ. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proceedings of the national academy of sciences. 2004;101(44):15718-23.

12. Duca FA, Swartz TD, Sakar Y, Covasa M. Increased oral detection, but decreased intestinal signaling for fats in mice lacking gut microbiota. PLoS one. 2012;7(6):e39748.

13. Kim SH, Huh CS, Choi ID, ve diğ. The anti- diabetic activity of Bifidobacterium lactis HY 8101 in vitro and in vivo. Journal of applied microbiology. 2014;117(3):834-45.

14. Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P, ve diğ. Bifidobacterium lactis Bb12 enhances intestinal antibody response in formula- fed infants: a randomized, double- blind, controlled trial. Journal of parenteral and enteral nutrition. 2012;36:106-117.

15. Wei Z, Cao S, Liu S, ve diğ. Could gut microbiota serve as prognostic biomarker associated with colorectal cancer patients' survival? A pilot study on relevant mechanism. Oncotarget. 2016;7(29):46158.

16. Lun H, Yang W, Zhao S, ve diğ. Altered gut microbiota and microbial biomarkers associated with chronic kidney disease. Microbiologyopen. 2019;8(4):e00678.

17. Sitkin S, Tkachenko E, Vakhitov TY. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiia= Experimental & clinical gastroenterology. 2016;12(12):6-29.

18. Maskarinec G, Raquinio P, Kristal BS, ve diğ. The gut microbiome and type 2 diabetes status in the Multiethnic Cohort. Plos one. 2021;16(6):e0250855.

19. Ganesan K, Chung SK, Vanamala J, Xu B. Causal relationship between diet-induced gut microbiota changes and diabetes: a novel strategy to transplant Faecalibacterium prausnitzii in preventing diabetes. International journal of molecular sciences. 2018;19(12):3720.

20. Xie J, Song W, Liang X, ve diğ. Protective effect of quercetin on streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy rats through modulating gut microbiota and reactive oxygen species level. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2020;127:110147.

Presentation ID / Sunum No= 95

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3933-7079

Dişeti Çekilmelerinde Tünel Tekniği İle Subepitelyal Bağ Dokusu Grefti Uygulanması: Olgu Sunumu

Arş. Gör. Dr. Zeynep Akgül[1], Arş. Gör. Dr. Utku Böcüoğlu[1]
[1]*BAİBU Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı*
**Corresponding Author: Zeynep Akgül, e-mail:zeyneppakgulakgul@gmail.com*

Özet

Amaç: Dişeti çekilmesi; dişeti kenarının çeşitli sebeplerle mine-sement sınırının apikaline doğru hareket ederek kök yüzeyini açığa çıkartması olarak tanımlanmaktadır. Subepitelyal bağ dokusu grefti (SBDG) ile tünel tekniği uygulaması, diş eti çekilmelerinin tedavisinde literatürde kullanımı sık başvurulan bir yöntemdir. Bu olgu sunumunun amacı, Miller Sınıf 1 dişeti çekilmesinin tedavisinde tünel tekniği kullanılarak uygulanan SBDG'nin klinik sonuçlarını değerlendirmektir. Olgu: 26 yaşındaki kadın hasta Bolu Abant izzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne dişeti çekilmesi şikayetiyle başvurdu. Hastanın klinik muayenesinde üst sol lateral ve kanin dişlerinde Miller Sınıf 1 çoklu dişeti çekilmeleri saptandı. Hastaya başlangıç periodontal tedavisi yapıldı ve oral hijyen eğitimi verildi. Operasyon sahası tünel tekniğe uygun şekilde hazırlandıktan sonra hastanın damak bölgesinden 15 C bistüri kullanılarak SBDG elde edildi. Elde edilen SBDG, tünel tekniği ile hazırlanan alıcı bölgeye yerleştirildi ve 6-0 prolen askı süturlar ile sabitlendi. Sonuç: Bu vakada tünel tekniği ile uygulanan SBDG ile açık kök yüzeyleri kapatılmıştır. Bu vakanın sınırları içerisinde Miller Sınıf 1 dişeti çekilmelerinin tedavisinde yapışık dişeti bandı oluşturup tatmin edici estetik sonuçlar elde etmek amacıyla tünel tekniği ile SBDG'nin kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dişeti Çekilmesi, Tünel Teknik, Bağ Dokusu

Application of Subepithelial Connective Tissue Graft With Tunnel Technique in Gingival Recessions: A Case Report

Abstract

Objective: Gingival recession; It is defined as the gingival margin moving towards the apical of the enamel-cementum border for various reasons, revealing the root surface. The tunnel technique application with subepithelial connective tissue graft (SBDG) is a method frequently used in the literature in the treatment of gingival recessions. The purpose of this case report is to evaluate the clinical results of SBDG performed using the tunnel technique in the treatment of Miller Class 1 gingival

recession. Case: A 26-year-old female patient applied to Bolu Abant Izzet Baysal University Faculty of Dentistry Periodontology Clinic with the complaint of gingival recession. In the clinical examination of the patient, Miller Class 1 multiple gingival recessions were detected in the upper left lateral and canine teeth. Initial periodontal treatment was given to the patient and surgical periodontal treatment was planned. SBDG was obtained from the palate area of the patient using a 15 C scalpel. The obtained SBDG was placed in the recipient area prepared with the tunnel technique and fixed with sutures. Conclusion: In this case, open root surfaces were closed with SBDG applied with the tunnel technique. Within the boundaries of this case, it is thought that SBDG with the tunnel technique can be used in the treatment of Miller Class 1 gingival recessions in order to create an adherent gingival band and obtain satisfactory aesthetic results.

Keywords: Gingival Retraction, Tunnel Technique, Connective Tissue

Giriş

Dişeti çekilmesi dişeti kenarının MSS'nin apikaline doğru yer değiştirmesi ve kök yüzeyinin açığa çıkarak estetik ve fonksiyonel sorunların ortaya çıktığı durumdur. Dişeti çekilmelerinin etiyolojileri multifaktöriyel olup prevalansı yaşla artmaktadır (1). Diş ve çevre dokulardaki anatomik bozukluklar, hatalı dental restorasyonlar, yetersiz keratinize dişeti miktarı, periodontal hastalıklar, hatalı diş fırçalama, oklüzal travma vb pek çok faktör diş eti çekilmesine neden olmaktadır (2). Diş eti çekilmeleri 40 yaşından küçük bireylerde en sık gözlenen periodontal durumken yaşla birlikte arttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (3).

Dişeti çekilmelerinin yarattığı estetik ve fonksiyonel sorunlar tedavi gereksinimsinimi ortaya çıkarmaktadır. Dişeti çekilmesi sonucu klinik kron boyu uzamakta ve özellikle gülme hattı içindeki bölgelerde estetik problemler ortaya çıkmaktadır. Defekt ve hasta beklentileri en uygun cerrahi teknik seçilerek dişeti çekilmesi tedavi edilmelidir. Seçilecek cerrahi tekniğin temelinde kök yüzenini kapatmak, çevre yumuşak dokularla uyumlu tam bir estetik sağlamak, dentin hassasiyetini gidermek ve dişeti çekilmesini öönlemek için yeterli keratinize doku oluşmak, post operatif dönemde minimum hassasiyet oluşturmak gibi faktörler yer almaktadır. Tam bir estetik ve fonksiyon sağlamak için bugüne kadar pek çok cerrahi teknik geliştirilmiştir. Bu cerrahi teknikler;

- Saplı Yumuşak Doku Greftleri: Koronale kaydırılan flep (KKF), Semilunar koronale kaydırılan flep, Laterale kaydırılan flep (LKF), Çift papil tekniği
- Serbest Greftler: Serbest dişeti grefti (SDG),Diş eti ünitesi grefti
- Saplı/sapsız yumuşak doku greftlerinde kombinasyonlar
- Otojen olmayan yunuşak doku greftleriyle kombinasyonlar
- Rejeneratif işlemler ve kombinasyonlar olarak sınıflanabilir (4).

Günümüzde estetik beklentilerin artmasıyla mevcut tedavi konseptlerinde yeni gelişmeler yaşanmıştır. Yara iyileşmesinin ve cerrahi bölgenin kanlanmasının daha iyi olması nedeniyle günümüzde tünel tekniği sıkça uygulanmaya başlanmıştır. Tünel tekniğinde da az insizyon yapılmasının geleneksel yöntemlere göre grefte daha iyi kan desteği sağladığı rapor edilmiştir. Bu teknikle herhangi bir serbestleştirici insizyona gerek kalmadan kök yüzeyinin kapatabileceği bildirilmiş özellikle tek dişi ilgilendiren çekilmelerde önerilmiştir. Bu teknikte papil bütünlüğü bozulmadan zarf şeklinde kaldırılan flebin içine greft yerleştirilmekte ve çift taraflı beslenme sağlanmaktadır(5).

Bu olgu sunumunun amacı da estetik bölgede meydana gelen dişeti çekilmesinin tedavisinde tünel tekniğinin estetik sonuçlarını değerlendirmektir.

Olgu Sunumu

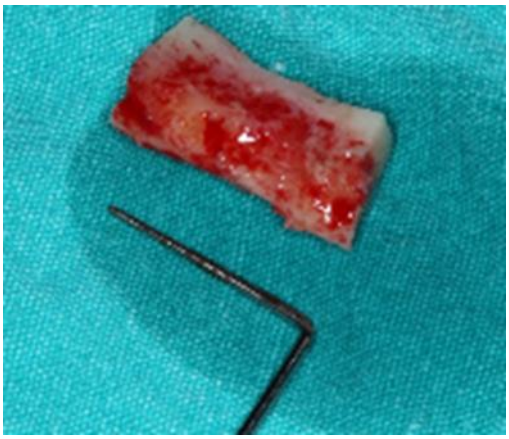
Sistemik olarak sağlıklı ve sigara kullanmayan 29 yaşında kadın hasta kliniğimize 22ve 23 numaralı dişlerde dişeti çekilmesi ve buna bağlı hassasiyet ve estetik şikayetler ile başvurdu. Yapılan klinik muayene sonucunda ilgili bölgede Miller Sınıf 1 dişeti çekilmesi olduğu görüldü (Fotograf 1) . Hastaya başlangıç periodontal tedavi yapıldı ve oral hijyen eğitimi verildi. Daha sonra cerrahi aşamaya geçildi.

Öncelikle ilgili bölgede ve palatinal bölgede 40 mg/ml artikain ve 0,012 mg/ml adrenalin içeren anestezik solüsyon (Ultracaine DS-Fort, Aventis, İstanbul, Türkiye) kullanılarak lokal anestezi sağlandı. Devamında kapatılması planlanan kök yüzeyi küretler kullanılarak modifiye edildi. Daha sonra 15 C nolu bistüri kullanılarak sulkuler insizyonla cerrahi prosedüre başlandı. İnsizyon çekilmeye komşu dişlere kadar uzatıldı. Sulkuler insizyonu takiben tünel bıçağı (Hu-Friedy Periosteal Allen) kullanılarak alveol kemikten itibaren mukagingival hattın ötesine kadar yarım kalınlıklı flap kaldırıldı. Kontakt papil bütünlüğü bozulmadan tünel bıçakları kullanılarak papillerin olduğu bölgede tam kalınlıklı flap kaldırıldıve tünel yatağı hazırlandı (6).

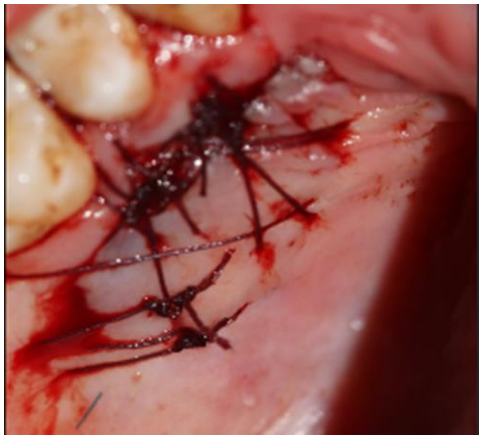
Fotoğraf 1. Başlangıç ağız içi fotografı.

Tünel yatağı hazırlandıktan sonra çekilme boyutlarına uygun olarak genişliği alıcı bölgenin genişliği kadar, derinliği de çekilmenin apikalini 2-3 mm geçecek şekilde palatinal premolar molar bölgeden 1 mm kalınlığında uniform subepitelyal bağ dokusu grefti alındı. Dişeti kenarının 1-2 mm apikalinden kemik teması alacak şekilde bir insizyon yapıldı. Bu ilk insizyonun bitim noktalarından vertikal insizyonlar yapıldı. Flep kaldırıldıktan sonra, alttaki bağ dokusu periost elevatörü ile gevşetilip bistüri ile kesilerek bölgeden alındı. Verici bölge 4-0 ipek süturlar ile sabitlenip, kanama kontrolü sağlandı (7). Fotograf 2' de bağ dokusu grefti ve palatinal bölge Fotograf 3' te gösterilmiştir.

Fotograf 2.Subepitelyal bağ dokusu grefti.



Fotograf 3.Donör saha.



Elde edilen bağ doku grefti kılavuz suturlar aracılığıyla tünel yatağına yerleştirildi. Daha sonra flap 6-0 rezorbe olmayan, monofilament sütur kullanılarak çift askı suturlarla sabitlenerek koronel yönde hareket ettirildi. Daha sonra overtreatment için bukkal bölgeye kompozit buton uygulanarak flap koronele doğru çekildi. Ölü boşlukların oluşmasını önlemek için ıslak spanç yardımıyla ilgili bölgeye 5 dakika baskı uygulandı. Pos operatif dönemde hastaya 1 hafta boyunca antienflamatuvar (flurbiprofen, 2×1) ve iki hafta boyunca klorheksidin glukonat gargara (2×1) reçete edildi. Hastaya ilgili bölgeyi 2 hafta boyunca fırçalamaması söylendi ve post operatif önerilerde bulunuldu.

Fotoğraf 4.Cerrahi işlem yapılan bölge.

Operasyon sonrası erken dönemde herhangi bir komplikasyon ile karşılaşılmadı. Hasta 1. hafta, 2. hafta ve 1. ay kontrollerine çağrıldı. 1. hafta kontrollerinde damaktaki süturlar, 2. hafta kontrolünde alıcı bölgedeki süturlar alındı. 1 ay sonra sağ kaninde %100 kök kapanmasının sağlandığı görüldü (Fotoğraf 5 ve 6.).

Fotoğraf 5.Başlangıç görüntüsü

Fotoğraf 6. 1 ay kontrol görüntüsü

Tartışma

Periodontal cerrahide kök kapamaya yönelik prosedürlerde amaç tam kök kapamasıyla birlikte estetiği yeniden sağlamak ve uzun dönem korumaktır . Dişeti çekilmesinin tedavisinde başarı başarıyı etkileyen pek çok faktör vardır. Dişin pozisyonu, çekilme derinliği ve genişliği, çürüklü ve çürüksüz servikal lezyonlar, keratize doku miktarı, oklüzal travma vb. başarıyı etkilemektedir (8). En iyi estetik sonuç için uygun cerrahi tekniğin seçimi çok önemlidir. Günümüzde dişeti çekilmelerinin tedavisinde pek çok cerrahi teknik ve materyal kullanılmıştır. Tünel tekniğinin dişeti çekilmesi tedavisinde başarıyla kullanılan cerrahi tekniklerden biridir. Tekli ve çoklu dişeti çekilmelerinin tedavisinde tercih edilmektedir(9). Güncel bilgiler ışında tekli ve çoklu dişeti çekilmelerinin tedavisinde kök kapama oranları sırasıyla %82,8 ve %87,9 olduğu bildirilmiştir (10).

Miller sınıf I ve II dişeti çekilmelerinin tedavisinde tünel tekniği ve geleneksel koronal pozisyona flap (KKF) tekniğinin karşılaştırıldığı çalışmada tünel tekniğinin daha başarılı olduüu rapor edilmiştir. Tünel tekniğinde kök kapanma oranı %98,4±3,6 iken KKF için %71,8±20,3 olarak bildirilmiştir (11). Başka bir randomize konrollü çalışmada tünel tekniği ile birlikte bağ dokusu grefti kullanımı ve KKF+BDG kullanımını karşılaştırmış ve gruplar arasında fark bulamamıştır (12). Benzer şekilde güncel bir meta analiz sonuçları da tekli ve çoklu çekilmelerde kök kapanma oranlarında TT ve KKF arasında istatistiksel olarak onlamlı fark olmadığını rapor etmemişlerdir (13). Ancak Santamaria ve ark. Miller sınıf I ve II tekli dişeti çekilmelerinin tedavisinde TT ve KKF' yi karşılaştırmışlar ve geleneksel KKF uygulamalarını daha başarılı bulmuşlardır (10).

Günümüzde koronal pozisyona flap+ bağ dokusu uygulamaları en çok kabul edilen cerrahi tekniktir (14). Ancak tünel tekniğinin geleneksel koronal pozisyona flap cerrahisine göre bazı üstünlükleri vardır. Vertikal insizyonların olmaması ve daha iyi bir kanlanmayla birlikte daha hızlı yara iyileşmesi görülmesi bunların başında gelmektedir. Diğer taraftan minimum insizyon yapılması ve skar dokusunun olmaması özellikle estetik bölgede önemli bir avantaj sağlamaktadır. Ancak daha fazla teknik hassasiyet gerektirmesi, daha uzun zaman alması ve daha derin çekilmelerin kapatılmasındaki yetersizlik tekniğin sınırlamalarını oluşturmaktadır(6, 7, 15). Olgumuzdaki sonuçlar literatürle uyumlu olacak şekilde maxiller bölgedeki Miller sınıf 1 dişeti çekilmelerinin tedavisinde başarıyla kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak hangi cerrahi tekniğin diğerine üstün olduğuna dair net bir kanıt yoktur ve daha fazla randomize kontrollü kinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynakça

1. Tugnait A, Clerehugh V. Gingival recession—its significance and management. Journal of dentistry. 2001;29(6):381-94.

2. Kassab MM, Cohen RE. The etiology and prevalence of gingival recession. The journal of the American dental association. 2003;134(2):220-5.

3. Heitz- Mayfield LJ, Schätzle M, Löe H, Bürgin W, Ånerud Å, Boysen H, et al. Clinical course of chronic periodontitis: II. Incidence, characteristics and time of occurrence of the initial periodontal lesion. Journal of clinical periodontology. 2003;30(10):902-8.

4. Yıldırım HS. Lokalize Dişeti Çekilmesi Tedavisinde Serbest Dişeti Kenarı İçeren (Dişeti Ünitesi) Yumuşak Doku Greftlerinin Kullanılması ve Klinik Olarak İncelenmesi: Marmara Universitesi (Turkey); 2010.

5. Wang Y, Stathopoulou PG. Tunneling Techniques for Root Coverage. Current Oral Health Reports. 2019;6(4):237-43.

6. Zuhr O, Fickl S, Wachtel H, Bolz W, Hurzeler M. Covering of gingival recessions with a modified microsurgical tunnel technique: case report. International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry. 2007;27(5):457.

7. Aroca S, Keglevich T, Nikolidakis D, Gera I, Nagy K, Azzi R, et al. Treatment of class III multiple gingival recessions: a randomized- clinical trial. Journal of clinical periodontology. 2010;37(1):88-97.

8. Langer B, Langer L. Overlapped flap: a surgical modification for implant fixture installation. The International journal of periodontics & restorative dentistry. 1990;10(3):208-15.

9. Blanes RJ, Allen EP. The bilateral pedicle flap-tunnel technique: a new approach to cover connective tissue grafts. International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry. 1999;19(5).

10. Santamaria MP, Neves FLdS, Silveira CA, Mathias IF, Fernandes- Dias SB, Jardini MAN, et al. Connective tissue graft and tunnel or trapezoidal flap for the treatment of single maxillary gingival recessions: a randomized clinical trial. Journal of clinical periodontology. 2017;44(5):540-7.

11. Zuhr O, Rebele SF, Schneider D, Jung RE, Hürzeler MB. Tunnel technique with connective tissue graft versus coronally advanced flap with enamel matrix derivative for root coverage: a RCT using 3D digital measuring methods. Part I. Clinical and patient- centred outcomes. Journal of clinical periodontology. 2014;41(6):582-92.

12. Azaripour A, Kissinger M, Farina VSL, Van Noorden CJ, Gerhold- Ay A, Willershausen B, et al. Root coverage with connective tissue graft associated with coronally advanced flap or tunnel technique: a randomized, double- blind, mono- centre clinical trial. Journal of clinical periodontology. 2016;43(12):1142-50.

13. Tavelli L, Barootchi S, Nguyen TV, Tattan M, Ravidà A, Wang HL. Efficacy of tunnel technique in the treatment of localized and multiple gingival recessions: A systematic review and meta-analysis. Journal of periodontology. 2018;89(9):1075-90.

14. Gobbato L, Nart J, Bressan E, Mazzocco F, Paniz G, Lops D. Patient morbidity and root coverage outcomes after the application of a subepithelial connective tissue graft in combination with a coronally advanced flap or via a tunneling technique: a randomized controlled clinical trial. Clinical oral investigations. 2016;20(8):2191-202.

15. Sculean A, Cosgarea R, Stahli A, Katsaros C, Arweiler NB, Brecx M, et al. The modified coronally advanced tunnel combined with an enamel matrix derivative and subepithelial connective tissue graft for the treatment of isolated mandibular Miller Class I and II gingival recessions: a report of 16 cases. Quintessence Int. 2014;45(10):829-35.

Presentation ID / Sunum No= 97

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3933-7079

Yetersiz Keratinize Dişeti Bulunan Dişsiz Serbest Dişeti Greftiyle Augmentasyonu

Arş. Gör. Dr. Zeynep Akgül[1], Uzman Dr. Özkan Arıöz[1], Arş. Gör. Dr. Utku Böcüoğlu[1]
[1]*BAİBU Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı*
**Corresponding Author: Zeynep Akgül, e-mail:zeyneppakgulakgul@gmail.com*

Özet

Amaç: Keratinize mukozanın yeterli genişlikte olmaması peri-implant mukozayı, enfeksiyon yanıtında ve alveol kemik kaybına varan süreçte doğal periodontal dokulara göre daha dirençsiz kılmaktadır. Serbest diş eti grefti (SDG) tekniği yetersiz keratinize diş eti ve mukoza olan durumlarda yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu olgu sunumunun amacı implant yapılacak yetersiz keratinize mukozaya sahip bölgede SDG tekniğinin klinik sonuçlarını değerlendirmektir. Olgu: 49 yaşında kadın hasta Bolu Abant İzzet Baysal Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne implant yaptırmak için başvurdu. Yapılan klinik muayene sonucunda hastaya implant tedavisi yapılabileceği ancak ilgili bölgelerde yetersiz keratinize mukozaya sahip olduğu görüldü. Hastaya başlangıç periodontal tedavisi yapıldı ve cerrahi tedavi planlandı. Operasyon sonrası grefti sabitlemek amacıyla plak yapıldı. Hastanın damak bölgesinden 15 numaralı bistüri kullanılarak SDG elde edildi. Elde edilen SDG hazırlanan alıcı sahaya 5-0 prolen sutur ile sabitlendi. Greftin hareketini azaltmak amacıyla plak hastaya kullandırıldı. Sonuç: Bu vakada SDG tekniği ile yeterli miktarda keratinize mukoza oluşturulduğu görüldü. Bu vakanın sınırları dahilinde implant planlanan ancak yetersiz keratinize mukozaya sahip dişsiz bölgelerde SDG tekniğinin kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Serbest Dişeti Grefti, Keratinize Dişeti

Augmentation of the Region With Insufficient Keratinized Tissue With Free Gingival Graft

Abstract

Objective: The insufficient width of the keratinized mucosa renders the peri-implant mucosa more vulnerable than natural periodontal tissues in response to infection and in the process leading to alveolar bone loss. The free gingival graft (SDG) technique is widely used in cases with insufficiently keratinized gingiva and mucosa. The aim of this case report is to evaluate the clinical results of the SDG technique in the region with insufficient keratinized mucosa to be implanted. Case: A 49-year-old female patient

applied to Bolu Abant İzzet Baysal Faculty of Dentistry Periodontology Clinic for implantation. As a result of the clinical examination, it was seen that the patient could be treated with implants, but had insufficient keratinized mucosa in the relevant regions. Initial periodontal treatment was given to the patient and surgical treatment was planned. After the operation, a plate was made to fix the graft. SDG was obtained from the palate area of the patient using the number 15 scalpel. The obtained SDG recipient was fixed to the site with 5-0 prolene sutures. In order to reduce the movement of the graft, the plate was used by the patient. Conclusion: In this case, it was observed that a sufficient amount of keratinized mucosa was formed with the SDG technique. Within the limits of this case, it is thought that the SDG technique can be used in edentulous areas where implants are planned but have insufficient keratinized mucosa.

Keywords: Free Gingival Graft, Keratinized Gingiva

Giriş

Keratinize dişeti Amerikan Periodontoloji Akademisi'ne göre 1992'de dişetinin sulkus tabanından mukogingival sınıra kadar uzanan sıkı, yoğun, pütürlü ve alttaki periost, diş ve kemiğe sıkıca bağlı kısm'' olarak tanımlanmıştır. Yapışık dişeti histolojik olarak sırasıyla çok katlı yassı epitel , lamina propria ve bağ dokusundan oluşmaktadır[1]. Keratinize dişeti periodontal ve peri-implant dokuların sağlığının idame ettirilmesinde büyük önem taşımaktadır. Klinik olarak yetersiz keratinize doku bulunan durumlarda mukogingival strese bağlı olarak diş eti kenarının hareket etmesinin yetersiz plak kontrolüne neden olduğu bildirilmiştir[2]. Keratinize doku miktarı sadece plak kontrolü üzerinde etkili olmayıp oklüzal ve mukogingival kuvvetlere karşı dayanıklı bir bariyer oluşturmaktadır. Diğer taraftan keratinize dişeti miktarı arttığında implantın yansıması vb . gibi estetik sorunların da önüne geçilmektedir. Ayrıca keratinize dişeti diş ve implant çevresinde bir bariyer oluşturarak klinik olarak enflamasyonun azalmasına yardımcı olur[3].

Günümüzde implant cerrahisinde osseointegrasyon süreci kadar yükleme yapıldıktan sonraki dönemde sağlıklı peri- implant dokuların önemine vurgu yapılmaktadır. Yakın zamanlı yapılan araştırmalar yetersiz keratinize dişeti bulunmasının idame döneminde periimplant mukozitis oluşumuna, tedavi edilmezse peri-implantitis veya implant kaybıyla sonuçlanabileceğini bildirmişlerdir [4]. Günümüzde implant çevresinde yeterli keratinize doku oluşturmak için çeşitli cerrahi teknikler ve materyaller kullanılmaktadır. Serbest dişeti grefti uygulamaları bu cerrahi tekniklerin başında gelmektedir[5]. Bu olgu sunumunun amacı keratinize doku bulunmayan dişsiz sahaya implant cerrahisi öncesi uygulanan serbest dişeti greftinin klinik sonuçlarını değerlendirmektir.

Olgu Sunumu

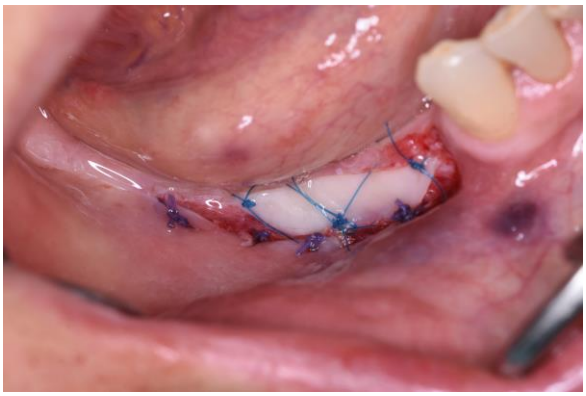
Sistemik olarak sağlıklı 49 yaşındaki kadın hasta, kliniğimize sağ alt posterior bölgedeki dişsiz boşluk şikayeti ile başvurdu. Yapılan muayeneden sonra bölgenin implant destekli protezle restore edilebileceği ancak ilgili bölgede peri-implant sağlığı devam ettirebilecek yeterli keratinize dişeti miktarı olmadığı görüldü. Hastaya önce başlangıç periodontal tedavi uygulandı. Oral hijyen eğitimi verildi ardından cerrahi aşamaya geçildi. Başlangıç ağız içi görünüm Fotograf 1. ' de verilmiştir.

Fotograf 1.Başlangıç ağız içi görünüm.

İlk olarak alıcı saha lokal anestezi altında mukogingival birleşim ve dişeti kenarındaki insizyonları takiben; periosta zarar vermeden, yarım kalınlık flep kaldırılarak epitel, bağ dokusu ve kas lifleri periost boyunca bistüri ile apikale doğru insize edilirek hazırlandı ve dokuya en apikal noktadan periost dikişleri atılarak doku sabitlendi. Daha sonra palatinal bölgeden 15 numaralı bistüri ile serbest dişeti grefti alındı.

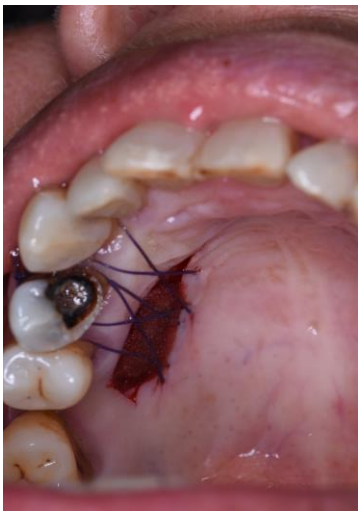
Hazırlanan alıcı saha bölgesine yerleştirildi ve 5-0 daylon süturla dikildi.

Fotograf 2.Operasyon bölgesi



Damaktaki verici bölgeden greft alınmadan önce periodontal sond aracılığıyla alınacak greftin boyutları belirlendi. Kanin ve premolar dişlerin apikalinden başlangıç insizyonu atıldı ve belirlenen boyutlara uyacak şekilde insizyon tamamlandı. Elde edilen serbest dişeti grefti nemli bir gazlı bezin üzerine aktarıldı.Verici bölge kanama kontrolü sağlamak amacıyla 4-0 ipek süturla dikildi. Fotograf 3. ‘de donör bölge gösterilmiştir.

Fotograf 3. Donör bölge



Post-operatif olarak hastaya 1 hafta boyunca antienflamatuar ve 2 hafta boyunca %0.12'lik klorheksidin glukonat gargara reçete edildi. Bir hafta sonra palatinal bölgedeki süturlar alındı. İki hafta sonra alıcı bölgedeki süturlar alındı. Operasyon sonrası erken dönemde komplikasyon izlenmedi.Hasta 1. hafta, 2. hafta ve 1. ay kontrollerine çağrıldı.

Fotograf 4. Post operatif 1. hafta görünüm.

Fotograf 5. Post operatif 1. Ay görünüm

Tartışma

Güncel literatür bilgileri ışında peri-implant dokuların sağlığını korumak ve peri-implantitis riskini azaltmak için keratinize dişeti miktarının <2 mm olduğu bölgelerde dişeti ogmentasyon işlemi önerilmektedir [6]. Serbest dişeti grefti (SDG) uygulamasının implantların etrafındaki keratinize dişeti miktarını arttırmada altın standart olduğu kabul edilmektedir [6].

İmplant çevresi yumuşak doku ogmentasyonu cerrahi öncesinde, cerrahi işlen esnasında veya cerrahi işlem sonrasında yapılabilir. Ancak literatürde dişeti ogmentasyon işleminin ne zaman uygulanacağı tartışmalıdır. Yakın zamanlı bir sistematik derlemeni dişsiz molar bölgelerde implant cerrahisinden önce serbest dişeti grefti uygulamalarının keratinize dokuyu arttırmada ve yükleme sonrası minimal büzülme göstererek stabilitenin sağlanmasında başarılı olduğu bildirilmiştir[7]. Başka bir çalışma ise protetik yüklemeden sonra gerçekleştirilen yumuşak doku ogmentasyonlarında daha az tahmin edilebilir greft büzülmesi ve stabilitesi olduğunu rapor etmişlerdir[2,8]. Yapılan in vivo bir çalışmada ise implant cerrahisi öncesi keratinize dokudaki artışın implant çevresi kemik kaybını azalttığı ve yumuşak doku çekilme riskini önlediği bildirilmiştir.

Bu olgu sunumunda mandibula posterior bölgede yapışık keratinize doku oluşturularak implant çncesi stabil bir doku oluşturulmuştur. Unutulmamlıdır ki implantların uzun dönem başarısında sert doku kadar peri-implant dokuların da önemi büyüktür. Keratinize doku oluşturmak ve stabilite sağlamak için özellikle temizlenebilirliğin zor olduğu posterio bölgelerde implant öncesi serbest dişeti grefti uygulamaları başarılı bir tedavi seçeneğidir.

Kaynakça

1. Periodontology AAo. *Glossary of periodontal terms.* American Academy of Periodontology; 1992.
2. Zucchelli G, Tavelli L, McGuire MK, et al. Autogenous soft tissue grafting for periodontal and peri- implant plastic surgical reconstruction. *Journal of Periodontology.* 2020;91(1):9-16.
3. Greenstein G, Cavallaro J. The clinical significance of keratinized gingiva around dental implants. *Compend Contin Educ Dent.* 2011;32(8):24-31.
4. Costa FO, Takenaka- Martinez S, Cota LOM, Ferreira SD, Silva GLM, Costa JE. Peri- implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5- year follow- up. *Journal of clinical periodontology.* 2012;39(2):173-181.
5. Oh SL, Masri RM, Williams DA, Ji C, Romberg E. Free gingival grafts for implants exhibiting lack of keratinized mucosa: a prospective controlled randomized clinical study. *Journal of Clinical Periodontology.* 2017;44(2):195-203.

6. Lin CY, Chen Z, Pan WL, Wang HL. Impact of timing on soft tissue augmentation during implant treatment: A systematic review and meta- analysis. *Clinical oral implants research*. 2018;29(5):508-521.

7. Han Z, Wei Y, Wang C, Yang G, Hu W, Chung KH. Clinical evaluations of free gingival grafting before implant placement to increase keratinized tissue width in molar regions: A retrospective case series. *Clinical Oral Implants Research*. 2021;32(7):799-807.

8. Thoma DS, Buranawat B, Hämmerle CH, Held U, Jung RE. Efficacy of soft tissue augmentation around dental implants and in partially edentulous areas: a systematic review. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41:S77-S91.

Presentation ID / Sunum No= 225

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-5115-5924

Direkt Kompozit Rezin İle Orta Hat Diastema Kapatılması: Olgu Serisi

Arş. Gör. Dt. Tuğba BALCI ÇETİN[1]
[1]Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, R*estoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye,*
dttugbalci@gmail.com.

Özet

Giriş: Orta hat diasteması, santral kesici dişlerin proksimal yüzeyleri arasında 0,5 mm'den büyük anterior orta hat aralığı olarak tanımlanır ve hastalar açısından birincil estetik sorundur. Üst çene orta hat diastema prevalansının alt çeneye göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu olgu serisinde, üst veya alt çene orta hat diasteması olan hastaların direkt kompozit rezin restorasyonlarla başarılı bir şekilde tedavi edilmesi sunulmaktadır. Yöntem: Orta hat diastema şikayetiyle kliniğimize başvuran hastalara tedavi seçenekleri anlatılarak onamları alındı ve direkt kompozit rezin restorasyonlar ile dişlerin tedavisi planlandı. Dişlerin profilaktik tedavilerinin ardından renk seçimi buton tekniği ile yapıldı. Dişler rubber dam ile izole edilerek, restore edilecek tüm mine yüzeyleri 30 sn süreyle %37'lik fosforik asit (3M ESPE, St. Paul, MN, ABD) ile pürüzlendirildi. Asit yıkanıp hava ile kurutulduktan sonra dişlerin arasına şeffaf matriks bandı yerleştirildi. Adeziv rezin (Clearfil S3 Bond, Kuraray, Japonya) uygulandı. Hava spreyi ile kurutulduktan sonra 10 sn süreyle LED ışık cihazı (Elipar S 10, 3M ESPE) ile polimerize edildi. Farklı mine, dentin renklerindeki nanohibrit kompozit rezin (Clearfil Majesty ES-2 Premium, Kuraray, Japonya) tabakalar halinde uygulandı ve 20 saniye polimerize edildi. Restorasyonları yüzeyleri özel bitirme frezleri ve polisaj diskleriyle (Soflex discs, 3M ESPE, ABD ve Clearfil Twist Dia, Kuraray, Japonya) düzenlendi. Oral hijyenin önemi vurgulanarak hastalar kontrollere çağrıldı. Sonuç: Bu olgu serisi, doku kaybı olmadan ve kısa sürede uygulanabilir olması sebebiyle direkt kompozit rezin restorasyonlarla yapılan estetik düzenlemelerin, klinik takibinde başarılı sonuçlara sahip olduklarını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Diastema Kapatma, Orta Hat, Estetik, Direkt Kompozit Rezin.

Midline Diastema Closure by Direct Composite Resin: Case Series

Abstract

Introduction: Midline diastema is defined as the anterior midline gap greater than 0.5 mm between the proximal surfaces of the central incisors and is the primary aesthetic problem for patients. It is seen that the prevalence of maxillary midline diastema is higher than that of the lower jaw. In this case series, the successful treatment of patients with maxillary midline diastema with direct composite resin

restorations is presented. Method: Patients who applied to our clinic with the complaint of midline diastema were informed about the treatment options and their consent was obtained, and the treatment of the teeth with direct composite resin restorations was planned. After the prophylactic treatment of the teeth, the color selection was made with the button technique. Teeth were isolated with a rubber dam and all enamel surfaces to be restored were roughened with 37% phosphoric acid (3M ESPE, St. Paul, MN, USA) for 30 seconds. After the acid was washed and air-dried, a transparent matrix band was placed between the teeth. Adhesive resin (Clearfil S3 Bond, Kuraray, Japan) was applied. After drying with air spray, it was polymerized for 10 seconds with an LED light device (Elipar S 10, 3M ESPE). Nanohybrid composite resin (Clearfil Majesty ES-2 Premium, Kuraray, Japan) in different enamel and dentin colors was applied in layers and polymerized for 20 seconds. Their restorations were surfaced with special finishing burs and polishing discs (Soflex discs, 3M ESPE, USA and Clearfil Twist Dia, Kuraray, Japan). Emphasizing the importance of oral hygiene, patients were called for controls. Conclusion: This case series shows that aesthetic arrangements made with direct composite resin restorations have successful results in clinical follow-up, since they can be applied in a short time without tissue loss.

Keywords: Diastema Closure, Midline, Aesthetic, Direct Composite Resin.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Orta hat diasteması, santral kesici dişlerin proksimal yüzeyleri arasında 0,5 mm'den büyük anterior orta hat aralığı olarak tanımlanmaktadır[1]. Üst çene orta hat diastema prevalansının alt çeneye göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Orta hat diastema etiyolojisi multifaktöriyeldir; maksiller kesici proklinasyon, labial frenulum varlığı, interdental septumun kusurlu birleşmesi, mikrodonti, mesiodens varlığı, kama şeklinde lateral kesici dişler, yan kesici dişlerin konjenital eksikliği, patolojiler (örneğin, orta hattaki kistler), parmak emme, dil itme ve / veya dudak emme gibi kötü alışkanlıklar, diş ile iskelet tutarsızlık ve genetik gibi etkenler sebep olmaktadır[2]. Orta hat diasteması, hastalar açısından birincil estetik sorundur. Estetik restoratif tedaviler, hastaların istekleri nedeniyle günümüzde yüksek oranda talep edilen diş hekimliği prosedürleridir[3].

Birçok tedavi seçeneği göz önüne alındığında, diastema kapatma kararları; etiyolojik sebepler, ekonomik sebepler, zaman uygunluğu ve hastaların istekleri gibi faktörlere dayanmaktadır[4].

Üstün mekanik özelliklere ve mükemmel cilalanabilirliğe sahip kompozit rezinlerin geliştirilmesi ile doğal dişin taklit edilmesi ve hastaya uzun süreli bir tedavi imkânı sağlanmaktadır. Bunun yanı sıra kompozit rezinler konservatif tedavi ve hızlı sonuçlar sunmaktadır. Doğal gülüşün sağlanmasında ve estetik diş şekillendirmelerinde direkt kompozit rezinler, diş hekimi ve hasta tarafından sıklıkla tercih edilmektedir[5].

Modifiye USPHS (United States Public Health Service)[6] kriterleri (Tablo 1); uygulanan kompozit restorasyonların klinik takibini değerlendirmeyi sağlamaktadır[7,8] ve sıklıkla tercih edilmektedir[8].

Bu olgu serisinde, üst veya alt çene orta hat diasteması olan hastaların direkt kompozit rezin restorasyonlarla başarılı bir şekilde tedavi edilmesi sunulmaktadır.

Tablo 1 Modifiye USPHS Kriterleri[6]	Alfa(A): Restorasyonun klinik olarak mükemmel olması.	Bravo(B): Restorasyonun tüm özellikleri mükemmel değil ama yeterli, klinik olarak kabul edilebilir, yenilenmesine gerek olmaması.	Charlie(C): Restorasyonun klinik olarak başarısız, kabul edilemez, yenilenmesinin gerekli olması.
Renk Uyumu	Diş ile restorasyon arasında renk, gölge veya parlaklık açısından uyumsuzluk yok.	Normal klinik sınırlar çerçevesinde, önemsiz bir renk, gölge veya parlaklık açısından uyumsuzluk var.	Renk uyumsuzluğu ve estetik olmayan bir görünüm var.
Kenar Renklenmesi	Restorasyonla bitişik diş dokusu arasında renk değişikliği yok.	Hafif ve yüzeysel renklenme var. (lokalize ve polisajla uzaklaştırılabilir.)	Kenardan pulpa yönünde dentin seviyesine kadar ilerlemiş renklenme var.
Kenar Uyumu	Kenar boyunca görülebilir bir aralanma mevcut değil.	Görülebilen ve sondla muayenede fark edilebilen bir aralanma var.	Dentin veya kaide açığa çıkacak kadar aralanma var.
Retansiyon	Restorasyonun tam retansiyonu.	Restorasyon hareketli ancak hala yerinde.	Restorasyon düşmüş.
Yüzey Yapısı	Mineye benzer yüzey.	Klinik olarak kabul edilebilir ancak mineye göre daha pürüzlü yüzey.	Klinik olarak kabul edilemez düzeyde pürüzlü yüzey.
Anatomik Form	Restorasyon dişle devamlılık gösteriyor.	Restorasyonun dişle devamlılığı kısmen bozulmuş, ancak klinik olarak kabul edilebilir.	Restorasyonun dişle devamlılığı tamamen bozulmuş, yenilenmesi gerekiyor.
Sekonder Çürük	Sekonder çürük yok.	-	Sekonder çürük var.
Hassasiyet	Dişte dentin hassasiyet olmaması	Dişte hafif ve çabuk geçen bir hassasiyet mevcudiyet	Dişte şiddetli ve dayanılmaz bir hassasiyet mevcudiyeti

2.OLGU SUNUMU

2.1.Olgu 1

Sistemik olarak sağlıklı, 18 yaşında kadın hasta üst çene orta hat diastema şikâyeti ile Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi AD Kliniği'ne başvurdu. Yapılan radyolojik ve klinik incelemelerle (Şekil 1-2) periodontal olarak sağlıklı olduğu tespit edilen hastaya; direk kompozit rezin restorasyonların avantaj ve dezavantajları ayrıca alternatif tedaviler anlatıldı. Tedavi seçeneği olarak sunulan ortodonti ve protez uygulamalarını tercih etmediğini ve hızlı ve pratik olması için ısrar eden hastadan onam formu alınarak direkt kompozit rezin restorasyonlarla tedavisi planlandı.

Şekil 1: Ekstraoral görüntü (Başlangıç)

Şekil 2: İntraoral görüntü (Başlangıç)

Dişlerin profilaktik tedavilerinin ardından renk seçimi buton tekniği ile yapıldı. Dişler rubber dam ile izole edildi (Şekil 3-4). Restore edilecek tüm mine yüzeyleri 30 sn süreyle %37'lik fosforik asit (3M ESPE, St. Paul, MN, ABD) ile pürüzlendirildi (Şekil 5). Asit yıkanıp hava ile kurutulduktan sonra adeziv rezin (Clearfil S3 Bond, Kuraray, Japonya) uygulandı (Şekil 6). Hava spreyi ile kurutulduktan sonra 10 sn süreyle LED ışık cihazı (Elipar S 10, 3M ESPE) ile polimerize edildi.

Şekil 3: Rubber dam izolasyon (Bukkal)

Şekil 4: Rubber dam izolasyon (Palatinal)

Şekil 5: Asit uygulaması

Şekil 6: Adeziv rezin uygulaması

Sonrasında şeffaf bant yerleştirilerek ilk önce palatinal/proksimal duvarlar A1E nanohibrit kompozit rezin (Clearfil Majesty ES-2 Premium, Kuraray, Japonya), dentin için A1D (Clearfil Majesty ES-2 Premium, Kuraray, Japonya) ve en son mine kompoziti tabakalar halinde uygulanarak 20 saniye polimerize edildi. Restorasyonları yüzeyleri özel bitirme frezleri ve polisaj diskleriyle (Soflex discs, 3M ESPE, ABD ve Clearfil Twist Dia, Kuraray, Japonya) düzenlendi (Şekil 7-8). Oral hijyenin önemi vurgulanarak hastalar kontrollere çağrıldı.

Şekil 7: Tedavi sonrası görüntü

Şekil 8: Ekstraoral görüntü/Tedavi sonrası

Şekil 9: 1 haftalık ekstraoral görüntü

Şekil 10: 1 haftalık intraoral görüntü

Şekil 11: 1 aylık ekstraoral görüntü

1 haftalık (Şekil 9-10) ve 1 aylık (Şekil 11) klinik takibinde; modifiye USPHS kriterlerine göre[6] 'Alfa (Restorasyonun klinik olarak mükemmel olması)' olduğu görüldü.

2.2.Olgu 2

Sistemik olarak sağlıklı, 39 yaşında kadın hasta üst çene orta hat diastema şikâyeti ile Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi AD Kliniği'ne başvurdu. Yapılan radyolojik ve klinik incelemelerle (Şekil 12-13) periodontal olarak sağlıklı olduğu tespit edilen hastaya; direk kompozit rezin restorasyonların avantaj ve dezavantajları ayrıca alternatif tedaviler anlatıldı. Diş dokusuna zarar vermeden ve tedavinin kısa sürede yapılmasını istediğini belirten hastadan onam alınarak, dişlerin direkt kompozit rezin restorasyonlarla tedavisi planlandı. Diğer basamaklar Olgu 1 prosedürleri takip edilerek yapıldı.

Şekil 12: Kapanış intraoral görüntü/ Başlangıç

Şekil 13: İntraoral görüntü/Başlangıç

Şekil 14: Buton tekniği ile renk seçimi

Şekil 15: Rubber dam ile izolasyon

Şekil 17: Tedavi sonrası görüntü

Şekil 18: Tedavi sonrası intraoral görüntü

Şekil 19: Tedavi sonrası ekstraoral görüntü

Şekil 20: 1 haftalık ekstraoral görüntü

Şekil 21: 1 haftalık intraoral görüntü

Şekil 22: 6 aylık ekstraoral görüntü

Şekil 23: 6 aylık intraoral görüntü

1 haftalık (Şekil 20-21) ve 6 aylık (Şekil 22-23) klinik takibinde; modifiye USPHS kriterlerine göre[6] 'Alfa (Restorasyonun klinik olarak mükemmel olması)' olduğu görüldü.

2.3.Olgu 3

Sistemik olarak sağlıklı, 38 yaşında erkek hasta alt çene orta hat diastema şikâyeti ile Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi AD Kliniği'ne başvurdu. Yapılan radyolojik ve klinik incelemelerle (Şekil 24) periodontal olarak sağlıklı olduğu tespit edilen hastaya; direk kompozit rezin restorasyonların avantaj ve dezavantajları ayrıca alternatif tedaviler anlatıldı. Ekonomik ve zaman kısıtlılığı olduğunu belirten hastadan onam alınarak, dişlerin direkt kompozit rezin restorasyonlarla tedavisi planlandı. Diğer basamaklar Olgu 1 prosedürleri takip edilerek yapıldı.

Şekil 24: İntraoral görüntü/Başlangıç

Şekil 25: Buton tekniği ile renk seçimi

Şekil 26: Rubber dam ile izolasyon

Şekil 27: Tedavi sonrası görüntü

Şekil 28: 1 haftalık intraoral görüntü

Şekil 29: 6 aylık intraoral görüntü

1 haftalık (Şekil 28) ve 6 aylık (Şekil 29) klinik takibinde; modifiye USPHS kriterlerine göre[6] 'Alfa (Restorasyonun klinik olarak mükemmel olması)' olduğu görüldü.

3.TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda direkt kompozit rezin restorasyonların belirgin avantajlara sahip olduğu bildirilmiştir[9]: diş yapısının korunması[11], tedavi prosedürünün tersine çevrilebilirliği, hasta için daha düşük maliyet[10], daha az tedavi süresi ve ilerleyen zamanda ekleme olasılığı ya da istenildiğinde restoratif materyalin uzaklaştırılması gibi.

Kompozitlerin adeziv özellikleri sadece bir diş dokusunun daha koruyucu bir restorasyonuna izin vermekle kalmaz, aynı zamanda diş yüzeyine kompozit ilavesiyle doğal diş formunda ve şeklinde değişikliklere izin verir[9]. Bu nedenle, direkt kompozit rezin restorasyonlar çoğunlukla sağlam ve hasarsız mine yüzeyinde gerçekleştirilir[10]. Adeziv diş hekimliği rutin restoratif diş hekimliğinde mevcut tedavi seçeneklerini arttırmıştır[9].

Restorasyonların uzun dönem ağız içi durumlarının retrospektif değerlendirilmesi; diş hekimlerine klinik performans açısından tahmin şansı sunmaktadır[8]. Uygulanan kompozit restorasyonların klinik takibinin değerlendirmesi modifiye USPHS (United States Public Health Service) kriterlerine (Tablo 1) göre yapılmaktadır[6-8]. Literatürde uzun dönem çalışmalarda modifiye USPHS kriterlerinin, değerlendirme kriteri olarak sık tercih edildiği görülmektedir[8]. Bu kapsamda hassasiyet, kenar uyumu, kenar renklenmesi, renk uyumu, retansiyon, yüzey yapısı, anatomik form ve sekonder çürük kriterleri Alfa, Bravo ve Charlie olarak skorlanmaktadır. Klinik başarı değerlendirilirken hassasiyet, sekonder çürük ve retansiyon kriterlerinde Alfa skoru 'başarılı', Bravo ve Charlie skorları 'başarısız' olarak

değerlendirilmektedir. Kenar uyumu, kenar renklenmesi, renk uyumu, yüzey yapısı ve anatomik form kriterlerinde Alfa ve Bravo skorları 'başarılı', Charlie skoru başarısız olarak değerlendirilmektedir.[7,8].

Ayrıca, direkt kompozit rezin restorasyonların renk stabilitesi, seramik restorasyonlar kadar iyi değildir; ancak bu, bitirme ve cilalama işlemlerinin kalitesi ile ilgili olup kontrol randevuları ile önlenebilir[5]. Direkt kompozit rezin restorasyonların bu dezavantajlara sahip olmasına bakılmadan, gelişen adeziv teknikleri ve daha kaliteli rezin materyalleri diş hekimlerine kısa süre içerisinde daha konservatif, estetik, fonksiyonel, ekonomik ve uzun ömürlü restorasyonlar oluşturma şansı verir[12,13].

4.SONUÇ

Bu olgu serisi sunumunda, doku kaybı olmadan ve kısa sürede uygulanabilir olması sebebiyle direkt kompozit rezin restorasyonlarla yapılan estetik düzenlemelerin, Modifiye USPHS (United States Public Health Service) kriterlerine göre klinik takibinde başarılı sonuçlara sahip olduklarını göstermektedir.

5.KAYNAKLAR

1. H. J. Keene, "Distribution of diastemas in the dentition of man," *American Journal of Physical Anthropology*, 1963, vol. 21, no. 4, pp.437–441.
2. Goyal, A., Nikhil, V., & Singh, R. Diastema closure in anterior teeth using a posterior matrix. *Case reports in dentistry*, 2016, 2016.
3. Kabbach, W., Sampaio, C. S., & Hirata, R. Diastema closures: A novel technique to ensure dental proportion. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 2018, 30(4), 275-280.
4. Barros de Campos PR, Maia RR, Rodrigues de Menezes L,et al. Rubber dam isolation–key to success in diastema closure technique with direct composite resin. *Int J Esthet Dent*. 2015;10(4):564-574.
5. B. Korkut, F. Yanikoglu, and D. Tagtekin, "Direct midline diastema closure with composite layering technique: a oneyear follow-up," *Case Reports in Dentistry*, vol. 2016, Article ID 6810984, 5 pages, 2016.
6. Bayne SC, Schmalz G. Reprinting the classic article on USPHS evaluation methods for measuring the clinical research performance of restorative materials. *Clinical Oral Investigations*. 2005; 9(4):209-14.
7. Palaniappan S, Bharadwaj D, Mattar DL, Peumans M, Van Meerbeek B, Lambrechts P. Three-year randomized clinical trial to evaluate the clinical performance and wear of a nanocomposite versus a hybrid composite. *Dental Materials*, 2009; 25, 11, 1302-14.
8. Uzer Çelik E, Yazkan B, Tunaç AT. Posterior Direkt Restorasyonların Klinik Performansını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. 2016.
9. Demirci, M., Tuncer, S., Öztaş, E., Tekçe, N., & Uysal, Ö. A 4-year clinical evaluation of direct composite build-ups for space closure after orthodontic treatment. *Clinical oral investigations*, 2015; 19(9), 2187-2199.
10. Frese C, Schiller P, Staehle HJ, Wolff. Recontouring teeth and closing diastemas with direct composite buildups: a 5-year follow-up. *J Dent*, 2013; 41:979–985
11. Wolff D, Kraus T, Schach C, Pritsch M, Mente J, Staehle HJ, Ding P. Recontouring teeth and closing diastemas with direct composite buildups: a clinical evaluation of survival and quality parameters. *J Dent*, 2010; 38:1001–100
12. Azzaldeen A, Muhamad A-H. Diastema closure with direct composite: architectural gingival contouring. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*. 2015;3(1):134.
13. Demirci M, Tuncer S, Sancakli H, Tekçe N, Baydemir C. Five-year clinical evaluation of a nanofilled and a nanohybrid composite in Class IV cavities. *Operative dentistry*. 2018; 43(3):261-271.

Presentation ID / Sunum No= 250

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0786-1503 / 0000-0003-2443-1158

İnflamatuar Eksternal Kök Rezorpsiyonunun Mineral Trioksit Agregat İle Tedavisi

Dr. Öğretim Üyesi Arif Bolaca[1], Arş. Gör. Gül Melike Güngör[1]
[1]Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı
e-mail: bolacaarif@gmail.com

Özet

Travmatik dental yaralanmalar (TDY), dişte renk değişikliği, pulpa nekrozu, pulpa kanalı obliterasyonu ve kök rezorpsiyonu gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. İnflamatuar eksternal kök rezorpsiyonu (İEKR), TDY sonrası görülen en önemli komplikasyonlardan birisi olup, tedavi edilmediği takdirde etkilenen dişlerin erken kaybı görülebilmektedir. Bu olgu raporunun amacı, TDY kaynaklı İEKR'nin mineral trioksit agregat (MTA) ile endodontik tedavisini sunmaktır. Kök oluşumu tamamlanmamış 11,21,22 numaralı dişlerinde TDY hikayesi bulunan 8 yaşındaki erkek hastanın 3 aylık kontrol randevusunda alınan radyografide 21 numaralı dişte İEKR tespit edilmiştir. 21 numaralı dişe kök kanal tedavisine başlanıp, intrakanal medikament olarak 2 hafta boyunca kalsiyum hidroksit kanal patı uygulanmıştır. Enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra kök kanal tedavisi MTA ve guta-perka ile tamamlanarak, diş kompozit rezin ile restore edilmiştir. 6 aylık kontrolde dişin asemptomatik olduğu, radyografik olarak kök oluşumunun tamamlandığı ve İEKR ilerlemesinin durduğu tespit edilmiştir. Hastanın 3 aylık aralıkla kontrollerine devam edilmektedir. Travmaya uğrayan dişin prognozunu iyileştirmek ve komplikasyonları önlemek için TDY'ler sonrası acil tedavi ve düzenli kontroller büyük öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Dental Travma, Kök Rezorpsiyonu, Mineral Trioksit Agregat

Management of Inflammatory External Root Resorption With Mineral Trioxide Aggregate

Abstract

Traumatic dental injuries (TDI) may result in complications, including discoloration, pulp-necrosis, pulp-canal obliteration or root resorption. Inflammatory external root resorption (IERR) is one of the major complication after TDI and if untreated, this might result in the premature loss of the affected teeth. The aim of the present case report is to describe the endodontic management of trauma-induced IERR with mineral trioxide aggregate (MTA). At 3rd-month follow-up of 8 year-old male patient who

had previous TDI in immature 11,21,22 teeth, radiographic examination showed the presence of IERR in tooth 21. Following endodontic access, calcium hydroxide paste was applied as an intra-canal medicament to the root canal during 2 weeks. After infection control, root canal treatment was complete with MTA and gutta-percha, and the tooth was restored with composite resin. At the 6th-month follow-up, tooth was asymptomatic and radiographic examination showed completed root formation and no signs of progressive IERR. The patient was recalled for follow-up appointments at 3-month intervals. Emergency care and regular follow-up after TDI are essential to improve the prognosis of the traumatized tooth and prevent complications.

Keywords: Dental Trauma, Root Resorption, Mineral Trioxide Aggregate

1. GİRİŞ

Travmatik dental yaralanmalar (TDY) çocuk ve adölesanlarda sıklıkla görülmekte, acil müdahaledeki herhangi bir gecikme travmaya uğrayan dişin prognozu üzerinde olumsuz sonuçlar doğurmaktadır.[1] Diş ve destek dokularında görülen yaralanmalardan sonra pulpa nekrozu, pulpa kanalı obliterasyonu, kök rezorpsiyonu ve ankiloz gibi komplikasyonlar meydana gelmektedir. Bu komplikasyonlar travma meydana geldikten kısa bir süre sonra, haftalar/aylar içinde, hatta travmadan yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir.[2,3]

Kök rezorpsiyonu, odontoklastik aktivitelere bağlı olarak diş sert dokularında (sement, dentin) meydana gelen madde kaybı olarak tanımlanmaktadır. Kök yüzeyindeki yeri ile ilişkili olarak internal (iç) ve eksternal (dış) rezorpsiyon olarak sınıflandırılır.[4] Eksternal kök rezorpsiyonu mekanik ve kimyasal uyarılar sonucu meydana gelen patolojik bir süreç olup, kök yapısının genellikle geri dönüşümsüz kaybıdır.[5] Etiyolojisinde TDY, ortodontik tedavi, intrakoronal bleaching, pulpal veya periodontal enfeksiyon, gömülü dişler, neoplazik oluşumlar, sistemik hastalıklar ve idiyopatik faktörler yer almaktadır.[4-6] Histopatolojik olarak; yüzeyel, inflamatuar (iltihabi), yer değiştirme rezorpsiyonu olarak sınıflandırılır. Kökte oluştukları lokalizasyona göre; servikal, lateral ve apikal bölge rezorpsiyonları olarak gruplandırılmaktadır.[1,5,6]

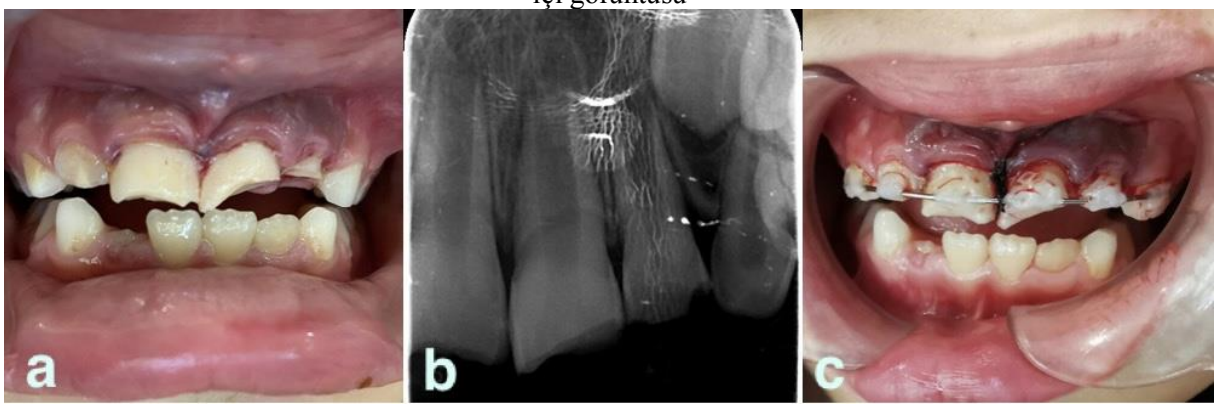
TDY sonrası hasar gören kök yüzeyindeki uyaranın uzaması pulpal sağlığın bozulmasına neden olmakta, enfekte ve nekrotik pulpa varlığı başlangıçtaki yüzey rezorpsiyonunun inflamatuar rezorpsiyona ilerlemesi ile sonuçlanmaktadır.[7] Bunun sonucunda, kök kanalı içerisindeki bakteriler ve kök yüzeyindeki sement hasarı ciddi bir komplikasyon olan ve dişin hızla kaybına sebep olabilen inflamatuar eksternal kök rezorbsiyonuna (İEKR) yol açmaktadır.[8] İEKR görülen olguların çoğu, rezorpsiyon ileri bir aşamaya ulaşana kadar asemptomatik olmakta ve inflamasyonun kalıcı olması durumunda, kök yapısı tamamen rezorbe olana dek patolojik süreç devam etmektedir. Bu nedenle inflamatuar uyaranı ortadan kaldırmak ve daha fazla radüküler doku kaybını önlemek için tespit edildiğinde acilen endodontik tedaviye başlanmalıdır.[9-11]

Bu olgu raporunun amacı, TDY kaynaklı sol maksiller santral kesici dişteki İEKR'nin mineral trioksit agregat (MTA) ile tedavisi ve 6 aylık klinik ve radyografik takip sonuçlarını sunmaktır.

2. OLGU RAPORU

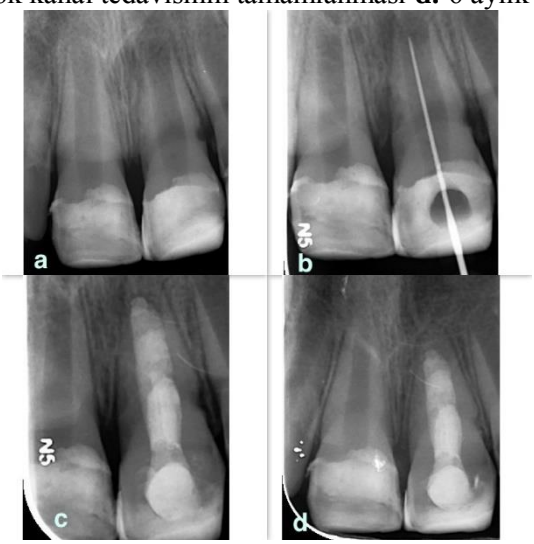
8 yaşındaki erkek hasta, 24 saat önce bisikletten düşme sonucu üst ön dişlerindeki kırık, mobilite ve ağrı şikayeti ile Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Kliniğine başvurmuştur. Alınan anamnezde hastanın herhangi bir sistemik rahatsızlığı olmadığı öğrenilmiştir. Ağız dışı muayenede herhangi bir yaralanmaya rastlanmazken, ağız içi muayenede 11,21 ve 22 numaralı dişlerde mine-dentin kırığı ve şiddetli sublüksasyon, artmış mobilite, diş etinde hemoraji tespit edilmiştir (Resim 1.a). Radyografik muayenede; ilgili dişlerin kök oluşumunun tamamlanmadığı belirlenmiş, kök ve alveoler kemik kırığına rastlanmamıştır (Resim 1.b). Artmış mobilite nedeniyle dişlerin splintlenmesine karar verilmiş, hasta ve ebeveyni tedavi prosedürü konusunda bilgilendirilerek onam alınmıştır.

Resim 1. a: Ağız içi görüntüsü **b:** Periapikal radyografi görüntüsü **c:** Splint uygualanan dişlerin ağız içi görüntüsü



Travmaya uğrayan dişlerin lokal anestezisini (Ultracaine DS Forte, Sanofi Aventis, Lüleburgaz, Türkiye) takiben pulpaya yakın mine-dentin kırığı görülen 21 ve 22 numaralı dişlere kalsiyum hidroksit pat (Dycal, Dentsply Sirona, Almanya) ile indirekt kuafaj uygulanmıştır. Mine dentin kırığı görülen dişler akışkan kompozit (B&E Flow, Güney Kore) ile geçici olarak restore edilip, kompozit rezin ve 0.5 mm'lik ortodontik tel kullanılarak kanin-kanin arası bölgeye 2 hafta süre ile splint uygulanmıştır (Resim 1.c) Hasta ve ebeveynine, ön dişleri ile ısırmaması ve yumuşak gıdaları tercih etmesi, ağız hijyenine dikkat etmesi konusunda uyarılarda bulunulmuş, hastaya ağız hijyeni eğitimi verilmiştir. Splintin uzaklaştırılmasından sonra mine-dentin kırığı görülen dişler (11,21,22) kompozit rezin (EsCom 1000, Spident, Güney Kore) ile restore edilerek, hastaya 1 ay sonra kontrol randevusu ayarlanmıştır. Hastanın 1 ay sonraki kontrolünde klinik ve radyografik olarak herhangi bir problem görülmezken, 3. ay kontrol seansında yapılan radyografik değerlendirmede 21 numaralı dişin kökünde İEKR alanları tespit edilmiştir (Resim 2.a). Aynı seansta ilgili dişte kök kanal tedavisine başlanarak çalışma boyu tespit edilmiştir (Resim 2.b). Nekrotik pulpa dokusu kök kanal aletleri ile uzaklaştırılıp, kök kanalı % 1.25 sodyum hipoklorit (NaOCl) ve serum fizyolojik ile irrige edilmiştir. Kök kanalı steril kağıt konlar ile kurutulup, kanal içerisine kalsiyum hidroksit ($CaOH_2$) kanal patı (Imical, Imicryl, Konya, Türkiye) lentülo yardımıyla gönderilerek diş cam iyonomer siman (Nova Glass, Imicryl, Konya, Türkiye) ile geçici olarak restore edilmiştir. Hastanın 2 hafta sonraki randevusunda dişte herhangi bir enfeksiyon belirtisinin bulunmadığı tespit edilmiştir. Geçici dolgu kaldırılıp kök kanalındaki $Ca(OH)_2$ uzaklaştırılmış, % 17'lik EDTA ve serum fizyolojik ile irrige edilen kök kanalı steril kağıt konlar ile kurutulmuştur. Üretici firmanın talimatlarına göre MTA (RetroMTA, BioMTA, Seul, Güney Kore) toz ve likiti karıştırılmış, amalgam tabancası yardımıyla 1 mm tabakalar halinde kök kanalı içerisine yerleştirilip endodontik tepiciler ile çalışma boyuna gönderilmiş ve 3-4 mm apikal tıkaç oluşturulmuştur. MTA'nın sertleşme süresi göz önünde bulundurularak kök kanalına nemli pamuk pelet yerleştirilmiş, diş cam iyonomer simanla geçici olarak kapatılmıştır. İki gün sonra geçici dolgu ve pamuk pelet kaldırılıp kök kanalının kalan kısmı rezin esaslı kök kanal dolgu patı (AH Plus, Dentsply, Konstanz, Almanya) ve guta-perka (DiaDent, Güney Kore) kullanılarak lateral kondensasyon tekniği ile kök kanal tedavisi tamamlanmıştır (Resim 2.c). Dişin restorasyonu bonding ajan (Clearfil S^3 Bond Universal, Kuraray Noritake, Japonya) ve kompozit rezin (EsCom 100, Spident, Güney Kore) ile tamamlanmıştır.

Resim 2. a: 3. ay kontrol radyografisinde #21 numaralı dişte İEKR alanları **b:** Çalışma boyunun tespit edilmesi **c:** Kök kanal tedavisinin tamamlanması **d:** 6 aylık kontrol radyografisi



Tedaviden 6 ay sonra yapılan klinik muayenede dişlerin asemptomatik olduğu, hastanın herhangi bir şikayetinin bulunmadığı öğrenilmiştir. Radyografik muayenede 11 numaralı dişin kök oluşumunun tamamlanmak üzere olduğu, MTA ile apikal tıkaç oluşturulan 21 numaralı dişte kök oluşumunun tamamlandığı ve rezorpsiyonun ilerlemesinin durduğu tespit edilmiştir (Resim 2.d). Hasta ve ebeveyni tedavi sonuçlarından memnun olduklarını bildirmiştir. Hastanın 3 aylık aralıklarla kontrollerine devam edilmesine karar verilmiştir.

3. TARTIŞMA

TDY sadece dişleri etkilemekle kalmaz, dişlerin destek dokularında hasara yol açarak pulpa nekrozu, kök rezorpsiyonu ve pulpa kanal obliterasyonuna neden olabilmektedir. Pulpa nekrozu en sık görülen post-travmatik komplikasyon olsa da, kök rezorpsiyonu travmatize dişin kaybına neden olabileceğinden en ciddi komplikasyon olarak değerlendirilmektedir.[12] Literatürde yapılan çalışmalarda, travmatize dişlerdeki pulpa nekrozu insidansının %45 ila %96 arasında, kök rezorpsiyonu insidansının ise %12 ila %80 arasında değiştiği bildirilmektedir.[13-16]

İEKR, kök kanal sisteminin bakteriler ile kontamine olmasının yanı sıra travma sırasında sementin mekanik olarak hasar görmesi veya eksternal yüzey rezorpsiyonunun sonucunda sementin kaybolması ile dentin kanallarının çevre periodontal ligament ve kemikle etkileşime geçmesi sonucu görülmektedir.[1,5] Kök kanal sistemi içindeki bakteriler, bakteriyel yan ürünler ve doku yıkım ürünleri dentin kanallarını geçerek komşu periodontal dokularda inflamasyonu uyarmakta, agresif ve ilerleyici inflamatuar rezorpsiyon sürecini başlatmaktadır.[17] Dentin kanallarının geniş olması ve irritanların kök dış yüzeyine geçişine izin vermesi nedeniyle İEKR genç hastalarda daha sık görülmektedir.[8] İEKR, TDY'den hemen sonra veya belli bir zaman sonra meydana gelebilmektedir. Radyografik olarak diş sert dokularının kaybına bitişik periodontal ligament ve kemiği içeren kase şeklinde radyolüsensi eşlik etmektedir.[1,7,10] İEKR görülen dişlerde vitalite testlerine cevap alınamaz ve diş/çevre dokuların genel durumuna bağlı olarak başka semptom veya klinik belirti olmayabilir.[1] Bu olgu raporunda da, travma hikayesi bulunan 21 numaralı dişte herhangi bir semptom veya klinik belirti gözlenmezken, 3. ay kontrol randevusunda yapılan radyografik değerlendirmede ilgili dişte İEKR tespit edilmiştir. 21 numaralı dişte vitalite testine cevap alınamamış, travmaya bağlı pulpa nekrozu geliştiği düşünülerek ve İEKR ilerlemesini durdurmak amacıyla kök kanal tedavisine başlanmıştır.

İEKR'nin tedavi protokolü periodonsiyumun rejenerasyonunu sağlamak ve kök yüzeyindeki inflamatuar süreçleri durdurmak için kök kanal sistemi ve dentin kanallarındaki bakteri ve bakteri ürünlerini ortadan kaldırmayı içermektedir.[18,19] Kök kanal sisteminin dezenfeksiyonu, periradiküler

inflamasyona neden olan uyaranları ortadan kaldırarak rezorptif süreci durdurmakta ve periodontal bölgenin iyileşmesine olanak sağlamaktadır. Kök kanal sisteminin dezenfeksiyonunda kullanılan yüksek konsantrasyonlardaki NaOCl toksiktir ve rezorptif defektler bulunan kök kanallarının irrigasyonu sırasında periradiküler bölgeye sızma/taşma riski vardır. Bu nedenle, toksisite riskini azaltmak için daha düşük konsantrasyonda NaOCl kullanılması tavsiye edilir.[19] Olgumuzda, NaOCl'in apikal açıklık ve rezorpsiyon bölgesinden taşarak periradiküler bölgeyle temas riskini azaltmak için %1.25 konsantrasyonda kullanılmıştır. İEKR'nun önlenmesinde antibiyotikler, kortikosteroidler, antibiyotik-kortikosteroid kombinasyonları (Ledermix patı) ve kalsiyum hidroksit gibi medikamentler sistemik, topikal veya kanal içi medikament olarak kullanılabilmektedir.[1] $Ca(OH)_2$'ın kanal içi medikament olarak kullanılması pH artışı ve rezorbe kök yüzeyindeki mikro-çevrenin nötralize edilmesini sağlayarak osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiği ve rezorpsiyon sürecini durdurduğu bildirilmektedir.[1,20] $Ca(OH)_2$ yüksek bir başarı oranına sahip olsa da, uzun süreli kullanımının bazı dezavantajları vardır. $Ca(OH)_2$'ın zamanla yenilenmesi gerektiğinden, hasta iş birliği ve motivasyonu gerektirir.[18] Ek olarak kök kanallarında uzun süreli $Ca(OH)_2$ varlığı, kök dentinin yapısının zayıflamasına neden olmakta, özellikle immatür dişlerde servikal kök kırığı riskini artırmaktadır.[18,21] Bu faktörler göz önünde bulundurularak olgumuzda kök kanal sisteminin dezenfeksiyonu için kısa süreli $Ca(OH)_2$ kanal içi medikament olarak kullanılmıştır. Kök uçu açık olan 21 numaralı dişe MTA ile tek seans apeksifikasyon tedavisi uygulamasına karar verilerek, kökün geri kalan kısmı guta-perka ile doldurulmuştur. MTA, İEKR tedavisinde tercih edilebilecek onarım materyali olarak; biyouyumluluk, düşük sitotoksisite, sızdırmazlık ve marjinal adaptasyonunun iyi olması, alkalen pH, sementogenezisi indüklemesi, antimikrobiyal aktivitesi, nem ve kan varlığında sertleşebilmesi gibi birçok olumlu özelliğe sahiptir. [18,19,22,23] Yapılan çalışmalarda kök perforasyonları[24] ve kök uçu açık dişlerde apikal bariyer olarak[23,25] MTA kullanımının sert doku oluşumunu indüklediği belirtilmiştir. Aynı zamanda dentin kanalları aracılığıyla rezorpsiyon defektlerine kalsiyum salınımı yaparak çevre dokuların iyileşmesini destekleyebileceği belirtilmektedir.[11,25]

Sonuç olarak, 6 aylık klinik ve radyografik bulgulara dayanarak İEKR görülen kök uçu açık dişlerde MTA ile tek seans apeksifikasyon tedavisinin olumlu sonuçlar sağladığını düşünmekteyiz. Bununla birlikte, rezorpsiyonun tam olarak iyileşip iyileşmediğinin takibine devam edilmektedir. Travmaya uğrayan dişin prognozunu iyileştirmek ve komplikasyonları önlemek için travmatik dental yaralanmalar sonrası acil tedavi ve düzenli kontrollerin büyük öneme sahip olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Abbott PV. Prevention and management of external inflammatory resorption following trauma to teeth. *Aust Dent J*. 2016;61(1):82-94. doi:10.1111/adj.12400
2. Lin S, Pilosof N, Karawani M, Wigler R, Kaufman AY, Teich ST. Occurrence and timing of complications following traumatic dental injuries: A retrospective study in a dental trauma department. *J Clin Exp Dent*. 2016;8(4):429-436. doi:10.4317/jced.53022
3. Rocha Lima TF, Nagata JY, de Souza-Filho FJ, de Jesus Soares A. Post-traumatic complications of severe luxations and replanted teeth. *J Contemp Dent Pract*. 2015;16(1):13-19. doi:10.5005/jp-journals-10024-1628
4. Patel S, Kanagasingam S, Pitt Ford T. External cervical resorption: a review. *J Endod*. 2009;35(5):616-625. doi:10.1016/j.joen.2009.01.015
5. Ulusoy ÖİA. Eksternal Kök Rezorpsiyonları ve Güncel Tedavi Yaklaşımları. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*. 2010;4(3):632-637.
6. Özdemir O, Hazar E, Koçak S, Koçak MM, Sağlam BC. Kök Rezorpsiyonları. *Uluslararası Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi*. 2019;5(2):38-44.
7. Ünverdi GE, Özgür B, Çehreli ZC. Travmatik Diş Yaralanmaları Sonrası Gelişen Kök Rezorpsiyonları. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Dent-Special Topics* 2017;3(1):69-79.
8. Trope M. Clinical management of the avulsed tooth: present strategies and future directions. *Dent Traumatol*. 2002;18(1):1-11. doi:10.1046/j.1600-4469.2001.00001.x
9. Trope M. Root resorption due to dental trauma. *Endodontic topics*, 2002;1(1):79-100.
10. Heithersay GS. Management of tooth resorption. *Aust Dent J*. 2007;52(1):105-121. doi:10.1111/j.1834-7819.2007.tb00519.x

11. Güzeler I, Uysal S, Cehreli ZC. Management of trauma-induced inflammatory root resorption using mineral trioxide aggregate obturation: two-year follow up. *Dent Traumatol*. 2010;26(6):501-504. doi:10.1111/j.1600-9657.2010.00932.x
12. de Souza BDM, Dutra KL, Reyes-Carmona J, et al. Incidence of root resorption after concussion, subluxation, lateral luxation, intrusion, and extrusion: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2020;24(3):1101-1111. doi:10.1007/s00784-020-03199-3
13. Andreasen FM, Pedersen BV. Prognosis of luxated permanent teeth--the development of pulp necrosis. *Endod Dent Traumatol*. 1985;1(6):207-220. doi:10.1111/j.1600-9657.1985.tb00583.x
14. Andreasen JO, Bakland LK, Andreasen FM. Traumatic intrusion of permanent teeth. Part 2. A clinical study of the effect of preinjury and injury factors, such as sex, age, stage of root development, tooth location, and extent of injury including number of intruded teeth on 140 intruded permanent teeth. *Dent Traumatol*. 2006;22(2):90-98. doi:10.1111/j.1600-9657.2006.00422.x
15. Tsilingaridis G, Malmgren B, Andreasen JO, Malmgren O. Intrusive luxation of 60 permanent incisors: a retrospective study of treatment and outcome. *Dent Traumatol*. 2012;28(6):416-422. doi:10.1111/j.1600-9657.2011.01088.x
16. Tsilingaridis G, Malmgren B, Andreasen JO, Wigen TI, Maseng Aas AL, Malmgren O. Scandinavian multicenter study on the treatment of 168 patients with 230 intruded permanent teeth - a retrospective cohort study. *Dent Traumatol*. 2016;32(5):353-360. doi:10.1111/edt.12266
17. Hegde N, Hegde MN. Internal and external root resorption management: a report of two cases. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2013;6(1):44-47. doi:10.5005/jp-journals-10005-1186
18. Asgary S, Nosrat A, Seifi A. Management of inflammatory external root resorption by using calcium-enriched mixture cement: a case report. *J Endod*. 2011;37(3):411-413. doi:10.1016/j.joen.2010.11.015
19. Cehreli ZC, Güzeler I, Uysal S. Repair of perforating inflammatory root resorption in a previously traumatized incisor: 36-month follow-up. *J Dent Child*. 2012;79(2):88-92.
20. Tzanetakis GN. Management of Intruded Immature Maxillary Central Incisor with Pulp Necrosis and Severe External Resorption by Regenerative Approach. *J Endod*. 2018;44(2):245-249. doi:10.1016/j.joen.2017.11.006
21. Andreasen JO, Farik B, Munksgaard EC. Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dent Traumatol*. 2002;18(3):134-137. doi:10.1034/j.1600-9657.2002.00097.x
22. Parirokh M, Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review--Part III: Clinical applications, drawbacks, and mechanism of action. *J Endod*. 2010;36(3):400-413. doi:10.1016/j.joen.2009.09.009
23. Holden DT, Schwartz SA, Kirkpatrick TC, Schindler WG. Clinical outcomes of artificial root-end barriers with mineral trioxide aggregate in teeth with immature apices. *J Endod*. 2008;34(7):812-817. doi:10.1016/j.joen.2008.04.003
24. Holland R, Filho JA, de Souza V, Nery MJ, Bernabé PF, Junior ED. Mineral trioxide aggregate repair of lateral root perforations. *J Endod*. 2001;27(4):281-284. doi:10.1097/00004770-200104000-00011
25. Ozdemir HO, Ozçelik B, Karabucak B, Cehreli ZC. Calcium ion diffusion from mineral trioxide aggregate through simulated root resorption defects. *Dent Traumatol*. 2008;24(1):70-73. doi:10.1111/j.1600-9657.2006.00512.x

Presentation ID / Sunum No= 336

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3147-7958 / 0000-0002-4252-4828

Koronavirüs Erken Sürecinde Avrupa Birliği Ülkelerinde Sağlık Politikaları

Dr. Öğretim Üyesi Asude Yasemin Zengin[1], Öğr. Gör. Dr Burak Çetin[2]
[1] *Aksaray Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, yasasuzengin@hotmail.com*
[2] *Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi, Polatlı Sosyal Bilimler Meslek Yüksek Okulu, burak.cetin@hbv.edu.tr*

Özet

Ekonomik ve sosyal olarak gelişmiş olarak değerlendirilen Avrupa Birliği ülkelerinde sağlık düzeyi de oldukça iyi bir durumdadır. Söz konusu ülkeler, dünyada hayat beklentisinin en yüksek olduğu ülkeler arasında yer almaktadır. Sağlık hizmeti sunulan kurumlar arasında tercih edilirlik ve sağlık sisteminden memnuniyet düzeyi itibariyle Avrupa Birliği ülkeleri oldukça yüksek bir düzeye sahiptir. Koronavirüs dünyadaki tüm ülkeleri olduğu gibi Avrupa Birliği ülkelerini de çeşitli açılardan etkilemiştir. Salgının etkileri sadece insan biyolojisi üzerinde olmamış ekonomik, sosyal, siyasal ve elbette sağlık sistemleri ve uygulanan sağlık politikaları üzerinde de farklı düzeylerde hissedilmiştir. Bu çalışmada Avrupa Birliği üyesi iki ülke hakkında kısaca genel bir çerçeve çizildikten sonra ülkelerin mevcut sağlık durumu ve sağlık sistemi incelenmiştir. Bununla beraber Koronavirüs salgını sürecinde geliştirilip uygulanan politikalar, Koronavirüs salgın sonuçları ve uygulanan politikalara getirilen eleştiriler değerlendirilmiştir. Çalışmada yapılan incelemeler doğrultusunda birtakım sonuçlara ulaşılmaktadır. Buna göre Koronavirüs salgını ile mücadele için alınan seyahat engeli, bazı ülkelerden havayolu ile gelenler için karantina uygulanması ancak karayolu ile gelenlerde bu uygulamanın olmayışı, okulların erken denilebilecek bir zamanda tekrar açılması, ülkelerin kimi zaman insan haklarına aykırılık kimi zaman salgından korunma tedbirlerinde ihmalkarlık, kimi zaman da şeffaf olmamak nedenleriyle eleştirilmesine neden olmuştur. Ayrıca ekonomik anlamda diğer tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi Avrupa Birliği ülkeleri de bazı sıkıntılarla karşı karşıya kalmıştır. Ekonominin küçülmesi, işyerleri kapalı olduğu için gelirden yoksun kalanlara ve öğrencilere destek ödemeleri, vergilerin ertelenmesi, turizm gelirlerinin düşmesi, işsizlik oranın yükselmesi ülkelerin ekonomisinde önümüzdeki yıllarda telafisi için çalışılacak konulardandır. Söz konusu çalışmaların sadece ekonomik iyileşme için değil sosyal iyileşme ve özellikle de sağlık hizmet sistemi, altyapısı ve sunumu için de kaçınılmaz olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Koronavirüs, Sağlık Yönetimi, Sağlık Hizmetleri, Sağlık Politikaları, Avrupa Birliği Ülkeleri.

Abstract

In the European Union countries, which are considered to be economically and socially developed, the level of health is also quite good. These countries are among the countries with the highest life expectancy in the world. The European Union countries have a very high level of preference among the institutions providing health services and the level of satisfaction with the health system. The coronavirus has affected the European Union countries in various ways, as well as all the countries in the world. The effects of the epidemic were felt not only on human biology but also on economic, social, political, and of course health systems and health policies applied at different levels. In this study, after drawing a general framework about the two European Union member countries, the current health status and health system of the countries were examined. In addition, the policies developed and implemented during the coronavirus epidemic, the results of the coronavirus epidemic, and the criticisms brought to the implemented policies were evaluated. In line with the examinations made in the study, some conclusions are reached. Accordingly, the travel ban to combat the coronavirus epidemic, the quarantine for those arriving from some countries by air, but the absence of this practice for those arriving by road, the reopening of schools at a time that can be called early, the violation of the human rights of the countries, the negligence in the protection measures from the epidemic, and sometimes has also been criticized for not being transparent. In addition, the European Union countries, as well as in all other countries in the economic sense, have faced some difficulties. The shrinkage of the economy, support payments to students and those who are deprived of income because their workplaces are closed, the postponement of taxes, the decrease in tourism revenues, and the increase in unemployment are among the issues to be worked on in the coming years. It is seen that these studies are inevitable not only for economic recovery but also for social recovery and especially for the health service system, infrastructure, and delivery.

Keywords: Coronovirus, Healthcare management, Health services, Health Policies, EU Countries.

Giriş

Covıd-19 dünyadaki tüm ülkeleri olduğu gibi Fransa'yı ve İsveç´i de çeşitli açılardan etkilemiştir. Etkiler sadece insan biyolojisi üzerinde olmamış ekonomik, sosyal, siyasal ve elbette sağlık sistemleri ve uygulanan sağlık politikaları üzerinde de farklı düzeylerde hissedilmiştir. Bu bölümde Fransa hakkında genel bir çerçeve çizildikten sonra ülkenin mevcut sağlık durumu ve sağlık sistemi incelenmiştir. Bununla beraber COVID-19 salgını sürecinde geliştirilip uygulanan politikalar, COVID-19 sonuçları ve uygulanan politikalara getirilen eleştiriler değerlendirilmiştir.

Resmi adı Fransa Cumhuriyeti olan Fransa ekonomik bakımdan gelişmiş ülkeler arasında yer almaktadır. Coğrafi konumu bakımından Avrupa'nın tam merkezinde yer alan ülke dünyanın en çok ziyaret edilen ülkesi durumundadır. Fransa Birleşmiş Milletler, Avrupa Birliği, NATO, AGİT, G-7, G-20 ile dünya ve Avrupa kapsamında faaliyet gösteren teknik nitelikli düzenleyici kuruluşlara üyedir (T.C. Dışişleri Bakanlığı,2021).

Ekonomik ve sosyal olarak gelişmiş olan Fransa'nın sağlık düzeyi de oldukça iyi bir durumdadır. Ülke, dünyada kadınların hayat beklentisinin en yüksek olduğu ikinci ülkedir. Sağlık hizmeti sunulan yerleri tercih etme ve sağlık sisteminden memnuniyet düzeyi itibariyle Fransa oldukça yüksek bir düzeye sahiptir (Chevreul, Berg, Durand-Zaleski, Hernández-Quevedo;2015).

Resmi olarak İsveç Krallığı olarak isimlendirilen İsveç, Kuzey Avrupa´da iskandanivya yarım adasında yer alan bir ülkedir. İsveç,450,295 km² büyüklüğe sahiptir ve 10 milyon kişi yaşamaktadır. Resmi dil İsveççedir ve Fince, Sami, Romani, Yiddish, Meankieli etnik diller konuşulmaktadır. Dini inanç İsveç´te çeşitlidir, %61.8 Lüteryan kilisesine mensup Hristiyanlık, %8.2 diğer dinler(Katolik, Ortadox, Baptist, Müslüman, Musevi ve Budist) ve %30 belirsizler mevcuttur. Ekonomik olarak serbest piyasa ekonomisi hâkimdir ve 51,200USD GSYH´ya sahiptir (Dışişleri Bakanlığı, 2021). İlerleyen başlıklarda ülke bilgileri ayrıntılı bir şekilde incelenecektir.

FRANSA

SAĞLIK SİSTEMİ

Örgütsel Yapısı

Fransa sağlık sistemi yapısal olarak Bismark modeli ile Beveridge amaçlarına dayanan tek bir kamu ödeme modelini yansıtan karma bir modeldir. Sistem, sağlık hizmetinin finanslanması ve güçlü devlet müdahalesini sağlayacak şekilde vergiye dayalı kazancın önemini artırmaktadır. SHI çeşitli uygulamalar çerçevesinde ülkede yaşayan nüfusun yaklaşık %100'ünü kapsamaktadır (Chevreul vd., 2015).

Sağlık sisteminin politika ve düzenlemelerine ilişkin yetki devlet (parlamento, hükümet), SHI ve daha az ölçüde özellikle bölgesel düzeyde yerel otoriteler arasında paylaşılmıştır. 1990'lı yılların ortalarından beri reformlar, sağlık politikası karar sürecinde bölgesel düzeyde sorumluluğu artırmaya çalışmaktadır (Chevreul vd., 2015).

Sağlık sisteminin mevcut kurumsal organizasyonu herkes için tektip hakların sağlanmasını garanti edecek bir tek blok sistemin oluşturulmasını amaçlamıştır. Sağlık hizmeti ve kaynakları üzerindeki kontrol parlamentodadır. Sağlık Bakanlığı sağlık sisteminin tepe organıdır. Buna bağlı olarak sağlık politikalarından sorumlu birim Genel Sağlık Direktörlüğüdür. Sağlık Hizmeti Tedariki Genel Direktörlüğü tüm sağlık sisteminin insan kaynağını ve sermayesini yönetmektedir. Sosyal Güvenlik Direktörlüğü sosyal sigorta sisteminin finansmanı, yönetimi ve politikalarından sorumludur. Sosyal Politika Genel Direktörlüğü ise yaşlı, engelli ve hassas gruplara sağlık ve sosyal bakımdan sorumludur. Bununla beraber Sağlık Bakanlığı kendi yönetimi altında bazı Sağlık Ajansları ile beraber sorumlu olduğu politikaların geliştirilmesinde ve uygulanmasında birlikte çalışmaktadır. İlaveten bağımsız sağlık otoriteleri, SHI ve profesyonel örgütler de Fransa Sağlık bakanlığı ile işbirliği içindedir (Chevreul vd., 2015)

Sunum

Sağlık hizmetinin sunumu özel doktorlar, devlet hastaneleri, kar amacı gütmeyen özel hastaneler ve kar amacı güden özel hastaneler arasında paylaşılmıştır. Sağlık hizmeti ve sosyal sektöre ilaveten üçüncü sektör olarak adlandırılan yaşlı ve engelli bireylere bakım ve hizmet sağlayan sağlık ve sosyal hizmet sektörü sağlık hizmetinin sunumunda rol oynamaktadır (Chevreul vd., 2015). 2009 yılından beri yerel düzeyde sağlık hizmeti sunumunda bölgesel sağlık ajanslarının oynadıkları rol genişlemiştir (Avrupa Komisyonu,2019).

Finansman

Fransa sağlık sistemi esas olarak sosyal sağlık sigortasına dayalıdır ve geleneksel olarak devletin güçlü bir rolü vardır. Sağlık sigortası fonlarının finansal sürdürülebilirliğini sağlamak için sistem artan bir şekilde vergi temelli kazançlara dayanan tek-ödeyicili bir sistem söz konusudur. Geçen 20 yılda devlet sosyal sağlık sigortası sistemince fonlanan sağlık harcamalarına giderek daha fazla müdahil olmuştur (Avrupa Komisyonu,2019)

Sağlık harcamaları ülkenin milli gelirine paralel olarak 2010 yılından beri ortalama bir artış düzeyinde yükselmektedir. 2006 yılında bir önceki yıla göre %4.3 artan sağlık harcaması, 2011 yılında %1.3, 2017 yılında ise %0.2 artmıştır (Eurostat,2020).

Fransa'da en yüksek sağlık harcaması yatan hastaya ve ayakta tedavi edilen hastaya yapılmaktadır. Koruyucu hizmetlere yapılan harcama ise diğerlerine nazaran düşük düzeydedir. Bu kapsamda 2017 yılı verilerine göre kişi başına yataklı hastaya 1148, ayakta tedavi edilen hastaya 983, ilaç ve tıbbi aletlere 671, uzun dönemli bakıma 552 ve koruyucu hizmetlere ise 67 Euro harcama gerçekleştirilmiştir. Sağlık hizmeti unsurlarının sağlık hizmeti harcamalarından aldıkları paylar ise şöyledir: Yataklı hasta %31.6, ayakta tedavi edilen hasta %27.1, tıbbi malzemeler %18.5, uzun dönemli bakım %15.2, koruyucu hizmetler %1.9 ve sağlık sisteminin finansı ve yönetimine % 5.7 (Eurostat,2020).

Reformlar

Son 15 yıldır bakım koordinasyonunu iyileştirmek ve temel bakımda çok disiplinli uygulamaları özendirmek için bir dizi reform ve teşvik hayata geçirilmiştir. Yerel düzeyde doktorlar ve diğer sağlık profesyonelleri arasındaki etkileşim ve işbirliğini teşvik etmek için 2016 yılından beri bölgesel sağlık profesyonelleri toplulukları kurulması bu teşvikler arasındadır. Dijital araçlar da uygulamaların gelişmesinde kullanılmıştır. Bakım koordinasyonu ve kaliteyi geliştirmek amacıyla topluluklara bölgesel sağlık ajanslarından tahsis edilen bir kaynak alabilecektir. 2019 yılında 200 olan bölgesel sağlık profesyonelleri topluluk sayısının 2022 yılında 1000'e ulaşması hedeflenmektedir (Avrupa Komisyonu,2019).

Fransa sağlık sistemindeki faaliyet ve prosedürlerin pek çoğunun kullanışlı olmadığı ve hastaya çok az yararı olduğunun tespitinden hareketle tıbbi uygulama farklılıkları atlası 2016 hazırlanmıştır. Bölgesel sağlık ajansları 2016 atlasında tanımlanan farklılıklar temelinde bakımın iyileştirilmesi ve uygunluğuna yönelik 4 yıllık eylem planı hazırlamak zorundadır. 2015 yılından itibaren hastanenin bilgi teknolojisine dayanan gereksiz uygulama farklılıklarını belirlemek için tedbirler alınmıştır. Hastanelere bölgesel sağlık ajanslarıyla ve SHI ile bakımın iyileştirilmesindeki tedbirlerin uygulanmasına yönelik sözleşme imzalama zorunluluğu getirilmiştir. Ayrıca Sağlık Bakanlığı faaliyet esasında ödemeye daha az odaklanan ödeme yöntemleri uygulamak amacıyla reformlar önermiştir (Avrupa Komisyonu,2019).

E-Sağlık Altyapısı

E-sağlık özellikle de elektronik tıbbi kayıt ve teletıp son yıllarda hızlı bir şekilde büyümüştür. Çeşitli sağlık profesyonelleri ve hastalar arasındaki işbirliğini artırmaya yönelik olarak ilk kez 2004 yılında başlatılan elektronik tıbbi kayıt 2011 yılında işlevsel olmuş, 2018 yılında geniş kullanım imkanı bulunmuştur. 2019 yılının ortalarında nüfusun yaklaşık %10'ununa tekabül eden 6.4 milyon kişi elektronik tıbbi kayda sahip olmuştur. Teletıp yasal olarak 2009 yılında tanımlansa da kapsamı sınırlı kaldığı için ancak 2018 yılında SHI tarafından tele-danışma ve tele-uzmanlık için fiyat ve sigorta kapsamı belirlenmiştir. Tele-danışmanlık ücreti yüz yüze muayene ile aynıdır ve dolayısıyla sigortanın kapsamı da geleneksel durumla aynıdır. Bu uygulamalar hızla büyümüştür ve 2019 yılı itibariyle pazarda yaklaşık 50 işletme faaliyet göstermektedir (Avrupa Komisyonu,2019).

COVID-19 POLİTİKALARI VE UYGULAMASI

Koruyucu hizmet ve önlemler

COVID-19 salgını ile mücadele kapsamında en önemli unsurlardan birisi koruyucu hizmetler ve alınan önlemler olmuştur. Bu kapsamda Fransa'da sağlık iletişimi, fiziksel (sosyal) mesafe, izolasyon ve karantina, izleme ve sürveyans ve test uygulamaları üzerinde durulmuştur.

Sağlık iletişimi

Fransa'da ilk vaka 24 Ocak 2020'de görüşmüştür. El hijyeni ve solunum/öksürük görgü kuralları ile ilgili ilk resmi tavsiyeler ise Şubat ayının ortalarında gelmiştir. Kayda değer düzeyde artan vaka sayılarıyla beraber Şubat ayının sonlarında el hijyeni ve solunum görgü kurallarına ilişkin iletişim düzenli radyo ve televizyon spotları vasıtasıyla yoğunlaştırılmıştır. Mart ayının ortasından itibaren sosyal mesafe, el hijyeni ve kişisel izolasyonun önemi konusunda düzenli radyo ve televizyon spotları görülmüştür. Kapalı kalınan ilk bir ayda sağlık hizmeti tüketiminde görülen önemli düşüş özellikle kronik hastalığı bulunanlara yönelik olarak gerekli durumlarda zorunlu sağlık hizmetinin alınması konusuna vurgu yapan yeni televizyon spotları yayınlanmıştır. Yiyecek alışverişine nasıl gidileceği, evde çocukların nasıl meşgul edileceği ve fiziksel olarak aktif kalmanın yolları gibi konularda bilgi vermek için spotlar Youtube gibi kanallardan online olarak da yayınlanmıştır (DSÖ, 2021a).

Öte yandan hükümetin sonradan kabul ettiği üzere yeterli maske olmayışından dolayı maske ile ilgili yaptığı açıklamalar halkın kafasının karışmasına neden olmuştur. Konu ile ilgili olarak önce maske kullanmanın herkes için faydalı olmayacağı ifade edilmişken, 3 Nisan'da Tıp Akademisi'nin maskenin toplumun genelinde yaygın kullanımını tavsiyesinden sonra hükümet açıklamaları değişmeye başlamıştır. Şubatın sonlarına doğru sosyal faaliyetlerin ve uluslararası seyahatin kısıtlanması yönünde tavsiye verilirken; kısıtlamalar Çin ve virüsün belirgin olduğu ülkelere yönelik olmuştur (DSÖ, 2021a).

Hükümet genel kamuoyunu epidemiyolojik durum ve sağlık hizmeti sunumunun önündeki engeller konusunda her gün bilgilendirmiştir. Sadece hastanelerdeki ölüm sayısını değil, bakım evlerinde meydana gelenleri de içeren bilgi sunulmuştur. Ayrıca hükümet hastalığın yayılmasına engel olacak tedbirleri açıkladıkları bir web sayfası da oluşturmuştur. Ulusal Halk Sağlığı Enstitüsü farklı bölgelerdeki durumu ortaya koyan ve halk ve sağlık çalışanlarını koruyucu tedbirlere ilişkin bilgiler içeren detaylı epidemiyolojik bültenler yayınlamıştır (DSÖ, 2021a).

Fiziksel (sosyal) mesafe

Yaşlı ve risk grubundaki bireyler evde kalmaları ve sosyal etkileşimden mümkün olduğunca uzak durmaları konusunda uyarıldılar. Yüksek risk grubundaki insanların toplumsal damga ve ayrımcılığa maruz kalmaları kaygısıyla zorlayıcı önlemin uygulanmasından ziyade bireysel sorumluluğa vurgu yapılmıştır. Bir engeli bulunan bireylere yönelik tavsiyeler Haziran ayı başlarında yayınlanmıştır. Bakım evlerine normal ziyaretlere 15 Haziran'dan itibaren izin verilmiştir. Mezarlıklar 11 Mayısta yeniden açılsa da cenaze törenleri 20 kişi ile sınırlandırılmıştır. Dini hizmetlere 23 Mayıs, nikah törenlerine 2 Haziran'da tekrar izin verilmiştir. 11 Mayısta sadece açık alanda olanlar, 30 Mayısta bütün parklar ve 1 Hazirandan itibaren plajlar açılmıştır. Yerel yetkililere gerekli görüldüğünde maske kullanımını zorunlu tutabilmeleri konusunda tasarruf izni verilmiştir. Bireylere 11 Mayıs tarihinde yaşadıkları yerin 100 km içinde serbest seyahat imkanı tanınmıştır. Daha uzak mesafe seyahatlere sadece önemli bir iş, ailevi bir durum ve yeni bir yer satın almak gibi sebeplerle izin verilmiştir. 11 Mayıs'tan itibaren kreş ve ilkokullar, otel, restoran ve barlar hariç bütün işyerleri, kütüphane ve küçük müzeler açılmış; tam kapasitelerinin %60'ı ile sınırlı olmak üzere toplu taşıma araçları da kullanılmaya başlanmıştır. Eğitime katılım gönüllük esasına bağlanmış ve 15 kişilik sınıf kapasitesi belirlenmiştir. 2 Haziran'da zorunlu maske kullanımı uygulanması şartıyla epidemiyolojik durumun tatmin edici olmadığı Parizyen bölgesi, Guyane ve Mayotte hariç olmak üzere büyük müzeler, tiyatro ve diğer eğlence mekanları, masalar arasında 1 m mesafe ve 10 misafir sınırı şartıyla restoran ve barlar açılmıştır. Parizyen bölgesinde ilave kısıtlamalar 15 Haziran'da kaldırılmıştır. 22 Haziran'da sinema, gazino ve yaz kampları yeniden açılmış ancak gece klüplerinin en az Eylül ayına kadar kapalı kalması kararlaştırılmıştır. 10 kişiden fazla toplantılar ve futbol maçları da dahil olmak üzere 5000 kişiden fazla büyük ölçeli toplanmalar en az 31 Ağustos'a kadar yasaklanmıştır. 22 Haziran'da takım sporlarına izin verilmiş, Temmuz'un 11'inde stadyumlar tekrar açılmış ancak 5000 seyirci ile kısıtlanmıştır(DSÖ, 2021a).

İzolasyon ve karantina

Fransa'da karantina sürecine ilişkin birbiriyle uyumlu tedbirler alınamamıştır. Önceleri sadece Wuhan bölgesinden gelenleri güney Fransa'daki tatil tesislerinde 14 gün karantinaya alınırken, İtalya'da da virüs görüldükten sonra bireylere evlerinde kendilerini karantinaya almaları yönünde zorlayıcı olmayan politikalar uygulanmıştır. Fransa'da da enfekte vakaların görülmesiyle izolasyon tedbirleri bu gibi vakalarla teması olan tüm bireyleri kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Sonradan katı bir şekilde evde izolasyon COVID-19 teşhisi konulmuş bütün bireyler ve hane halkı için mecburi hale getirilmiştir. Önceleri Fransa'ya Avrupa'nın dışındaki ülkelerden gelen bireyler için COVID-19 belirtisi göstermeseler dahi zorunlu karantina uygulaması söz konusuyken, bu kararı Anayasa Komisyonu'nun meşruiyeti olmaması yönündeki eleştirileri ile sonradan gönüllülük esasında uygulanmıştır (DSÖ, 2021a).

İzleme ve sürveyans

Hastalığın izleme ve gözetim süreci dört basamaklı bir önleme ve yönetim planına entegre edilmiştir. Birinci basamakta 23 Şubat'tan itibaren ulusal sınırlara virüsün girişini sınırlandırmak esas alınmıştır.

29 Şubatta ulaşılan ikinci basamakta ulusal sınırlarda virüsün yayılımını azaltmak amaçlanmıştır. 14 Martta ulaşılan üçüncü basamakta salgının etkilerini azaltmaya odaklanılmıştır. Dördüncü basamak salgının başlamasından önceki esas duruma dönüşü içermektedir. Fransa'da gözetim tedbirleri 10 Ocak'tan itibaren uygulanmıştır. İzleme ve gözetim stratejisi bakım evlerindeki vakalar, aciller ve hastanelerdeki vakalar, COVID-19'dan vefat sayıları, dolaşan Covid-19 türleri ve toplam nüfusta akut solunum enfeksiyonlarına ilişkin verilerin toplanmasını kapsamaktadır. Ayakta tedavi sürveyansı salgının 12. Haftasından (16-22 Mart) itibaren hastanede tedavi sürveyansından sonra uygulanıştır. İzleme ve gözetim stratejisi Fransa Sağlık Bakanlığı için Ulusal Halk Sağlığı Enstitüsü tarafından koordine edilmiştir ve bölgesel sağlık ajansları, ulusal viral solunum enfeksiyonları merkezi gibi pek çok paydaşın yer aldığı bir ağa dayanmaktadır (DSÖ, 2021a).

Test

Mayısın 11'inde kapalı dönemin bitmesiyle sistematik test uygulaması başlamıştır. Bu tarihten itibaren her hafta 150.000 ila 250.000 arasında test uygulanmıştır. Sistematik test uygulaması uzun bir süre Covid-19 benzeri semptomlar gösterenler, sağlık profesyonelleri ve risk altındaki bireylerle sınırlı kalmış, Nisan'ın başında hükümet engelliler için enstitüler ve bakım evleri gibi unsurları da içine alacak şekilde geniş ölçekte test yapma kararı almıştır. Sağlık Bakanlığı günlük 5000 ulaşılabilir test öngörmüş ancak özellikle Çin ve ABD gibi uluslararası tedarikçilere bağımlılık ulusal otonomiyi sınırlandırmıştır (DSÖ, 2021a).

Fiziksel altyapı ve işgücü kapasitesi

Covid-19 salgını Fransa'ya ulaştığında pek çok sağlık çalışanı Kasım/Aralık ayından beri devlet hastanelerine daha fazla kaynak ayrılmasını talep ettikleri bir eylem gerçekleştirmekteydi. Ancak salgının erken günlerinde yeterli miktarda koruyucu maske, el hijyeni solüsyonları ve teşhis testleri tedariki konusunda sıkıntılar yaşanmıştır. Hükümet özellikle maskeler ve tıbbi malzemenin uzun süre tedariki ve ulaştırılmasıyla ilgili bir hava köprüsü kurulduğunu ilan etti. Mart ayının 30'una kadar özel sektörden 5 milyon ve bir kısmı Çin'den gelmek üzere 14 haftada 1 milyar adet maskenin tamamen dağıtılacağını beklemekte olan hükümet el hijyeni hususunda gezici ve hastane eczanelerinin hidro-alkolik solüsyon üretmesine izin tanıdı. Mart'ın 24'ünde suni solunum/canlandırma yatakları kapasitesi 5000'den 8000'e çıkarılmıştır. Baskı altındaki hastanelerdeki hastaları daha az etkilenmiş bölgelere taşımak amacıyla bir tıbbi tren uygulaması başlatıldı. Doğu sınırındaki bölgelerden Lüksemburg, İsviçre, Almanya ve Avusturya'daki hastanelere de bazı hastalar transfer edildi. 19 Nisan'da 644 vaka başka yerlere taşınmıştır (DSÖ, 2021).

Genel olarak değerlendirildiğinde Covid-19 hastaları ile çalışan işgücünün desteklenmesi konusunda sadece birkaç önlem alındı. Ölümlerin yüksek olduğu bakımevlerinde serbest çalışan doktor ve hemşirelerin çalışması teşvik edildi. Yaptıkları iş ve bulundukları pozisyondan bağımsız olarak devlet hastanelerinde çalışanlara ve sağlık krizinin çözümüne katkı sağlayan özel hastanelerdeki personele hükümet para ikramiyesi ödemesini kararlaştırmıştır. Bununla beraber sağlık profesyonellerinin özellikle hastane çalışanlarının belirli okul ve çocuk bakım merkezlerinde çocuklarının bakımını sağlamıştır. Mart ayının başlarından itibaren tıbbi bakım rezervindeki gönüllülerden sağlık profesyonellerine yardım etmeleri istendi. 7 Nisan'da Sağlık Bakanlığı sağlık profesyonellerine destek amacıyla ulusal acil yardım telefon hattının oluşturulduğunu ilan etti (DSÖ, 2021a).

Sağlık hizmetlerinin sunumu

COVID-19 salgınıyla beraber sağlık hizmetinin sunumu konusunda kayda değer tedbirlerin alınması ülkeler için bir zorunluluk olmuştur. Bu çerçevede hizmetin planlanması, Covıd-19 vakalarının yönetimi ve temel hizmetlerin sürdürülmesi ile ilgili uygulamalar değerlendirilmiştir.

Hizmet planlama

Fransa'da Covid-19 hastaları ile ilgilenecek belirlenmiş bir hastane bulunmamaktaydı. Önceleri acil birimlerinde kabul edilen hastalarla ilgili birçok hastane bulaşma riski nedeniyle gerginlik çıkarmıştı. Çoğu hastane covid-19 hastaları için hastanenin dışına çadır kurdu. Sonrasında hastalar doğrudan hastaneye gitmek yerine acil mobil hizmetleri aramaları yönlendirildi. Nisanın ilk yarısında tele-konsültasyon tüm konsültasyonların dörtte birine tekabül etmekteydi. Hizmetlerin ulusal planlamasına ilaveten özellikle etkilenen doğu bölgesinde covid-19 hastalarına tahsis edilen özel doktor ve

hemşirelerin yönettiği gezici bakım merkezleri gibi yerel ve gönüllü hizmetler de planlandı (DSÖ, 2021a).

Vaka yönetimi

Covid-19 benzeri semptomlar gösterenler için öneriler şöyledir:

Ciddi işaretler yoksa hastalar her zamanki doktorları ile iletişime geçmeli ya da sağlık merkezlerini aramalı veya teletıp kullanmalıdır.

Solunum güçlüğü gibi ciddi işaretler varsa hastaların hastaneye transferlerini organize eden paramedik hizmetini aramaları gerekmektedir. Diğer hastalarla teması engellemek için doğrudan acil servislere gitmemelidirler.

Hastanedeki hastaların ve ciddi semptomları olanların testleri hastanede yapılmıştır. Gözetim kriterini sağlayan diğer hastaların tıbbi reçete ile gezici laboratuvarda test yaptırmaları mümkündür. Gözlem yöntemleri tıbbi değerlendirmelere dayalı olarak belirlenmiştir. Bu kapsamda;

Basit kendi kendine semptomları izleme,

Tele danışmanlık alınarak tıbbi bir izleme,

Kendi kendini izleyemeyecek genellikle yaşlılar gibi risk altındaki bireylerde hemşirelerle takviye edilmiş evde izleme,

Komplikasyon riski yüksek olan yaşı 70'den fazla olanlar veya zor bir psikososyal durumda bulunanlar için evde hastane bakımı,

yöntemleri uygulanmıştır(DSÖ, 2021a).

Temel hizmetlerin sürdürülmesi -sürdürülebilirliği-

6 Mart 2020 tarihinde ulusal çapta olağanüstü sağlık durumu ya da hastanelerde artan faaliyetler ile baş edebilmek için organizasyonel tedbirleri içeren Beyaz Plan yürürlüğe girmiştir. Kamu ve özel hastanelerde kademe kademe kendi Beyaz Planları hayata geçirilmiştir. Bütün hastane faaliyetlerinin yeniden düzenlemesi, daha önceden programlanmış randevu ve hastaneye yatışların yeniden planlanması, gerekli olduğunda sağlık profesyonellerinin hareketliliğinin sağlanması için eğitimlerin iptal edilmesi ve önceliği olmayan faaliyetlerin iptal edilmesi gibi tedbirler alınmıştır. Salgının sonucu olarak halkın geneli için ruhsal sağlık hizmetlerini destekleyecek acil telefon çağrı hatları kurulmuştur. Ruh sağlığı uzmanlarından tele danışmanlık hizmeti almak şiddetle tavsiye edilmiştir. Bu özellikli tıbbi uzmanlık alanında kılavuz oluşturulması hükümetçe bir öncelikli durum olarak değerlendirilmemiş ve 22 Mart gibi geç bir tarihte gelmiştir (DSÖ, 2021a).

Hizmetlerin kapsamı ve finansmanı

Sağlık finansmanı

Finans Bakanlığı 17 Mart'ta COVİD -19 salgınında hijyen/temizlik faaliyetlerine 2 milyar Euro tahsis edildiğini ilan etmiştir. Bu fon özellikle hastalık izninde olanlar, koruyucu maske üretimi ve fazla mesai yapan sağlık çalışanlarına ayrılmıştır. Salgın dönemi boyunca çalışan sağlık profesyonellerine ikramiye ödenmesini de kapsayan, hastanelere geniş çaplı bir yatırım planı Fransa Başkanı tarafından 25 Mart'ta duyurulmuştur. Özel sektörden de yardım esasına dayanan bazı ilave fonlar da devreye girmiştir (DSÖ, 2021a).

Hizmet kapsamı

29 Nisan tarihinde hastane ya da bir başka kurumda yapılan testler tamamen kapsam dahiline alınmıştır. Ulusal sağlık sigortası fonları COVID-19 tedavisi ile ilgili masrafların çoğunu kapsamaktadır. Bazı maliyetler ise toplumun %96'sının kayıtlı olduğu tamamlayıcı sağlık sigortalarınca karşılanmıştır. Öte yandan ücreti 54 Euro olan tanı testleriyle ilgili olarak ulusal sağlık sigortası fonları doktor reçetesi olmak kaydıyla %60'ını karşılamaktadır. Geri kalan maliyetleri ise farklı tamamlayıcı sigortalar farklı derecelerde karşılamıştır. Salgın döneminde göçmenler gibi hassas grupların bakıma

ulaşmasını sağlayacak bazı özel tedbirler de uygulanmıştır. Örneğin 9 Nisan'da evsiz insanlar ve onlarla çalışanlara COVID-19 semptomlarıyla ilgili tıbbi tavsiye vermek ve acil durumlarda aramaları için ücretsiz bir acil hattı kurulmuştur (DSÖ, 2021a).

Yönetim

Geçiş dönemi tedbirleri 28 Nisan'da Başbakan tarafından Ulusal Mecliste oylamaya sunuldu. Buna göre kreş ve ilkokullar gönüllülük esasında bir takvimle 11 Mayıs'ta tekrar açılmıştır. Düşük risk bölgesindeki ortaokullar 18 Mayıs'ta ve tüm bölgelerde 2 Haziran'da tamamı açılmıştır. 22 Haziran'da ise bütün kreş, ilkokul ve ortaokullarda tüm öğrencilerin katılımı zorunlu olacak şekilde ve salgından önceki gibi yeniden açılması gerçekleşmiştir (DSÖ,2021a).

Belli başlı temel sektörlerde çalışanlar kapalı dönemde de çalışmaya devam etmiştir. Uzaktan çalışabilenler ise 11 Mayıs'tan sonra da evden çalışmaları yönünde desteklendiler. Mayısın 11 itibariyle otel, restoran, bar, sinema, tiyatro ve büyük müzeler hariç olmak üzere çoğu işletme tekrar açılıştır. 2 Haziran'da katı sosyal mesafe kurallarına uymak şartıyla restoran ve barlar ile daha az etkilenmiş bölgelerdeki tiyatro ve spor mekanları yeniden açılmıştır. Sinema ve gazinoların yeniden açılışı ise 22 Haziran'da başlamıştır (DSÖ,2021a).

11 Mayıs'tan itibaren ikametgahından 100 km'lik bir uzaklığa kadar seyahat serbest bırakılmıştır. Bu kısıtlama 2 Haziran'da kaldırılmıştır. 15 Haziran'dan itibaren de Avrupa Birliği ülkeleri ile olan sınırlar açılmıştır. Salgının kontrol altında olduğu Avrupa Birliği dışındaki ülkelere seyahat ise, 1 Temmuz 2020'de mümkün olmuştur (DSÖ,2021a).

Fransa hükümeti tarafından liderlik edilen Covıd-19'a yönelik ulusal kararlar; 12 Mart'ta bu amaç için iki sosyolog ve antropologla beraber çoğunluğu tıp alanından 12 bilim adamından oluşturulan bir kurul ile desteklenmiştir. 24 Mart tarihinde COVID-19'un tedavisi üzerine daha yakından çalışacak 12 doktor ve araştırmacıdan oluşan ikinci bilimsel kurul oluşturulmuştur (DSÖ,2021a).

Bazı belediyelerin maske kullanımını mecbur tutmalarını takiben ulusal acil durum mevzuatından farklı ilave kararlar almaya izin verilmeyeceği yönünde Fransız Devlet Konseyi, Nisan ayının 17'sinde karar almıştır (DSÖ,2021a).

Covıd-19 tedavisi ve aşısının geliştirilmesine odaklanan klinik testlerde hızlandırılmış prosedürler tanıtılmıştır. Etkinliği konusunda eleştiriler olsa da hastanede yatan ciddi seyreden vakalarda hidroklorokinin reçetelendirilmesine izin verilmiştir. 13 Nisan'da başkan Fransa'nın covid-19 tedavisi üzerinde en fazla klinik test yapan Avrupa Birliği ülkesi olduğunu ve krizden sonra araştırma ve sağlık yatırım planı tasarladıklarını duyurdu (DSÖ,2021a).

Diğer sektörlerce alınan önlemler

Virüsün daha fazla yayılmasına engel olmak için sağlık sisteminin ötesinde diğer sektörlerde de önlemler alınmıştır. Bu kapsamda sınırlar, seyahat kısıtlamaları ve ekonomik tedbirler değerlendirilecektir.

Sınırlar

Avrupa Birliği ülkeleriyle olan sınırlar 15 Haziran'da yeniden açılmıştır. Fransa'nın en büyük ikinci hava limanı olan Orly Havaalanı 26 Haziran tarihinde açılmıştır. 1 Temmuz'dan itibaren salgının kontrol altında olduğu Avrupa Birliğine üye olmayan ülkelere seyahat edilmesine izin verilmiştir (DSÖ,2021a).

Hareketlilik (Mobilite)

Shengen bölgesi hariç olmak üzere yabancı yolcuların Fransa'ya girişine izin verilmemektedir. Yolcular sadece sağlıklı olduklarını, iş ya da kişisel müşkül bir nedenle seyahat edebilmiştir. Karayolu ve denizyolu ile seyahatte bir sınırlandırma olmamıştır. Ancak hükümet insanları seyahatten

vazgeçirmek amacıyla özellikle paskalya tatilinde ulusal tren şirketinden seferleri azaltmasını istemiştir (DSÖ,2021a).

Ekonomi

Evde kapalı kalmayla beraber Başkan Fransız ekonomisini özellikle de küçük ve orta ölçekli işletmeler ile istihdamı desteklemek amacıyla bir plan hazırladıklarını duyurmuştur. Tedbirler kısa dönem ya da kısmi işsizlik ödeneği alınması şartlarının kolaylaştırılmasını da içermektedir. Restoran ve kuaförler gibi faaliyetlerini durdurmak zorunda kalan küçük ve orta ölçekli işletmelere destek olmak amacıyla sektörlere göre tamamlayıcı fonlar oluşturulmuştur. 11 Mayıs'ta yeniden açılmasına izin verilen işletmeler için bile bu tedbirler, en azından Mayıs ayı sonuna kadar devam etmiştir. Cirosu 1 milyon Euro'ya kadar olan tüm işletmeler için günlük 800 Euro tavan ödeme olmak üzere takviye yapılarak gelir kayıplarına destek olunmuştur. Devlete borcunu ödemede zorluk çeken küçük işletmelerin Halk Yatırım Bankası'nca desteklenecekleri açıklanmıştır. Turizm ve eğlence sektörleri gibi özellikle etkilenen sektörler için 13 Nisan'da özel bir ekonomik plan açıklandı (DSÖ,2021a).

Ulusal Meclis 17 Nisan'da covıd-19 salgını süresince ekonomiye destek olmak için GSMH'nın yaklaşık %5'i oranında 110 milyar Euro tutarında bir kriz bütçesini onaylamıştır. Bu bütçe kısmi işsizlik kapsamını artırmak için gerekli fonlar, sağlık çalışanlarının ikramiyeleri, maske satın alınması ve en fazla yoksullaşan hanelere yardımı da kapsamaktadır. Bütçe Bakanlığı Fransız havayolu Air France'a 7 milyar Euro avans duyurusu yapmıştır. Ayrıca sağlık profesyonellerine, hastanelere ve bakım evlerine tıbbi malzeme bağışlayan özel şirketlerin vergi indiriminden faydalanacağı da ifade edilmiştir. 25 yaşın altındaki 800000 genç erişkine, özellikle kısıtlama tedbirlerinde işini ya da stajyerliğini kaybetmiş olanlara ya da ailelerine dönemeyen izolasyon altındaki Fransa denizaşırı bölgelerindeki öğrencilere, 200 Euro finansal yardım yapılmıştır (DSÖ,2021a).

ÜLKE COVID-19 SONUÇLARI

Vaka ve ölüm sayılarının tarihsel değerlendirmesi

Fransa'da ilk vakanın görüldüğü tarih 24 Ocak 2020 olarak bildirilmiştir. O tarihten 2 Ağustos 2020 tarihine kadar 175.920 onaylanmış vaka bulunmaktadır. Bu süre zarfında COVID-19 nedeniyle ölenlerin sayısı 30.147 olarak bildirilmiştir. 13 Mart tarihinde 1359 olan vaka sayısı 24 Mart'ta 3794'e yükselmiştir. 1 Nisan 2020 ise 7500 vaka ile en fazla vakanın görüldüğü tarih olmuştur. 1 Nisan'dan sonra vaka sayıları azalmaya başlamıştır. 15 Nisan'da 5483, 7 Mayıs'ta 4176, 29 Mayıs'ta 3270 vaka kaydedilmiştir. 31 Mayıs'ta kaydedilen 1779 vaka ile binin üzerindeki vaka sayısı 27 Haziran'daki 1069 vakaya kadar 1000'in altında seyretmiştir. 27 Hazirandan sonra ise vaka sayılarında tekrar artış başlamış 14 Temmuz'da 1115, 21 Temmuz'da 1810, 28 Temmuzda 2254 vaka görülmüştür (DSÖ,2021b).

5 Mart 2020 tarihinde COVID-19 nedeniyle 2 ölüm, 19 Mart'ta 128'e yükselmiş ve ilk kez 100'ün üzerinde ölüm kayda geçmiştir. 20 Nisan'da ise 505 ölüm ile 500 sınırını aşmıştır. 4 Nisan 2020 tarihi ise 2003 ölüm ile Covıd-19 salgını süresince en yüksek ölümlerin görüldüğü tarih olmuştur. 5,8.10 ve 16 Nisan 2020 tarihlerinde de 1000'in üzerinde vefat kaydedilmiştir. 10 Mayıs COVID-19 kaynaklı ölümlerin 100'ün altında olduğu ilk tarih olmuştur. 3 Haziran ve 17 Haziran tarihleri arasında vefat sayıları 100'ün altında seyretmiştir. Sonrasında 16 Temmuz 90 ölüm ile en fazla vefatın görüldüğü gün olmuştur (DSÖ,2021b).

Test sayılarının tarihsel değerlendirilmesi

Nisan Ayının başlarında arabada test uygulaması yapılması sayesinde ülke, yapılan test sayısını günlük 30000'e çıkarabilmeyi amaçlamıştır (Euronews,2021a). 19 Nisan 2020 itibariyle 158.978 vaka ile dünyada en çok vakanın görüldüğü 10 ülkeden biri olan Fransa'da yapılan test sayısı 464.589 adettir. Ülkede hastaneye kaldırılan ağır COVID-19 vakalarına test yapıldığı, aile hekimi muhtemelen COVID-19'a yakalandığını söylese de ağır hastanelik bir durum olmadığı sürece test yapılmadığı, dolayısıyla da resmi kayıtlara girilmediği ifade edilmiştir. Takip edilen bu strateji nedeniyle de pozitif çıkma oranı %20'nin üzerinde olmuştur (Euronews,2021b). 21 Haziran itibariyle ülkede 3.510.897 adet test yapılmıştır (Wikipedia,2021). 1000 kişi başına günlük test sayısı 28 Temmuz tarihi itibariyle 1.05 olarak

kaydedilmiştir. 19 Mayıs 2020'de bu oran 0.56, 7 Haziran'da 0.45, 7 Temmuz'da 0.70, 23 Temmuzda 1.0 olarak gerçekleşmiştir (Our World in Data,2021).

Kaynak envanteri ve kapasitesi

OECD verilerine göre Fransa'da hastane sayısı 2000 yılında 3120 iken 2012 yılında 2657'ye düşmüştür. 2013 yılında ise 3192 hastaneye ulaşılmıştır. Kamunun sahibi olduğu hastane sayısı da 2012 yılında 928 iken 2013 yılında 1458'e çıkmıştır. Kamu sağlık sisteminde ya da tüm hastanelerde çalışanların sayısı ise, 2015 yılında 1,3 milyon kişiye yükselmiştir (Statista ,2021).

Fransa'da hastane yatak sayısı ve ortalama hastanede kalış süresi Avrupa Birliği ülkelerinin üzerinde seyretmektedir. 2017 yılında Avrupa Birliği'nde bin kişi başına düşen yatak sayısı ise 5,04'tür. Fransa'da ise 2017 yılında her bin kişilik nüfus başına 5.98 yatak düşmektedir. 2000 yılında bu oranın 7.97 olduğu görülmektedir. Bu kapsamda ülkede 2000-2017 döneminde bu gösterge itibariyle bir gerileme söz konusu olmuştur. 24 Mart 2020 tarihinde suni solunum/canlandırma yatakları kapasitesi 5000'den 8000'e çıkarılmıştır.

Fransa her 1000 kişi başına düşen 10.48 hemşire sayısı ile Avrupa Birliği'ne kıyasla daha yüksek bir orana sahiptir. Öte yandan ülkede 1000 kişi başına düşen 3.16 doktor sayısı ile Avrupa Birliğindeki 3.60 oranından daha düşük düzeydedir.

Her 1 milyon kişiye düşen MR makinesi sayısı Avrupa Birliğinde 2011 yılında 17 iken Fransa'da bu sayı 9.7 olmuş ve Avrupa'da en düşük en iyi teçhizat oranına sahip olmuştur (Healthcare in Europe,2021). Ülkede 2005 yılında yaklaşık 350 tane MR cihazı varken, 2017 yılında 900'den fazla MR cihazı kaydedilmiştir (Statista,2021b).

Ülke sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler, eleştiriler (bilimsel yayınlar, gazete haberleri…)

COVID-19 ile mücadelede yeterince test yapmamakla suçlanan Fransız hükümeti Nisan ayının başlarında arabada test uygulaması başlatmıştır. Belirtilen noktalara gelen potansiyel hastalardan örnek alınarak sonuçların internet üzerinden öğrenilmesi sağlanmıştır (Euronews, 2021a).

Hükümetin halkın genelinde maske kullanımı ve testlerin yaygın olarak uygulanması ile ilişkili kararları zaman içinde kaynakların erişilebilirliği ve küresel pazarda temin edilme zorluğuna göre farklı şekillerde olmuştur. Nisan ayının başında, vaka sayılarındaki hızlı yükselişten sonra bakım evlerinde test kullanımına yönelik tavsiyeler de değişmiştir. Ulusal insan hakları danışma komisyonu sağlık acil durumunda salgınla baş edebilmek amacıyla alınan tedbirlerin insan haklarına saygılı olup olmadığını izlemek üzere 2 Nisan'da gözlemevi oluşturduklarını duyurmuştur (DSÖ,2021).

POLİTİKALARIN ELEŞTİRİSİ

Ülke yönetsel yapısı ve COVID-19 politikaları arasında ilişki

Pastör Enstitüsü gibi uluslararası değerde bir sağlık kurumunun bulunduğu ülke olan Fransa COVID-19 ile mücadelede ortaya koyduğu politikalarla eleştiriler almıştır. Pek çok ülke COVID-19 bulaşıcı hastalığına yönelik tedavi ve/veya aşı çalışmaları üzerinde araştırmalara odaklanmışken Fransa uluslararası arenada henüz sesini yeterince iyi duyuramamıştır.

Hükümetin COVID-19 salgınını yönetimine yönelik Mayıs ayının ortasına kadar hükümet üyeleri aleyhinde 100'den fazla şikayet kaydedilmiştir. Şikayetler özellikle başbakan ile sağlık, içişleri, çalışma ve adalet bakanlarıyla ilgilidir. Uzun dönemli bakım evlerinde virüs nedeniyle vefat eden yaşlı bireylerin ailelerince de bakım evleri ve yerel yetkililer hakkında sağlık krizinde şeffaf olunmadığı iddia edilerek şikayet edilmiştir (DSÖ,2021a).

Ülke genel sağlık durumu belirleyicileri ve COVID-19 politikaları arasında ilişki

Fransa hayat beklentisinin yüksek olduğu ülkelerdendir. Diğer bir deyişle ülkede yaşlı nüfusun fazla olduğu görülmektedir. COVID-19'un yaşlı nüfusu daha fazla etkilediği pek çok farklı kaynakta ifade

edilmektedir. Bu nedenle ülkede özellikle yaşlı bakım evleri ve huzurevlerinde hastalığın etkisi daha yoğun görülmüş ve kayıplar artmıştır.

Sigara ve alkol tüketiminin diğer Avrupa Birliği ülkelerine göre daha yüksek olması da COVID-19'un bulaştığı hastalarda öldürücülüğü artıran unsurlardan olmuştur. Çünkü sigara ve alkol tüketimine bağlı olarak kardiyovasküler hastalıklar ülkede ciddi sağlık problemleri arasında yer almaktadır. Kronik hastalığı olan bireylerde virüs daha da etkili olmuş ve bu yönde politikalar geliştirilmesini gerektirmiştir.

COVID-19 salgını ile mücadele kapsamında ülkesinin sağlık durumu ile ilişkili gerçeklerini göz önünde bulundurarak ve risk grubunda yer alan vatandaşlarına yönelik tedbirler geliştirip uygulamakta Fransa'nın çabaları çok etkili bulunmamıştır.

Ülke sağlık sistemi ve COVID-19 politika ve uygulamaları arasında ilişki

COVID-19 salgını başlamadan önce de Fransa sağlık sisteminin birtakım yapısal sorunlarla karşı karşıya olduğu görülmüştür. Uzun zamandır doktor sayısının yetersizliği, tıbbi cihaz yetersizliği ve hastane sayısı yetersizliği sıkıntılarının olduğu ve ülkenin bu sorunların çözümü için birtakım tedbirler almaya çalıştığı izlenmektedir. Öte yandan COVID-19 süreci hızlı ve etkili çözümler için etkin kararlar almayı mecbur kılmıştır. 2018-2022 sağlık politikaları kapsamında planladığı uygulamaların birçoğunu beklenenden önce uygulamaya almak ya da en azından denemek zorunda kalmıştır. Ülke salgın döneminde sağlık sistemine ayırdığı kaynakları artırmak, uzun yıllardır ihmal edilen koruyucu sağlık hizmetlerine odaklanmak ve sağlık hizmetlerini tam zamanında ve yeterli bir şekilde tüm vatandaşlarına sağlamak gibi tedbirleri yeterince etkin bir şekilde gerçekleştirememiştir.

Ülke yönetsel yapısı, genel sağlık durumu ve ülke sağlık sistemi ile Ülkenin COVID-19 başarısı arasında ilişki

Fransa'nın Avrupa Birliği üyesi olması ülkenin COVID-19 ile mücadele sürecinde kayda değer katkı sağlamıştır. Sağlık sistemi unsurlarının yetersiz kaldığı durumda birliğin diğer üyeleri ile iş birliği gerçekleştirilmiştir. Hastalara etkin müdahale edilemediğinde Avrupa Birliği üye ülkelerinin sağlık altyapısından yararlanılabilmiştir. Örneğin, hastalar Almanya'ya transfer edilerek Fransa sağlık sisteminin üzerindeki yük hafifletilebilmiştir. Dolayısıyla ülkenin COVID-19 ile mücadelesinde başarısı üzerinde en etkili faktörlerden birisi AB üyeliğidir.

İsveç

İsveç Sağlık Sistemi

Örgütsel Yapı

Gelişmişlik düzeyi yüksek olan İsveç´te bireylerin uyruğuna bakılmaksızın bütün yerleşikler sağlık güvencesi kapsamı altındadır. Ulusal hükümet, sağlık sisteminin yürütülmesi ve denetiminden sorumludur (WHO,2020). Ademi merkeziyetçi bir yapıda olan İsveç sağlık sistemi, sorumluluk bölgesel konseylere ve bazı vakalarda yerel konsey ve/veya belediye yönetimlerine aittir. Merkezi hükümetin rolü sağlık ve tıbbi bakım için politika belirleme, ilke ve yönergeler oluşturmaktır(İsveç Sağlık Sistemi,2020).

İsveç sağlık sistemi bölgesel tabanlıdır ve kamu tarafından işletilmektedir. Sistem ulusal, bölgesel ve yerel olmak üzere üç düzeyde örgütlenmiştir. Ulusal düzeyde sağlık sisteminin işletilmesi Sağlık ve Sosyal İlişkiler Bakanlığı'nın sorumluluğu altındadır. Sosyal sigorta sistemi Ulusal Sosyal Sigorta Kurulu tarafından idare edilmektedir. Bölgesel düzeyde Eyalet Meclisleri birincil bakımdan hastane hizmetlerine, toplum sağlığı hizmetlerinden koruyucu sağlık hizmetlerine kadar bütün sağlık hizmeti sunumu yapmakla sorumludur. Ülkede 21 Eyalet Meclisi bulunmaktadır. Yerel düzeyde Belediyeler çocuk bakımı, okul sağlık hizmetleri, yaşlıların ve sakatların bakımı ile uzun süreli psikiyatrik hasta bakımını içeren sosyal hizmetlerin sağlanmasından, ev hemşireliği ve evde bakım hizmetlerinden sorumludur(İsveç Sağlık ve Sosyal İşler Bakanlığı, 2020).

Sunum

İsveç,290 belediye ve 21 bölgeye ayrılmıştır. Sağlık hizmeti sunumunda kamu ve özel sektör yer almaktadır. Kamu ve özel sağlık hizmeti sunucularına herkes başvurabilir ve kişiler aynı yasalar ve ücretler ile sağlık hizmeti alabilmektedir. Üniversite hastaneleri daha fazla uzmanlık gerektiren hastalıklara bakarken kamu hastaneleri bölgesel seviyede akut bakım sunmaktadır. Bölgesel konseylerin özel sağlık hizmeti sağlayıcılarından hizmet satın alması artık daha yaygındır. 2018'de sağlık hizmetlerinin % 13,5'i bölgesel konseyler tarafından finanse edilmiş ve özel bakım sağlayıcıları tarafından gerçekleştirilmiştir(İsveç Sağlık ve Refah Kurumu, 2020).

Sağlık hizmeti sunumunda özel sektörde 2,877 kişi, kamuda 1,607 kişi ile bakım hizmeti sunmaktadır. Sağlık hizmeti sunumunda İsveç´te toplam nitelikli doktor sayısı özel sektörde 8,608 ve kamu da 23,151 doktor hizmet vermektedir(İsveç İstatistik Kurumu, 2020). 1000 kişiye düşen hasta yatak sayısı 2,22 ile Avrupa Birliği ortalamasının altındadır ve ortalama hastanede kalış süresi 5,7 ile AB ortalaması olan 7,9´un altındadır. İsveç, kişi başına düşen hemşire ve doktor sayısında AB ortalamasının üstündedir. İsveç´te 1000 kişiye 4.1 doktor ve 10.9 hemşire düşmektedir. AB ortalaması 1000 kişiye 3.6 doktor ve 8.5 hemşire olarak belirtilmiştir(İsveç İstatistik Kurumu, 2020). *Vårdgaranti* olarak adlandırılan hekime ilk müracaattan itibaren 90 gün içerisinde tedaviye başlama süresi garanti edilmektedir. Bazı hastalıklarda ve bazı bölgelerde bu uygulama başarılı olmuş olsa da halen ülkenin önemli bir kısmında 90 günlük süre garantisi çalışmamaktadır ve hastalar tanı konulmuş olmasına rağmen beklemektedirler(http://www.saturk.gov.tr/images/pdf/ust/isvec.pdf). Bazı tedaviler, katarakt, kalça protezi ameliyatı gibi, önceden planlanmış bakım için bekleme süreleri uzun olduğundan memnuniyetsizlik oluşmaktadır[31].

İsveç, kamu ve özel sağlık eğitimi sunan kuruluşlar vardır. Bu kuruluşlar kamu finansmanıyla fonlanmaktadır. İsveç´te yüksek özellikli ve yüksek teknolojiye sahip yedi üniversite hastanesi mevcuttur. Bölgesel bazda 70´e yakın devlet hastanesi mevcuttur ve bu hastanelerin üçte ikisi 7/24 akut bakım hizmeti sunmaktadır. Ayrıca İsveç´te altı adet farklı büyüklük ve profilde özel hastane mevcuttur. Birinci basamak sağlık hizmeti 1100´ün üstünde birimle sunulmaktadır ve bunların %42´si özel yapıdadır. Son yıllarda özel sağlık hizmeti sunucuları sayıları artmıştır. Bu kuruluşlar ulusal hukuk çerçevesinde kurulmakta ve işletilmektedir. Bu kuruluşlarda çalışan hemşire ve doktorlar, maaşlı çalışanlardır. Bireyler sağlık hizmetine başvurularında istedikleri kamu veya özel hizmet sunucusunu seçmekte serbesttir. Resmi bir yönlendirme ve başvuru yolu izleme uygulaması yoktur(OECD, 2020a).

2.1.1.2.Finansman

Sağlık finansmanında, kamu ve özel sektör tabanlı finansman vardır. Sağlık hizmeti finansmanında kamunun payı önemli rol oynamaktadır. İsveç AB üye ülkeler arasında sağlık harcamalarına en fazla pay ayıran ülkedir. GSYH´dan sağlık harcamaları oranı 2017 yılında 11 olarak gerçekleşmiştir. AB üye ülkelerin ortalaması 2017 yılında %9,8 olarak gerçekleşmiştir.

Gönüllüler ve cepten ödemelerde sağlık finansmanındaki rolü küçüktür. Gönüllülerin sağlık finansmanındaki payı 2018´de %0,1 olarak belirtilmiştir. Cepten ödemelerin sağlık finansmanındaki payı ise %1,5 olarak gerçekleşmiştir(OECD, 2020b).

İsveç´te sunulan sağlık hizmetinin finansmanın kaynağı, %85.1´i yerel ve bölgesel hükümetlerden, %0,6´sı gönüllülerden gelen kaynaklar ve %14,3´ü diğer yurtiçi kaynaklardan elde edilen gelirlerden finanse edilmektedir(OECD,2020b).

Reformlar

İsveç sağlık sistemi üç geniş kapsamlı gelişme ile özetlenebilir. Birincisi İsveç'teki sağlık hizmeti kamusal sorumluluğunun 18. yüzyılın ortalarında artmasıdır. 1750'li yıllarda Kral III. Gustav yoksul kişileri ücretsiz sağlık hizmeti veren *Taşra Doktorluğu* müessesesini kurmuştur. Bu gelişmeye paralel olarak 1864 yılında her Eyalet Meclisi yetki alanı düzeyinde yoksul kişilere hastane bakımı sağlamak ve Eyalet düzeyinde finanse etmekle görevli olmuştur. Birçok finansal ve yapısal reformları gerçekleştirilerek, sağlık hizmetlerinde temel kamu sorumluluğu şablonu genişletilmiş ve İsveç'in sağlık seviyesini yükseltmiştir. Bu 1983-1985 yılları arasındaki Dagmar Reformu ile sonuçlanan bir dizi

reformda da daha açık bir şekilde görülebilir. Gelirler Ulusal Sağlık Sigorta Fonundan dağıtılmaktadır. Hizmet başına ödemeler doğrudan doktorlara, kişi başına yapılan ödemeler doğrudan eyalet meclislerine yapılmaktadır. Böylelikle kamusal olarak işletilen bir sağlık hizmeti sunum sistemi yapısı oluşturulmuştur.

İsveç sağlık sisteminin ikinci temel şablonu her İsveç vatandaşının sağlık güvencesi altına alınmasıdır. Sağlık güvencesi kavramı, koruyucu ve tedavi edici sağlık önlemlerinin, zorunlu hastalık ödemeleri, işçi tazminatı ve sakatlık ödemelerini içeren gelir devamı programları ile bütünleştirilmesini içermektedir. Sağlık güvencesinin oluşturulması, 70'li yıllarda İsveç sağlık ve refah politikasının en önemli başarılarından birisi olmuştur.

Üçüncü temel şablon ise İsveç sağlık sisteminin yerelleşmesidir. Bu bağlamda yerelleşme sağlık sistemindeki en yüksek seviyedeki kamusal kontrolün daha aşağı düzeylerdeki kamusal hizmet veren kurumlar aracılığıyla yapılmasıdır. Ulusal politikaların yapılması sorumluluğu yine merkezi idarede kalmaktadır. Bu yerelleşme süreci 1960 ve 1970'li yıllarda ulusal düzeyden eyalet düzeyine doğru yetki kayması ile kendini göstermiştir. 1990'larda ise belediyeler düzeyine yayılması ile sonuçlanmıştır. Eyalet Meclislerinin sağlık sistemini idaresine eleştiriler getirilmiştir. Eleştiriler, eyalet meclislerinin hastane sektörünü idare etmek için çok küçük ve birincil sağlık hizmetlerinin idaresi içinde çok büyük olduğu konusunda yoğunlaşmıştır. Günümüzde kamusal olarak işletilen birincil sağlık merkezlerinin sorumluluğu belediyeler bünyesine geçmeye başlamıştır(Sargutan, 2006).

E-Sağlık Altyapısı

Daha iyi bir sağlık hizmeti ve sağlık hizmetinin izlenebilmesi açısından İsveç *e-sağlık ajansı* hizmetinin kurmuştur. Bu ajansın görevi, hükümetin sağlık alanında yeni girişimler yapmasını koordine etmek ve yol göstermektir. Bu doğrultuda birkaç uygulama gerçekleştirilmiştir. E-reçete, E-hizmet, sanal doktor görüşmeleri, sağlık ve sosyal bakımda IT desteği, sağlık uygulamaları, aktiviteler ve izleme, medikal ekipman uygulamaları hayata geçirilmiştir. Örneğin, *elektronik reçete* izleme ile ilaç bilgileri ve kişiye özel kullanım açıklanmaktadır. *Elektronik Uzman Desteği* uygulaması ile ilaç alırken eczacıların ilaç seçiminde ve kontrol aşamasında yardımcı olmaktadır. Doktorlar için uygulanan *benim reçetelerim* uygulamasında geçmiş reçeteler ve hastaya yazılan geçmiş reçeteleri izleme imkanı sunmaktadır(İsveç e-sağlık ajansı,2020).

COVID-19 POLİTİKALARI VE UYGULAMASI

Koruyucu hizmet ve önlemler

İsveç devleti resmi organları COVID-19 salgını başlangıcında el hijyeni, solunum ve sosyal mesafe konusunda tavsiyelerde bulunmuştur. Günlük brifingler vererek kişilerin nasıl davranması gerektiği ve hükümet ve hükümet organlarının uyguladıkları COVID-19´a karşı yürütülen stratejiler açıklanmıştır(İsveç Kamu Sağlığı Ajansı,2020).

Sağlık iletişimi

İsveç hükümeti ve hükümet organları, COVID-19 ile ilgili bilgi vermek amacıyla hükümet tarafından üç ana site kurulmuş ve kişileri bilgilendirme amacıyla 25 farklı dil alternatifi sunmaktadır. Ayrıca. 16 Mart 2020 tarihinden itibaren sosyal medya facebook ve instagram vasıtasıyla bilgi verilmiş ve 1 Nisandan itibaren tv, radyo reklamları, basılı ve dijital medya kanallarından bilgi aktarılmıştır. İsveç´e yeni gelen yerleşimciler ve düşük sosyo ekonomik bölgelerde yaşayanlar için farklı dillerde el ilanları dağıtılmıştır(İsveç Resmi İnternet Sayfası,2020).

Fiziksel (sosyal) mesafe

İsveç, şubat ayından itibaren düzenli olarak basın brifingleriyle topluma kişisel mesafeyi koruma mesajı iletmektedir.

İsveç Kamu Sağlık Ajansı, 10 Mart´ta solunum semptomları gösteren kişilerin evde kalması çağrısı yapmıştır. Ve bunu takiben, 11 mart´ta hükümet 500 kişiden fazla katılımı olan toplantıları yasaklama kararı aldı ve daha sonra maksimum 50 kişilik toplantıları da bu kapsama aldı.

Dış işleri bakanlığı, İsveç vatandaşlarının yurt dışına çıkışlarını sınırlama getirilmiş ve bu takiben de Kamu Sağlık Ajansı sonra yurt içi turizm faaliyetlerine de sınırlama getirilmiştir. Ayrıca Avrupa Konseyi ve Komisyonu da zorunluluk olmadıkça yurtdışından İsveç´e seyahatlerde de yasaklama getirilmiştir.

Kamu Sağlık Ajansı, 70 yaş üstü ile mümkün olduğu kadarıyla sosyal iletişim kurulmaması önerisini getirmiştir. Ayrıca ajans, herkesin evden çalışmasını önermiştir. Bunu takiben liseler, halk liseleri ve üniversitelerde mesafeyi gözeterek eğitim yapılmasını önermiştir ancak ilkokullar açık olmaya devam etmiştir. Kamu Sağlık Ajansı 15 Haziran 2020 itibariyle eğitime devam etme kararı almıştır.

Restoranlarda masaya servis devam etmiştir. Ancak içecek servisi yapılamamaktadır. Ayrıca yurtiçi seyahatlerde esneklik getirilmiş, gereksiz seyahatlerden kaçınılması önermiş ve iki saatten fazla süren seyahatlerde yasak devam etmiştir.

İzolasyon ve karantina

İsveç´te önleyici tedbirlerin haricinde karantina uygulaması yoktur. Bilakis kişilerin sorumlu bir şekilde hareket etmeleri ve önerilere uymaları beklenmektedir. Eğer kişilerde semptomlar belirirse iki gün evde kalmaları önerilmektedir. Eğer durum kötüleşir ise medikal öneri için acil yardımı aramaları önerilmektedir. Yaşlı kişilerde ise risk yüksek olduğundan hemşirelerin 30 Mart 2020´den itibaren ev ziyaretleri yasaklanmıştır.

İzleme ve sürveyans

İsveç´te salgının başlangıcından itibaren, temas ile izleme yöntemi kullanılmıştır. Daha sonra COVID-19´dan etkilenen bölgelerden İsveç´e seyahat eden kişiler arasında şüpheli vaka örnekleme ve temas ile izleme yapılmıştır. İsveç´in çabaları neticesinde, salgının yayılmasını geciktirme ve halkı korumaya yönelik bir yol izlenmiştir. Kamu Sağlık Ajansı, COVID-19 sebebi ile ölüm sayılarının haftalık takibi, yoğun bakım hasta sayılarının günlük takibi, günlük hastanede yatan hastaların sayıları, sağlık bakım isteyen hasta sayıları, enfekte nüfusun oranı raporlanmış ve izlenmiştir.

İsveç nisan ayı içerisinde vaka tespiti için örneklem seçerek halkın COVID-19 enfeksiyonunun bulaşıp bulaşmadığını araştırmıştır. Önce rastgele seçilen 650 kişiye burun, tükürük ve yutaktan alınan örnekler ile test yapılmış ve %2.5´nin COVID-19 testi pozitif çıkmıştır. Takiben 4000 kişiye daha aynı test yapılmış ve Stokholm nüfusun %25´nin COVID-19´a yakalanacağı öngörülmüştür. Kamu Sağlık Ajansı ülke genelinde yeni bir test yapılacağını duyurmuştur. Antikor testi olan bu test sonucunda, başkent Stokholm´da %7.3, ikinci büyük kent olan Västra Götaland´da %3.7 ve üçüncü büyük nüfusa sahip olan Skåne kentinden%4.2´nin antikor bağışıklığı olduğu ortaya çıkmıştır.

Test

İsveç uyguladığı PCR testlerinde öncelik grupları belirlemiştir. Bu gruplar:

1.Öncelik Grubu: Hastalar, risk faktörü olan kişiler ve uzun süreli bakım gören kişiler

2.Öncelik Grubu: Sağlık ve sosyal bakım sistemindeki personel

3.Öncelik Grubu: Toplumsal diğer sektörlerdeki personel

4.Öncelik Grubu: Toplumun diğer ilgili bölümleri

İsveç tüm testlerin ve analizlerin maliyetini devlet bütçesinden karşılamaktadır. 4 Hazirandan itibaren ise öncelik gruplarına uygulanan testlerde geçerli olmadığını sadece sepmtom gösteren ve hasta takibinde kontak kişilerin analizini kapsayacağı bilgisini vermiştir. 30 Marttan itibaren hükümet ve bölgesel yönetim test kapasitesini arttırmıştır.

Mart başında 600 olan günlük test sayısını mayıs ayı ortasında günlük 4700 teste çıkarmıştır. Bu her 100.000 kişilik nüfus için uygulanan test örnekleminin altı kişiden 45 kişiye çıkmasını ifade etmektedir.

Yapılan PCR test analizleri 21 bölgeden 19´unda bulunan mikobiyoloji laboratuvarında analiz edilmektedir.

Ulusal hükümet, PCR testinin maliyetinin devlet bütçesinden karşılanması kararının ardından antikor testinin de maliyetinin ulusal hükümet tarafından karşılanması kararı aldığını duyurmuştur. Bu testler, sağlık hizmetinde çalışan kişiler, uzun dönemli bakım hizmeti alan yaşlılar ve diğer kritik toplumsal sektörde çalışan kişilere yapılan testleri kapsamaktadır. Hükümet, antikor testinin toplum diğer kesimi için ücretli olduğunu açıklamıştır.

Yapılan testlerin amacı enfeksiyonun yurtiçinde yayılmasını engellemeye yöneliktir. Yapılan testlerin analiz edilmeleri için Kamu Sağlık Ajansı ve bağlı olan sekiz laboratuvar COVID-19 testleri için altyapıları hazırdır. Test stratejileri öncelik gruplarına göre tekrar belirlenerek, hastanede yatan hastalar, sağlık hizmetinde çalışana personel ve yaşlı bakımından çalışan personele öncelik verilmiştir. Vaka sayılarına göre günlük test analiz sayılarında da artış görülmüştür. Hükümet nisan ayında günlük test analiz sayısı 5,000´e ulaştırmayı haftalık ise minimum 150,000´e ulaşmayı hedeflemiştir. Ancak mayıs ayı itibariyle haftalık mevcut 100,000 analiz kapasitesi vardır ve analiz sayısı sadece haftalık 30,000 analizdir.

Nisan ayı sonunda hükümet yapılan testleri iki yönlü yapma kararı almıştır: PCR testi ve antikor testi olarak güncellemiştir. Mayıs ayında Kamu Sağlık Ajansı öncelik gruplarını tekrar güncellemiştir. Bu güncelleme ile tüm hastalara ve ilişkili kişilere test yapılacaktır. Özel bir bağış ile Stokholm ve Gothenburg´da 15,000 sağlık personeline antikor testi bağışı yapılmıştır.

Hükümet test sayısının arttırılması ve kontak kişilerin takibi için yerel yönetimlere 5.9 milyon SEK tahsisi etmiştir. Bu yardımın amacı, yeni bir safhaya giren salgının bulaşmasını engellemek, kontak kişilerin daha aktif izlenmesini sağlamak ve yakın gelecekte karşılaşılacak sorunlara önlem alınması açısından kaynak ayrılmıştır.

Fiziksel altyapı ve işgücü kapasitesi

Sağlık hizmeti sunumunda en önemli başlık sağlık hizmeti sunumunun fiziksel alt yapısı ve iş gücüdür. İsveç, COVID-19 döneminde sağlık hizmetini sunumunda 526 yoğun bakım yatağı mevcutta vardır. Salgının ilerleyişiyle birlikte bu sayı aşamalı olarak artış göstererek 1,050 yatağa çıkmıştır. Bazı bölgelerde sağlık ekipmanı kıtlığı yaşanmıştır. Bölgesel yönetimler Ulusal Sağlık ve Refah Kuruluyla bir protokol imzalayarak, öncelikle koruyucu ekipman ve el dezenfektanı gibi malzemelerin teminini sağlamıştır.

Sağlık hizmeti sunumunda öncelikle çocuk bakım evleri coronavirüs sona erene kadar kapanmıştır. Bunu takiben tıp ve hemşirelik öğrencileri çalışmaya teşvik etmek amacıyla tam maaş ile çalışmalarını sağlamıştır. Hükümet, Halk Sağlığı Kurumunun test kapasitesinde kaliteyi korumada, sağlık çalışanları ve yaşlı kişilere bakan şüpheli personel için COVID-19 testlerinde öncelik sağlamıştır. Kriz esnasında, sağlık personelinin haftalık çalışma saatini 48 saate çıkarmış ve bağlı bölgelerdeki belediyelere ihtiyaç doğrultusunda personel aktarılmasını sağlayan Stockholm bölgesinin kapsayan bir protokol imzalanmıştır. Ulusal Sağlık ve Refah Komisyonu bakıma ihtiyaç duyan kişiler için işe başlayan yeni personele yönelik haftada dört gün eğitim paketlerini internet sayfasından yayınlamıştır.

Yaşlı bakımında kalıcı personel sayısını arttırma amacıyla 2020-2021 dönemi için hükümet yaşlı bakım için çalışan personelin eğitimi ve staj süreleri ve ücretleri için 2.2 milyon SEK ayırmıştır. Sağlık hizmetlerinin sunumu

Stockholm bölgesinde, enfeksiyon süresince 24 saat sürekli sağlık personeline ruhsal destek hizmeti verilmektedir. Bu hizmete talep giderek artış göstermektedir. Normal şartlarda, hizmet sunumunda personel yöneticilere danıştıktan sonra destek birimi ile iletişime geçmektedir Ancak COVID-19 krizinde, bu destek hizmeti genişleyerek, herkes doğrudan destek birimine yönetici izni olmadan ulaşmaktadır.

Hizmet planlama

COVID-19 başlangıcından itibaren İsveç yoğun bakım kapasitesi iki katına çıkmıştır. Hastaneler hem malzeme hem de personel kaynaklarını yoğun bakım birimlerine göre tekrar organize etmişlerdir. Farklı bölgeler ve hastaneler farklı organizasyonel kararlar almışlardır. Genel olarak alınan kararları

çerçevesinde, bekletilebilecek rahatsızlıklar olabileceği gibi ertelenebilecek ve iptal edilebilir operasyonlar olacaktır. Sağlık hizmeti sunumunda, sağlık bakımı ve sağlık hizmetleri konusunda geçmiş tecrübeleri olan kişileri işe başlama talep etmişlerdir. Özel sektör ve askeriye malzeme kaynağından destek sağlamıştır. Birinci basamak sağlık hizmeti sunucularının görevleri, gözlem, raporlama ve örnekleri laboratuvara gönderme olarak belirlenmiştir. Genel olarak COVID-19 hastalarına odaklı belirli hastane ve bölümlerin tanımlaması yapılmamıştır.

Sağlık hizmetinin planlanmasında, hastaların sekiz gün sonunda tıbbi sertifika sunulması şartı kaldırılmıştır. Amaç, sağlık sistemi üzerindeki baskıyı azaltmak içindir. Malzeme satın alımlarını tek merkezden yapılması için Ulusal Sağlık ve Refah Komisyonu protokol imzalamıştır. Ulusal Sağlık ve Refah Komisyonu 1 milyar SEK kaynak aktararak koruyucu ekipman ve malzeme satın almıştır. İsveç Silahlı Kuvvetleri, 50,000 maske ve ambulansı hizmete sunmuş ve 30 yoğun bakım ünitesini hastaların hizmetine sunmuştur.

Vaka yönetimi

Hükümet politikası olarak evde kal önerisi yerini almıştır. Eğer hastaların durumlarının ağırlaşması durumunda acil servis ile iletişime geçilerek hemşire tavsiyesi ile evde kalma veya hastaneye gitmesi önerilmektedir. Stockholm bölgesinde internet tabanlı bir değerlendirme formu oluşturulmuştur. Belirtileri tanımlamak, sağlık hizmeti ile temasın gerekliliği ve evde tedavinin gerekliliği konusunda kişilere bilgilendirme yapmaktadır. Ulusala Sağlık ve Refah Komisyonu, COVID-19 salgını için triaj yönergesi açıklamıştır. Acil servise girmeden önce başvuran kişiler ayrı bir alanda kontrol edilmelidir. COVID-19 semptomu olanlar ayrı alanda daha fazla incelenirken, semptom olmayanlar acil servise kabul edilir.

Temel hizmetlerin sürdürülmesi -sürüdürülebilirliği-

Ulusal Sağlık ve Refah Komisyonu, COVID-19 pandemisinde tedavi önceliklerini değiştirmiştir. Kaynakların kullanımı ve aşılmasını engellemek için üç seçenek sunmuştur: (i) tedaviyi daha az vermek veya tamamen durdurmak,(ii) hastaların daha şiddetli sağlık koşullarında başvurularının tedavi edileceği konusundan tıbbi endikasyonların değiştirilmesi,(iii)tedaviyi ertelemek. Modele göre, sağlık hizmetinin sınırlandırılası, sağlık durumunun şiddetine göre yapılmalıdır. COVID-19 ile ilgili olmayan çoğu sağlık hizmeti etkilenmiştir. Çoğu bölge sağlık hizmetini ertelemiştir. Salgının başlangıcında itibaren acil bakım isteyen hasta sayısında azalma olmuştur. Birinci basamak sağlık hizmeti ile sunulan dijital ziyaretler COVID-19 sürecinde uzaktan gerçekleşmiştir. Örneğin, Jököping bölgesinde 1,000 kişi ile hizmet veren dijital platform haftalık 33 bölgeye hizmet vermiştir.

Hizmetlerin kapsamı ve finansmanı

Sağlık finansmanı

Mart ayında hükümet, sağlık hizmetinde COVID-19 ile ilgili ek maliyetlerin kamu bütçesinden karşılanması kararı aldığını duyurdu.Nisan ayında bölge yönetimlerine iki milyar ve belediyelere bir milyar SEK ek bütçe yardımı gönderilmiştir. Ayrıca test maliyetleri için ek bir milyon SEK bütçe yardımında bulunulmuştur. Bunu takiben başbakan COVID-19 ile ilgili tüm harcamaların hükümet tarafından karşılanacağı bilgisini vermiştir.

Diğer taraftan İsveç hükümeti sosyal yardımlar konusunda da kaynak tahsisi gerçekleştirmiştir. Hastalığa bağlı olarak işsizlik ücreti için 1.7 milyar SEK kaynak tahsis edilmiştir. Ayrıca hastalıktan şüphe edilen ve evde kalan kişiler için 350 milyon SEK kaynak tahsis edilmiştir. Bunun yanında taşıyıcı kişilerin takibi için bütçe 500 milyon SEK arttırılmıştır. Bir işte çalışanların veya kendi adlarına çalışan kişilerin hastalıktan dolayı tahsis edilen işsizlik yardımı 1-14 gün aralığında ödenecek işsizlik ödeneği bütçesi 6.65 bilyar SEK yardım tahsis edilmiştir.

COVID-19 ile ilişkili sağlık ve sosyal bakım çalışmalar yapılarak 350 milyar SEK tutarında ek bir fon yaratılmıştır. Kamu farkındalığı arttırmak için İsveç Sivil İhtiyat Ajansı ile bölgesel otoriteler arasında yapılan protocol çerçevesinde 75 miilyon SEK yardım bütçesi,İsveç Araştıma Konseyi ile gelecekte karşılaşılacak pandemic araştırmaları için yüz milyon SEK bütçeli araştırma fon oluşturulmuştur. Ek olarak, hükümet yaşlı bakımında kaliteli sağlık hizmeti sunmak, sosyal bakım,

eğiitm ve kamu ulaşımında iyi hizmet gerçekleştirmek için ayrılan 12.5 milyar SEK tutarındaki bütçeyi 20 milyar SEKna çıkartarak kamu bütçesini takviye etmiştir.

Hizmet kapsamı

COVID-19 ile ilgili test, muayene ve tedavilerde tüm vatandaşlar, İsveç´te yerleşik kişiler ve İsveç´i ziyaret eden kişiler herhangi bir ücret ödemeden evrensel kapsam alınmıştır.

Yönetim

Parlemento, pandeminin yayılmasını sınırlandırıcı önlemler alabilmesi için hükümete geçici yetki vermiştir. Kamu Sağlık Kurumu, gözetim, iletişim ve testleri koordine etmektedir. Parlemento, hükümetin enfeksiyon karşısında daha hızlı hareket etmesi ve daha hızlı karar alma gücü açısından yürütme yetkisi vermiştir. İsveç diğer İskandinav ülkelerine göre daha küçük bakanlıklara sahip ve kendi içinde otonom yönetime sahip kurumlardır ve politikacılar doğrudan kurumlara müdahale edebilmektedir(İsveç Ulusal Ekonomik Araştırmalar Enstitüsü,2020).

İsveç´in ulusal, bölgesel ve yerel seviyede pandemi planları mevcuttur. Bu planlar sadece COVID-19 için değil diğer olası salgınlar için de uygulanabilir niteliktedir. Bu planlar, enfeksiyonun yayılmasını önlemeye ve pandemiden etkilenenler için karşılaşılacak olumsuz sonuçları azaltmayı amaçlamaktadır. Kamu Sağlık Kurumu, ulusal düzeyde pandemi hazırlıklarını kontrol ederken, bölgesel ve yerel düzeyde yapılan planlamaları destekler ve operasyonel çalışmalar yapar. Her bölgede pandemi planı geliştiren ve acil durumlarda müdahale ekipleriyle işbirliği sağlayacak bir doktor vardır. Uluslararası koordinasyon Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) ve Avrupa Birliği Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi(ECDC) ile işbirliği ile sağlanmaktadır.

Bölgesel yönetimler, Ulusal Sağlık Kurumu´nun belirlediği ulusal ve bölgesel pandemi ve acil durum planı neticesinde enfeksiyon şüphelisi hastaların bakımında sorumludur. Ulusal Sağlık Kumu, ulusal düzeyde pandemi salgını için planlamayı desteklemeye yönelik, hastalık kontrolü için bölge doktorlarının sorumluklarının belirlendiği ve bölgeler ve belediyelerde acil durum koordinatörleri, diğer operasyonel ve planlayıcı çalışanların belirlendiği üç rapor hazırlamıştır. Birinci rapor pandemiye nasıl hazırlanıldığı, ikinci rapor kamu otoritelerinin kamu ile nasıl iletişim sağlayacağı ve üçüncü rapor ise ilaç ve tıbbi malzemelere erişim ve kullanımı hakkındadır.

Diğer sektörlerce alınan önlemler

Sınırlar ve Hareketlilik

İsveç 16 Nisan´dan itibaren 15 Mayıs tarihine kadar Avrupa Ekonomik Bölgesi vatandaşı olmayan ülkelerden, ülkeye girişleri yasaklamıştır. Bu yasak, İsveç vatandaşları ve İsveç´te ikamet izni olanları kapsamamaktadır. Diğer taraftan, diplomat, koruma kararı olan kişiler ve kritik öneme sahip örneğin sağlık profesyonelleri ve malzeme transferi yapan kişileri bu kapsam dışındadır. Ayrıca Dış İşleri Bakanlığı 3 Nisan´da bir karar alarak gereksiz yurtdışı seyahatleri 15 Haziran 2020´ye kadar yasaklamıştır. Bunu takiben Ulusal Sağlık Kurumu, özellikle şehirlere yönelik olarak kişilerin gereksiz seyahatlerden uzak durması uyarısında bulunmuşlardır.

Ekonomi

Hükümet salgının ekonomik etkisini en aza indirmek, işletmelerin en az seviyede etkilenmesi açısından hem de toplumun refahı açısından pandemi sürecinde bir dizi önlem almıştır. Riskbank (Merkez Bankası), işletmelerin likit erişimi için krediye ulaşmalarını sağlamıştır. Ayrıca Riksbank hükümet, belediye, ipotek ve şirket tahvili ve ticari evraklarda 300 milyar SEK´e kadar satın alma gerçekleştirmiştir. Diğer taraftan, hükümet gıda arzında bir sorun olmadığını, farklı aracılar ile gıda tedarikinin devam ettiğini açıklamıştır. Kişilerin işsizlikle karşılaşmamaları için yeni fonlar oluşturulmuş ve yeni işgücü programı açıklanmıştır.

Ekonominin negatif etkisini azaltmak için hükümet, eğitim konusunda farklı politikalar gerçekleştirmiştir. Yetişkin bireyler için 1500´den fazla okulu halk eğittim merkezi yapmıştır. 500´den fazla yüksek öğrenim merkezi yapmıştır, halk liselerinde genel dersler açarak ilköğrenim ve orta öğrenimini tamamlayamamış kişilere öğrenimlerini tamamlama imkanı vermiştir. Uzaktan eğitim ile 2600 üniversiteye 60 milyar SEK destek sağlayarak gerçekleştirmiştir. Uzaktan eğitim, girişimcilik,

yaşam boyu öğrenme, iş başı eğitim, staj gibi konularda kısa, orta ve uzun dönemli eğitimde toplamda 112 milyon SEK tutarında destek paketi açıklamıştır.

İsveç, pandemiden kaynaklı sağlık sorunlarıyla karşılaşan bireylere, hastalığın ilk gününden itibaren hastalık parası ödemesi gerçekleştirmiştir. Kişilerin işsizlik ücreti alabilemsi için pandemi dâhilinde geçici olarak güçlendirilmesini sağladı. Pandemi sürecinde işsizlik ücreti alabilmek için insanların çalışma süreleri ve kesinti tutarlarına geçici azaltma yapılacağı açıklanmıştır. İpotek konusunda amortisman yardımı gündeme gelmiş ve 2021 haziran ayına kadar amortisman muafiyeti kararı bankalara verilmiştir. Hükümet işletmeler için kısa dönemli işten çıkarmalarıda kapsar şekilde, kredi garantisi, çalışanların sosyal güvenlik katkı paylarının azaltılması, KDV ve diğer vergilerin ertelenmesi başlıklarında destek vermiştir.

Kısa dönemli çalışma ödeneğini açıklamış ve çalışma saatini %40 azaltarak ücretim %92.5 oranında ödeneceğini duyurmuştur. İşverenlerin iş maliyeti yarı yarıya azalırken hükümet maliyetlerin büyük kısmını karşılayacaktır. Bunun yanında vergi, sosyal güvenlik ödemeleri, maaşlardan kesilen vergi ve KDV´lerde 3 aydan 12 aya kadar erteleme getirilmiştir. KOBİ´ler için kredi garantisi sağlanmış ve kredi sağlayan kuruluşların kredi vermemesi durumunda hükümet tarafından kredilerin %70´oranında karşılanacağı açıklanmıştır. Hükümet dayanıklı tüketim mallar, oteller ve restaurantlar için kiralama ücretlerinin yeniden gözden geçirilmesini açıklamış, merkezi hükümetin kiraların %50´sini kapsayacak şekilde sabit kiranın %50 oranında azaltılmasını açıklamıştır.

Hükümet sosyal politikalar, çocuk, genç bireyler, LGBT bireyler ve kadınlar için 100 milyon SEK destek açıklamıştır. Ayrıca geçmiş dönemden vergi borcu olanlar için vergi faizi %100 oranında azaltılacağı belirtilmiştir. İşletmelerin personel maliyetlerini azaltmak için mali destek alma amacıyla yeni yasa çıkarılmıştır. Buna ek olarak hükümet bahar mali bütçesinde 350 milyar SEK artış yapmıştır. Bu artış, devlet kurumları, belediyelerin yapacağı olağan üstü harcamaların kapsayacak şekilde yapılmıştır. Ulusal hükümet pandemi sürecinde cirosu %30 oranında düşen işletmelere 250.000 SEK mali destek sağlayacağını açıklamıştır.

ÜLKE COVID-19 SONUÇLARI

Vaka ve ölüm sayılarının tarihsel değerlendirmesi

İsveç, COVID-19 ile ilgili vaka ve ölüm sayıları dalgalı bir seyir izlemektedir. 17.07.2020 tarihi itibariyle toplam vaka sayısı 73.877 kişidir. Günlük ortalama vaka sayısı bir milyon kişide 7,507 kişi COVID-19 tanısı konulmaktadır. Toplam ölen kişi sayısı 5,593 kişi olarak gerçekleşmiştir. COVID-19 ile ilişkili ölüm oranı %7,8 olarak açıklanmıştı(İsveç İstatistik Kurumu, 2020).

İsveç´te COVID-19 salgınının ilk çıkış tarihi olan 4 Şubat 2020´den itibaren toplam 2,486 kişi yoğun bakım sağlık hizmeti almıştır(İsveç İstatistik Kurumu, 2020).

İsveç´te vaka sayısı 28 Mart 2020´ye kadar sürekli tırmanış halindedir. 28 Mart 2020 tarihinde günlük 16,334 kişi ile en yüksek vaka sayısına ulaşılmış ve bu tarihten itibaren düşüş eğilimine geçmiştir. 13 Temmuz 2020 tarihinde ise yeni vaka sayısı 1,999 olarak gerçekleşmiştir. Günlük vaka sayısının aksine COVID-19 nedeniyle vefat eden kişi sayısı dalgalı bir seyir halindedir. 19 Nisan 2020 tarihinde 29 kişi vefat etmiş ancak 21 Nisan 2020 tarihinde pik yaparak 185 kişi vefat etmiştir. Vefat eden kişi sayısı bu tarihten itibaren dalgalı bir seyir izleyerek günlük vefat sayısı düşmektedir. 13. 07.2020 tarihinde 11 kişi vefat etmiştir(İsveç İstatistik Kurumu,2020).

Test sayılarının tarihsel değerlendirilmesi

İsveç, ilk COVID-19 vakası ortaya çıktıktan sonra test sayısında artış meydana gelmiştir. 13.07.2020 tarihi itibariyle toplam 600,019 test yapılmıştır. Ortalama test sayısı her bin kişi için 59.41 kişidir. Vaka sayısı arttıkça yapılan günlük test sayısı da artmaktadır. Yapılan test sayısıyla ters orantılı olarak yeni vaka sayısında azalma görülmektedir. Yapılan test sayısında karşılaşılan vaka sayısı dalgalı bir seyir izlemektedir. Yapılan testlerde en az pozitif vaka oranı 3 Mart 2020 tarihinde %0,8 olarak gerçekleşmiştir. En fazla pozitif vaka oranı ise 10 Nisan 2020´de %19,10 pozitif vaka olduğu ortaya çıkmıştır. 13 Temmuz 2020 tarihinde ise yapılan testleri %7,90´ı pozitif vaka çıkmıştır. Başka bir test olarak yeni vakalar ile ilişkili yapılan testlerin oranı en fazla 126 ile 3 Mart 2020 tarihinde gerçekleşmiş en az test ise 15 Nisan 2020 tarihinde 5,34 test yapılmıştır. Temmuz ayına doğru yapılan testler

neticesine COVID-19 tanısı konulan vakalar ile ilişkili yapılan test sayısı artış göstermiştir. 13 Temmuz 2020´de 12,71 test yapılmıştır(İsveç Sağlık ve Sosyal işler Bakanlığı, 2020).

Kaynak Envanteri ve kapasitesi

İsveç, AB üye ülkeler arasında ve OECD üye ülkelere göre sağlık harcamasına GSYH´dan ayrılan pay ortlamanın üzerindedir. AB üye ülkeler GSYH´dan % 9.8 pay ayırırken İsveç %11 pay ayırmaktadır[49]. OECD üye ülkelerin sağlık harcamasının GSYH içerisindeki payı %8.8 iken İsveç´in sağlık harcaması için GSYH´dan ayırdığı pay %10.9 oranında gerçekleşmiştir[50]. İsveç, sağlık malzemesi harcamalarında OECD üye ülkeler arasında GSYH içerisinden %9.8 ile en az harcama gerçekleştiren ülkedir(OECD,2020c).

İsveç´te sağlık sektöründe çalışanların oranı toplam işgücü içerisinde %17.3´tür. iş gücünde artış oranı %42olarak gerçekleşmiştir. İsveç´te 1000 kişiye düşen doktor sayısı 4.1 ile OECD ortalaması olan 3.5´ten yüksektir. 1000 kişiye düşen hemşire sayısı 10.9 ile OECD ortalaması olan 8.8´ den yüksek gerçekleşmiştir(OECD,2020c).

COVID-19 salgın sürecinde yeterli fiziksel altyapı ve kapasitenin sağlanması hayati rol oynamaktadır. COVID-19 salgınının başlangıcından itibaren sağlık hizmetine erişimde talebin yükseleceği tahmin edilmiş ve sağlık hizmetinde bir sorun oluşmaması için gerekli planlama yapılmıştır. Ülke genelinde 526 olan yoğun bakım yatak sayısı aşamalı olarak 1,050 yoğun bakım yatak sayısına arttırılmıştır.

Sağlık teknolojisi sağlık sisteminde, doktorların daha hızlı tanı ve tedavi süreçlerinde önemli rol oynamaktadır. Sağlık teknolojik ve medikal cihaz sayısı verilerinde İsveç, OECD ortalaması altında sayılara sahiptir. CT tarama cihazı OECD ortlaması 27 ve MR ünitesi 17 olarak belirtilmiştir. İsveç´in sahip olduğu CT tarama cihazı 18 ve MRI ünitesi 14´tür(OECD, 2020c) .

Ülke sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler, eleştiriler

İsveç´in yürüttüğü COVID-19 eylem planı ve tedavi sürecinde olumlu ve olumsuz farklı durumlar olduğunu farklı gazeteciler ve raporlar açıklamıştır. Genel olarak iyi bir mücadele veren İsveç, yaşlı nüfusta artan ölüm oranlarından dolayı hatalı tedavi protokolü yürüttüğü için eleştirilmektedir. Ölümlerin %5´inin evde bakım hizmeti alan yaşlı nüfus olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, yöneticilerin COVID-19´u fazla ciddiye almadıkları ve hastalığın yayılımın hızlı gerçekleştiğini ifade etmişlerdir. Merkezi hükümet ulusal, bölgesel ve belediyelerin tedavi süreçlerinin daha sıkı koordine ve kontrol edilmesi için komisyonların alacağı kararların uygulanmasının önemli olduğunu belirtmiştir (OECD,2020c).

Bloomberg´te yer alan haberde, özellikle sosyal mesafenin anlaşılması için önemli planlama yapıldığı ve bunun uygulanmasının salgının yayılımını geciktirdiğini ifade etmiştir. Ayrıca salgının başlangıcında yurtiçi seyahat sınırlandırılması ve yurtdışı seyahatlerin yasaklanması ile yurtdışına gidiş ve gelişlerin azaldığı ve salgının daha geniş yayılmasının engellendiği belirtilmektedir(Bloomberg,2020).

İsveç, pandemi döneminde okullar ve cafelerin açık olduğu, ekonominin kapatılmadığı birkaç ülkeden biridir. Kişilerin sağlığının korunmasında bir kısıtlama, sınırlama getirmek yerine kişisel sağlıklarının korunmasında yine kişilerin sorumlu olduğunu ifade etmiştir. İsveç, sürü bağışıklığı fikrini tercih ederek, nüfusunu bir kısmının hasta olup büyük kısmının bu hastalığa bağışıklık kazanacağı fikrini benimsemiştir. Böylelikle bağışıklığı olmayan kişilerin enfeksiyon riski taşıyan kişilerle karşılaşma olasılığı düşük olmaktadır(Michel,2020).

İsveç´in ilk başta okulları açık tutması ve insanların hareketlerine herhangi bir sınırlama getirmemesi akıllı bir hareket değildir. İskandinav ülkeleri ile karşılaştırıldığında en fazla vaka ve ölüm sayısına sahip ülke İsveç´tir. Salgının yayılması, enfeksiyonlu kişiler ile temas eden kişilerin izlenememesinden dolayı salgının yayıldığı nüfus artmıştır. Daha sonra alınan karar doğrultusunda dijital takip ve ilişkili kişilerin izlenmesi salgının yayılımını azaltmıştır(Michel,2020).

POLİTİKALARIN ELEŞTRİSİ

Ülke yönetsel yapısı ve COVID-19 politikaları arasında ilişki

İsveç Sağlık ve Sosyal İşler Bakanlığı, devlet sisteminde en geniş organizasyona sahip, sağlık, sosyal güvenlik ve sigorta, sağlık bakımı hizmetlerini üstlenene üst kurumdur. Sağlık, medical sağık hizmetleri ve kamu sağlığını doğrudan içeren bakanlığa bağlı sekiz kurum vardır: Ulusal Sağlık ve Refah Kurumu,Sağlık ve Tıbbi Bakım Komsiyonu (HSAN), İsveç Tıbbi Değerlendirme Kurumu (SBU), Medikal Ürünler Kurumu(MPA), Diş ve İlaç Kurumu(TLV), İsveç Sağlık ve Bakım Analiz Kurumu, Ulusal Kamu Sağlık Enstitüsü, İsveç Sosyal Sigorta Kurumu[58]. Üst kurum olarak bakanlık ulusal düzeyde sağlık politikası belirleme, yürütme ve düzenleme görevini üstlenmektedir. Bölge yönetimler ve belediyeler uygulama belirlenen sağlık politikalarını uygulamaktadırlar.

COVID-19 sürecinde elde edilen bilgilerle beraber sağlık politikaları da değişmiştir. Sosyal mesafe ve kişisel hijyen vurgusu pandemi sürecinde önemli bir uygulamadır.

Mart ayında Ulusal hükümet, Sağlık Bakanlığı ve bağlı kurumlar ortak pandemic planı ortaya çıkarmış ve bunu uyglamışlardır. Mart ayında yapılan ilk planlamadaki amaç virüsün yayılım hızını engellemeyi amaçlamıştır. Diğer uygulama ise sağlık hizmetlerinin uygulamasında bölgeler ve belediyelerin sorumluluğuna bırakılarak daha esnek bir yapı kurmaktır. Ulusal Sağlık ve Refah Kurumu, medikal ürün üreten işletmeler ile sözleşme yaparak aylık ekstra 200,000 maske tedarik anlaşması imzalamıştır. Ulusal ölçekte yoğun bakım hasta yatak sayılarında artış öngörülmüş ve yoğun bakım yatak sayılarının arttırılması için kamu ve özel sektörün ortak hareket etmesi sağlanmıştır.

Hükümet, hastalık parasını geçici olarak durdurmayı önermiştir. Bunun anlamı, COVID-19 semptomu gösteren kişilerin hastalık paralarının ilk günden itibaren yatırılması ve çalışanların hastalık tazminatlarının ödenmesidir. Bu uygulamadaki amaç kişilerin evde kalmasını sağlamaktır. Uygulama ilk etapta 11 Mart 2020-30 Mayıs 2020 tarihlerini kapsamaktadır(Outbreaknewstoday,2020).

Nisan ve mayıs aylarında, ilk vaka görüldükten sonra takip eden günler ve aylarda daha fazla klinik araştırma yapılmıştır. Hastaların yeni ilaçlara erişim ihtiyacının doğmasıyla birlikte hükümet, İsveç Araştırma Konseyi´ne ilaç araştırmaları için klinik çalışmaları desteklenmesi talimatı vermiştir. Ayrıca hükümet artan vaka sayılarıyla birlikte bekleme sürelerinin artacağını gözlemleyerek akut hastalar için bekleme listelerini oluşturmuştur. Böylece bekleme sürelerinin kısalması amaçlanmıştır. Sağlık çalışanlarının sadece fiziksel olarak hastaların yanında olmasına engel durumlarda virus ile daha yoğun mücadele için evde bakım hizmeti alanla hastalar ile dijital kanallar vasıtasıyla iletişim kurulmaya başlanmıştır. Dijital sağlık hizmetlerinin sadece bedensel değil aynı zamanda akıl sağlıkları için de evde bakım hizmeti alan vatandaşlara destek olması için 24 milyon SEK destek paketi açıklanmıştır.

Virüsün yayılma hızını azaltmak için ana okulu ve ilk okulların kapatılması kararı ülke genelinde virus yayılım hızını azaltmıştır. Ayrıca virüsten etkilenebilecek yaş grupları belirlenmiş ve hayati riske sahip olan gruplar belirlenmiştir. Yaş grubu bilgilerini hükümet daha sonra açıklayacaktır. Ülke çapında test sayılarının arttırılması kararı alınmıştır. Sadece virus bulaşmış veya bulaşma şüphesi olan kişiler değil aynı zamanda sağlık ve medikal sağlık personelleri öncelikli gruba dahil edilmiştir. Son olarak bir çok çalışmanın devam ettiği İsveç´te tüm çalışmaların bir çatı altında toplanması ve koordine edilebilmesi için bir bilim adamı başkanlığında komisyon oluşturulmuştur(İsveç Sağlık ve Refah Kurumu,2020).

Haziran ayında, evde bakım hizmeti alan yaşlı hastaların COVID-19 kapsamında ziyaret yasakları 31 Ağustos 2020´ye kadar uzatılmıştır. Risk grubuna dahil kişiler ve ailelerine, işe gitmedikleri her gün için günlük 804 SEK´na kadar tazminat ödemesi gerçekleştirilmiştir.

Son zamanlarda hastaneye başvuran hasta ve yatan hasta sayısındaki azalma ve bölge yönetimlerinin izleme ve test sayılarındaki artış neticesinde Hükümet 13 Temmuz 2020´den itibaren COVID-19 semptomu göstermeyen kişilerin seyahatlerine esneklik getirmiştir. Kişlerin sosyal mesafeye uygun ve sınırlamalara uyarak hareket etmesi zorunluluğuna uymaları için bilgilendirilmişlerdir. COVID-19 kapsamında sosyal izolasyonun daha verimli olması açısında 30 milyon SEK belediyelere aktarılmıştır. Bu fon ile yaşlı bakım hizmeti alan kişilere dijital çözümler üretmek için kullanılmıştır. Ayrıca test ve izleme için 5.9 milyar SEK ek kaynak bölge yönetimleri ve belediyelere aktarılmıştır. COVID-19 kapasmında toplum sağlığını korumak amacıyal aşı araştırma çalışmaları hükümetin öncelik politikası olmuştur. 2022 yılına kadar aşı çalışmaları öncelikli araştırma alanı ilan edilmiştir. Çocukları ve gençler için COVID-19 bilgilendirme broşürleri dağıtılmış ve enfeksiyonun riskini azaltıcı önlem olarak uygulanmıştır(İsveç SAğlık ve Refah Kurumu, 2020).

Ülke genel sağlık durumu belirleyicileri ve COVID-19 politikaları arasında ilişki

İsveç Kamu Sağlığı Kurumu, COVID-19 sürecinde risk gruplarında özellikle bilgilendirme yapmıştır. Risk grubunda olan bireylerin ve kronik rahatsızlığı olanların özellikle dikkat etmesi gerektiğini belirtmiştir. Yaş gruplarını, 70 yaş üstü ve altı olarak belirtmiş ve özellikle hamile kişileri ayrıca bilgilendirmiştir. Yaş gruplarında krınik rahatsızlık, organ nakli olan, obezite, nörolojik hastalık gibi kritik olan ve 70 yaş altı için ise aynı kritik durumları açıklayan bilgilendirmeler yapılmıştır. Hamile kadınlar için ise özellikle bilgilendirici açıklamalar oluşturmuş ve gebeliğin 36. Haftasına kadar ekstra önlem almaları konusunda gerekli düzenlemeleri uygulamıştır(İsveç Sağlık Bakanlığı,2020).

2020 yılı ilk çeyrek verileri ışığında İsveç, ekonomisini kapatmadığı ve diğer ülkeler gibi sınırlandırma getirmediği için GSYH´da küçülme diğer ülkelere nazara daha az etkilenmiştir. COVID-19 ile ilişkili olarak tüketim diğer gelişmiş ülkelere göre daha az azalmış diğer taraftan ihracat artmıştır. Ancak 2020 ikinci çeyrekte İsveç ekonomisi diğer Avrupa Birliği üye ülke ekonomilerine göre %10 küçülme göstermiştir. Diğer ülkelerdeki gibi sert küçülme rakamlarının olmayışı, İsveç´in diğer ülkeler gibi sert sınırlamalar uygulamamasıdır. Yıl sonunda GSYH´nın COVID-19´dan dolayı %-5,6 oranında küçüleceği tahmin edilmektedir. Sağlık harcamaları COVID-19 pandemisi sürecinde 2021-2023 aralığında nüfusun artışıyla birlikte sağlık harcamasını arttıracaktır. 2021 yılında 5 milyar SEK bütçeden aktarılacaktır(İsveç Ekonomik Raporu, 2020).

Ülke sağlık sistemi ve COVID-19 politika ve uygulamaları arasında ilişki

İsveç´in önceliği COVID-19 sürecinde enfeksiyonun yayılma hızını engellemyici önlemler almaktır. Nitekim anaokulu ve ilkokulları kapayarak büyük nüfus hareketlerini sınırlandırmış ve gereksiz yurtiçi ve yurtdışı seyahatlerde sınırlandırma getirmiştir. Ülke sağlık sistemi COVID-19 sürecinde, İsveç vatandaşları, İsveç´te oturum izni olanlar ve geçici süre ile İsveç´te bulunanların COVID-19 şüphesiyle başvurularında ücretsiz sağlık hizmeti sunmaktadır. Ayrıca vatandaşların karşılaşacakları ekstra maliyeti ile devlet üstelenmektedir(İsveç Ekonomik Raporu,2020).

Ülke yönetsel yapısı, genel sağlık durumu ve ülke sağlık sistemi ile Ülkenin COVID-19 başarısı arasında ilişki

İsveç, sürü bağışıklığı politikası uygulayarak hem ekonomide hem de nüfus hareketliliğinde sınırlandırmaları esnek tutmuştur. Bundan dolayı ekonominin çevre ülkeler ve Avrupa Birliği üyesi ülkeler arasında en az etkilenen ülkedir. Buna karşın sosyal yaşamda esnek sınırlandırmalardan dolayı enfeksiyona sahip hasta sayısı ve ölen hasta sayısı nordik ülkeler arasında en yüksek seviyededir. Diğer taraftan test sayılarında hasta izleme sayılarında hedeflenen sayılara aşamalı olarak ulaşılmıştı(Nordiclifescience, 2020). İsveç´in yurtiçi ve yurtdışı seyahat sınırlandırması enfeksiyonun yayılmasını yavaşlatmıştır. Ayrıca evde bakım hizmeti alan kişilere uzaktan destek hizmeti, çalışanlar için işsizlik tazminatı, evde kalma politikası uygulamaları salgının yayılmasını yavaşlatmış ve nüfusun daha büyük kısmına yayılmasını engellemiştir(DSÖ, 2020a).

İsveç Sağlık Bakanlığının belirttiği üzere risk grubundakiler COVID-19 enfeksiyonundan daha fazla etkilenmiştir. Özellikle COVID-19 sebebiyle 70 yaş ve üstü nüfusta vefat edenler toplam vefat edenlerin %90.5´ne denk gelmektedir. Kronik rahatsızlıktan dolayı vefat eden gruptakiler ise %78.9 hipertansiyon, %49 kardiyovaskuler rahatsızlıkık ve %28.1´i diyabet rahatsızlığı olanlardır. Hükümetin

uyguladığı evde bakım hizmeti alanların vefat edenlerin sayısı sınırlandırmalardan dolayı düşük seviyede kalmıştır. Araştırmalar ve neticesinde, hükümetin uyguladığı *hafif* sınırlandırmalar, ülke nüfusunun COVID-19´dan daha fazla etkilenmesini engellemiştir. Ayrıca gönüllü bireysel izolasyon uygulaması daha sonradan pandemi için katı tedbirler alan ülkelerde görülen sonuçlar elde etmiştir(Krisinformation,2020).

SONUÇ

Avrupa'nın merkezinde Avrupa Birliği'ne üye ve yüksek gelir seviyesi yüksek gelişmiş bir ülke olan Fransa'da COVID-19 salgını hali hazırda var olan birtakım sıkıntılarla beraber yeni sıkıntıları da beraberinde getirmiştir. Sağlık sisteminin reformu ve hizmet sunumunun iyileştirilmesi için daha öncesinde başlatılan uygulamalar COVID-19 ile mücadele için yeterli olmamıştır. Doktor sayısı, tıbbi cihaz, hastane sayısı gibi sağlık sisteminin yapısal unsurlarındaki eksiklikler salgın döneminde daha da gözle görülür hale gelmiştir. Ülkede yaşlı nüfusun fazla olması, kanser ve kardiyovasküler hastalıkların sık görülmesi COVID-19 döneminde risk grubunun ülkede daha yoğun olduğu anlamına gelmektedir. Yapısal eksiklikler ile risk grubundaki bireylerin sayılarının fazlalığı bir araya geldiğinde COVID-19 ile mücadelede etkin ve hızlı kararlar alınmasının kaçınılmaz olduğunu ortaya koymaktadır. Öte yandan salgın sürecinde kaynak tedarikinin zor olması gibi nedenlerle devletin koruyucu malzemeler, test ve bilgilendirme konularında kimi zaman birbiriyle çelişen açıklamalarda bulunması süreci etkin yönetmesine engel olmuştur. Özellikle halk arasında yaşlı bakım evlerinde şeffaflığın göz ardı edildiği algısı oluşması sıkıntılı noktalardan birisidir.

COVID-19 ile mücadele için alınan seyahat engeli, bazı ülkelerden havayolu ile gelenler için karantina uygulanması ancak karayolu ile gelenlerde bu uygulamanın olmayışı, okulların erken denilebilecek bir zamanda tekrar açılması, ülkenin kimi zaman insan haklarına aykırılık kimi zaman salgından korunma tedbirlerinde ihmalkarlık, kimi zaman da şeffaf olmamak nedenleriyle eleştirilmesine neden olmuştur.

Ekonomik anlamda diğer tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi Fransa'da bazı sıkıntılarla karşı karşıya kalmıştır. Ekonominin küçülmesi, işyerleri kapalı olduğu için gelirden yoksun kalanlara ve öğrencilere destek ödemeleri, vergilerin ertelenmesi, turizm gelirlerinin düşmesi, işsizlik oranın yükselmesi ülke ekonomisinde önümüzdeki yıllarda telafisi için çalışılacak konulardandır. Söz konusu çalışmaların sadece ekonomik iyileşme için değil sosyal iyileşme ve özellikle de sağlık hizmet sistemi, altyapısı ve sunumu için de kaçınılmaz olduğu görülmektedir.

İsveç yönetsel yapısında bakanlık organizasyonları nispeten İskandinav ülkelerine göre küçük yapıda olduğundan ve kendi içlerinde otonom bir yönetime sahip olduklarından karar alma ve uygulama aşamalarında daha hızlı karar vermekte ve daha çabuk faaliyete geçmektedir. Bundan dolayı İsveç Sağlık Bakanlığı politika belirleme, planlama, izleme ve değerlendirme, yaparken bölgesel yönetim ve belediyeler belirlenen politikaları uygulamaktadır.

İsveç, azalan vaka sayılarına rağmen ülke genelinde test sayılarında artış yapmıştır. Bu artışın nedeni vakaların takibi ve izlenmesinin sağlanmasındır. İsveç, COVID-19 pandemi sürecinde sınırlı kısıtlama uyguladığı için nordic ülkeleri arasında en fazla vefat oranına sahiptir. İsveç, 15 Mayıs 2020 itibariyle 100,000 kişide 35 vefat eden vakaya sahipken Danimarka 9.3 kişi, Finlandiya 5.2, Norveç 4.7 vefat vardır. Bunun nedeni çevre ülkelerin İsveç´ten daha sert kısıtlamaları uygulamasından dolayıdır(DSÖ,2020).

İsveç uyguladığı sosyal ve ekonomik esnek sınırlandırmaların amacı pandemi sürecini daha yavaş ve daha az hasarla atlatmak içindir. Nitekim, işgücünün yüksek olduğu ve ülke ekonomisi için hayati önemi olan tarım, telekomünikasyon, ağır sanayi, bilgi teknolojileri, orman ürünleri, elektronik ürünler, gıda ürünleri üreten işletmeler öncelikli olarak sınırlandırmalardan hariç uygulamalar yapılmıştır. Bu sektörlerin GSYH içerisindeki payı %65.2 ve toplam iş gücünün %80.4´ünü karşıladığı için ülke ekonomisi için hayati öneme sahiptir(İsveç Ülke Ekonomik Raporu,2020).

İsveç sosyal devlet anlayışına uygun olarak COVID-19 odaklı sağlık hizmetini sunarken, toplumun geneli için koruyucu sağlık hizmetini aksatmadan yürütmüştür. Evde bakım hizmetini dijital ortamda yürütmeye devam etmiştir.

Diğer taraftan sadece hastalar veya evde bakım hizmeti alanlar için değil aynı zamanda sağlık hizmeti sunan sağlık personeline de destek hizmeti vermektedir. Yapılan düzenleme ile sağlık çalışanlarının çalışma sürelerini ve ücretlerini düzenlemiştir.

Hükümet, ulusal, bölgesel ve belediye yönetimlerinin sağlık politikaları uygulamalarında yakından takip ve izleme gerçekleştirmiştir. Ulusal hükümetin belirlediği politikaların uygulanmasında bölge yönetimleri ve belediyelere esneklik tanınmıştır. Böylece olağan üstü durumlarda sağlık hizmetinin sürdürülmesinde ve sunulmasında esneklik sağlanmış ve ihtiyaca uygun olarak sorumluluk yerel yönetimlere bırakılmıştır.

İsveç merkezi hükümeti güçlü ekonomik tedbirler ve destekler sağlayarak sağlık hizmetini sunulmasında sorumluluğu bölgesel yönetimlere vermiştir. Dolayısıyla hükümetin bölgesel ölçekte yönetsel otoritesi olumsuz etkilenmiştir. Bölgesel yönetimler, sağlık hizmetinin sunumu, ilköğretim eğitimi ve yaşlı bakım hizmetini sunmaktadır. Bu temel alanlar pandemi döneminde özellikle üstünde durulmaktadır. Bu uygulama COVID-19 enfeksiyonunun yayılmasında daha esnek bir uygulama oluşturmuş ve yaşlı bakımında daha sıkı tedbirler uygulanmasını sağlamış ve vefat eden vaka sayılarını düşük tutmuştur.

İsveç, küresel olarak savaşılan COVID-19 pandemisi için çok uluslu anlaşmalar çerçevesinde 18 milyar SEK destek paketi açıklamıştır. Dünya Sağlık Örgütü, UNFPA, UNDP, UNAIDS, OCHA, CERF, UNHCR, UNICEF, UNRWA, UN WOMEN, WFP gibi örgütleri içeren çok uluslu anlaşmalar çerçevesinde insani yardımların sürdürülmesi ve geliştirilmesi için kaynak tahsis etmiştir(OECD,2020).

KAYNAKÇA

Avrupa Komisyonu(2019). Ülke Sağlık Profili. https://ec.europa.eu/health/state/country_profiles_en. Erişim Tarihi:; Temmuz, 20, 2020.

Bloomberg(2020). Swedish Covid Expert Says The World Still Doesn't Understand. **https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-06-28/sweden-s-covid-expert-says-the-world-still-doesn-t-understand** Erişim: 10.07.2020

Chevreul,K., B. K. Berg, Durand-Zaleski, I., Hernández-Quevedo, C.(2015). France: health system review. Health Systems in Transition, vol.17, no.3, pp.1–218.

Dünya Sağlık Örgütü(2020a). Maintaining essential health services during the COVID-19 outbreak. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/related-health-issues Erişim Tarihi: Temmuz, 3, 2020.

Dünya Sağlık Örgütü(2020b). Fransa. https://covid19.who.int/region/euro/country/fr Erişim Tarihi: Ağustos, 03, 2020.

Dünya Sağlık Örgütü(2020).https://apps.who.int/gho/data/view.main.POP2040ALL?lang=en Erişim Tarihi:Temmuz 16,2020

Euronews(2020a). Fransa, günlük 30 bin Covid-19 testi için arabadan teşhis uygulaması başlattı.https://tr.euronews.com/2020/04/08/fransa-gunluk-30-bin-covid-19-testi-icin-arabadan-teshis-uygulamas-baslatti. Erişim Tarihi: Ağustos 03, 2020.

Euronews(2020b). En çok hangi ülkeler Covid-19 testi yapıyor, ülkeden ülkeye pozitif test oranları neden değişiyor? https://tr.euronews.com/2020/04/19/en-cok-hangi-ulkeler-covid-19-testi-yapiyor-ulkeden-ulkeye-pozitif-test-oranlar-neden-degi Erişim Tarihi: Ağustos03, 2020.

Eurostat(2020a). http://ec.europa.eu/eurostat/data/database?node_code=nama_10_gdp Erişim Tarihi: Haziran 27, 2020.

Eurostat(2020b). http://ec.europa.eu/eurostat/data/database?node_code=hlth_sha11_hc, Erişim Tarihi: Haziran 27, 2020.

Global Sağlık Verileri(2020). http://ghdx.healthdata.org/ihme_data Erişim:16.07.2020 Goodman,Peter S.(2020). Sweden Has Become The World's Cautionary Tale.

https://www.nytimes.com/2020/07/07/business/sweden-economy-coronavirus.html Erişim Tarihi: Temmuz 12, 2020

Healthcare in Europe(2020). France Ranks Low in Europe For Mrı Equipment. https://healthcare-in-europe.com/en/news/france-ranks-low-in-europe-for-mri-equipment.html. Erişim Tarihi: Ağustos 03, 2020.

İnternet: https://www.coronatracker.com/country/sweden/ Erişim Tarihi Temmuz :10,2020

İnternet: https://covid19-projections.com/sweden Erişim Tarihi Temmuz :10,2020

internet:https://www.krisinformation.se/en/hazards-and-risks/disasters-and-incidents/2020/official-information-on-the-new-coronavirus/riskgrupper Erişim Tarihi Temmuz :13,2020

İnternet: The Government's Work İn Response To The Virus Responsible For Covıd-19. https://www.government.se/government-policy/the-governments-work-in-response-to-the-virus-responsible-for-covid-1/ Erişim Tarihi : Temmuz 16,2020

İnternet: https://theconversation.com/coronavirus-why-the-nordics-are-our-best-bet-for-comparing-strategies-135344 Erişim Tarihi: Temmuz 16,2020

İnternet: https://ourworldindata.org/coronavirus-testing Erişim Tarihi: Temmuz 16,2020

İnternet: Sweden's Public Health Response To Covıd-19: An Analysis. http://outbreaknewstoday.com/swedens-public-health-response-to-covid-19-an-analysis-18930/ Erişim Tarihi: Temmuz 16,2020İnternet: https://nordiclifescience.org/different-covid-19-strategies-in-the-nordic-countries/ Erişim Tarihi: Temmuz 16,2020

İsveç Devlet Haber Ajansı(2020). Covid-19 risks. https://www.krisinformation.se/en/hazards-and-risks/disasters-and-incidents/2020/official-information-on-the-new-coronavirus/riskgrupper Erişim Tarihi: Temmuz 16,2020

İsveç Ekonomik Raporu (2020). https://www.konj.se/english/publications/swedish-economy-report.html Erişim Tarihi: Temmuz 15,2020

İsveç E-Sağlık Ajansı(ehalsomyndigheten). https://www.ehalsomyndigheten.se/other-languages/english/ Erişim Tarihi: Temmuz 7,2020

İsveç Sağlık Sistemi(2020). https://sweden.se/society/health-care-in-sweden/#. Erişim Tarihi: Temmuz 7,2020

İsveç Sağlık ve Sosyal İlişkiler Bakanlığı (2020a). Work in the Areas of Public Health MEdical Care, Social Care And Social Insurance With Regard To The Covid-19 Virus. https://www.government.se/articles/2020/03/s-work-in-the-areas-of-public-health-medical-care-social-care-and-social-insurance-with-regard-to-the-covid-19-virus/ Erişim Tarihi: Temmuz 12,2020

İsveç Sağlık Ve Sosyal İlişkiler Bakanlığı(2020b). About Covıd-19: For Older People, People With Health Conditions And Health Care And Social Services Staff. https://www.government.se/articles/2020/05/about-covid-19--for-older-people-people-with-health-conditions-and-health-care-and-social-services-staff/ Erişim Tarihi: Temmuz 12,2020

İsveç Sağlık ve Refah Kurumu(Socialstyrelsen): https://www.socialstyrelsen.se/en/ Erişim Tarihi: Temmuz 12,2020

İsveç Ulusal Ekonomik Araştırmalar Enstitüsü: https://www.konj.se/english/publications/swedish-economy-report/swedish-economy/2020-06-17-pandemic-to-weigh-on-swedish-economy-for-at-least-another-year.html Erişim Tarihi: Temmuz 15, 2020

İsveç İstatistik Kurumu(SCB)(2020). İstatistik Veri Tabanı. http://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/en/ssd/START__BE__BE0401__BE0401A/BefProgOsiktDetN/table/tableViewLayout1/ Erişim Tarihi: Temmuz 10,2020

Martin Michael(2020). Coronavirus Around The World: Brazil, Israel, Sweden. https://www.npr.org/2020/07/11/890078852/covid-19-cases-spike-in-brazil-israel-sweden Erişim Tarihi: Temmuz 15,2020

OECD, Health At A Glance(2019). OECD Indicators.OECD Publishinh,Paris. *https://doi.org/10.1787/4dd50c09-en*.

OECD (2020). İsveç Ülke Raporu. https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/g2g9e67e-en.pdf?expires=1594204731&id=id&accname=guest&checksum=513D2AC37E95AA525624261EAC53C6A7 Erişim Tarihi: Temmuz 16,2020

OECD(2020). İsveç İstatistiksel Ülke Profili. https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/g2g9e67e-en.pdf?expires=1594204731&id=id&accname=guest&checksum=513D2AC37E95AA525624261EAC53C6A7 Erişim Tarihi: Temmuz 10,2020

OECD(2020). İsveç Sağlık Harcaması: https://data.oecd.org/healthres/health-spending.htm Erişim Tarihi: Temmuz 10,2020

OECD(2020). İsveç Sağlık Altyapısı ve Malzeme Harcaması. https://data.oecd.org/healthres/pharmaceutical-spending.htm#indicator-chart Erişim Tarihi: Temmuz 10,2020

OECD(2020). İsveç Ülke Verisi: https://data.oecd.org/sweden.htm#profile-education Erişim Tarihi: Temmuz 10,2020

Our World in Data(2020). Coronovirus(Covid-19) Testing. https://ourworldindata.org/coronavirus-testing#france. Erişim Tarihi: Ağustos, 03, 2020.

Sağlık Turizm Kurulu (SATURK)(2020). İsveç Raporu. http://www.saturk.gov.tr/images/pdf/ust/isvec.pdf Erişim Tarihi: Temmuz 7,2020

Sargutan, Erdal(2006). İsveç Sağlık Sistemi. Ülkelerin Karşılaştırmalı Sağlık Sistemleri.

Statista(2020a). Number of hospitals in France from 2000 to 2018. https://www.statista.com/statistics/557012/hospitals-in-france/. Erişim Tarihi: Ağustos, 03, 2020.

Statista(2020b). Number of magnetic resonance imaging (MRI) equipment for human use installed in France from 2010 to 2019. https://www.statista.com/statistics/764522/number-mri-la-france/ Erişim Tarihi: Ağustos, 03, 2020.

Türkiye Cumhuriyeti Dışişleri Bakanlığı(2020a). Fransa. http://www.mfa.gov.tr/fransa-kunyesi.tr.mfa, Erişim Tarihi; Temmuz, 24, 2020.

Türkiye Cumhuriyeti Dış İşleri Bakanlığı(2020b). İsveç. http://www.mfa.gov.tr/isvec-siyasi-gorunumu.tr.mfa Erişim:10.07.2020

Wikipedia(2020). Covid-19 Test. https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_testing. Erişim Tarihi: Ağustos, 03, 2020.

Presentation ID / Sunum No= 27

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3331-6429

Diyabetin Hemodiyaliz Hastalarında AVF Olgunlaşma Süresi Üzerine Etkisi ve Serum Albümini ile İlişkisi

Dr. Öğretim Üyesi Gülçün Türkmen Sarıyıldız[1]
[1]*Ankara Medicana International Hastanesi*

Özet

Giriş: Diyabetik kronik böbrek hastalarında arteriovenöz fistül (AVF) olgunlaşması üzerine etkili çok sayıda parametre vardır. Diyabetin yaşı, eşlik eden komplikasyonlar ve hastanın nütrisyon durumu AVF olgunlaşmasını etkileyebilir. Bu çalışmada diyabetik kişilerde arteriovenöz fistül ameliyatı sırasındaki serum albümin düzeyinin AVF olgunlaşaması üzerine etkisini inceledik. Materyal ve Metod: Bu tek merkezli çalışma 2021 yılında 131 hemodiyaliz hastasının verilerinin retrospektif değerlendirilmesi ile yapıldı. AVF olan 67 hasta çalışmaya alındı. Hastalar diyabetik ve non-diyabetik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Şuan kullanılmakta olan AVF'nin oluşturulduğu gün ki serum albümin değerleri not edildi. Fistülün olgunlaşma süresi için kriter; ameliyattan sonra hemodiyaliz merkezinde > 250 ml/dk kan pompa hızına ulaşılan ilk hemodiyaliz seansına kadar geçen süre olarak belirlendi. Hastalar yaş, cinsiyet, diyabet olup olmamasına, hemodiyaliz tedavisi altında bulunma süresine göre değerlendirildi. Ticari bir istatistik programı kullanıldı ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi. Sonuçlar: Tartışma: Diyabetik hastalarda serum albümini daha düşüktür. Düşük albümin düzeyi diyabetik KBH hastalarında tek başına AVF başarısızlığı için bağımsız bir parametredir. Diyabet mikro ve makrovasküler komplikasyonlar kadar KBH hastalarında daha fazla malnütrisyon ve kötü AVF prognozu ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Arteriovenöz Fistül, Albumin

Giriş: Diyabetik kronik böbrek hastalarında arteriovenöz fistül (AVF) olgunlaşması üzerine etkili çok sayıda parametre vardır (1). Diyabetin yaşı, eşlik eden komplikasyonlar ve hastanın nütrisyon durumu AVF olgunlaşmasını etkileyebilir (1-3). Albümin hem bir nütrisyon hem de bir negatif akut faz reaktanı olarak inflamasyon belirtecidir (2-4). Bu çalışmada diyabetik kişilerde arteriovenöz fistül ameliyatı sırasındaki serum albümin düzeyinin AVF olgunlaşması üzerine etkisini inceledik.

Materyal ve Metod: Bu tek merkezli çalışma 2021 yılında 131 hemodiyaliz hastasının verilerinin retrospektif değerlendirilmesi ile yapıldı. AVF'si olan 67 hasta çalışmaya alındı. Hastalar diyabetik ve non-diyabetik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Şuan kullanılmakta olan AVF'nin oluşturulduğu gün ki serum albümin değerleri not edildi. Fistülün olgunlaşma süresi için kriter; ameliyattan sonra hemodiyaliz merkezinde > 250 ml/dk kan pompa hızına ulaşılan ilk hemodiyaliz seansına kadar geçen

süre olarak belirlendi. Hastalar yaş, cinsiyet, diyabet olup olmamasına, hemodiyaliz tedavisi altında bulunma süresine göre değerlendirildi. Ticari bir istatistik programı kullanıldı ve p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 49,92±17,62, 46'sı erkek ve 21'i kadındı. KBH'nın en sık etiyolojik sebebi DM idi (%37,3) ikinci sırada hipertansiyon (%29,9) yer aldı. Diyabetik ve nondiyabetik gruplarda cinsiyet dağımı ve yaş açısından bir fark yoktu (p=0,175 ve p=0,142, sırasıyla). DM grubunda ortalama AVF maturasyonu için geçen süre (ilk kanülasyon zamanı) 6,6 hafta iken non-diyabetik grupta 5,1 idi (p=0,036) ve anlamlı şekilde uzundu. Diyabetik grupta AVF oluşturulma anında albümin değerleri daha düşüktü (3,50±0,44 vs 3,84±0,32; p<0,001). Albümin ile maturasyon süresi arasında negatif anlamlı korelasyon vardı (p=0,003) (**Şekil 1**). Tek değişkenlik lineer regresyon analizinde de her iki grupta da düşük albümin değerleri AVF maturasyon süresi üzerine anlamlı şekilde etki etmektedir (r^2=0,363 ve p=0,003). Ayrıca diyabetik grupta AVF oluşturma anında CRP değeri daha yüksekti ve sınırda sayılabilecek anlamlı bir fark vardı (3,80[0,02-22] vs 1,70[0,01-12]; p=0,067). Ancak her iki grupta da albümin düzeyi ile CRP arasında anlamlı bir korelayon yoktu (p=0,150). Çalışmaya alınan hastaların demografik ve epidemiyolojik özellikleri ve iki grubun karşılaştırması **Tablo 1** ve **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

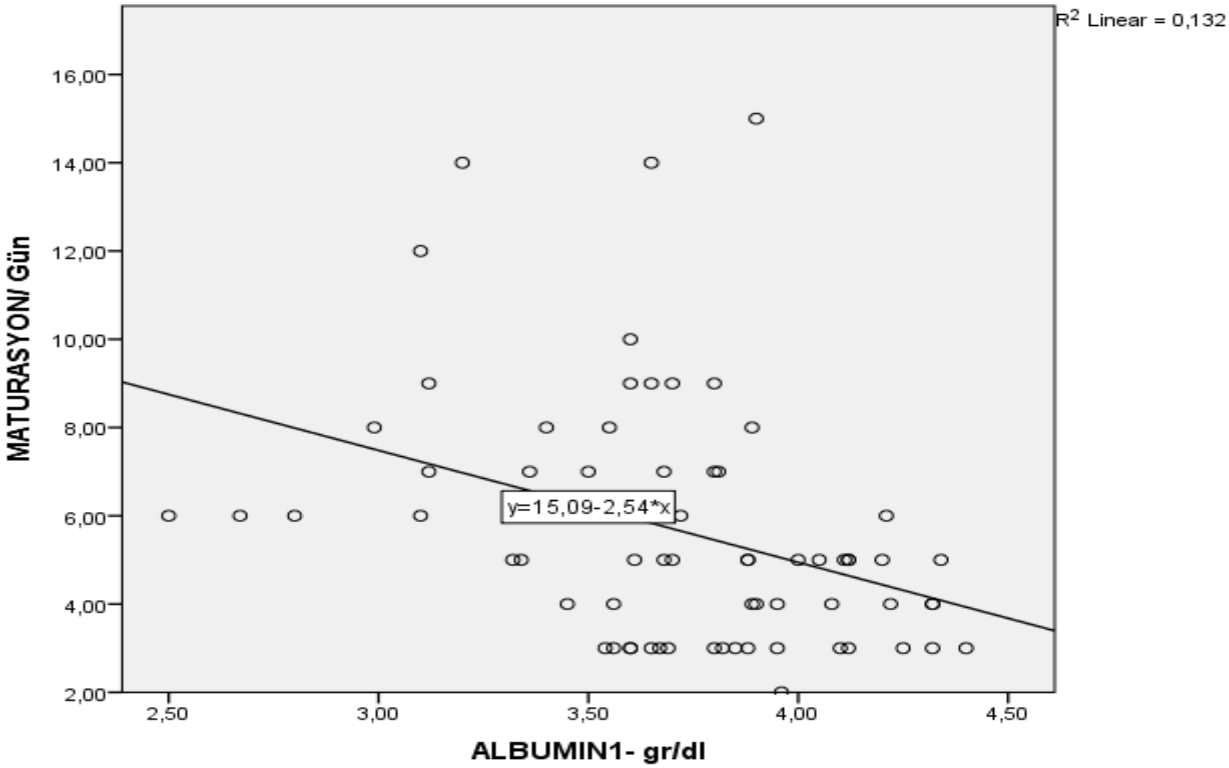
Tablo 1. Çalışma kohortunda ki hastaların epidemiyolojik verileri

Yaş, yıl	49,92±17,62
Cinsiyet, erkek/kadın	46/21
Albümin1, gr/dl	3,71 gr/dl
Albümin2, gr/dl	3,74 gr/dl
Hemoglobin, gr/dl	10,4 mg/dl
Kreatinin, mg/dl	6,34 mg/dl
CRP, mg/dl	2,12 (0,01-22)
KBH sebepleri	DM; %37,3
	HT; %29,9
	PKBH; %4,5
	GN; %7,5
	Bilinmeyen; %20,9

Tablo 2. İki grubun AVF oluşturulma anında karşılaştırması

	Diyabetik, N=25	**Non-Diyabetik, N=42**	**P değeri**
Yaş, yıl	54,04±15,72	47,47±18,39	=0,142
Cinsiyet, erkek/kadın	20/5	26/16	=0,175
Albümin1	3,50±0,44	3,84±0,32	**<0,001**
Albümin2	3,72±0,46	3,76±0,57	=0,766
Hemoglobin	10,52±	10,39±1,57	=0,740
Kreatinin	5,98±1,23	6,35±2,12	=0125
CRP	3,80(0,02-22)	1,70(0,01-12)	=0,067

Albumin1: AVF anındaki serum albümin düzeyi, **Albümin2**: İlk kanulasyon anındaki serum albümin düzeyi.



Şekil 1. AVF anında albümin değeri ne kadar düşükse AVF maturasyon süresi o kadar uzamaktadır (R^2=0,132)

Tartışma: Diyabetik nefropatili kişilerde hipoalbüminemi sık görülür ve hipoalbüminemi böbrek için kötü prognostik bir belirteçtir (5,6). Bu hastalarda hipoalbüminemi kronik inflamasyon ve/veya malnütrisyon ile ilişkilidir (2-4). Preoperatif hipoalbümineminin pek çok cerrahi işlem sonrası kötü yara iyileşme süreci ile ilişkili olduğu bilinmektedir (7-9). Düşük albümin düzeyi diyabetik KBH hastalarında tek başına AVF başarısızlığı için bağımsız bir parametredir. Ayrıca non-diyabetik kişilerde de düşük serum albümini uzamış AVF maturasyonu ile sonuçlanır. Hem inflamasyon hem de malnütrisyon kötü yara yeri iyileşmesi ile ilişkilidir ancak çalışmamızda hem her iki grup arasında CRP düzeyi için bir fark olmaması hem de CRP ile albümin düzeyi arasında bir ilişki olmamasından dolayı uzamış AVF maturasyon süresinin doğrudan düşük serum albümin düzeyi ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı.

Sonuç olarak; diyabet mikro ve makrovasküler komplikasyonlar kadar, KBH hastalarında daha fazla malnütrisyon ve kötü AVF maturasyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle diyabetik KBH hastaları, daha fazla üremik ve malnütrisyonlu bir aşamaya geçmeden optimum bir zamanda AVF için değerlendirilmelidirler.

Kaynaklar

1. Spatola L, Finazzi S, Calvetta A, Angelini C, Badalamenti S. Subjective Global Assessment-Dialysis Malnutrition Score and arteriovenous fistula outcome: A comparison with Charlson Comorbidity Index. J Vasc Access. 2019 Jan;20(1):70-78.
2. de Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis-II Study Group. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. J Ren Nutr. 2009 Mar;19(2):127-35.

3. Fernández-Reyes MJ, Alvarez-Ude F, Sánchez R, Mon C, Iglesias P, Vázquez A. Estado nutricional, comorbilidad e inflamación en hemodiálisis [Nutritional status, comorbidity, and inflammation in hemodialysis]. Nefrologia. 2000 Nov-Dec;20(6):540-9.
4. Gagliardi GM, Rossi S, Condino F, Mancuso D, Greco F, Tenuta R, Savino O, Bonofiglio R, Domma F, Latorre G. Malnutrition, infection and arteriovenous fistula failure: is there a link? J Vasc Access. 2011 Jan-Mar;12(1):57-62.
5. Zhang J, Zhang R, Wang Y, Li H, Han Q, Wu Y, Wang T, Liu F. The Level of Serum Albumin Is Associated with Renal Prognosis in Patients with Diabetic Nephropathy. J Diabetes Res. 2019 Feb 17;2019:7825804.
6. Junlin Zhang, Rui Zhang, Yiting Wang, Hanyu Li, Qianqian Han, Yucheng Wu, Tingli Wang, Fang Liu, "The Level of Serum Albumin Is Associated with Renal Prognosis in Patients with Diabetic Nephropathy", *Journal of Diabetes Research*, vol. 2019, Article ID 7825804, 9 pages, 2019.
7. Inagaki E, Farber A, Eslami MH, Kalish J, Rybin DV, Doros G, Peacock MR, Siracuse JJ. Preoperative hypoalbuminemia is associated with poor clinical outcomes after open and endovascular abdominal aortic aneurysm repair. J Vasc Surg. 2017 Jul;66(1):53-63.e1.
8. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonochu T, Shields C, Winter DC, Mealy K. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery: a multi-institutional study. Ann Surg. 2010 Aug;252(2):325-9.
9. Das SK, Yuan YF, Li MQ. Predictors of delayed wound healing after successful isolated below-the-knee endovascular intervention in patients with ischemic foot ulcers. J Vasc Surg. 2018 Apr;67(4):1181-1190.

Presentation ID / Sunum No= 72

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9678-7818

Böbrek ve Karaciğer Nakil Alıcılarında Gelişen Bruselloz Olgularının Havuz Analiz Yöntemi ile Değerlendirilmesi

Dr. Öğretim Üyesi Oruç Numan Gökçe[1]
[1]*Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çanakkale, orucnumangokce@gmail.com*

Özet

Giriş: Solid organ nakli alıcılarında gelişen enfeksiyonlar morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir. Transplant alıcılarında enfeksiyon gelişimine katkıda bulunan en önemli neden iyatrojenik immün supresyondur. Bruselloz hemafagositer sistemi tutabilen, bakteriyemi yapabilme ve hücre içi yerleşim özelliği ile birçok organı etkileyebilen, Brusella cinsi bakterilerin oluşturduğu zoonozdur. Endemik bölgeler arasında Türkiye de bulunmaktadırı. Bulaş yolu, hayvan teması veya enfekte ürünlerinin tüketilmesidir. Bu çalışmada böbrek ve karaciğer nakil alıcılarında brusellozu literatür eşliğinde gözden geçirmeyi ve bu hastalığa farkındalık oluşturmayı amaçladık. Materyal metod: Son 30 yılda böbrek ve karaciğer nakil alıcılarında bruselloz hakkında İngilizce dilinde yayınlanmış literatür incelendi. Pubmed, Web of Science, Scopus ve Google Scholar uluslararası veritabanları, tarandı. Olgular yaş, cinsiyet, ülke, nakil tipi, bruselloz tutulumu yeri, tedavi ve sonuçlar açısından incelendi. Kongre özetleri çalışmaya dahil edilmedi. Bulgular: 4 karaciğer, 7 böbrek nakli geçiren toplam 11 nakil hastasında bruselloz geliştiği saptandı. Ortalama görülme zamanı transplantasyondan sonraki 3,5 yıl içinde idi (2 ay- 13 yıl). Olguların dördü Türkiyedendi. Suudi Arabistan'dan üç olgu, İran, Çin, İsrail ve Tayvan'dan birer olgu vardı. En sık tutulum hematolojik tutulum idi. sonra santral sinir sitemi tutulumu, ve kardiyak tutulum, sepsis, hepatobiliyer tutulum, kemik eklem tutulumu ve solunum sistemi tutulumları vardı. Doksisiklin ve rifamsipin en sık tercih edilen medikal tedavi idi. 8/11 hastada şifa, 1 olguda nüks gelişmişti. Sonuç: Brusellozun çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır. Transplant hastalarında gelişen enfeksiyonlarda, ülkemiz gibi endemik bölgelerde mutlaka ayırıcı tanıda bruselloz düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Brucelloz, Karaciğer Nakli, Böbrek Nakli, Türkiye

Evaluation of Brucellosis Cases in Kidney and Liver Transplant Recipients by Pool Analysis Method

Abstract

Introduction: Infections in solid organ transplant recipients are important causes of morbidity and mortality. The most important reason contributing to the development of infection in transplant recipients is iatrogenic immunosuppression. Brucellosis is a zoonosis caused by bacteria of the genus Brucella, which can affect the hemophagocytic system, cause bacteremia, and affect many organs with its intracellular location. Turkey is also among the endemic regions. The mode of transmission is animal contact or consumption of infected products. We aimed to review brucellosis in kidney and liver transplant recipients in the light of literature and to raise awareness about this disease. Material method: The literature published in English on brucellosis in kidney and liver transplant recipients over the past 30 years was reviewed. International databases of Pubmed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar were searched. The cases were analyzed in terms of age, gender, country, type of transplant, location of brucellosis involvement, treatment, and outcomes. Results: Brucellosis developed in 11 transplant patients; 4 liver and 7 kidney transplants. The mean time of occurrence was within 3.5 years after transplantation (2 months-13 years). Four of the cases were from Turkey. Three were from Saudi Arabia and one each from Iran, China, Israel, and Taiwan. The mean age of the cases was 36.45 years (7-63 years). The most common involvement was hematological. Then the central nervous system, and cardiac involvement. Sepsis, hepatobiliary, bone joint, and respiratory system involvement were reported. Doxycycline and rifampicin were the most frequently preferred medical treatments. Healing occurred in 8/11 patients and recurrence in 1 patient. Conclusion: Brucellosis may present with various clinical pictures. Brucellosis should be considered in the differential diagnosis in infections developing in transplant patients in endemic regions such as Turkey.

Keywords: Brusellosis, Liver Transplant, Kidney Transplant, Turkey

Giriş: Solid organ nakli (SOT) alıcılarında gelişen enfeksiyonlar morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir (1). Transplant alıcılarında enfeksiyon gelişimine katkıda bulunan en önemli neden iyatrojenik immün supresyondur (2). Transplantasyon sonrası birçok farklı etkene bağlı enfeksiyon gelişebilir (3).

Bruselloz hemafagositer sistemi tutabilen, bakteriyemi yapabilme ve hücre içi yerleşim özelliği ile birçok organı etkileyebilen, *Brusella* cinsi bakterilerin oluşturduğu zoonotik bir hastalıktır (4). Bu hastalık için endemik bölgeler ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkeleri (Portekiz, İspanya, Güney Fransa, İtalya, Yunanistan, Kuzey Afrika), Orta Doğu, Doğu Avrupa ülkeleridir (5). Temel bulaş yolu, koyun, keçi ve sığır gibi küçük/büyükbaş hayvan teması veya enfekte et, süt, süt ürünlerinin tüketilmesidir (5). Ancak kan transfüzyonu ile de bulaşabileceği bilinmektedir (6). Bu çalışmada böbrek ve karaciğer nakil alıcılarında brusellozun rolünü literatür eşliğinde gözden geçirmeyi ve bu hastalığa farkındalık oluşturmayı amaçladık.

Materyal metod: Son 30 yılda böbrek ve karaciğer nakil alıcılarında bruselloz hakkında İngilizce dilinde yayınlanmış literatür (özet veya ana belge) incelendi. Pubmed, Web of Science, Scopus ve Google Scholar uluslararası veritabanları, " brusellosis" VEYA " Brucella" ve "human" ve "transplantation" ve "renal" VEYA " kidney " VEYA "hepatic" VEYA "liver" anahtar kelimeleri kullanılarak tarandı. Olgular yaş, cinsiyet, ülke, nakil tipi (böbrek veya karaciğer), bruselloz tutulumu yeri, tedavi ve sonuçlar açısından incelendi. Kongre özetleri çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: 4 karaciğer, 7 böbrek nakli geçiren toplam 11 nakil hastasında bruselloz geliştiği saptandı. Ortalama görülme zamanı transplantasyondan sonraki 3,5 yıl içinde idi (2 ay- 13 yıl). Olguların dördü ülkemizdendi. Suudi Arabistan'dan üç olgu, İran, Çin, İsrail ve Tayvan'dan birer olgu vardı. 7 olgu erkek cinsiyette idi. Olguların yaş ortalaması 36,45 yıl (7-63 yıl) olup, 3 olgu çocuk yaş grubunda, 3

olgu 50 yaş üstünde idi. En sık tutulum hematolojik tutulum idi (3 olgu). 2 olguda santral sinir sitemi tutulumu, birer hastada kardiyak tutulum, sepsis, hepatobiliyer tutulum,kemik eklem tutulumu ve solunum sistemi tutulumları vardı. Doksisiklin ve rifamsipin en sık tercih edilen medikal tedavi idi. 8/11 hastada şifa , 1 olguda nüks gelişmişti (Tablo 1).

Sonuç: Brusellozun çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır. Transplant hastalarında gelişen enfeksiyonlarda, ülkemiz gibi endemik bölgelerde mutlaka ayırıcı bruselloz düşünülmelidir.

Tablo 1. Böbrek ve karaciğer nakil alıcılarında gelişen bruselloz olgularının özet tablosu

Nakil tipi	Nakilden sonra bruselloz gelişme zamanı	Ülke	Yaş, cinsiyet	Bruselloz tutulum türü	tedavi	sonuç
Karaciğer	2 ay	Türkiye	15 yaş, erkek	Hematolojik tutulum (pansitopeni)	DOX+ RIF	şifa
Karaciğer	5 yıl	Türkiye	12 yaş, erkek	-	DOX+ RIF	şifa
Karaciğer	2 yıl	Çin	39 yaş, erkek	-	RIF+SXT	?
Karaciğer	2 yıl	Türkiye	7 yaş, kadın	Hematolojik tutulum (lökopeni, nötropeni)	RIF+SXT	Şifa ancak sonra nüks
Böbrek	3 yıl	İsrail	41 yaş, erkek	Enfektif endokardit	DOX, RIF, TMP/SMX	şifa
Böbrek	5 ay	Suudi Arabistan	46 yaş, kadın	Santral sinir sistemi	DOX+ RIF+ CRO, taburculukta DOX+ RIF+SXT	Tedaviden sonra başağrıları devam etmiş
Böbrek	3 yıl	Tayvan	58 yaş, erkek	Hematolojik tutulum ve hepatobiliyer tutulum	Tigesiklin+ TMP/SMX	şifa
Böbrek	8 yıl	Suudi Arabistan	63 yaş, erkek	sepsis	DOX+CIP	şifa
Böbrek	13 yıl	Suudi Arabistan	56 yaş, kadın	Santral sinir sistemi	DOX+ RIF	şifa
Böbrek	17 ay	İran	44 yaş, kadın	Artrit	DOX+ RIF+CIP	şifa
Böbrek	4 ay	Türkiye	20 yaş, erkek	Solunum sistemi (pnömoni)	DOX+ RIF	şifa

DOX: doksisiklin, CIP: ciprofloksasin, TMP/SMX: Trimetoprim/sulfametoksazol , RIF: rifampisin

Kaynaklar:

1. Martin-Gandul C, Mueller NJ, Pascual M, Manuel O. The Impact of Infection on Chronic Allograft Dysfunction and Allograft Survival After Solid Organ Transplantation. Am J Transplant. 2015 Dec;15(12):3024-40. doi: 10.1111/ajt.13486. Epub 2015 Oct 16. PMID: 26474168.).

2. Snydman DR. Epidemiology of infections after solid-organ transplantation. Clin Infect Dis. 2001 Jul 1;33 Suppl 1:S5-8. doi: 10.1086/320897. PMID: 11389515.

3. Deziel PJ, Razonable R. Anti-infective chemoprophylaxis after solid-organ transplantation. Expert Rev Clin Immunol. 2018 Jun;14(6):469-479. doi: 10.1080/1744666X.2018.1476852. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29764228.

4. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. Lancet Infect Dis. 2007 Dec;7(12):775-86. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70286-4. PMID: 18045560.

5. Mirnejad R, Jazi FM, Mostafaei S, Sedighi M. Epidemiology of brucellosis in Iran: A comprehensive systematic review and meta-analysis study. Microb Pathog. 2017 Aug;109:239-247. doi: 10.1016/j.micpath.2017.06.005. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28602839.

6. Tuon FF, Gondolfo RB, Cerchiari N. Human-to-human transmission of Brucella - a systematic review. Trop Med Int Health. 2017 May;22(5):539-546. doi: 10.1111/tmi.12856. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28196298.

Presentation ID / Sunum No= 96

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0645-2070

Kritik Hastalarda Glisemi Kontrolü

Yasemin EMÜR GÜNAY[1]

[1]*Karadeniz Teknik Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Trabzon, Türkiye.*

Özet

Amaç: Yeni bir skorlama sistemi olan HALP skoru ile tiroid nodülü olan hastaların cerrahi öncesi benign malign ayrımının yapılıp yapılmayacağının öngörülebilmesi amaçlanmıştır. Yöntem: 2018-2019 yılları arasında tiroidektomi yapılmış ve sonrasndaı değerlendirme için klinimiğize başvurmuş olan hastalar retrospektif olarak incelenecektir. Hastaların dosya kayıtlarından operasyon öncesi yapılmış tetkiklerden elde edilecek olan hemoglobin(g/dl), albümin(g/L),lenfosit (x103 /µl) ve trombosit (x103 /µl) değerleri arasındaki ilişki incelenecektir.[HALP skor: Hemoglobin(g/dl)X albümin(g/L)Xlenfosit (x103 /µl)/ trombosit (x103 /µl)] Bulgular: Çalışmamıza katılan 268 hastanın %74.6'sı (n=200) kadın iken grubun yaş ortalaması 50.73±12.50 yıl (min 21 – maks 86) idi. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların %50.4'ünün (n=135) tiroid lezyonu benign karakter göstermekte iken, %49.6'sında (n=133) malign patoloji saptandı. Katılımcıların benign ve malign bir lezyona sahip olup olmama değişkeni ile ilişkili olabileceği düşünülen diğer değişkenlerin incelenmesinde; cinsiyet, yaş, HALP skoru, hemoglobin, albümin, nötrofil, lenfosit, platelet değişkenlerinin bireyin malign ya da benign lezyonu bulunma durumu ile ilişkili olmadığı izlendi (her biri için $p>0.05$). HALP skoru, hemoglobin, albümin, nötrofil, lenfosit, platelet değerlerinin tiroid kanseri hastalarını benign lezyona sahip olan bireylerden ayırma gücünü değerlendirmek için ROC analizi kullanıldı. Bakılan parametrelere ait ROC analizinde eğri altında kalan alanların benzer olduğu ve incelenen değerlerin papiller tiroid kanserli hastalarla benign nodülü olan hastaları birbirinden ayırmada yeterli olmadığı belirlendi (her biri için $p>0.05$). Sonuç: HALP skoru yeni bir inflamasyon markerı olarak saptanmıştır.Birçok malignite de prognostik faktör olarak da kullanılmaktadır.Tiroid papiller kanser de mortalite oranlarının düşük olması,uzamış sağ kalım gibi nedenlerden ötürü bu inflamasyon markerı operasyon öncesi hastalığı öngörmede faydalı bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid Kanseri, Nodül, HALP

GİRİŞ

Kontrolsüz hiperglisemi (stres hiperglisemisi veya kritik hastalık hiperglisemisi) kritik hastalarda yaygındır. Dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde takip edilen daha önceden bilinen diyabet veya yeni ortaya çıkan diyabet olgularında hiperglisemi tedavisi hastanın mortalite ve morbiditesini belirleyen önemli faktörlerden biridir.Hiperglisemeinin yanı sıra hipoglisemi de hastalar için büyük risk oluşturmaktadır.Bu nedenle multifaktöriyel etkenler mevcut olsa da optimal glisemik kontrolü sağlamak yoğun bakım hastalarında önem arz etmektedir.

MEKANİZMA

Stres hiperglisemisinin nedenleri, kontr-regülatuvar hormonların (glukagon, büyüme hormonu, katekolamin ve glukokortikoid) artmasına, endojen veya eksojen sitokinlerin yüksek doku seviyelerine (özellikle tümör nekroz faktörü-α [TNF-α] ve interlökin-1) bağlıdır. Bu metabolik ortam, insülinin hiperglisemiye rağmen hepatik glukoneogenezi baskılayamamasıyla sonuçlanır; ek olarak, iskelet kasına insülin aracılı glukoz alımı bozulur. Özellikle intravenöz yoldan aşırı beslenme desteği verilen hastalarda hiperglisemi ile karşılaşma olasılığı daha yüksektir. Yoğun bakım ünitesinde agresif insülin tedavisinin klinik yararını belgeleyen kanıtlar az olsa da, insülin hiperglisemi için en etkili tedavi olmaya devam etmektedir(1) .

Kritik hastalardaki hipoglisemi ise çoğunlukla insülin uygulaması, sepsis ve parenteral beslenmedeki ani değişiklikler ile ilişkilidir, diğer nedenler ise nadirdir.

GLİSEMİ KONTROLÜNÜN ÖNEMİ

Hastanede yatan hastalarda, yüksek kan şekerinin morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren gözlemsel çalışmalar, hiperglisemeinin düzeltilmesinin sonuçları iyileştirebileceği bulgusu ile desteklenmektedir(2). Kritik hastalardan elde edilen gözlemsel kanıtları içeren bir çok çalışma, artan ölüm oranı, hastane ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış süresi ve muhtemelen hastane enfeksiyonu insidansı dahil olmak üzere hiperglisemi ile ilişkili kötü klinik sonuçları göstermiştir (3)(4).Hiperglisemi ile ilişkili ölüm riski, YBÜ'de kalış süresinden ve bilinen bir diyabet tanısından bağımsız görünmektedir.

Hipoglisemi ile ilgili verileri çoğunluğu yoğun insülin tedavisi alan hastalardan elde edilmiştir. Genel olarak, nondiyabetiklerdeki hipoglisemi tanısı için ’Whipple triadı’ (glisemi <50 mg/dl bulunması, düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların, glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi) bulunması yeterlidir.Diyabetli hastalarda ise Amerikan Endokrin Cemiyeti (The Endocrine Society), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) gibi kuruluşlar hipoglisemi sınırının <70 mg/dl olarak kabul edilmesini önermektedirler.

NICE-SUGAR bugüne kadar yapılmış yoğun bakım hastalarında yapılmış en geniş, randomize-kontrollü çalışmadır. Çalışmada 6104 kritik durumda hastada kan glukoz düzeylerini dar sınırlar (81-108 mg/dl) içinde tutacak şekilde sıkı kontrol edilmesinin etkileri araştırılmıştır(5).

- Hastaların %95’inde mekanik ventilasyon gerekmiştir.
- Hem cerrahi hem de dahili yoğun bakım hastalarında sıkı glisemik kontrol grubundaki hastalarda 90 günlük mortalite, konvansiyonel izlem (kan glukoz düzeyi 144-180 mg/ dl aralığında hedeflenmiştir) grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sıkı ve konvansiyonel grupta mortalite: %27.5’ye karşılık %24.2, p=0.02, fark: sıkı izlem grubunda 78 fazla ölüm).
- Sıkı kontrol grubunda KV nedenlerle ölümler daha yüksek bulunmuştur (%41.6’ya karşılık %35.8, p=0.0276, fark: sıkı kontrol grubunda KV nedenli 76 fazla ölüm).
- Sıkı kontrol grubunda ciddi hipoglisemi atakları daha fazla görülmüştür (%6.8’e karşılık %0.5%; p; <0.001).

5000'den fazla tıbbi ve cerrahi kritik hastayı kapsayan iç içe geçmiş bir vaka kontrol çalışmasında, hastalığın şiddeti, yaşı, mekanik ventilasyon durumu , böbrek yetmezliği, sepsis ve diyabetten sonra kan şekerinin <40 mg/dL (2,2 mmol/L) ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuştur. (düzeltilmiş olasılık oranı 2.28, %95 CI 1.41-3.70)(6).

OPTİMAL GLİSEMİK HEDEFLER

Hastanede yatan kritik hastalarda kan glukoz düzeyinin 140-180 mg/dl aralığında tutulmasının emniyetli olduğunu göstermektedir(7). Dekstroz içeren ürünler en aza indirilmelidir. Kritik durumdaki dahili ve cerrahi hastalardan oluşan karma yetişkin popülasyonlarından elde edilen verilere göre 80-110 mg/dL (4,4 ila 6,1 mmol/L) gibi daha düşük bir kan şekeri aralığını hedeflemenin şiddetli hipoglisemi insidansını artırdığı; buna karşılık 140-180 mg/dL (7,8 ila 10 mmol/L) ve 180 - 200 mg/dL (10 ila 11.1 mmol/L) arasındaki daha yüksek değerlerin ise hipoglisemi ve mortalite üzerinde olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir. Çocuklarda da benzer veriler kaydedilmiştir, ancak veriler yetişkinlerdeki kadar kapsamlı olmasa da, bu popülasyondaki hedef kan şekeri aralığı için benzer bir öneriyle sonuçlanmıştır. . Ancak seçilmiş hastalarda, hipoglisemi riskini artırmayacaksa 110-140 mg/dl gibi daha sıkı bir hedef gözetilebilir. Hastanede yatan hastalarda, hipergliseminin aşırı tedavi edilmesi de görmezden gelinmesi de kabul edilemez.

Leuven cerrahi çalışması, üçte ikisi kalp ameliyatı geçirmiş 1548 cerrahi yoğun bakım hastasını, yoğun insülin tedavisi ile kan şekeri 80 ila 110 mg/dL (4.4 ila 6.1 mmol/L) olan ve geleneksel olarak 180 ila 200 mg/dL (10 ila 11.1 mmol/L) olarak hedefleyen iki grup olarak ayıran bir Belçika çalışmasıdır(8). Yoğun insülin tedavisi hem yoğun bakım ünitesi ölümlerini (yüzde 4.6'ya karşı yüzde 8) hem de hastane ölümlerini (yüzde 7,2'ye karşı yüzde 10,9) azalttı. Hipoglisemi yoğun insülin alan grupta daha sıktı (yüzde 5.1'e karşı yüzde 0.8). Bununla birlikte, geleneksel gruptaki mortalite, rutin kalp cerrahisi geçiren çoğu hasta için diğer çalışmalarda bildirilenden daha yüksekti (örneğin, YBÜ mortalitesi yüzde 8'e karşı yüzde 1,5) ;bu da geleneksel grupta zararlı bir müdahale olasılığını düşündürmektedir. . Örneğin, bu çalışmada, tipik olarak tercih edilmeyen enteral nütrisyona erken total parenteral nütrisyon eklenerek tüm hastalar glukoz yüklemesi ile tedavi edilmiştir .Genel beslenme yaklaşımından farklı olduğu için tüm popülasyona genellenmesi uygun olmayabilir.

Bu çalışmanın aksine COIITSS çalışmasında , kortikosteroid alan septik şoklu 509 hasta yoğun insülin tedavisi ile kan şekeri 80 ila 110 mg/dL (4.4 ila 6.1 mmol/L) arasında tutulan ve geleneksel yöntemle kan glikoz seviyesi <150 mg/dL (8,3 mmol/L) olan iki gruba ayrıldı(9).Çalışmada iki grup arasında mortalite, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, ventilatörsüz gün sayısı veya vazopresörsüz gün sayısı açısından hiçbir fark bulunmadı.Yoğun insülin tedavisi alan grupta , geleneksel tedavi grubundakilerden daha fazla şiddetli hipoglisemi epizoduyla (<40 mg/dL) sonuçlandı (hasta başına ortalama atak sayısı farkı, 0.15).

A)İnsülin tedavisi

Kritik hastalarda glisemik kontrol için evrensel olarak kabul edilmiş bir insülin rejimi yoktur. Bununla birlikte, genel olarak, kısa etkili insülin analoglarının, optimal hedef değere (yani 140 ila 180 mg/dL [7.7 ila 10 mmol/L] ulaşmak için aralıklı subkutan rejim (örneğin, dört ila altı saatlik dozlama) veya sürekli infüzyon olarak kullanılması kabul gören görüştür(10).Kritik hastalığın erken evrelerinde hastalar stabilize olmadan önce daha uzun etkili insülin analoglarını kullanmaktan kaçınılmasının nedeni, insülin gereksiniminin aniden değişebilmesidir(örn:hipolisemi).

İki uygulama arasında tercih hastanın durumuna göre değişmektedir:

- Kan şekeri 12 saat veya daha uzun süre sürekli olarak 180 mg/dL'nin (>10 mmol/L) üzerinde olan hastalarda, hastada diyabetik ketoasidoz olmaması koşuluyla, genellikle subkutan rejim başlanır.
- Takip eden 24 saat boyunca kan şekeri kontrolsüz kalmaya devam ederse, bir insülin infüzyonuna başlamadan önce tipik olarak daha yüksek dozlar yada insülin sıklığını artırma şeklinde bir yöntem denenebilir.
- Bazı hastalarda insülin infüzyonuna başlama eşiği daha düşük olabilir. Bu hasta grubu diyabeti olup kan şekeri labil seyreden yada ciddi şekilde yüksek kan şekeri düzeyleri olan hastaları (örn. >250 mg/dL [>13,9 mmol/L]) içerir.
- İnsülin infüzyonuna ihtiyaç duyan hastalar için, merkezlerin kendilerinin belirlediği algoritmalardan yararlanılabilir. Önemli olarak, insülin infüzyon protokolleri diyabetik ketoasidozlu hastalardan farklıdır.

Diyabetli hastalar için Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Diyabet Kılavuzu'nda enteral ve parenteral nutrisyon desteği alan kritik hastalar için öneriler bulunmaktadır(Tablo).

Solüsyon	Bazal/nutrisyonel	Düzeltme
Sürekli enteral beslenme	**BAZAL** • Önceki bazal doza devam et veya TGD üzerinden hesapla (Bazal doz = %30-50 x TGD). • Önceden insülin kullanmamışsa 2 x 5 IU NPH/Detemir ya da 1 x 10-12 IU Glargin başla. **NUTRİSYONEL** • 10-15 g KH için 1 IU insülin hesap ederek Reguler insülin 6 st'te bir veya hızlı etkili analog insülin (Lispro, Aspart ya da Glulisin) 4 st'te bir başla. 10-15 g KH için 1 IU insülin ile başla, günlük olarak ayarla.	• Regüler insülin s.c. 6 saatte bir veya hızlı etkili analog insülin (Lispro, Aspart ya da Glulisin) s.c. 4 saatte bir ver.
Bolus enteral beslenme	**BAZAL** • Önceki bazal doza devam et veya TGD üzerinden hesapla (Bazal doz = %30-50 x TGD). • Önceden insülin kullanmamışsa 2 x 5 IU NPH/Detemir ya da 1 x 10-12 IU Glargin başla. **NUTRİSYONEL** • 10-15 g KH için 1 IU insülin hesap ederek her beslenme zamanından önce Regüler insülin veya hızlı etkili analog insülin (Lispro, Aspart veya Glulisin) s.c. başla, dozu günde bir ayarla.	• Regüler insülin s.c. 6 saatte bir veya hızlı etkili analog insülin s.c. (Lispro, Aspart ya da Glulisin) 4 saatte bir ver.
Parenteral beslenme	**DOĞRUDAN EKLEME** • 10 g KH (dekstroz) için 1 IU hesap ederek Regüler insülini doğrudan TPN IV solüsyonuna ekle ve insülin dozlarını günlük olarak ayarla.	• Regüler insülin s.c. 6 saatte bir veya hızlı etkili analog insülin s.c. (Lispro, Aspart ya da Glulisin) 4 saatte bir ver.

s.c.: Cilt altı, TGD: Total günlük insülin dozu, IU: İnternasyonal ünite, KH: Karbonhidrat, TPN: Total parenteral nutrisyon.

Tablo.Enteral ve total parenteral nutrisyonda insülin dozları(TEMD Diyabet Kılavuzu 2020).

B)İzlem

Kan glukozu takibi için birkaç cihaz mevcut olsa da, hiçbiri diğerinin üzerinde kanıtlanmış bir etkiye sahip değildir .Arteriyel kan şekeri, diğer örnekleme türlerinden daha doğru kabul edilir, ancak her zaman ölçülebilir değildir. Tipik olarak standart hasta başı sertifikalı ve ideal olarak yoğun bakım ünitesi onaylı kan şekeri ölçüm cihazları kullanılır ve hatalı okumalardan şüpheleniliyorsa arteriyel veya venöz numune alınarak cihaz kontrolü yapılır(örn:yüksek doz vitamin C kullanımı)(11).

Genel olarak, kan şekeri insülin infüzyonları sırasında saat başı izlenirken, aralıklı insülin rejimleri alan hastalarda tipik olarak her dört ila altı saatte bir ölçümler kullanılır.

C)Hipoglisemi tedavisi

Yetişkin ve çocuklarda hipoglisemi diğer nedenlere bağlı hipoglisemi gibi tedavi edilmelidir. Kritik hastalarda parenteral tedavi öncelik teşkil etmektedir.

Glukagon injeksiyonu: Özellikle tip 1 diyabetli hastalarda ağır hipoglisemi durumunda, 1 mg glukagon hayat kurtarıcı olabilir; i.v. , i.m. , hatta s.c. uygulanabilir. Ancak sulfonilürelere bağlı hipoglisemilerin tedavisinde, insülin sekresyonunu artıracağı için, glukagon injeksiyonu yapılması uygun değildir. Glukagon ile tedavide alınacak yanıtın geçici olduğu unutulmamalıdır. Bu sebeple hastanın klinik tablosunun ağırlığına göre, glukagon yapıldıktan sonra dekstroz infüzyonu veya oral gıda alımı planlanmalıdır. Hastaya i.v. 75-100 ml %20 (veya 150-200 ml %10) dekstroz uygulanır.15 dakikada bir kan şekeri takibi yapılır. Kan şekeri normal sınıra ulaşmadıysa doz tekrarlanır.Sonrasında %5 'lik dekstroz solüsyonu ile devam edilir. SU grubu ilaçlara bağlı gelişen ve glukoz infüzyonu ile kontrol edilemeyen ciddi hipoglisemilerde, insülin sekresyonunu inhibe eden diazoksid veya oktreotid'in dekstroz infüzyonu ile birlikte verilmesi yararlı olabilir. Yoğun bakımlarda kendilerine

özgü tedavi protokolleri geliştirilmesi gerektiği de vurgulanmaktadır. 105 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada , bir hipoglisemi protokolünün uygulanmasının, geleneksel bir yaklaşımla karşılaştırıldığında, glikoz değişkenliğinin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir(12).

KAYNAKLAR

1. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-Induced Hyperglycemia. Crit Care Clin. 2001 Jan 1;17(1):107–24.

2. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. N Engl J Med [Internet]. 2006 Feb 2 [cited 2022 Mar 15];354(5):449–61. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa052521

3. Becker CD, Sabang RL, Nogueira Cordeiro MF, Hassan IF, Goldberg MD, Scurlock CS. Hyperglycemia in Medically Critically Ill Patients: Risk Factors and Clinical Outcomes. Am J Med [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Mar 15];133(10):e568–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278843/

4. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-Related Mortality in Critically Ill Patients Varies with Admission Diagnosis. Crit Care Med [Internet]. 2009 [cited 2022 Mar 15];37(12):3001. Available from: /pmc/articles/PMC2905804/

5. S F, B L, DR C, R N, JA M, C M, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. N Engl J Med [Internet]. 2012 Sep 20 [cited 2022 Mar 20];367(12):1108–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22992074/

6. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. Crit Care Med [Internet]. 2007 [cited 2022 Mar 20];35(10):2262–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17717490/

7. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med [Internet]. 2011 [cited 2022 Mar 20];154(4):260–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21320941/

8. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med [Internet]. 2001 Nov 8 [cited 2022 Mar 20];345(19):1359–67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11794168/

9. Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'Honneur G, Timsit JF, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. JAMA [Internet]. 2010 Jan 27 [cited 2022 Mar 20];303(4):341–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20103758/

10. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. Crit Care Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Mar 20];40(12):3251–76. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23164767/

11. Pati-An Garingarao CJ, Buenaluz-Sedurante M, Jimeno CA. Accuracy of point-of-care blood glucose measurements in critically ill patients in shock. J Diabetes Sci Technol [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2022 Mar 20];8(5):937–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25172876/

12. Arnold P, Paxton RA, McNorton K, Szpunar S, Edwin SB. The effect of a hypoglycemia treatment protocol on glycemic variability in critically ill patients. J Intensive Care Med [Internet]. 2015 Mar 4 [cited 2022 Mar 20];30(3):156–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24277155/

Presentation ID / Sunum No= 185

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1460-6965

Anormal Uterin Kanamanın Tanısında Transvajinal Ultrasonografi İle Endometriumun Değerlendirilmesi ve Histopatoloji Sonuçları İle Karşılaştırılması

Uzman Dr. Fatma Tanılır Çağıran[1]
[1]*Özel Muayenehane*

Özet

Amaç: Bu çalışma; anormal uterin kanama şikayeti ile başvuran hastalarda, Transvajinal ultrasonografi (TVUSG) bulgularını histopatolojik bulgularla karşılaştırmak ve TVUSG'un endometrium patolojilerini değerlendirmesindeki güvenilirliğini araştırmak amacıyla yapılmıştır. • Materyal ve metod: Çalışmamız, Özel Genesis Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2020-2021 tarihleri arasında yapıldı. Menoraji, menometroraji, metroraji, intermenstruel yada postmenapozal kanama gibi kanama anormalliği olan hastalar çalışmaya alındı. Gebelik nedeniyle kanaması olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen postmenapozal hastalar hormon replasman tedavisi almıyordu. • Bulgular: toplam 44 hasta (Hastaların ortalama yaşı 44,44 (Min: 32, Max: 45), Endometrium kalınlık ortalaması 15,26 mm (Min: 10mm, Max: 24 mm)) çalışmaya alındı. Sonucunda;8 hastada Endometrial polip, 20 hastada Basit atipisiz endometrial hiperplazi, 8 hastada Proliferatif endometrium,1 hasta Yetersiz materyal, 3 hastada Disorder proliferatif endometrium, 1 hastada Atrofik Endometrium, 3 hastada Erken Sekretuar Endometrium tesbit edildi. • Sonuç: AUK'lu hastalarda ve asemptomatik postmenopozal kadınların taranmasında TVUSG yol gösterici dir ancak her zaman kesin tanı yöntemi değildir. Endometirum kalınlık değeri, net olmamakla beraber biyopsi için yol göstericidir.

Anahtar Kelimeler: Anormal Uterin Kanama, Transvaginal Ultrasonografi, Endometrium Kalınlığı

Evaluation of the Endometrium With Transvaginal Ultrasonography in the Diagnosis of Abnormal Uterine Hemorrhage and Comparison With Histopathology Results

Abstract

Purpose: This study has been carried out in order to compare Transvaginal ultrasonography (TVUSG) findings with histopathological findings and to research the reliability of TVUSG in the evaluation of endometrial pathologies in patients having a complaint about abnormal uterine

hemorrhage. Material and method: Our study was carried out in Private Genesis Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between January 2020-2021. Patients with bleeding abnormalities such as menorrhagia, menometrorrhagia, metrorrhagia, intermenstrual or postmenopausal bleeding were included in the study. Patients with bleeding due to pregnancy were excluded from the study. Postmenopausal patients included in the study were not receiving hormone replacement therapy. Results: A total of 44 patients (mean age of patients 44.44 (Min: 32, Max: 45), mean endometrial thickness 15.26 mm (Min: 10mm, Max: 24 mm)) were included in the study. As a result; Endometrial polyps were detected in 8 patients, endometrial hyperplasia without simple atypia in 20 patients, Proliferative endometrium in 8 patients, Insufficient material in 1 patient, Disorder proliferative endometrium in 3 patients, Atrophic Endometrium in 1 patient, and Early Secretory Endometrium in 3 patients. • Conclusion: TVUSG is a guide in screening patients with AUB and asymptomatic postmenopausal women, but it is not always a definitive diagnosis method. The endometrial thickness value, although not precise, is a guide for biopsy.

Keywords: Abnormal Uterine Hemorrhage, Transvaginal Ultrasonography, Endometrium Thickness

Amaç

Bu çalışma; anormal uterin kanama şikayeti ile başvuran hastalarda Transvajinal ultrasonografi (TVUSG) bulgularını histopatolojik bulgularla karşılaştırmak ve TVUSG'un endometrium patolojilerini değerlendirmesindeki güvenilirliğini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmamız, Özel Genesis Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2020-2021 tarihleri arasında yapıldı. Menoraji, menometroraji, metroraji, intermenstruel ya da postmenapozal kanama gibi kanama anormalliği olan hastalar çalışmaya alındı. Gebelik nedeniyle kanaması olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen postmenapozal hastalar hormon replasman tedavisi almıyordu.

44 hasta, TVUSG ile değerlendirildi (Voluson E6 5 Mhz endovaginal probe).TVUSG ile;

Endometrial kalınlıkları >5 mm olan postmenapozal hastalara, endometrial kalınlığı >8 mm olan premenapozal ve perimenapozal hastalara, TVUSG ile endometriumları tam tanımlanamayan hastalara probe yapıldı. Alınan patoloji örnekleri incelendi.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 44,44 (Min: 32, Max: 45), endometrium kalınlık ortalaması 15,26 mm (Min: 10mm, Max: 24 mm) idi.

Toplam 44 hastadan; 8 hastada endometrial polip, 20 hastada basit atipisiz endometrial hiperplazi, 8 hastada proliferatif endometrium, 1 hastada yetersiz materyal, 3 hastada disorder proliferatif endometrium, 1 hastada atrofik endometrium,3 hastada erken sekretuar endometrium saptandı.

Tartışma

Normal menstrüel siklus; 28 ± 7 gün uzunluğundadır, mens kanaması 4 ± 2 gün sürerve total kanama miktarı 40 ± 20 ml'dir.

Anormal uterin kanamalar, menstrüel kanamalar dışındaki kanamalardır;

Oligomenore; 35 günden daha uzun aralıklarla ortaya çıkan foliküler fazın uzaması sonucu meydana gelen genelde ovulatuar kanamalardır.

Polimenore; 21 günden uzun süren foliküler fazın kısalması ile karakterli genelde ovulatuar kanamalardır.

Östrojen (E) çekilme kanaması; östrojenin ortamdan çekilmesine bağlı olan kanamalardır. Östrojen hormonunun kesilmesi, ameliyat sonrası (ooferektomi, over rezeksiyonu) kanamalar bu gruba girer.

Progesteron (P) çekilme kanaması; progesteronun ortamdan çekilmesi ile olan kanamadır. Adet kanaması bu gruba örnektir.

Östrojen (Ö) kırılma kanaması; ortamdaki östrojenin azalması, endometriumu besleyecek seviyede olmaması sonucu meydana gelir. Ortamda östrojen vardır ama yetersizdir, endometrium yer yer dökülerek bu kanamalara yol açar. Bu tip kanama anovulautar kanama grubu içindedir.

Progesteron kırılma kanaması; ovulatuar kanamalardır. Ortamdaki progesteronun endometrium için yetersiz olduğu bir durumdur. Premenstrüel kanamalar bu gruba örnektir.

Ovulasyon kanaması; siklus arası kanama olup ovulasyonu hemen takiben olan az miktardaki kanamadır.

Premenstrüel lekelenme; luteal faz yetmezliği ile (yumurtlama-ovulasyon sonrası, progesteron hakimiyeti olan dönem ,siklus) oluşabilir. Progesteron yetersizliği neden olur.

Hipomenore; menstrüel kanamanın az miktarda olmasıdır.

Hipermenore; menstrüel kanamanın miktar olarak fazla olmasıdır, siklus süresi normaldir.

Menoraji; menstrüel kanamanın süre olarak uzun olmasıdır.

Metroraji; irregüler kanamanın süre olarak uzun olmasıdır.

Menometroraji; irregüler aralıklarla oluşan, miktarca çok olan kanamalardır.

Menstrual siklus düzensizliği ile başvuran hastada problemlerin başladığı yaşın bilinmesi değerlendirme açısından önemlidir. Menarşı takiben geçen 7 yıl ve menapozdan önceki 7 yıl boyunca, siklus düzeninde değişiklikler olabileceği beklenirken, yaşla birlikte servikal ve uterin malignite riski artmaktadır. Dolayısıyla 35 yaş üstünde vajinal kanama, postmenopozal dönemdeki kadınlarda önemli bir problemdir. Bu durumda hastanın endometrial kanser açısından araştırılması gerekmektedir. Bu hastalarda önerilen ve eskiden beri kullanılan yöntem D&C'dir fakat invaziv bir işlem olması, hastane şartlarına ve genel anesteziye ihtiyaç olabilmesi nedeniyle belli bir morbidite ve mortalite riski vardır (1). Başlıca komplikasyonları; dilatasyon işlemi sırasında malign hücrelerin uterus duvarına yayılması, perforasyon, kanama, enfeksiyondur (2).

Çalışmamızda D&C yapılan hastaların hiçbirinde komplikasyon gelişmemiştir. D&C ile % 60 vakada kavitenin yarısından daha azı kürete edildiğinden tüm patolojiler saptanamamaktadır. Çalışmamızda D&C ile % 97,8 (43 hasta) oranında histopatolojik tanı konabilmiş ve %2,2 (1 hasta) oranında yetersiz materyal gelmiştir. Bu hastaların yapılan kontrol D&C materyallerinin histopatolojik tanıları 1 vakada atrofik endometrium , 1 vakada tekrar yetersiz materyal, 8 vakada polip saptanmıştır.

Anormal uterin kanama (AUK)'lı kadınların yaklaşık %10'unda endometrial kanser tespit edilir. AUK'lu kadınların % 20–40'ında kanama nedeni olarak hiperplazi, endometrial polip veya endometriumun başka bir patolojisi bulunur (1). Bizim çalışmamızın; % 6,6'sında endometrial hiperplazi ve %17,7'sinde endometrial polip tespit edilmiştir.

TVUSG ile AUK'lu hastalarda normal ve patolojik endometriumun ayırt edilebileceği gösterilmiştir. TVUSG endometrial kanserli hastalarda miyometriyal infiltrasyon ve evrelemeyi değerlendirmek için de kullanılır. Endometrial kanserdeki miyometriyal yayılım, merkezi endometrial yüzeylerde kalınlaşma ve düzensizlikle birlikte sıklıkla subendometrial haloda bütünlük kaybına sebep olur.

Endometriuma ait sonografik bulgular ile histopatolojik bulguların birbiri ile korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir. Atrofik uterusun endometriumu sonografik olarak 2–3 mm kalınlığındadır ve östrojen replasmanı yapılmayan kadınlarda 5 mm'den kalın olması anormaldir (1, 2).

Karlsson ve arkadaşlarının AUK'u olan veya hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımı sırasında irregüler kanaması bulunan 36 kişilik bir çalışmada; TVUSG ile endometrial kalınlığı 5 mm ve üzeri olanlarda (n = 198) D&C uygulanmış ve %18.2 (n = 36) endometrial kanser, % 1.5 (n = 3) atipik hiperplazi, % 0.5(n = 1) endometriuma metastaz (meme kanseri), % 0.5 (n = 1) ovaryal kanser

saptanmıştır. Endometrial kalınlık 4 mm ve altında olanlarda (n = 163) ise smear alınmış, 4. ve 12. aylarda jinekolojik ve TVUSG ile kontrol edilmiş. Kontroller sırasında endometrial kalınlık artışı olanlara veya yeni kanama şikayeti olanlara D&C yapılmış ve %0.6 (n = 1) endometrium kanseri saptanmıştır (3).

Vajinal kanamalı postmenopozal kadınlarda endometrium kalınlığı TVUSG ile ölçülemediği takdirde durum anormal olarak değerlendirilmeli ve hasta D&C için refere edilmelidir. Endometrium kanseri serozal yüzeye kadar infiltre ise endometrium TVUSG ile ayırt edilemeyebilir (4). Bu nedenle endometriumun ayırt edilemediği vakalar daima patolojik kabul edilmelidir.

Nasri ve arkadaşları tarafından bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmada, endometrial kalınlığı 1–5 mm arası olan olguların tümünde patolojik tanı; inaktif endometrium olarak saptanmıştır. Endometrial patolojiyi ön görmede TVUSG ile ölçülen endometrial kalınlık eş değeri 5 mm kabul edildiğinde, yanlış–negatif sonuç elde edilmediğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada endometrium kanseri olgularında endometrial kalınlık 8–38 mm arasında ölçülmüştür (5).

2009 yılında ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists) tarafından, AUK'lu olup endometrial kalınlığı 4 mm ve altı saptanan olgularda endometrial örneklemenin gereksiz olduğu vurgulanmıştır (5). TVUSG'un postmenopozal asemptomatik ve yüksek riskli kadınlarda, endometrial kanser için tarama metodu olarak kullanılabileceğini gösterir. Ayrıca TVUSG, postmenopozal kadınlarda non–uterin (overyal neoplazm) patolojiler açısında da tarama olanağı sunmaktadır (1, 6).

Sonuç

Sonuç olarak, AUK'lu hastalarda ve asemptomatik postmenopozal kadınların taranmasında TVUSG yol göstericidir ancak her zaman kesin tanı yöntemi değildir. Endometirum kalınlık değeri net olmamakla beraber biyopsi için yol göstericidir. Biyopsi sonucuna göre 23 hastaya total abdominal histerektomi yapılmış. TAH Materyali sonucuna göre; 4 hastada endometrial polip, 6 hastada sekretuar endometrium, 6 hastada basit atipisiz hiperplazi, 4 hastada proliferatif endometrium, 3 hastada disorder endometrium tespit edildi.

Kaynaklar

1-Seith G, Mats W, Bengt K, et al. Endometrial thickness as measuret by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. Am J Obstet and Gynecol 1991;164:47–52

2- Dorum A, Kristensen GB, Lon GA, et al. Evaluation of endometrial thickness measuret by endovaginal ultrasond in women with posmenopusal bleeding. Acta Obstet And Gynecol 1993;72:116–9

3- Bcritt G, Grangberg MD. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. Is it always necessary to perform on endometrial biopsy. Am j of Obstet and Gynecol 2000;182:509–15

4- Wikland M, Grangber S. Endometrial thickness as measuret by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality: A Nordic multicenterstudy. Am J Obstet Gynecol 1995;172:1488–94

5- Nasri MN. The role of vaginal scan in measurament of endometrial thickness in postmenopausal women. Br J Gynecol 1991;9898:470–7

6- Rudelstorger R, Bernocshek G. Vaginosonography and its diagnostic value in patient with postmenopausal bleeding. Arch Gynecol and Obstet 1990;248:37–44

Presentation ID / Sunum No= 313

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-8290-3697

Bel Ağrısı Olan Hastalarda Abdominal Kas Aktivitelerinin Lomber Kasların Morfolojileriyle İlişkisi, Disabilite ile Fonksiyonel Duruma Etkisi

Dr. Öğretim Üyesi Musa Polat[1], Prof. Dr. Nesrin Demirsoy[2], Prof. Dr. Nil Tokgöz[3]

[1]*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı*

[2]*Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı*

[3]*Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı*

Özet

Bu çalışmanın birincil amacı, kronik non-spesifik bel ağrılı hastalarda abdominal kaslarının aktivitesi ile lomber kasların kesit alanı ölçümleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Ayrıca bu araştırma, abdominal kasların aktivitesinin ve lomber kas morfolojilerinin disabilite ve fonksiyonel durum üzerindeki etkisini ortaya çıkarmayı amaçlamaktadır. Bu çalışmaya kronik non-spesifik bel ağrılı 42 hasta dahil edildi. Engellilik düzeyleri Roland-Morris bel ağrısı ve özürlülük anketi ile, fonksiyonel durum 6 dakika yürüme testi ile değerlendirildi. Abdominal kaslarının aktivitesi, basınç biofeedback ünitesi kullanılarak ölçüldü. L2 - L5 seviyelerinde T2 ağırlıklı MRG görüntülerinde bilateral multifidus, erector spina ve psoas kaslarının kesit alanları ölçüldü. Posterior pelvik tilt hareketi sırasındaki abdominal kas aktiviteleri ile L4 ve L5 seviyelerinde erektör spina, L2-L5 seviyelerinde de psoas kası kesit alanı ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon bulundu ($r = 0.32$ $p = 0.03$, $r = 0,33$ $p = 0,03$, $r = 0,37$ $p = 0,01$, $r = 0,47$ $p = 0,001$, $r = 0,48$ $p = 0,001$, ve $r = 0,48$ $p = 0,001$, sırasıyla). Fonksiyonel durum için yapılan doğrusal regresyon analizi, abdominal kas aktivitelerinin varyansa istatistiksel anlamlı düzeyde %10.1'lik ek katkı sağladığını gösterdi ($p = 0.03$). Abdominal iç çekme manevrası sırasındaki abdominal kas aktiviteleri ile lomber kasların kesit alanı ölçümleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Lomber kasların kesit alanı ölçümlerinin veya abdominal kas aktivitelerinin disabilite düzeyine anlamlı bir katkısı bulunamadı ($p > 0.05$). Sonuç olarak kronik non-spesifik bel ağrılı hastaların tedavisi planlanırken abdominal kas aktivitelerinin bel kasları ile ilişkisi ve fiziksel performansa katkısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Abdominal Kas Aktivitesi, Bel Ağrısı, Disabilite, Fonksiyonel Durum

Association Between Abdominal Muscle Activity and Lumbar Muscle Morphology, and Their Role in the Disability and Functional Status of Patients With Low Back Pain

Abstract

Primary aim of the study is to investigate the relationship between abdominal muscle activity and the cross-sectional area of the lumbar muscles in patients with chronic non-specific low back pain. This study further aims to assess the potential effect of abdominal muscle activity and lumbar muscle size on disability and physical function. 42 patients with chronic non-specific low back pain were included in this study. Disability levels and functional levels were evaluated. Abdominal muscle activity was measured using a pressure biofeedback unit. The CSA of the bilateral multifidus, erector spinae and psoas muscles were measured T2-weighted MRI images at the L2 - L5 levels. Significant correlations were found between the abdominal muscle activity during the posterior pelvic tilt movement and the cross-sectional area of the erector spinae muscle at the L4 and L5 levels, and the psoas muscle at the L2–L5 levels ($r = 0.32$, $P = 0.03$; $r = 0.33$, $P = 0.03$; $r = 0.37$, $P = 0.01$; $r = 0.47$, $P = 0.001$; $r = 0.48$, $P = 0.001$; and $r = 0.48$ $P = 0.001$, respectively). Abdominal muscle activity yielded a significant additional contribution to the variance for the functional status ($P = 0.03$). No significant contribution of the lumbar muscle cross-sectional area or abdominal muscle activity to the disability level could be identified ($P > 0.05$). As a conclusion, the relationship of abdominal muscle activity with lumbar muscles and their contribution to physical performance should be considered.

Keywords: Abdominal Muscles Activity, Low Back Pain; Disability, Functional Status

1. GİRİŞ

Bir semptom olan bel ağrısı, yaşam kalitesini bozması, disabiliteye neden olması ve sosyal performansının etkilemesi bakımından hastalar için, sağlık bakım harcamaları üzerinde oluşturduğu direkt ve indirekt maliyetler nedeniyle ülke ekonomileri için önemli bir sorunudur[1-3]. Bir çok tanı yönteminin eş zamanlı kullanılmasına rağmen bel ağrılı hastaların yaklaşık %85'inde kesin pato-anatomik neden bulunamamakta ve bu grup bel ağrıları non spesifik bel ağrısı olarak sınıflandırılmaktadır[2,4]. Yapılan çok sayıda detaylı araştırmalara rağmen non spesifik bel ağrısı, konuyla ilgilenen hekimler için hala gizemini korumakta ve bir çok soru işareti taşımaktadır [1-9] .

Gövde kaslarının morfolojik özellikleri ile bel ağrısı arasındaki neden sonuç ilişkisi son 10 yılda dikkat çekici şekilde araştırılmakta, gövde kaslarının morfolojileri uygulanan tedavi stratejilerinin hedefi olarak karşımıza çıkmaktadır[6,10-16]. Ayrıca bel ağrılı hastalarda gövde kaslarının morfolojileri ile disabilite ve fonksiyonellik arasındaki ilişki odaklanılan bir diğer konudur [17-18]. Araştırmalarda anatomik dizilimi ve özel innervasyonu nedeniyle derin paravertebral kas olan multifidus sıklıkla tercih edilmekte, daha az olarak da erektor spina kası kullanılmakatadır. Paravertebral alandan başlayıp femura uzanan, lumbopelvik ritm ve stabilizasyonda önemli rol alan Psoas kasının morfolojisinin bel ağrılı hastaların ağrı, disabilite, fonksiyonellik arasındaki ilişki sınırlı sayıda araştırmada irdelenmiştir [19-20].

Agonist ve antagonist gövde kasları arasındaki koaktivasyon lomber stabiliteninin devamını sağlar[21]. Hides ve ark. iki derin stabilizatör olan ve segmental stabilitede rol alan ancak antagonist fonksiyona sahip transversus abdominis ve multifidus kasları arasındaki iyi derecede uyumu rapor etmişlerdir [22]. Raschke ve ark distributed moment histogram isimli nörofizyolojik temelli bir metotla yaptıkları deneysel çalışmada, erektör spina, latissimus dorsi rektus abdominis, eksternal oblik kaslarının arasında, dinamik gövde ekstansiyon hareketi sırasında koaktivasyon varlığını bildirmişlerdir[23]. Ancak karın duvarı kaslarının aktivitesi ile paravertebral kasların morfolojik özellikleri arasındaki ilişki ise henüz irdelenmemiştir.

Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmayı dizayn etmede ana amacımız kronik non spesifik bel ağrılı hastalarda karın ön duvarı kaslarının aktiviteleri ile paravertebral kasların kesit alanı ölçümleri

arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Ayrıca bu hastalarda disabilite ve fiziksel fonksiyon üzerinde abdominal kas aktiviteleri ve lomber kasların büyüklüklerinin etkisini ortaya çıkarmaktadır.

2. METOT

2.1. Katılımcılar

3. basamak üniversite hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğine 3 aydan uzun süreli bilateral bel ağrısı şikayetiyle başvuran, yapılan klinik, labaratuar ve radyolojik incelemelerinde spesifik bir pato-anatomik neden bulunamayan, 4 ve üzeri ağrı şiddetine sahip olan (0-10 cm VAS), 18-65 yaş arasında 42 hasta dahil edildi. Radiküler ağrısı olan, nörolojik defisiti bulunan, nörolojik, malign, enfeksiyöz, romatolojik hastalık öyküsü bulunan, spinal dizilim anormalliği tespit edilen, spinal veya abdominal cerrahi öyküsü olan, efor kapasitesini kısıtlayan kardiyo-pulmoner hastalığı olan, kontrolsüz hipertansiyonu olan bireyler ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Abdominal kas aktivitesi ölçümlerine koopere olamayan veya başarılı ölçüm sağlanamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Katılımcılara çalışmanın amacı ve kapsamı hakkında bilgi verilerek yazılı ve sözel onamları alındı. Çalışma protokolü ve bilgilendirilmiş olur formu lokal etik komite tarafından çalışma öncesi onaylandı (2016-571). Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olacak şekilde gerçekleştirildi.

Katılımcıların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi gibi demografik verileri ile bel ağrısının şiddeti ve süresi kaydedildi. Katılımcıların fiziksel fonksiyonları ve bel ağrısına bağlı disabilite düzeyini içeren klinik değerlendirmeleri yapıldı. Gövde kas aktiviteleri deneyimli bir fiziatrist tarafından, paravertebral kasların morfolojik özellikleri; kas-iskelet sistemi radyolojisi konusunda deneyimli klinik bulgulara kör bir radyolog ve fiziatrist tarafından yapıldı.

2.2. Klinik Değerlendirmeler

Klinik değerlendirmeler öncesinde tüm katılımcılara testlerin yapılışı yanında, karın ve sırt kaslarının anatomik, biyomekanik ve fonksiyonel özellikleri hakkında temel bilgiler verildi. Katılımcıların test öncesinde egzersiz yapmalarına ve son iki saatte katı ve sıvı gıda tüketmelerine izin verilmedi. Tüm testler, çevre koşullarının sonuçları etkilememesi için aynı odada, sessiz bir ortamda yapıldı.

Katılımcıların değerlendirme tarihinden önceki son bir hafta içerisinde hissettikleri ortalama ağrı şiddeti 0-10 cm visual anolog skala (VAS) ile ölçüldü [24].

Katılımcıların bel ağrısına bağlı disabilite düzeyleri Roland Morris bel ağrısı ve özürlülük anketi ile değerlendirildi. 24 sorudan oluşan bu anket, bel ağrısının günlük yaşam üzerindeki etkisini sorgulayan, Türkçe geçerlilik ve güvenirliği yapılmış bireysel doldurulan bir ankettir. Yüksek skorlar, yüksek özürlülüğe işaret etmektedir [25-26].

Katılımcıların fonksiyonel düzeylerini değerlendirmek amacıyla 6 dakika yürüme testi 30 metre uzunluğunda koridorda yapıldı. İstirahat sonrası katılımcılardan altı dakika süresince kendi yürüme tempolarında olabildiğince hızlı yürümeleri istendi. Teste başlamadan önce dispne, aşırı yorgunluk semptomları olması durumunda dinlenebilecekleri, ancak dinlenme süresinin test süresine dahil olduğu açıklandı. Test sırasında birer dakika aralıklarla geçen süre bilgisi paylaşıldı. 6 dakika sonunda katılımcının yürüdüğü mesafe metre cinsinden kaydedildi [27].

2.3. Abdominal Kas Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Abdominal kas aktivitelerinin ölçümü yüzüstü pozisyonda abdominal iç çekme manevrası ve sırtüstü pozisyonda posterior pelvik tilt hareketi ile basınç bioofedback ünitesi (Stabilizer®, Chattanooga Group Inc; California, USA) kullanılarak yapıldı. Kas aktivitelerini değerlendirmede ucuz, güvenilir, invaziv olmayan, spesifik hareketler sırasındaki kas aktivitelerini uygun şekilde ölçebilen bir alet olan Basınç Biofeedback Ünitesi(BBÜ); üç odacıklı manşon, kateter ve bir manometre içeren basit bir basınç dönüştürücüdür [9,28]. Manşon 6.7 - 24 cm ebatlarında olup elastik olmayan malzemeden yapılmıştır. Manometre, 2 mmHg aralıklarla 0 mmHg-200 mmHg aralığına sahip skala şeklinde oluşturulmuştur. Manometredeki basınç değeri, manşon üzerindeki hareket veya pozisyon farklılıklarıyla değişmektedir [29].

Basınç biofeedbak ünitesi kullanarak yüzüstü pozisyonda abdominal iç çekme manevrası ile transversus abdominis kası aktivitesi değerlendirilmektedir [22,30]. Bu amaçla pron pozisyonunda yatırılan katılımcının her iki spina iliaka anterior süperiorlarını birleştiren çizginin orta noktası ile umblikulus arasına basınç biofeedback ünitesinin manşonu yerleştirildi. Katılımcının rahat şekilde abdominal solunum yapması istendi. Manometrenin valfi kapatılarak 70 mm Hg basınca kadar manşon şişirildi. Tüm katılımcılara standart olarak " Omurganı ve kalçanı hareket ettirmeden karnını içeri çek ve 10 saniye bekle" komutu verildi. Manometredeki basınç azalma miktarı kaydedildi. Ölçüm olası kas yorgunluğunun önüne geçmek amacıyla 2 dakika dinlenme periyotları ile 3 kez tekrarlanarak ortalaması alındı. Kronik non spesifik bel ağrılı hastalarda bu ölçümün transversus abdominis yüzeyel elektromyografi incelemesi ile eş zamanlı validasyonu ve tatmin edici tekrarlanabilirliği gösterilmiştir [31-32].

Sırtüstü pozisyonda posterior pelvik tilt hareketi ile rektus abdominis, eksternal ve internal abdominal oblik kasların aktivitesi değerlendirildi[33-34]. Bunun için Supin pozisyonda yatırılan katılımcının her iki krista iliakaları birleştiren çizginin orta noktasına basınç biofeedback ünitesinin manşonunun orta noktası gelecek şekilde yerleştirildi. Katılımcının rahat şekilde abdominal solunum yapması istendi. Manometrenin valfi kapatılarak 40 mm-Hg basınca kadar manşon şişirildi. Tüm katılımcılara standart olarak " Başını, omuzunu ve dizlerini hareket ettirmeden belini aşağı doğru bastır ve nefesini tutmadan 10 saniye bekle" komutu verildi. Manometredeki basınç artış miktarı kaydedildi. Ölçüm 2 dk dinlenme periyotları ile 3 kez tekrarlanarak ortalaması kaydedildi[33]. Kronik non spesifik bel ağrılı hastalarda bu ölçümün yüzeyel elektromyografi incelemesi ile eş zamanlı validasyonu gösterilmiştir[34]. Ancak gözlemci içi tekrarlanabilirliği hakkında araştırma bulunamamaktadır. Bu nedenle ilk 20 hastanın ölçümleri rastgele sırayla 7 gün arayla aynı ortam koşullarında, katılımcıların önceki skorlarından haberi olmadan tekrarlandı ve intrarater intraclass korelasyon katsayısı 0.86 (%95 Cl 0.81-0.89) olarak bulundu.

2.4. Radyolojik Değerlendirmeler

MR görüntüleri, 3T Magnetom Avanto (Siemens, Erlangen, Almanya) cihazı kullanılarak tekrar süresi / eko süresi = 2100ms / 91ms, 256 × 156 matris, görüş alanı 400 × 325mm ve kesit kalınlığı 5mm parametreleri ile L2, L3, L4 ve L5 vertebra korpus plato inferiorundan spinal kanal dik T2 ağırlıklı axial kesitler elde edildi. Resim arşivleme ve iletişim sistemi (Extreme PACS Client, Ankara, Türkiye) kullanılarak elde edilen kesitler üzerinde bilateral multifidus, erektör spina ve psoas kaslarının kesit alanları serbest çizim tekniğiyle fasyal sınırlar içerisinden sağ ve sol taraf ayrı ayrı ölçüldü ve ortalaması alındı. Kesit alanı ölçümleri hastaların sosyodemografik ve klinik verilerinden ve birbirlerinin ölçümlerinden haberi olmayan kas iskelet sistemi ve omurga radyolojisi üzerinde yirmi yıl deneyimi olan bir radyolog ve fiziatrist tarafından farklı zamanlarda ve odalarda yapıldı. Gözlemciler arası intraclass korelasyon katsayısı 0.83 (%95 Cl 0.81 - 0.87) ile 0.91 (%95 Cl 0.88 - 0.94) olarak bulundu.

2.5. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows version 22.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogrov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler sayısal değişkenler normal dağılıma uyduğu için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak, ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanılarak verildi. Parametrik değişkenlerin korelasyon analizinde Pearson analizi, katogorik değişkenlerin korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Fiziksel fonksiyon ve disabilite ile abdominal kas aktiviteleri ve lomber kasların kesit alanı arasındaki ilişkiyi araştırmak için 5 ardışık modelli lineer regresyon analizi kullanıldı. 6 dakika yürüme testi ve Roland Morris Bel ağrısı ve özürlülük anketi bağımlı değişkenleri için ayrı ayrı lineer regresyon analizleri yapıldı. Bağımsız değişkenler modele dahil edilirken yaş, cinsiyet, VKİ, hastalık süresi ve şiddeti ilk basamakta modele eklendi. İkinci basamakta posterior prlvik tilt manevrası ve abdominal iç çekme hareketi abdominal kas aktivite skorları eklendi. Psoas, erektor spina ve multifidus kaslarının L2-L5 seviyelerindeki kesit alanı ölçümleri sırasıyla üçüncü, dördüncü ve beşinci basamakta modele eklenerek 5. basamakta final model oluşturuldu. Rezidüellerin normal dağılım göstermesi için 6 dakika yürüme testi bağımlı değişkeni için 3, Roland Morris Bel ağrısı ve özürlülük anketi bağımlı değişken 4 uzak veri analizden çıkartıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kabul edildi.

3. SONUÇLAR

42 hastanın dahil edildiği bu kesitsel çalışmada katılımcılar, ortalama 5.6 ± 1.7 şiddetinde bel ağrısına sahipti, bel ağrısı yakınmaları ortalama 76.4 ± 25.6 aydır devam etmekteydi, katılımcıların yaş ortalaması 41.24 ± 13.1 yıl idi. Katılımcıların disabilite skorları ortalama 12.5 ± 5.3, fonksiyonel kapasiteleri ise 433.4 ± 54.5 metre olarak bulundu. Katılımcıların abdominal kas aktiviteleri, posterior pelvik tilt hareketiyle ortalama 62.1 ± 12.9 mm-hg, abdominal iç çekme manevrasıyla 9.1 ± 4.2 mm-hg bulundu (Tablo 1).

Tablo 1: Katılımcıların Klinik Test Sonuçları

Disabilite Ölçümü	
Roland-Morris Disabilite Ölçeği, mean±SD	12.5 ± 5.3
Fonksiyonel Durum	
6 Dakika Yürüme Testi, mean±SD	433.4 ± 54.5
Abdominal Kas Aktiviteleri	
Posterior Pelvik Tilt Hareketi, mean±SD	62.1 ± 12.9
Abdominal İç Çekme Manevrası, mean±SD	9.1 ± 4.2

Katılımcıların, abdominal kas aktiviteleri ile her üç kasın tüm seviyelerdeki kesit alanı ölçümleri arasında pozitif yönde ilişki bulunmaklaydı (Tablo 2) Postrior pelvik tilt hareketi abdominal kas aktivitesi ile erektör spina kasının L4 ve L5 seviyesindeki ve psoas kasının L2-L5 seviyelerindeki kesit alanı ölçümleri arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu(sırasıyla, r=0.32 p=0.03, r=0.33 p=0.03, r=0.37 p=0.01, r=0.47 p=0.001, r=0.48 p=0.001, r=0.48 p=0.001) (Şekil 2) . Buna karşın abdominal iç çekme manevrası kas aktivitesi ile lomber kasların kesit alanı ölçümleri arasındaki ilişki istatsitiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Tablo 2. Abdominal kasların aktivitesi ile Lomber Kasların Kesit Alanı Arasındaki İlişki

	Multifidus				**Erektör Spina**				**Psoas**			
	L2	L3	L4	L5	L2	L3	L4	L5	L2	L3	L4	L5
Abdominal İç Çekme Manevrası	0.15	0.12	0.09	0.07	0.18	0.20	0.28	0.25	0.30	0.35	0.39	0.34
Posterior Pelvik Tilt Hareketi	0.20	0.29	0.19	0.13	0.28	0.28	**0.32***	**0.33***	**0.37***	**0.47****	**0.48****	**0.48****

* : p<0.05, ** p<0.001

Tablo 3, Fonksiyonel Durum ile abdominal kas aktiviteleri ve lomber kas kesit alanı ölçümleri arasındaki lineer regresyon analizi sonuçlarını göstermektedir. Birinci modeldeki değişkenler varyansın %42.6'sini açıklamaktadır (p<0.001). İkinci modelde, abdominal kas aktivitelerinin eklenmesi varyansa anlamlı %10.1 ek katkı sağlamıştır (p=0.03). Üçüncü, dördüncü ve beşinci modellerde sırasıyla psoas, erektor spina ve multifidus kasları L2-5 seviyelerindeki kesit alanı ölçümleri eklenmiş ve her bir kasın dört seviyesinin varyansa bağımsız ek katkıları %7.1, %7.4 ve %0.02 olarak bulunmuştur ancak bu aktkılar istatistiksel olarak anlamlı değildi. (sırasıyla p=0.26, p=0.22, p=0.99).

Tablo 3: Fonksiyonel Durum ile Abdominal Kas Aktiviteleri ve Paravertebral Kasların Kesit Alanı Ölçümleri Arasındaki Lineer Regresyon Analizi Sonuçları

Model	R^2	Düzeltilmiş R^2	R^2 Değişimi	p
Bağımlı Değişken: 6 Dakika Yürüme Testi				
1	0.426	0.364	0.024	<0.001
2	0.527	0.446	0.101	0.03
3	0.598	0.468	0.071	0.26
4	0.672	0.502	0.074	0.22
5	0.674	0.420	0.002	0.99

Tablo 4 disabilite ile abdominal kas aktiviteleri ve lomber kas kesit alanı ölçümleri arasındaki lineer regresyon analizi sonuçlarını göstermektedir. Birinci modeldeki değişkenler varyansın %46.3'ünü açıklamaktadır (p<0.001). İkinci modelde, abdominal kas aktivitelerinin eklenmesi varyansa %3.2, üçüncü modelde psoas kası kesit alanın ölçümünün eklenmesi varyansa %9.3, dördüncü modelde erektör spina kasının eklenmesi varyansa ek %7, son basamakta multifidus kasının kesit alanı ölçümünün eklenmesi varyansa ek %4.3 katkı sağlamaktadır. Ancak birinci basamak haricindeki diğer değişkenleri varyansa etkisi istatistiksel anlamlı değildir. (sırasıyla p<0.001, p=0.34, p=0.16, p=0.26 p=0.51).

Tablo 4: Disabilite Düzeyi ile Abdominal Kas Aktiviteleri ve Paravertebral Kasların Kesit Alanı Ölçümleri Arasındaki Lineer Regresyon Analizi Sonuçları

Model	R^2	Düzeltilmiş R^2	R^2 Değişimi	p
Bağımlı Değişken: Roland Morris Bel Ağrısı ve Özürlülük Anketi				
1	0.463	0.405	0.306	<0.001
2	0.495	0.408	0.032	0.34
3	0.587	0.454	0.093	0.16
4	0.657	0.480	0.070	0.26
5	0.701	0.467	0.043	0.51

4. TARTIŞMA

Kronik non spesifik bel ağrılı hastalarda, karın ön duvarı kaslarının aktiviteleri ile lomber kasların kesit alanı ölçümleri arasındaki ilişkiyi, ayrıca karın ön duvarı kaslarının aktivitelerinin ve lomber kasların kesit alanı ölçümlerinin disabilite ve fonksiyonel durum üzerindeki etkisini araştırdığımız bu çalışmada, posterior pelvik tilt hareketi ile elde edilen kas aktivitesinin erektör spina kasının L4 ve L5, Psoas kasının L2-L5 seviyelerindeki kesit alanı ölçümü ile ilişkisi olduğunu ayrıca karın ön duvarı kaslarının aktivitelerinin hastaların fonksiyonel durumunu etkilediğini gösterdik. Abdominal iç çekme manevrası kas aktivitesi ile lomber kasların kesit alanı ölçümleri arasında ilişki bulamadık. Disabilite düzeyine lomber kasların kesit alanı ölçümünün ya da abdominal kas aktivitelerinin anlamlı katkısını saptamadık.

Sinerjist veya antogonist olarak çalışan gövde kaslarında hareketler sırasında görülen ko-konraksiyon spinal stabiliteninin sürdürülmesinde ve spinal kontrolde kritik öneme sahiptir [21]. Antagonist kaslar arasındaki ko-kontraksiyon varlığı multifidus ve transversus abdominis arasında manuel testler ve basınç biofeedback ünitesi kullanılarak, rektus abdominis ve erektör spina kası arasında elektrofizyolojik yöntem kullanılarak gösterilmiş, ayrıca bu amaçla Rascke ve ark tarafından moment histogramı oluşturulmuştur[22-23, 35]. Bu perspektifte araştırmacılar antagonist kasların kuvveti ve morfolojileri arasında ilişki varlığını araştırmışlar, , Raty ve ark gövde fleksiyon izometrik ve izoinertial

kas gücü ile lomber ekstansor (multifidus ve erektor spina) kesit alanı ölçümleri arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermişlerdir [36]. Abdominal kasların aktivitesi ile paravertebral kasları kesit alanı arasındaki ilişki Hides ve ark tarafından araştırılmış, abdominal iç çekme manevrası ile elde edilen transversus abdominis kas aktivitesi ile multifidus kasının L5 vertebra seviyesinde gerçek zamanlı ultrason görüntüsündeki kesit alanı ölçümü değerlendirilmiş, ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi ilişki saptanmamıştır [22]. Biz bu çalışmada Hides ve ark farklı olarak multifidus kası kesit alanını MRI aracılığıyla çok seviyede değerlendirdik, ek olarak erektör spina ve psoas kaslarının da kesit alanı ölçümlerini yaptık. Fakat her üç kasın kesit alanı ölçümü ile trasversus abdominis kas aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptamadık. Transversus abdominis kasının izole olarak intraabdominal basıncı ayarlayıp, omurga stabilizasyonunu dolaylı olarak kontrol ediyor bu sonuçta rol oynayabilir [37].

Diğer taraftan, posterior pelvik tilt hareketi kas aktivitesi ile L4 ve L5 seviyesindeki erektör spina kası ve L2-5 seviyelerindeki psoas kası kesit alanı arasındaki korelasyon ise son derece çarpıcıdır. Posterior pelvik tilt hareketi temel olarak başta rektus olmak üzere fleksor abdominal kaslar ile yapılmakta, erektor spina ve multifidusun katkısı olmadığı bilinmektedir [33, 38-39]. Psoas kasının ise posterior pelvik tilt hareketindeki rolü yerleşiminin vertebra ön yüzü ve pelvis içi olması nedeniyle elektrofizyolojik olarak çalışılmamıştır. Ancak lumbopelvik ritimdeki rolü ve anatomik yerleşimi posterior pelvik tilt harektinde agonist fonksiyon gördüğü düşünülebilir [40]. Multifidus kası segmenter stabilizasyonunda rol oynarken, erektor spina kası, global omurga hareketlerini kontrol eden ekstensor bir kastır[5]. Sonuçta erektör spina kası, spinal mobilitenin daha fazla olduğu distal seviyelerdeki fonksiyonu daha önemli olup, rektus abdominis ve diğer karın ön duvarı kaslarının fleksor hareketlerinin kontrolünde antagonist kas olarak rol alır [5,41]. Agonist ve antagonist kas büyüklüğünün, kas aktivitesini nasıl etkilediği bu kesitsel çalışmada açıklanamamaktadır. Biz bu güç aktarımında fasyal ziniclerin rolü olduğunu düşünüyoruz, nitekim bu yapılar ön ve arka süperfisial miyofasial merdiyen zincirine dahil fasya tarafından çevrelenmektedir [42-43].

İlk defa bu çalışma ile kronik non-spesifik bel ağrılı hastalarda abdominal kas aktivitelerinin fiziksel performansı açıklamadaki %10'luk önemli katkısını gösterdik. Bu sonuç aslında biomekaniğin "distal mobilite için proksimal stabilite" kavramı bakışıyla şaşırtıcı değildir[5,41]. İyi bilinmektedir ki, gövde distal segment hareketlerinin merkezinde yer alır, üst ve alt ekstremitenin kinetik zincir hareketlerinde gövde kasları omurga stabilitesinin yanında güç üretimine, transferine yardım eder, postüral dengeyi korur [41]. Kronik non spesifik bel ağrılı hastalardaki abdominal kasların motor kontrolünde bozukluk olması fiziksel fonksiyon kaybıyla ilişkildir. Diğer bakış açısıyla da bel ağrısına bağlı fiziksel fonksiyonlardaki bozulma abdominal kas motor kontrolünü etkiler. Sonuçta oluşan kısır döngüyü kırmak için tedavi seanslarında abdominal kasların aktivitesini artırmaya yönelik egzersiz ve uygulamalara yer verilmelidir.

Fiziksel performanstaki anlamlı katkısına karşın disabilite açıklamada abdominal kas aktivitesi yetersiz kalmıştır. Bel ağrısına bağlı disabilite oluşumunda, bu çalışmada gösterildiği ve bir çok araştırmada teyit edildiği üzere yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, bel ağrısının süresi ve şiddeti gibi faktörleri bulunmaktadır [12-20]. Ayrıca bu çalışmada değerlendirilmeyen biyopsikososyal modelde hastaların duygu durumları, sosyal hayatı, ekonomik faktörler, aile desteği gibi çok sayıda etken de disabiliteyi etkileyebilir[2]. Disabilitenin multifaktöryel yapısı nedeniyle abdominal kas aktivitesi göreceli olarak düşük düzeyde yer tutmuş olabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında abdominal kas aktivitesini değerlendirmede altın standart yöntem olan elektrofizyolojik inceleme yerine basınç biofeedback ünitesinin kullanılmış olması ilk olarak belirtilebilir. Basınç biofeedbak ünitesinin her iki abdominal hareket için geçerliliği gösterilmiş olmasına karşı dolaylı bir ölçüm yöntemi olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ek olarak hastaların ağrı düzeyi ve motivasyonu kas aktivitesini değerlendirmesinin optimizasyonunu etkileyebilir. Ayrıca kronik non spesifik bel ağrısı nörobilim temelli bakış ile değerlendirilip, santral sensitizasyonun sonuç ölçütlerini etkileyebileceği düşünüldüğünde, hasta örnekleminde bu durum gözardı edilmiştir. Örneklem büyüklüğü bezer çalışmalar ile paralel sayıda olup çalışma öncesi hesaplanmamış olması araştırmanın bir diğer eksik yönüdür [13,15,17].

Sonuç olarak, posterior pelvik tilt hareketi ve abdominal iç çekme manevrası ile abdominal kas aktivitelerinin değerlendirildiği bu çalışmada ilk defa, posterior pelvik tilt hareketi kas aktivitesi ile

psoas ve erektör spina kaslarının kesit alanı arasında ilişki gösterilmiş, ayrıca abdominal kas aktivitesinin kronik non spesifik bel ağrılı hastaların fiziksel performansındaki önemi gösterilmiştir. Bu bulgular çerçevesinde abdominal kaslara yönelik güçlendirme, core stabilizasyon ve motor kontrol egzersizlerinin rehabilitasyon programlarında yer verilmelidir. Gelecekteki çalışmaların lomber kasların diğer morfolojik özellikleri göz önüne alınarak elektrofizyolojik temelli yapılması ek katkılar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Annals of internal medicine 2017;166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367.

2. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. The Lancet 2017;389(10070):736-747. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9.

3. Chenot J-F, Greitemann B, Kladny B, Petzke F, Pfingsten M, Schorr SG. Non-specific low back pain. Deutsches Ärzteblatt International 2017;114(51-52):883. doi: 10.3238/arztebl.2017.0883.

4. Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraeff H, Clark J, Smeets R, Malfliet A, Lluch Girbes E, De Kooning M, Ickmans K. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. Pain physician 2015;18(3):E333-E345. doi: 10.3238/arztebl.2017.0883.

5. Kisner C, Colby LA, Borstad J. Therapeutic exercise: foundations and techniques. Fa Davis; 2017.

6. Agten A, Stevens S, Verbrugghe J, Timmermans A, Vandenabeele F. Biopsy samples from the erector spinae of persons with nonspecific chronic low back pain display a decrease in glycolytic muscle fibers. The Spine Journal 2020;20(2):199-206. doi: 10.1016/j.spinee.2019.09.023.

7. Ramos LAV, França FJR, Callegari B, Burke TN, Magalhães MO, Marques AP. Are lumbar multifidus fatigue and transversus abdominis activation similar in patients with lumbar disc herniation and healthy controls? A case control study. European Spine Journal 2016;25(5):1435-1442. doi: 10.1007/s00586-015-4375-2.

8. Li X, Lo WLA, Lu S-w, Liu H, Lin K-y, Lai J-y, Li L, Wang C-h. Trunk muscle activity during pressure feedback monitoring among individuals with and without chronic low Back pain. BMC musculoskeletal disorders 2020;21(1):1-9. doi: 10.1186/s12891-020-03565-y.

9. Lee HJ, Lim WH, Park J-W, Kwon BS, Ryu KH, Lee JH, Park YG. The relationship between cross sectional area and strength of back muscles in patients with chronic low back pain. Annals of rehabilitation medicine 2012;36(2):173. doi: 10.5535/arm.2012.36.2.173.

10. D'hooge R, Cagnie B, Crombez G, Vanderstraeten G, Dolphens M, Danneels L. Increased intramuscular fatty infiltration without differences in lumbar muscle cross-sectional area during remission of unilateral recurrent low back pain. Manual therapy 2012;17(6):584-588. doi: 10.1016/j.math.2012.06.007.

11. Battaglia PJ, Maeda Y, Welk A, Hough B, Kettner N. Reliability of the Goutallier classification in quantifying muscle fatty degeneration in the lumbar multifidus using magnetic resonance imaging. Journal of manipulative and physiological therapeutics 2014;37(3):190-197. doi: 10.1016/j.jmpt.2013.12.010.

12. Le Cara EC, Marcus RL, Dempsey AR, Hoffman MD, Hebert JJ. Morphology versus function: the relationship between lumbar multifidus intramuscular adipose tissue and muscle function among patients with low back pain. Archives of physical medicine and rehabilitation 2014;95(10):1846-1852. doi: 10.1016/j.apmr.2014.04.019.

13. Lee HI, Song J, Lee HS, Kang JY, Kim M, Ryu JS. Association between cross-sectional areas of lumbar muscles on magnetic resonance imaging and chronicity of low back pain. Annals of rehabilitation medicine 2011;35(6):852. doi: 10.5535/arm.2011.35.6.852.

14. Ropponen A, Videman T, Battie MC. The reliability of paraspinal muscles composition measurements using routine spine MRI and their association with back function. Manual therapy 2008;13(4):349-356. doi: 10.1016/j.math.2007.03.004.

15. Emami F, Yoosefinejad AK, Razeghi M. Correlations between core muscle geometry, pain intensity, functional disability and postural balance in patients with nonspecific mechanical low back pain. Medical engineering & physics 2018;60:39-46. doi: 10.1016/j.medengphy.2018.07.006.

16. Lindsay K, Caplan N, Weber T, Salomoni S, De Martino E, Winnard A, Scott J, Young E, Hides J, Hodges P. Effects of a six-week exercise intervention on function, pain and lumbar multifidus muscle cross-sectional area in chronic low back pain: A proof-of-concept study. Musculoskeletal Science and Practice 2020;49:102190. doi: 10.1016/j.msksp.2020.102190.

17. Rezazadeh F, Taheri N, Okhravi SM, Hosseini SM. The relationship between cross-sectional area of multifidus muscle and disability index in patients with chronic non-specific low back pain. Musculoskeletal Science and Practice 2019;42:1-5. doi: 10.1016/j.msksp.2019.03.005.

18. Sions JM, Coyle PC, Velasco TO, Elliott JM, Hicks GE. Multifidi muscle characteristics and physical function among older adults with and without chronic low back pain. Archives of physical medicine and rehabilitation 2017;98(1):51-57. doi: 10.1016/j.apmr.2016.07.027.

19. Andersen TE, Lahav Y, Ellegaard H, Manniche C. A randomized controlled trial of brief somatic experiencing for chronic low back pain and comorbid post-traumatic stress disorder symptoms. European Journal of Psychotraumatology 2017;8(1):1331108. doi: 10.1080/20008198.2017.1331108.

20. Sions JM, Elliott JM, Pohlig RT, Hicks GE. Trunk muscle characteristics of the multifidi, erector spinae, psoas, and quadratus lumborum in older adults with and without chronic low back pain. journal of orthopaedic & sports physical therapy 2017;47(3):173-179. doi: 10.2519/jospt.2017.7002.

21. Granata KP, Marras WS. The influence of trunk muscle coactivity on dynamic spinal loads. Spine (Phila Pa 1976) 1995;20(8):913-9. doi: 10.1097/00007632-199504150-00006.

22. Hides J, Stanton W, Mendis MD, Sexton M. The relationship of transversus abdominis and lumbar multifidus clinical muscle tests in patients with chronic low back pain. Manual therapy 2011;16(6):573-577. doi: 10.1016/j.math.2011.05.007.

23. Raschke U, Martin BJ, Chaffin DB. Distributed moment histogram: a neurophysiology based method of agonist and antagonist trunk muscle activity prediction. Journal of biomechanics 1996;29(12):1587-1596.

24. Huskisson E. Visual analogue scales. In: R M, editor. Pain measurement and assessment. New York: Raven Press; 1983. p. 212.

25. Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain: Part 1: Development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. spine 1983. doi: 10.1097/00007632-198303000-00004.

26. Küçükdeveci AA, Tennant A, Elhan AH, Niyazoglu H. Validation of the Turkish version of the Roland-Morris Disability Questionnaire for use in low back pain. Spine 2001;26(24):2738-2743. doi: 10.1097/00007632-200112150-00024.

27. Guyatt G, Pugsley S, Sullivan M, Thompson P, Berman L, Jones N, Fallen E, Taylor DW. Effect of encouragement on walking test performance. Thorax 1984;39(11):818-822. doi: 10.1136/thx.39.11.818.

28. Jung D-e, Kim K, Lee S-k. Comparison of muscle activities using a pressure biofeedback unit during abdominal muscle training performed by normal adults in the standing and supine positions. Journal of physical therapy science 2014;26(2):191-193. doi: 10.1589/jpts.26.

29. Storheim K, Bø K, Pederstad O, Jahnsen R. Intra- tester reproducibility of pressure biofeedback in measurement of transversus abdominis function. Physiotherapy research international 2002;7(4):239-249. doi: 10.1002/pri.263.

30. Lee J-C, Lee S-K, Kim K. Comparison of abdominal muscle activity in relation to knee angles during abdominal drawing-in exercises using pressure biofeedback. Journal of physical therapy science 2013;25(10):1255-1257. doi: 10.1589/jpts.25.1255.

31. de Paula Lima PO, de Oliveira RR, de Moura Filho AG, Raposo MCF, Costa LOP, Laurentino GEC. Reproducibility of the pressure biofeedback unit in measuring transversus abdominis muscle activity in patients with chronic nonspecific low back pain. Journal of bodywork and movement therapies 2012;16(2):251-257. doi: 10.1016/j.jbmt.2011.06.003.

32. Lima PO, Oliveira RR, Moura Filho AG, Raposo MC, Costa LO, Laurentino GE. Concurrent validity of the pressure biofeedback unit and surface electromyography in measuring transversus abdominis muscle activity in patients with chronic nonspecific low back pain. Brazilian Journal of Physical Therapy 2012;16:389-395. doi: 10.1590/s1413-35552012005000038.

33. Drysdale CL, Earl JE, Hertel J. Surface electromyographic activity of the abdominal muscles during pelvic-tilt and abdominal-hollowing exercises. Journal of athletic training 2004;39(1):32.

34. Polat M. A tool to evaluate posterior pelvic tilt movement: pressure biofeedback unit. Turkish Journal of Science and Health 2021;2(2):61-71. doi: 10.51972/tfsd.903260.

35. Graham RB, Oikawa LY, Ross GB. Comparing the local dynamic stability of trunk movements between varsity athletes with and without non-specific low back pain. Journal of Biomechanics 2014;47(6):1459-1464. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.01.033.

36. Hodges PW, Eriksson AM, Shirley D, Gandevia SC. Intra-abdominal pressure increases stiffness of the lumbar spine. Journal of biomechanics 2005;38(9):1873-1880. doi: 10.1016/j.jbiomech.2004.08.016.

37. Urquhart DM, Hodges PW, Allen TJ, Story IH. Abdominal muscle recruitment during a range of voluntary exercises. Manual therapy 2005;10(2):144-153. doi: 10.1016/j.math.2004.08.011.

38. Blackburn SE, Portney LG. Electromyographic activity of back musculature during Williams' flexion exercises. Physical therapy 1981;61(6):878-885. doi: 10.1093/ptj/61.6.878.

39. Siccardi MA, Tariq MA, Valle C. Anatomy, bony pelvis and lower limb, psoas major. 2018.

40. Kibler WB, Press J, Sciascia A. The role of core stability in athletic function. Sports medicine 2006;36(3):189-198. doi: 10.2165/00007256-200636030-00001.

41. Purslow PP. Muscle fascia and force transmission. Journal of bodywork and movement therapies 2010;14(4):411-417. doi: 10.1016/j.jbmt.2010.01.005.

42. Wilke J, Krause F, Vogt L, Banzer W. What is evidence-based about myofascial chains: a systematic review. Archives of physical medicine and rehabilitation 2016;97(3):454-461. doi: 10.1016/j.apmr.2015.07.023.

43. Hicks GE, Simonsick EM, Harris TB, Newman AB, Weiner DK, Nevitt MA, Tylavsky FA. Cross-sectional associations between trunk muscle composition, back pain, and physical function in the health, aging and body composition study. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences 2005;60(7):882-887. doi: 10.1093/gerona/60.7.882.

Presentation ID / Sunum No= 33

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1240-1285

Pediatrik Hastalarda Profilaksi ve Ağız/Diş Enfeksiyonları İçin Antibiyotik Reçete Edilmesi

Dr. Öğretim Üyesi Belen Şirinoğlu Çapan[1], Dr. Öğretim Üyesi Elif Ece Kalaoğlu[1], Dr. Öğretim Üyesi Canan Duman[2]

[1]Biruni Üniversitesi

[2]İstanbul Atlas Üniversitesi

**Corresponding author: Canan Duman*

Özet

Amaç: Bu kesitsel çalışmanın amacı, çocuk diş hekimlerinin, diğer uzmanların ve genel diş hekimlerinin çocuk hastalarda diş enfeksiyonlarının profilaksisi ve tedavisi için antibiyotik reçeteleme kararına ilişkin bilgi ve tutumlarını değerlendirmektir. Yöntemler: 2100 diş hekimine e-posta yoluyla bir anket gönderilmiştir. Anket katılımcılar tarafından 2 aylık bir süre içinde (Mayıs-Haziran 2020) doldurulmuştur. Kılavuzlara göre diş hekimlerinin bilgi düzeylerini değerlendirmek için 30 puanlık bir puanlama sistemi geliştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapılıp, nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Tek Yönlü Anova testi ve Ki-Kare testi kullanıldı. Bulgular: 508 katılımcının %55.8'i genel diş hekimi, %23.1'i çocuk diş hekimi ve %21.1'i diğer uzmanlardı. Genel diş hekimlerinin yüksek bilgili olma oranı (%72,2) çocuk diş hekimlerine göre (%87,3) anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). 10 yıl ve daha az mesleki deneyime sahip diş hekimleri, 10 yıldan fazla çalışmış diş hekimlerine göre daha bilgilidir ($p<0.05$). Çocuklarda profilaksi ve antibiyotik kullanımı ile ilgili güncel kılavuzları takip edenlerin yüksek bilgili olma oranı etmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$) Sonuç: Diş hekimlerinin çocuklarda antibiyotik kullanımı konusunda yeterli bilgiye sahip olduğu düşünülmektedir ancak antibiyotiklerin hangi durumlarda reçete edilmemesi gerektiği konusunda hala bilgi eksikliği bulunmaktadır. Diş hekimleri, bilgilerini güncel tutmak için sürekli eğitim programlarına katılmalı ve antibiyotik direncini önlemek için güncel kılavuzlara uygun antibiyotik reçete etmelidir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik Reçeteleme, Akılcı İlaç Kullanımı, Çocuk Hasta, Diş Eğitimi

Abstract

Purpose: The aim of this cross-sectional study was to evaluate the knowledge and attitudes of paediatric dentists, other specialists, and general dentists on the decision of antibiotic prescribing for the prophylaxis and the treatment of dental infections in paediatric patients. Methods: A questionnaire were sent to 2100 dentists by e-mails. The questionnaire was filled by the participants within a 2-month-period (May-June 2020). A 30-point-scoring-system was developed to assess the knowledge levels of the dentists according to the guidelines. Descriptive statistical analyses were performed. One-way Anova test and the Chi-Square test were used for comparison of qualitative variables. Results: Of the 508 participants, 55.8% was general dentists, 23.1% was paediatric dentists, and 21.1% was other specialists. The rate of being highly knowledgeable (72.2%) of general dentists was found to be significantly lower than paediatric dentists (87.3%) ($p<0.05$). Dentists with 10 years and less of professional experience are more knowledgeable than dentists who have worked for more than 10 years ($p<0.05$). The rate of being high knowledgeable of those following the current guidelines on prophylaxis and antibiotic use in children was found to be statistically significantly higher than those who did not ($p<0.05$) Conclusion: Dentists were found to have sufficient knowledge about the usage of antibiotics in children, but there is still a lack of information where antibiotics should not be prescribed. Dentists should attend continuing education programs to keep their information up-to-date and should also prescribe antibiotics in adherence with the current guidelines to prevent antibiotic resistance.

Keywords: Antibiotic Prescribing, Rational Drug Use, Paediatric Patient, Dental Education

Giriş

Antibiyotikler diş hekimliğinde profilaktik amaçlarla ve dental enfeksiyonların tedavisi için reçete edilir. İnsanlarda pek çok orofasiyal enfeksiyon odontojenik olduğu için antibiyotikler diş hekimleri tarafından en sık reçete edilen ilaçların başında gelmektedir.[1] Antibiyotiklerin sıklıkla ampirik olarak reçete edilmesi, oral mikroorganizmaların antibiyotiklere daha kolay direnç geliştirmesine neden olabilir.[2]

Son yıllarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz (yanlış veya aşırı dozda) kullanımı hem çocuklarda hem de yetişkinlerde antibiyotiklere karşı direnç oluşmasına neden olmaktadır.[3]

Yanlış antibiyotik kullanımı ayrıca, alerji gelişimi ve gastrointestinal problemler gibi yan etkilere de neden olur. Bu sebeple diş hekimlerinin "akılcı ilaç kullanımını" bilmeleri ve klinik uygulamaya koymaları önem arz etmektedir. Akılcı ilaç kullanımı, hastaların klinik ihtiyaçlarına uygun, uygun dozlarda, uygun süre boyunca, kendilerine ve topluma en düşük maliyetle yeterli ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır.[4]

Bu kesitsel çalışmanın amacı, çocuk diş hekimlerinin, diğer uzmanların ve genel diş hekimlerinin çocuk hastalarda diş enfeksiyonlarının profilaksisi ve tedavisi için antibiyotik reçete etme kararına ilişkin bilgi ve tutumlarını değerlendirmektir.

Materyal ve Metot

Bu çalışma Biruni Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2020/39-04) ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmıştır. Bu çalışmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Anonim anketi yanıtlayan katılımcıların çalışmaya onay verdikleri kabul edilmiştir.

34 soruluk anket, daha önce yayınlanmış çalışmalardan hazırlanmış ve antibiyotik reçete etme ve profilaksi ile ilgili parametreler eklenmiştir.[5-7] Yeni geliştirilen anketin diş hekimleri hedef popülasyonunda kullanımını değerlendirmek için, anket az sayıda diş hekimine (n=25) e-postayla gönderilmiş ve pilot testten gelen önerilere göre değiştirilip sonuçlandırılmıştır. Google Formlar

üzerinden düzenlenen anket, 2100 diş hekimine e-posta yoluyla gönderilmiş, katılımcılar tarafından 2 aylık bir süre içinde (Mayıs-Haziran 2020) doldurulmuştur.

İki bölümden oluşan anketin 7 soruluk ilk bölümü katılımcıların demografik verileri ile ilgili sorulardan oluşurken, ikinci bölümü katılımcıların antibiyotik reçete etme konusundaki bilgi ve yaklaşımlarını ölçen sorulardan oluşmaktadır. Kılavuzlara göre diş hekimlerinin bilgi düzeylerini değerlendirmek için 30 puanlık bir puanlama sistemi geliştirilmiştir.[6,8-11] Toplam bilgi düzeyi (önceki değeri) her diş hekiminin yanıtına göre toplam puanları toplanarak hesaplanır. Her doğru yanıt '1' puan ve yanlış olanı '0' olarak kaydedilmiştir. Likert ölçeğinde bilgi düzeyi puanı 0 ile 30 arasında değişmektedir. Bu ölçeğe göre bilgi düzeyleri şu şekilde kategorize edilmiştir: Bilgisiz (0), az bilgili (1-10), orta düzeyde bilgili (11-20), çok bilgili (21-30)

Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapılıp, nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Tek Yönlü Anova testi ve Ki-Kare testi kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya katılan toplam 508 kişinin %55,9'u pratisyen diş hekimi (n=284), %23,2'si pedodontist (n=118) ve %20,9'u diğer alanlarda uzman diş hekimleridir (n=106). Katılımcıların büyük çoğunluğu 0-5 yıl (%28), 5-10 yıl (%17,5) veya 10-25 yıllık (%24,8) mesleki tecrübeye sahipken, 40 yıl ve üzeri çalışanlarda bu oran %0,9'dur.

Rutin olarak çocuklara antibiyotik reçete edilen klinik olmayan durumlar incelendiğinde, Pratisyen diş hekimlerinin hasta isteği durumunda bazen antibiyotik reçete etme oranı (%23,2), pedodontistlerden (%8,5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.001; $p<0.05$) Pratisyen diş hekimlerinin teşhiste emin olunamayan durumlarda bazen antibiyotik reçete etme oranı (%57,7), diğer uzmanlardan (%39,6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.002; $p<0.05$). Diğer uzmanların tedavi için yeterli zaman ya da yakın randevu olmaması durumunda antibiyotik reçete etme oranı (%27,4), pratisyen diş hekimlerinden (%22,2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.005; $p<0.05$). Diğer uzmanların tedavi için uzman beklemesi gereken hastalar durumunda antibiyotik reçete etme oranı (%27,4), pedodontist (%14,4), ve pratisyen diş hekimlerinden (%22,9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.030; p_2:0.021; $p<0.05$). Pedodontist olanların tedavi için uzman beklemesi gereken hastalar durumunda antibiyotik reçete etme oranı (%14,4), pratisyen diş hekimlerinden (%22,9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.000; $p<0.05$).

Rutin olarak çocuklara antibiyotik reçete edilen klinik olmayan durumların çalışılar yerlere göre değerlendirilmesinde, devlet hastanesi/ADSM çalışanların hasta isteği durumunda bazen antibiyotik reçete etme oranı (%34,4), Üniversite (%11,2), Özel hastane (%16,1) ve Özel muayenehanede (%18,9) çalışanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.000; p_2:0.015; p_3:0.027; $p<0.05$). Üniversitede çalışanların hasta isteği durumunda bazen antibiyotik reçete etmeme oranı (%87,9), Özel muayenehane (%78,8) ve diğer yerlerde (%55,6) çalışanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.029; p_2:0.021; $p<0.05$). Devlet hastanesi/ADSM çalışanların sosyal ilişkiler durumunda bazen antibiyotik reçete etme oranı (%45,9), Üniversite (%19,4), Özel hastane (%17,2), Özel muayenehanede (%25) ve diğer yerlerde (%0) çalışanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.000; p_2:0.000; p_3:0.007; p_4:0.000; $p<0.05$). Devlet hastanesi/ADSM çalışanların tedavi için yeterli zaman ya da yakın randevu olmaması durumunda bazen antibiyotik reçete etme oranı (%34,4), Üniversite (%38,8), Özel hastane (%51,6) ve Özel muayenehanede (%39,2) çalışanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.001; p_2:0.000; p_3:0.000; $p<0.05$). Devlet hastanesi/ADSM çalışanların tedavi için uzman beklemesi gereken hastalar durumunda bazen antibiyotik reçete etme oranı (%37,7), Üniversite (%38,8), Özel hastane (%59,1) ve Özel muayenehanede (%40,1) çalışanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.002; p_2:0.000; p_3:0.005; $p<0.05$). Özel hastanede çalışanların tedavi için uzman beklemesi gereken hastalar durumunda bazen antibiyotik reçete etme oranı (%59,1), Üniversite (%38,8) ve Özel muayenehanede (%40,1) çalışanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.004; p_2:0.008; $p<0.05$).

Bilgi skoru değerlendirmelerinde ise, pedodontistlerin bilgi skoru, pratisyen diş hekimlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; $p<0.05$). Mesleki deneyimi 10 yılın

altında olanların bilgi skorları, 10 yıldan fazla olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05). Akılcı ilaç kullanımı ile ilgili eğitim alanların bilgi skorları, eğitim almayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05). Çocuklarda antibiyotik kullanımı ile ilgili güncel kılavuzları takip edenlerin bilgi skorları, takip etmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05). Antibiyotik proflaksisi ile ilgili güncel kılavuzları takip etme durumları arasında bilgi skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tartışma

Diş hekimleri, doğru tanı ve tedavi ile akılcı ilaç kullanımı için güncel yönergeleri takip etmeli ve diş hekimleri için sürekli eğitim programlarına katılmalıdır. Bu çalışmada diş hekimlerinin çocuk hastalarda antibiyotik kullanımı ile ilgili bilgi düzeyleri değerlendirmeleri yapılmış ve güncel bilgileri takip eden diş hekimlerinin antibiyotik reçetesi konusunda daha fazla bilgi sahibi olduğu görülmüştür.

Antibiyotik reçete edilirken endikasyon, hasta özellikleri, işyeri, sosyal ilişkiler gibi birçok faktör etkilidir. Akılcı ilaç kullanımı yoluyla direnç gelişiminin engellenmesi planlansa da dünyanın dört bir yanındaki diş hekimleri klinik olmayanlar için antibiyotik reçete etmeye devam etmektedir. Birçok çalışma, sistemik antibiyotiklerin diş hekimleri tarafından uygunsuz şekilde kullanıldığını göstermiştir.[5,12] Hatalı kullanım nedenleri arasında kesin olmayan teşhis, yetersiz zaman ve deneyimsizlik sayılabilir. Bu çalışmada, önceki çalışmalara benzer şekilde, antibiyotikler çoğunlukla devlet hastanelerinde çalışan diş hekimleri tarafından hasta isteğine ve sosyal ilişkilere göre reçete edilmiştir.[5,13] Bu oran üniversite hastanelerinde en düşük bulunmuştur. İngiltere ve ABD'de diş hekimleri tarafından yeterli zaman olmaması ve hastanın isteğine göre antibiyotik reçete etme oranı bu çalışmaya göre oldukça düşüktür.[14,15] Türkiye'de yoğun hasta görülen diş tedavi sistemi ve hasta talepleri nedeniyle oranların yüksek olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu çalışmada diğer uzmanların bir uzman beklemesi gereken hastalarda antibiyotik reçete etme oranı en yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, uzmanların kendi branşları dışında herhangi bir işlem yapmak istememesi şeklinde yorumlanabilir.

Literatürdeki çalışmalar genellikle antibiyotik bilgisi açısından pratisyen diş hekimleri ile pedodontistleri veya öğrencileri kendi aralarında aralarındaki öğrencileri karşılaştırır. Ancak literatürde diş hekimleri, pedodontistler ve diğer uzmanlar bir arada karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu doğrultuda çalışmamız, literatürdeki ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Pedodontistlerin bilgi düzeyleri, pratisyen diş hekimlerinden ve diğer uzmanlardan daha yüksek bulunmuştur ve pedodontistlerin diğer gruplardan daha bilgili olduğunu hipotezimiz doğrulanmıştır.

Bu çalışmanın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Çalışmamızın ana limitasyonu, vaka bazlı sorular yerine klinik durumlara yaklaşımları sormamız nedeniyle katılımcıların gerçek reçete etme modellerini inceleyememiş olmamızdır. Bu nedenle aldığımız yanıtların doğru olduğunu teyit edemeyiz. Katılımcılar antibiyotik reçete etme alışkanlıklarını yanlış bildirmiş olabilir.

Sonuç olarak, Diş hekimleri, çocuklarda antibiyotik kullanımı konusunda yeterli bilgiye sahip olmakla birlikte, antibiyotik reçete edilmemesi gereken durumlar için hala bilgi eksikliği bulunmaktadır. Diş hekimleri, antibiyotik direncini önlemek için kılavuzlara uygun olarak antibiyotik reçete etmelidir. Lisans eğitimi antibiyotik bilgisi açısından yeterli görünse de bilgilerin güncel tutulması için lisansüstü sürekli eğitim programlarına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Oberoi SS, Dhingra C, Sharma G, Sardana D. Antibiotics in dental practice: how justified are we. Int Dent J 2015; 65:4-10.
2. Sermet S, Akgun MA, Atamer-Simsek S. Antibiotic Prescribing Profile in The Management of Oral Diseases Among Dentists in Istanbul. M.SBED 2011;1(1):35-41.
3. Peedikayil FC. Antibiotics: Use and misuse in pediatric dentistry. J Ind Soc Pedod Prev Dent 2011;29(4):282-287.
4. Demirbas F, Gjermo PE, Preus HR. Antibiotic prescribing practices among Norwegian dentissts. Acta Ododntol Scand 2006; 64:355-359.

5. Dar-Odeh NS, Al-Abdalla M, Al-Shayyab MH, Obeidat H, Obeidat L, Kar MA, Abu-Hammad OA. Prescribing Antibiotics for pediatric dental patients in Jordan; knowledge and attitudes of dentists. Int Arabic J Antimic Agents 2013;3(4): 1-6.
6. Canoglu E, Gungor C, Bozkurt A. Medicine usage in pediatric dentistry. Hacettepe Diş Hek Fak Derg 2009;33(2):30-44.
7. Konde S, Jairam LS, Peethambar P, Noojady SR, Kumar NC. Antibiotic overusage and resistance: A cross-sectional survey among pediatric dentists. J Ind Soc Pedod Prev Dent 2016;34(2):145-151.
8. American Academy of Pediatric Dentistry. Antibiotic pro-phylaxis for dental patients at risk for infection. The Reference Manual of Pediatric Dentistry. Chicago, Ill.: American Academy of Pediatric Dentistry; 2020:447-52.
9. American Academy of Pediatric Dentistry. Use of Antibiotic Therapy for Pediatric Dental Patients. The Reference Manual of Pediatric Dentistry 2019-2020; P.412-415.
10. Aydin M, Koyuncuoglu C, Kilboz M, Akıcı A. The rational use of antibiotics in dentistry: review. Turkiye Klinikleri J Dental Sci 2017;23(1): 33-47.
11. American Association of Endodontics. AAE Guidance on Antibiotic Prophylaxis for Patients at Risk of Systemic Disease. 2017.
12. Segura-Egea JJ, Martin-Gonzalez J, Jimenez-Sanchez MC, Crespo-Gallardo I, Sauco-Marquez JJ, Velasco-Ortega E. Worldwide pattern of antibiotic prescription in endodontic infections. Int Dent J 2017; 67:197–205.
13. Koyuncuoğlu CZ, Aydin M, Kirmizi NI, Aydin V, Aksoy M, Isli F, Akici A. Rational use of medicine in dentistry: do dentists prescribe antibiotics in appropriate indications? Eur J Clin Pharmacol 2017; 73:1027-1032.
14. Cope AL, Francis NA, Wood F, Chestnutt IG. Antibiotic prescribing in UK general dental practice: a cross-sectional study. Community Dent Oral Epidemiol 2016;44:145–153.
15. Sivaraman SS, Hassan M, Pearson JM. A National Survey of Pediatric Dentists on Antibiotic Use in Children. Pediatr Dent 2013;35(7):546-549.

Presentation ID / Sunum No= 189

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5054-1812

Karma Dişlenmenin Erken Döneminde Daimi Diş Avülsiyonu, Replantasyonu ve Ankiloz: Başarı mı, Başarısızlığın Ertelenmesi Mi?

Dr. Öğretim Üyesi Yıldırım Erdoğan[1]
[1]Pamukkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Ana Bilim Dalı, Denizli
yldrmerdogan@hotmail.com

Özet

Diş avülsiyonu, bir dişin alveolar soketten tamamen çıkarak yer değiştirmesi olarak tanımlanan bir yaralanma şeklidir. Periodontal ligamentte (PDL) ani ve şiddetli yaralanmaya neden olan bu travma tipi, en ciddi diş yaralanmalarından biridir. Avülsiyon için en uygun tedavi seçeneği olarak kabul edilmesine rağmen, daimi diş replantasyonunun uzun dönem prognozu tartışmalıdır. Gecikmiş replantasyon, PDL nekrotik hale gelmesinden dolayı zayıf uzun dönem prognoza sahiptir ve beklenen sonuç dentoalveolar ankiloz ve ankilozla ilişkili kök rezorpsiyonudur. Ankilozda, PDL ve kök yapısı kısmen veya tamamen kemikle yer değiştirir. Bu vakalarda ana hedef alveolar kemik konturunu ve hacmini korumak, en azından geçici olarak estetik ve fonksiyonu yeniden kazandırmaktır. Bu olgu sunumunda, 7 yaşındaki erkek çocukta avülse olmuş apeksleri açık olan üst santral kesici dişlerin gecikmiş replantasyon tedavisi ve replantasyonun sonuçları tartışılmaktadır. 21 aylık takip sonucu dişlerin ankiloze olduğu gözlenmiş, alveolar kemik yapısının gelişimi etkilenmiş, santral kesici dişlerde infraoklüzyon ve lateral kesici dişlerde sürme problemi görülmüştür. Her ne kadar estetik ve fonksiyon geçici olarak sağlansa da, kalıcı tedavi planlaması için seçenekler gözden geçirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Diş Avülsiyonu, Diş Replantasyonu, Dentoalveolar Ankiloz, Replasman Rezorpsiyonu

Permanent Tooth Avulsion, Replantation and Ankylosis in the Early Stages of Mixed Dentition. Success Or Delay of Failure?

Abstract

Tooth avulsion is a type of dental injury defined as the complete displacement of a tooth out of the alveolar socket. This type of trauma, which causes sudden and severe injury to the periodontal ligament (PDL), is one of the most serious dental injuries. Although it is considered the most appropriate treatment for avulsion, the long-term prognosis of permanent tooth replantation is controversial. Delayed replantation has a poor long-term prognosis as the PDL become necrotic and the expected

outcome is dentoalveolar ankylosis and ankylosis-related root resorption. In ankylosis, the PDL and root structure are partially or completely replaced by bone. In these cases, the main goal is to preserve the alveolar bone contour and volume, and at least temporarily to restore aesthetics and function. This case presentation discusses delayed replantation treatment of maxillary central incisors with open apices of 7 years old boy that had been avulsed and outcomes of replantation. After 21 months of follow-up, it was observed that the teeth were ankylosed, the development of the alveolar bone structure was affected, infraocclusion of the central incisors and eruption problems of the lateral incisors were observed. Although aesthetics and function can be achieved temporarily, options for permanent treatment planning should be reviewed.

Keywords: Dental Avulsion, Dental Replantation, Dentoalveolar Ankylosis, Replacement Resorption

GİRİŞ

Diş avülsiyonu, bir dişin alveolar soketinden tamamen çıkması olarak tanımlanan bir yaralanma türüdür [1] ve kalıcı dişlerdeki tüm travmatik yaralanmaların % 0,5-16'sını oluşturur [2]. Bu tip yaralanma her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen kök gelişiminin tamamlanmaması, alveolar kemik ve periodontal ligamentin travmatik kuvvetlere karşı düşük direnci nedeniyle genç daimi dişlerde daha sık görülür [3]. Avülsiyon genellikle üst çene dişlerini etkiler ve bu yaralanmanın en çok görüldüğü dişler santral dişlerdir [4]. Hızlı tedavi önlemlerinin alınmaması, fonksiyon kaybına, yaşam kalitesinin düşmesine ve estetik, psikolojik ve sosyal sorunlara neden olabilir [5]. Daimi diş replantasyonu, avülsiyon için en uygun tedavi seçeneği olarak kabul edilmesine rağmen uzun vadeli prognozu tartışmalıdır. Eşlik eden dentoalveolar yaralanmalar, kök gelişim aşaması, splintleme koşulları, ağız hijyeni durumu ve oklüzyon gibi çeşitli faktörler, replante dişlerin başarılarını etkilemektedir [6-8]. Bununla birlikte nihai prognoz, avülsiyon ve replantasyon arasındaki zaman aralığı ve replantasyondan önce avülse diş için saklama koşulları ile güçlü bir şekilde ilişkilidir [9, 10].

Bu olgu raporunun amacı, bisiklet kazası geçirmiş ve açık apeksli daimi üst santral kesici dişleri avülse olmuş 7 yaşındaki erkek çocukta dişlerin gecikmiş replantasyon tedavisini, replantasyonun sonuçlarını ve gelecekteki tedavi seçeneklerini ilgili literatür eşliğinde tartışmaktır.

OLGU RAPORU

7 yaşındaki erkek çocuğu, bisiklet kazası sonucu diş yaralanması şikayetiyle Pamukkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Ana Bilim Dalı'na başvurdu. Hastanın sistemik olarak sağlıklı olduğu öğrenildi. Ağız dışı muayenede, hastanın burun kökü ve ağız çevresindeki deride sıyrıklar ve ekimoz görüldü. Ağız içi muayenede ise üst santral kesici dişler bölgesinde soketlerin boş olduğu, kan ve pıhtı ile dolu olduğu saptandı. Covid-19 pandemisi ve çapraz enfeksiyon riski nedeniyle periapikal film yerine panoramik film çekilmesi uygun görüldü [11]. Panoramik filmde (Resim 1), alveol kemik soketinin düzenli olduğu, kemikte veya komşu dişlerde herhangi bir kırık olmadığı izlendi.

Hasta ve ebeveyninin, dişlerin intrüze olduğunu sanmalarından ötürü, dişleri bulmak için çaba sarf etmedikleri öğrenildi. Ebeveynlerin çabası ile kaza yerinde bulunan ve kuru şekilde getirilen dişlerin, kök uçlarının açık olduğu, diş bütünlüğünde problem olmadığı görüldü. Ağız dışı kuru kalma süresi kritik zaman olan 60 dakikayı geçmiş olduğundan dolayı periodontal ligament (PDL) hücrelerinin büyük oranda canlılığını kaybettiği kabul edilerek, Uluslararası Dental Travmatoloji Derneği (IADT) güncel tedavi rehberinde önerildiği gibi [10] dişlerin replante edilmesine karar verildi. Kaza anı ile hastanın ve dişlerin replantasyon için hazırlanması arasında geçen süre yaklaşık 2 saat olarak kaydedildi.

Dişler, bir bardak sütün içine konularak, yüzey birikintilerinin uzaklaşması için hafifçe çalkalandı. Hastaya lokal anestezi uygulandı (Maxicaine, Vem Drugs, Ankara, Türkiye) ve soketler, steril serum fizyolojik ile irrige edildi. Alveol soketler kontrol edilip, duvarda herhangi bir kırık olmadığından emin olduktan sonra, dişler sütün içinden çıkarıldı, serum fizyolojik ile yıkandı ve kurondan tutularak hafif

parmak basıncı ile yavaşça replante edildi. Diş pozisyonları klinik olarak doğrulandı ve 0.4 mm çapında, tam yuvarlak paslanmaz çelik tel, asit jel (Ultra-Etch, Ultradent Products Inc, South Jordan, UT, USA), adeziv (Clearfil SE Bond, Kuraray, Tokyo, Japan) ve kompozit rezin (Clearfil Majesty Esthetics, Kuraray, Osaka, Japan) yardımı ile, en yakın komşu dişler olan üst süt kanin dişlere splintlendi (Resim 2). Oklüzyon kontrol edildi, replante edilen dişlerle alt ön dişlerin temasta olmadığından emin olundu. Diş etinde yırtık bölge olmadığından dikiş atılmasına gerek görülmedi. Hastaya antibiyotik olarak amoksisilin/klavulanik asit (400/57 mg, 2x1), antienflamatuar olarak ibuprofen (100 mg, 3x1) ve antiseptik olarak klorheksidin içeren ağız spreyi (4x3 püskürtme) reçete edildi. Hasta, tetanoz aşısı için bir sağlık kurumuna yönlendirildi. Hasta ebeveyni gecikmiş replantasyonun uzun dönem prognozunun kötü olduğu ve muhtemel olumsuz sonuçlarla ilgili bilgilendirildi. Gecikmiş replantasyonun, diş kökünün kemiğe bir tür füzyonu olan dentoalveolar ankiloza yol açabileceği, büyümeye bağlı olarak dişin infraoklüzyonda kalabileceği ya da enfeksiyon nedeniyle diş kökünün enflamatuar rezorpsiyona uğrayabileceği, böyle bir durumda hemen endodontik tedaviye başlanması gerektiği, bu olumsuz durumlarda farklı ileri tedavi stratejileri izlenebileceği ve buna rağmen ya da tedavinin beklenen sonucu olarak dişin kaybedilebileceği anlatıldı. Hastaya ve ebeveynine, öğünlerden sonra yumuşak fırça ile dişlerin fırçalanması, 2 hafta yumuşak gıdalarla beslenme ve temas sporlarından kaçınılması önerildi. Hasta, 2 hafta sonrasına kontrole çağrıldı.

2 hafta sonraki randevuda, dişlerin asemptomatik olduğu, yumuşak dokuların iyileştiği görüldü. Radyografide, apeksi açık dişlerin periodonsiyumlarında patoloji gözlenmedi (Resim 3). Splint çıkarıldı ve hastaya kontrol için randevu verildi.

Hastanın 1. ay ve 3. ay kontrollerinde, dişlerin asemptomatik ve fonksiyonel olduğu görüldü. Mobiliteler normaldi. Perküsyonda hassasiyet yoktu ve perküsyon sesi normaldi. Bulunduğumuz bölgede pandemiye bağlı çevresel risklerin kısmen azalması sonucu, bu randevularda ayrıntılı radyografik muayene için dişlerden periapikal film alındı (Resim 4 ve 5). Filmlerde lamina dura normaldi, kök gelişimi ile ilgili anormallik görülmedi.

Hasta, 6.ay randevusuna gelmemiş, travmadan 21 ay sonra kontrol randevusu talep etmiştir. Aile bireyleri, Covid-19 enfeksiyonu geçirdikleri ve karantinada oldukları bir dönemden sonra, dişlerin asemptomatik olması, estetiğin tatmin edici olması, fonksiyonda sorun olmaması gibi sebeplerden ötürü, tekrar enfekte olma riskini almamak için uzun bir süre kalabalık alanlara gitmediklerini belirtmişlerdir. Klinik muayenede dişlerin asemptomatik olduğu, perküsyonda hassasiyet olmadığı görüldü. Ancak perküsyonda her iki diş için de metalik ses varlığı, mobilitenin olmaması ve dişlerin infraoklüzyonda olması, geçen süreye rağmen orta hat diastemasında azalma olmaması ve lateral kesici dişlerin rotasyonda sürmüş olması, klinik olarak dentoalveolar ankiloz tanısı ile uyumluydu. (Resim 6). Bölgeden daha ayrıntılı bilgi almak ve tedavi seçeneklerini ayrıntılı biçimde değerlendirmek için konik ışınlı bilgisayarlı tomografi kullanıldı. Alınan üç boyutlu görüntülerde, santral kesici dişlerin köklerinde ankiloz ile ilişkili rezorpsiyon (replasman rezorpsiyonu) açık biçimde izlenmektedir (Resim 7,8,9 ve 10). Ayrıca santral kesicilerle lateral kesiciler arasındaki interdental septumun oldukça ince olduğu görülmüş, seçilecek tedaviye bağlı riskler gözden geçirilmiştir.

Hasta ebeveynine sunulan tedavi seçenekleri dekoronasyon veya çekimdir. Bu seçenekleri takiben, hastanın kendi diş kuronlarının kullanıldığı bir hareketli protezin yapılabileceği, sonraki dönemlerde ortodontik tedavi de gerekebileceği belirtilmiştir. Ancak ebeveyn, işlemleri karmaşık, uzun süreli ve riskli bulmuş, şu an için çocuklarının estetik ve fonksiyon açısından sorunu olmadığını belirtmiş, bu yüzden karar verebilmek için zaman istemiştir. Ebeveyn, sonraki dönemlerde oluşabilecek komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmiş ve tekrar kontrol randevusu verilmiştir.

TARTIŞMA

Avülsiyon yaralanmalarında ağız dışı süre ve saklama ortamı, kalan PDL hücrelerinin canlılığını ve replante dişin prognozunu belirleyen en önemli faktörlerdir [12]. Avülse olmuş dişin derhal replante edilmesi, kaza yerinde yapılabilecek en iyi tedavidir [10]. Ancak temel bilgi eksikliği, vücutta daha kritik yaralanmaların varlığı, hastanın bilincinin kapalı olması, alveolar soket ve çevresindeki yumuşak dokuda karmaşık hasarlar, travma sonrası hastanın olumsuz emosyonel durumu gibi çeşitli nedenlerle, bu her zaman mümkün olmayabilir [7, 10, 13-15]. Avülse dişler için Hanks'in dengeli tuz çözeltisi, Eagle'ın

vasatı, Viaspan, Dentosafe, kontakt lens solüsyonları, Gatorade, Propolis, süt, tükürük, serum fizyolojik ve musluk suyu gibi çeşitli saklama ortamları kullanılmıştır [13, 16]. Eğer diş replante edilemiyorsa, birkaç dakika içinde başlayan kök yüzey dehidratasyonunu engellemek için dişi, en kısa sürede kaza yerinde hemen bulunabilecek bir saklama ortamına yerleştirmek gerekmektedir. Süt, en çok tercih edilen saklama ortamı olup, bunu sırasıyla HBSS (Hanks'in dengelenmiş saklama solüsyonu), tükürük ve serum fizyolojik izlemektedir. Su zayıf bir ortam olmasına rağmen, dişi kuru bırakmaktan daha iyidir [17]. Ağız dışı kuru kalma süresi 60 dakikayı geçtiğinde, PDL hücrelerinin canlılığını kaybettiği kabul edilir. Bununla birlikte, replantasyon kararı, ağız dışı kuru kalma süresi 60 dakikadan fazla olsa bile, neredeyse her zaman doğru bir karardır. Replantasyon, alveolar kemik konturunu ve hacmini korumak, en azından geçici olarak estetik ve fonksiyonu yeniden kazandırmak için en iyi yaklaşımdır ve gelecekteki tedavi seçeneklerini açık tutar. Gerektiğinde daha ileri ve uygun bir zamanda, multidisipliner bir değerlendirmenin ardından dişin çekimi yapılabilir [10]. Olgumuzda, daimi üst santral dişler kuru ortamda gelmiş, kaza anı ve dişlerin getirilmesi arasında geçen süre yaklaşık 2 saat olarak kaydedilmiştir. IADT yönergelerine [10] uygun olarak dişlerin replantasyonuna karar verilerek, hızlı bir hazırlık evresinden sonra replantasyon gerçekleştirilmiştir.

Ankilozla ilişkili kök rezorpsiyonu, kök sement yüzeyi ile alveolar kemik arasındaki PDL olarak adlandırılan bağ dokusunun ciddi şekilde hasar gördüğü durumlarda görülebilmektedir. Avülsiyon yaralanması sırasında mekanik tahribatla, sonrasında ise avülse dişin ağız dışı kuru kalma süresi arttıkça, kök yüzeyindeki hücreler önemli ölçüde zarar görebilir. Bu nedenle, daha fazla mekanik stres veya kontaminasyona neden olmadan, avülse dişi fizyolojik bir saklama ortamına yerleştirerek kurtarmaya çalışmak son derece önemlidir [18-21]. Fizyolojik olarak, hasar görmemiş dişlerin kökleri, organik sement dokusu tabakası ile rezorpsiyona karşı korunur. Travmatik defektin ciddiyetine, hayatta kalan PDL hücrelerinin sayısına ve sementin yenilenme yeteneğine bağlı olarak, bu tabaka diş sert dokusu ve bitişik alveolar kemik arasında yeterli bir bariyer görevi göremeyebilir, bu durumda diş kökünü aktif klastik hücrelerden koruyamaz. Sonuç olarak, PDL ve kök yapısı kemiğin yeniden şekillenmesi süreçlerinde yer alabilir ve kısmen veya tamamen kemikle yer değiştirebilir. Elverişli durumlarda, bu etki sınırlı bir süre için küçük alanlarda ortaya çıkacak, ankiloz ve infraoklüzyon meydana gelse bile kabul edilebilir bir prognoza yol açacaktır (fonksiyonel iyileşme). Daha ciddi olgularda rezorpsiyon devam edebilir, hatta kök yapısı tamamen kaybedilebilir (ankilozla ilişkili kök rezorpsiyonu ya da replasman rezorpsiyonu). Ek olarak, bakteriyel kontaminasyon veya enfeksiyon, bunlarla ilişkili toksinler, nekrotik hücre artıkları ve mekanik stres gibi patolojik ve fiziksel uyaranlar nedeniyle diş semptomatik hale gelebilir, müdahale edilmezse çoğu durumda hızlı diş kaybına yol açabilir (enflamatuar rezorpsiyon) [20, 22-24]. Olgumuzda, kuru ortamda getirilen dişler, IADT yönergeleri [10] uygulanarak yaklaşık 2 saat sonra replante edilmiş, ilk aylardaki kontrollerde mobilite ve perküsyon sesi normalken, uzun bir aradan sonra 21. ayda kontrol edilen dişlerde ankilozla ilişkili kök rezorpsiyonunun işareti olarak mobilitenin olmadığı gözlenmiş ve perküsyonda tiz metalik ses alınmıştır. Histolojik çalışmalar, mobilite kaybı ve karakteristik perküsyon sesinin meydana gelmesi için kök yüzeyinin en az % 20'sinin bitişik kemiğe bağlanması gerektiğini göstermektedir [25]. Muhtemelen ilk 3 aydaki kontrollerde kök yüzeyinin kemikle füzyonu sınırlı bir alanı kapsamaktaydı. Ayrıca, ankiloz başlangıçta labial ve lingual kök yüzeylerini tercih etmektedir [26] ve bu durum, erken evrelerde iki boyutlu radyografik filmlerde tespit etmenin neden zor olduğunu açıklar. Hastanın son ziyaretinde çekilen bilgisayarlı tomografi görüntülerinde, replasman rezorpsiyonunun, özellikle dişlerin labial ve lingual kök yüzeylerinde belirgin biçimde gerçekleştiği görülmüştür (Resim 7, 9, 10).

Açık apeksli dişler, güçlü kan damarı ve kök hücre desteğine sahip olduğundan, pulpa revaskülarizasyonu ve doku rejenerasyonu için iyi bir potansiyele sahiptir [13]. Bu da kök gelişiminin devam etmesine ve matürasyona olanak tanır. Bu nedenle, takip randevularında pulpa nekrozu ve kök kanal enfeksiyonunun net bulguları olmadığı sürece, kapalı apeksli dişlerin aksine, endodontik tedaviye başlanması önerilmez [10]. Kontrol randevularında, dişlerde perküsyon hassasiyeti ve spontan ağrı hikayesi olmaması, alınan iki boyutlu ve üç boyutlu filmlerde enflamatuar rezorpsiyon gözlenmemesi nedeniyle endodontik tedavi düşünülmedi.

10 yaşından küçük hastalarda infrapozisyon artışının, travmanın sonraki yaşlarda meydana gelmesiyle kıyaslandığında daha hızlı ve daha şiddetli olduğu gösterilmiştir [27]. Bunun nedeni, daimi kesici dişlerin sürmesi sırasında üst çenenin dikey büyümesidir ve iskelet gelişimi yavaş olsa bile

infrapozisyon hızlıdır. Pubertal dönemdeki büyüme atağının ardından infrapozisyon hızı ve şiddeti azalacaktır [28]. Ankilozla ilişkili olarak kökün tamamen rezorbe olmasının 8-16 yaş arası hastalarda 3-7 yıl, daha ileri yaştaki hastalarda ise daha uzun sürdüğü gösterilmiştir, çocuklarda rezorpsiyon çok daha hızlı meydana gelir [29]. Hastamızda, 21 ay sonra belirgin infraoklüzyon görülmüş, üç boyutlu filmlerde diş köklerinin özellikle bukkal ve lingual bölgelerinde geniş replasman rezorpsiyonu alanları izlenmiştir. Yine de bilinmelidir ki, rezorpsiyonun gelişme hızı oldukça değişkendir ve tahmin edilemez [10].

Olguda önemli noktalardan biri, Covid-19 pandemisinde yaygın biçimde karşılaştığımız, hastaların Covid-19 enfeksiyonu geçirmesi ya da enfeksiyon geçirme korkusu nedeniyle kontrol randevularını aksatması durumudur. Kontrollerin prognozun seyrini değiştirebileceği şiddetli dişsel travma olgularında bu randevulara gelinememesi, durumu daha karmaşık hale getirebilmektedir. Yine de bu olguda, kök ucunun açık olması nedeniyle açık enfeksiyon bulguları olmadıkça endodontik tedavi gerekmemesi, splintin önerilen 2 haftalık süre sonunda çıkarılmış olması, avülsiyona eşlik eden farklı travmatik dişsel yaralanmaların olmaması nedeniyle, randevuların aksatılmasının dramatik bir etkisi olmamıştır. Gerçekte ankilozun erken tespiti, genellikle zamanı tahmin edilemeyen kaçınılmaz sonucu değiştirmez: Replasman rezorpsiyonuna bağlı diş kaybı. Aslında, erken teşhisin tek faydası, klinisyenin büyüme ve gelişim ile ilişkili infraoklüzyon konusunda daha erken bir uyarıya sahip olmasıdır. Hasta ergenlik öncesi veya ergenlik dönemindeyse erken teşhis, erken diş kaybı ihtimalini azaltacak ve daha iyi uzun vadeli sonuçlarla ilişkilendirilebilecek uygun ve doğru zamanlı müdahalelere olanak tanıyacaktır [30].

Olgumuzda, 3,5 mm genişliğinde ölçülen orta hat diastemasında azalma olmaması ve lateral kesici dişlerin rotasyonda sürmüş olması dikkat çekicidir. Orta hat diasteması, karma dişlenme sırasında normal dişsel gelişimin tipik bir parçasıdır. "Çirkin ördek yavrusu aşaması" denen bu dönem, diş gelişiminde bir geçiş aşamasıdır [31]. Ayrıca lateral kesici dişlerin ve köpek dişlerinin tamamen sürmesi ile diastemanın kapanması, diş gelişiminde normal bir aşama olarak tanımlanmaktadır [32]. Bu durumu engelleyen patolojik veya fizyolojik bir sebep yoksa, diastemanın kendiliğinden kapanması beklenir. Diastema ile ilişkili etiyolojiler arasında hipertrofik labial frenum, ağız alışkanlıkları, kas dengesizlikleri, fiziksel engeller, anormal maksiller ark yapısı ve çeşitli diş anomalileri bulunur [33]. Hastamızda orta hat diastemasının, dentoalveolar ankiloz nedeniyle, müdahale edilmeksizin lateral kesici ya da ilerleyen yıllarda kanin dişlerinin baskısı ile kapanması mümkün görülmemektedir. Bu durum, genellikle avülsiyon sonrası gecikmiş replantasyon ve intrüzyonla ilişkili şiddetli lüksasyon travması sonucu meydana gelen dentoalveolar ankilozu [30], diastema ile ilişkili etiyolojik faktörler arasına sokmaktadır.

Daimi dişlerde ankilozun tedavi yöntemi ile ilgili farklı seçenekler önerilmiştir. Bunlar arasında gözlem [34], dekoronasyon [27], transplantasyon [35], çekim [36], cerrahi lüksasyon [37], osteokortikotomi [38], alveolar distraksiyon [39] sayılabilir. Hastamızın yaşının ileri cerrahi/ortodontik teknikler için küçük olması, replasman rezorpsiyonunun köklerin yapısını belirgin biçimde değiştirmeye başlamış olması, ilerleyen infraoklüzyon, geniş orta hat diasteması ve lateral kesicilerin ektopik sürmesi nedeniyle müdahale zorunluluğu, dekoronasyon ve çekim tedavilerini ön plana çıkarmaktadır. Dekoronasyon tekniğinin ankiloze dişin çekimine alternatif olarak, alveol kemiğin vestibülopalatal genişliğini yıllarca korumaya yardımcı olurken aynı zamanda dikey büyümeye izin verdiği, şiddetli kök rezorpsiyonu olan vakalarda alternatif tedavi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir [40]. Bu teknikte, mukoperiostal flep kaldırılır ve ankiloze dişin kronu marjinal kemik kenarının 2 mm altından serum fizyolojik ve elmas frez yardımı ile kesilir. Kök kanalı içerisine kanal aleti ile girilerek kan ile dolması sağlanır ve alveol üzerine mukoperiostal flep kapatılır. Alveol kemik içinde kalan kök zamanla rezorbe olurken bir yandan alveolar gelişimin de devam edecektir [27]. Alveol kemik hacminin hızlı kaybının engellenmesi açısından dekoronasyon tekniği avantajlıyken, hastamızda muhtemel ortodontik tedavi ihtiyacında tedavinin başlaması için kemik içindeki kökün tam rezorpisyonunun beklenmesi gerektiğinden, çekim tekniği avantajlıdır. Bu seçenekleri takiben, hastanın kendi diş kuronlarının kullanıldığı bir hareketli protezin planlanacağı anlatılmıştır. Ebeveyn, hastanın estetik ve fonksiyon açısından şu an mutlu olduğunu, önerileri daha sonra değerlendireceğini belirtmiştir.

Ankiloze dişlerin tedavisindeki başarı, doğru zamanda doğru tedavi alternatifinin seçimine ve uygulanmasına bağlıdır. Büyüme gelişim sürecinde olan ankiloze dişe sahip olgularda, bu süreç

gözetilmeden uygulanacak tedavi seçenekleri, tedavi sonrası süreçte oklüzal ilişkilerin ve elde edilen vertikal ilişkilerin tekrar bozulmasına sebep olacaktır [34].

SONUÇ

Gecikmiş replantasyonun uzun dönem prognozu zayıftır ve beklenen sonuç ankilozla ilişkili kök rezorpsiyonudur. Yine de replantasyon, alveolar kemik konturu ve hacminin korunması, en azından geçici olarak estetik ve fonksiyonun kazandırılması ve multidisipliner değerlendirme ile yürütülmesi gereken gelecekteki tedavi seçeneklerini açık tutması açısından en iyi seçenektir.

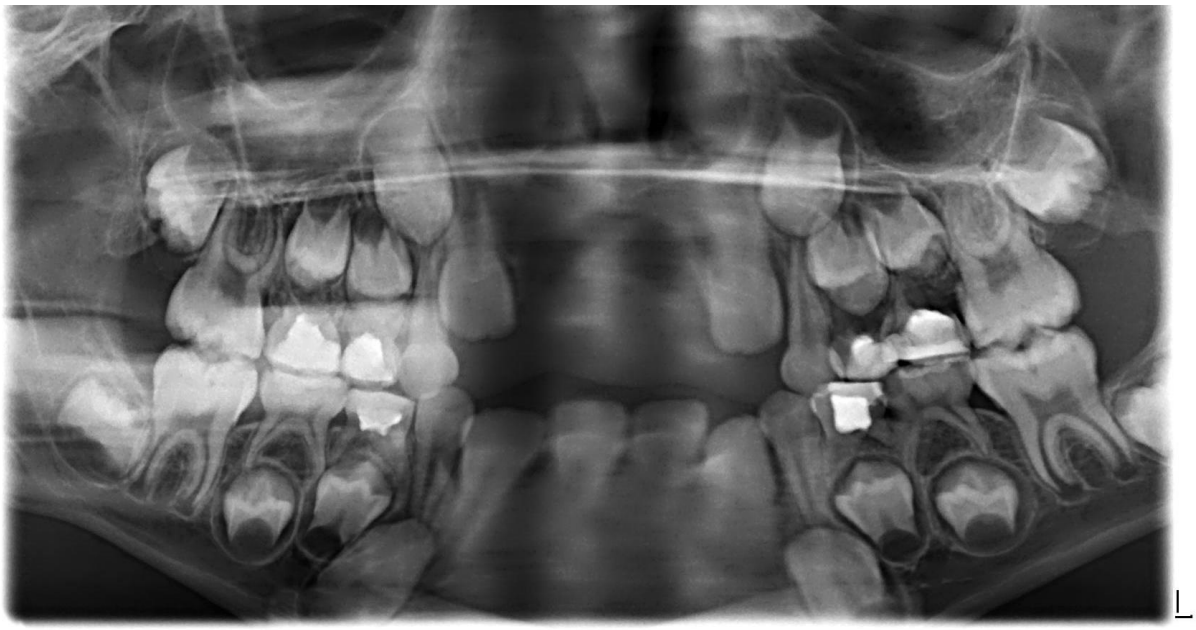
KAYNAKLAR

1. Andersson L, Andreasen JO, Day P, et al. Guidelines for the Management of Traumatic Dental Injuries: 2. Avulsion of Permanent Teeth. Pediatr Dent. 2017;39(6):412-419.
2. Glendor U, Halling A, Andersson L, Eilert-Petersson E. Incidence of traumatic tooth injuries in children and adolescents in the county of Vastmanland, Sweden. Swed Dent J. 1996;20(1-2):15-28.
3. Andersson L, Andreasen JO, Day P, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanent teeth. Dent Traumatol. 2012;28(2):88-96.
4. Savas S, Kucukyilmaz E, Akcay M, Koseoglu S. Delayed replantation of avulsed teeth: two case reports. Case Rep Dent. 2015;2015:197202.
5. Cortes MI, Marcenes W, Sheiham A. Impact of traumatic injuries to the permanent teeth on the oral health-related quality of life in 12-14-year-old children. Community Dent Oral Epidemiol. 2002;30(3):193-198.
6. Soares Ade J, Gomes BP, Zaia AA, Ferraz CC, de Souza-Filho FJ. Relationship between clinical-radiographic evaluation and outcome of teeth replantation. Dent Traumatol. 2008;24(2):183-188.
7. Petrovic B, Markovic D, Peric T, Blagojevic D. Factors related to treatment and outcomes of avulsed teeth. Dent Traumatol. 2010;26(1):52-59.
8. Karayilmaz H, Kirzioglu Z, Erken Gungor O. Aetiology, treatment patterns and long-term outcomes of tooth avulsion in children and adolescents. Pak J Med Sci. 2013;29(2):464-468.
9. Andreasen JO, Kristerson L. The effect of limited drying or removal of the periodontal ligament. Periodontal healing after replantation of mature permanent incisors in monkeys. Acta Odontol Scand. 1981;39(1):1-13.
10. Fouad AF, Abbott PV, Tsilingaridis G, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanent teeth. Dent Traumatol. 2020;36(4):331-342.
11. Little R, Howell J, Nixon P. COVID-19 and beyond: implications for dental radiography. Br Dent J. 2020;229(2):105-109.
12. Chamorro MM, Regan JD, Opperman LA, Kramer PR. Effect of storage media on human periodontal ligament cell apoptosis. Dent Traumatol. 2008;24(1):11-16.
13. Trope M. Clinical management of the avulsed tooth: present strategies and future directions. Dent Traumatol. 2002;18(1):1-11.
14. Andreasen JO, Borum MK, Jacobsen HL, Andreasen FM. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 2. Factors related to pulpal healing. Endod Dent Traumatol. 1995;11(2):59-68.
15. Kirzioglu Z, Erken Gungor O, Erdogan Y. 16-Year follow-up of an avulsed maxillary central incisor after replantation following 10-h storage: An unusual case. Spec Care Dentist. 2017;37(4):199-203.
16. Gopikrishna V, Baweja PS, Venkateshbabu N, Thomas T, Kandaswamy D. Comparison of coconut water, propolis, HBSS, and milk on PDL cell survival. J Endod. 2008;34(5):587-589.

17. Adnan S, Lone MM, Khan FR, Hussain SM, Nagi SE. Which is the most recommended medium for the storage and transport of avulsed teeth? A systematic review. Dent Traumatol. 2018;34(2):59-70.
18. Andreasen JO, Borum MK, Jacobsen HL, Andreasen FM. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 4. Factors related to periodontal ligament healing. Endod Dent Traumatol. 1995;11(2):76-89.
19. Andersson L, Bodin I. Avulsed human teeth replanted within 15 minutes--a long-term clinical follow-up study. Endod Dent Traumatol. 1990;6(1):37-42.
20. Muller DD, Bissinger R, Reymus M, Bucher K, Hickel R, Kuhnisch J. Survival and complication analyses of avulsed and replanted permanent teeth. Sci Rep. 2020;10(1):2841.
21. Roskamp L, Trevilatto PC, Souza CM, et al. Types of External Root Resorption of Replanted Teeth: Analysis of the Clinical Aspects and of Interleukin-4 Gene Polymorphisms Involvement. J Endod. 2017;43(11):1792-1796.
22. Iglesias-Linares A, Hartsfield JK, Jr. Cellular and Molecular Pathways Leading to External Root Resorption. J Dent Res. 2017;96(2):145-152.
23. Fuss Z, Tsesis I, Lin S. Root resorption--diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors. Dent Traumatol. 2003;19(4):175-182.
24. Hammarstrom L, Blomlof L, Lindskog S. Dynamics of dentoalveolar ankylosis and associated root resorption. Endod Dent Traumatol. 1989;5(4):163-175.
25. Andersson L, Blomlof L, Lindskog S, Feiglin B, Hammarstrom L. Tooth ankylosis. Clinical, radiographic and histological assessments. Int J Oral Surg. 1984;13(5):423-431.
26. Andreasen JO. Analysis of pathogenesis and topography of replacement root resorption (ankylosis) after replantation of mature permanent incisors in monkeys. Swed Dent J. 1980;4(6):231-240.
27. Malmgren B, Cvek M, Lundberg M, Frykholm A. Surgical treatment of ankylosed and infrapositioned reimplanted incisors in adolescents. Scand J Dent Res. 1984;92(5):391-399.
28. Andersson L, Malmgren B. The problem of dentoalveolar ankylosis and subsequent replacement resorption in the growing patient. Aust Endod J. 1999;25(2):57-61.
29. Andersson L, Bodin I, Sorensen S. Progression of root resorption following replantation of human teeth after extended extraoral storage. Endod Dent Traumatol. 1989;5(1):38-47.
30. Campbell KM, Casas MJ, Kenny DJ. Ankylosis of traumatized permanent incisors: pathogenesis and current approaches to diagnosis and management. J Can Dent Assoc. 2005;71(10):763-768.
31. Broadbent BH. Ontogenetic development of occlusion. Angle Orthod. 1941;11:223-241.
32. Weyman J. The incidence of median diastema during the eruption of the permanent teeth. Dent Pract Dent Rec. 1967;17(8):276-278.
33. Huang WJ, Creath CJ. The midline diastema: a review of its etiology and treatment. Pediatr Dent. 1995;17(3):171-179.
34. Şenışık NE, Akalın Y. Dental Ankylosis: Treatment Alternatives. EÜ Dişhek Fak Derg. 2016;37(2):75-87.
35. Andreasen JO, Paulsen HU, Yu Z, Bayer T, Schwartz O. A long-term study of 370 autotransplanted premolars. Part II. Tooth survival and pulp healing subsequent to transplantation. Eur J Orthod. 1990;12(1):14-24.
36. Steiner DR. Timing of extraction of ankylosed teeth to maximize ridge development. J Endod. 1997;23(4):242-245.
37. Pithon MM, Bernardes LA. Treatment of ankylosis of the mandibular first molar with orthodontic traction immediately after surgical luxation. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2011;140(3):396-403.
38. Chae JM, Paeng JY. Orthodontic treatment of an ankylosed maxillary central incisor through single-tooth osteotomy by using interdental space regained from microimplant anchorage. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2012;141(2):e39-51.
39. Isaacson RJ, Strauss RA, Bridges-Poquis A, Peluso AR, Lindauer SJ. Moving an ankylosed central incisor using orthodontics, surgery and distraction osteogenesis. Angle Orthod. 2001;71(5):411-418.

40. Cohenca N, Stabholz, A. Decoronation–a conservative method to treat ankylosed teeth for preservation of alveolar ridge prior to permanent prosthetic reconstruction: literature review and case presentation. Dent Traumatol. 2007;23(2):87-94.

Resim 1. Travma Sonrası Alınan Panoramik Film.



Resim 1: Splintlemeden Sonra Ağız İçi Görüntüsü.

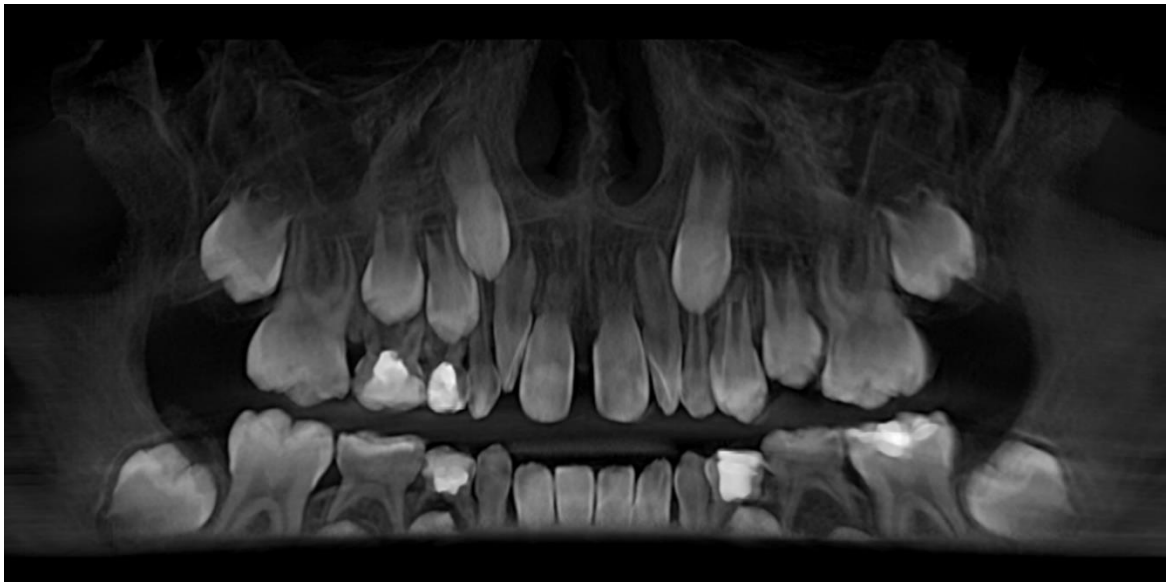
Resim 2: Travmadan 2 Hafta Sonraki Panoramik Film.

Resim 4 ve 5: Travmadan 1 Ay ve 3 Ay Sonraki Periapikal Film.

Resim 6: Hastanın Ağız İçi Görüntüsü (Travmadan 21 Ay Sonra).

Resim 7: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ile Çekilmiş Üç Boyutlu Görüntü (Travmadan 21 Ay Sonra).

Resim 8: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ile Çekilmiş İki Boyutlu Film (Travmadan 21 Ay Sonra).



Resim 9: Sağ Üst Santral Kesici Dişin Çapraz Bölümlü Kesiti (Travmadan 21 Ay Sonra)

Resim 10: Sol Üst Santral Kesici Dişin Çapraz Bölümlü Kesiti (Travmadan 21 Ay Sonra).

Presentation ID / Sunum No= 236

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7327-5369 / 0000-0002-2647-7988

İnternal Rezorpsiyon Sebebiyle Perforasyon Görülen Maksillar Kanin Dişin Endodontik Tedavisi: Vaka Raporu

Arş. Gör. Büşra Nur Çetin[1], Dr. Öğretim Üyesi Meltem Sümbüllü[2]
[1] *Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, Erzurum*
busranur.altan@atauni.edu.tr
[2]*Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, Erzurum*
meltem.sumbullu@atauni.edu.tr

Özet

AMAÇ: Bu vaka raporunun amacı, perforasyon gözlenen internal kök rezorpsiyona sahip maksillar kanin dişin endodontik tedavisini sunmaktır. OLGU: 42 yaşındaki kadın hasta sağ maksillar bölgesinde ağrı ve şişlik şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Klinik muayenesinde maksillar kanin diş palpasyon ve perküsyona hassastı. Elektrikli pulpa testi ve soğuk testine negatif yanıt alındı. Radyolojik muayenesinde lamina dura kaybı ile birlikte kökün koronal 1/3'lük bölgesinde rezorpsiyon alanı görüldü. Rezorpsiyon alanının daha ayrıntılı görüntülenmesi için hastadan konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) istendi. KIBT ile inceleme sonucu perforasyonla birlikte internal rezorpsiyon olduğu doğrulandı. Klinik olarak pulpa nekrozu ve akut apikal abse teşhisi kondu. Lokal anestezi uygulandı ve operasyon mikroskobu yardımıyla rubber dam izolasyonu altında giriş kavitesi açıldı. Çalışma boyu apeks bulucu ile belirlendikten sonra kanal Reciproc R40 eğesi ile şekillendirilip %2.5'lik NaOCl ile irrigasyon yapıldı. Temizleme ve şekillendirme sonrası kanala ve rezorpsiyon kavitesine kalsiyum hidroksit patı yerleştirildi. Giriş kavitesi geçici dolgu ile kapatıldı ve hastaya 15 gün sonraya randevu verildi. İkinci seansında hasta asemptomatikti. Kanal içindeki kalsiyum hidroksiti uzaklaştırmak için 10 ml %2.5'lik NaOCl ile irrigasyon yapıldı ve endoaktivatör ile aktive edildi. Kanallar kâğıt konlar ile kurutuldu. Kanalın rezorsiyon alanı altındaki kısmı soğuk lateral kondansasyon tekniği ile dolduruldu. Rezopsiyon kavitesine Biodentin yerleştirildi ve uygun bir plugger yardımı ile kondanse edildi. İlgili diş kompozit ile restore edildi. Bir yıllık takipte diş asemptomatikti. SONUÇ: İnternal rezorpsiyona sahip dişlerin erken safhada teşhisi ve doğru tedavi yöntemi uygulanması ile ağızda kalması sağlanabilir. Operasyon mikroskobu kullanılması bu vakaların tedavi kalitesini arttırır.

Anahtar Kelimeler: İnternal Rezorpsiyon, Biodentin, Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi

Endodontic Treatment of a Perforating Internal Root Resorpsion in the Maxillary Canine Tooth: A Case Report

Abstract

AIM:The aim of this case report is to present the endodontic treatment of a perforating internal root resorption in the maxillary canine tooth. CASE REPORT: A 42-year-old female patient applied to our clinic with the complaint of severe pain and swelling in the right maxillary region. In the clinical examination, the maxillary canine tooth was sensitive to percussion and palpation. There were no response to the cold test and electric pulp test. In the radiographic examination, there was lose of lamina dura and resorption area was observed in the coronal third of the root Perforating internal root resorption was confirmed with cone beam computed tomography (CBCT). The tooth was diagnosed with pulp necrosis and acute apical abscess. The access preparation was performed under a rubber dam using a surgical operating microscope. The working lenght was determined with apex locater and the canal was shaped with Reciproc R40 file. Irrigation was performed with 2,5% NaOCl. Calcium hydroxide paste was placed as an intracanal medicament and the access was sealed with temporary filling material. The patient was recalled after fifteen days later. At the second appointment, the tooth was asymptomatic. To remove the calcium hydroxide in the canal, irrigation was performed with 10 ml of 2.5% NaOCl and activated with an endoactivator.The canal was dried with paper points. The part of the canal from apical to the resorption defect was filled using the cold lateral condensation technique and the gutta was cut under the resorption cavity with a plugger. The resorption cavity was completely filled using Biodentine and condensed with a plugger.Restoration of tooth was completed with composite resin.The tooth was asymptomatic at 1-year follow-up. CONCLUSİON:Teeth with internal resorption can be survive by early diagnosis and correct treatment method.The use of an operating microscope increases the quality of treatment of these cases.

Keywords: Internal Resorption, Biodentine, Cone Beam Computed Tomography

1.GİRİŞ:

Kök rezorpsiyonu, dişin sert ve yumuşak dokularının etkileşimi nedeniyle meydana gelen patolojik veya fizyolojik süreçlerle ilişkili sert doku yıkımıdır.[1,2] Yaşam boyunca sürekli fizyolojik yapım ve yıkım döngüsüne maruz kalan kemiğin aksine, daimi dişlerin sert dokularının rezorpsiyonu fizyolojik bir olay değildir ve her zaman enflamasyonla ilişkilidir. Hafif seyirli yüzeyel kök rezorpsiyonu hariç dişin sert dokularının kaybının geri dönüşü yoktur ve tedavi edilmezse etkilenen dişlerin erken kaybına neden olabilmektedir.[3,4]

Kök rezorpsiyonları literatürde konum, histoloji, etiyoloji veya kökenlerine göre birçok farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. Kök rezorpsiyonu, rezorpsiyonun kök yüzeyindeki konumuna göre eksternal ve internal kök rezorpsiyonu olarak sınıflandırılmaktadır.[4]

Kök rezorpsiyonu, mekanik, kimyasal veya termal yaralanma dahil olmak üzere çeşitli yaralanmalardan sonra meydana gelebilir. Travma, pulpitis, pulpotomi, çatlak diş, diş transplantasyonları, restoratif prosedürler, ortodontik tedavi ve hatta herpes zoster viral enfeksiyonunun olası predispozan faktörler olduğu öne sürülmüştür.[4] Mekanik/patolojik faktörler pulpa dokusunu uyarır, böylece inflamatuar süreçleri başlatır. Pulpanın farklılaşmamış hücreleri osteoklastlara veya makrofajlara dönüşerek dentin rezorpsiyonuna neden olur.[5,6] İnternal inflamatuar kök rezerpsiyonu oluşmasında aktive olmuş klastik hücrelerin intraradiküler mineralize dentine bağlanması için kronik inflamasyon bölgesine bitişik odontoblast tabakası ve predentin hasar görmüş olmalıdır. [7,8] Pulpanın koronal kısmı genellikle nekrotikken, apikal kısmı vital kalarak rezorptif lezyonun ilerlemesine sebep olan odontoklastları beslemektedir. Bununla birlikte diş canlılığını kaybederse rezorpsiyonun ilerlemesinin duracağı bildirilmiştir.[4,9] Rezorpsiyon tedavi edilmezse kökün perforasyonuna veya fraktürüne neden olabilir.

İnternal kök rezorpsiyonuna erkeklerde daha sık görülmektedir. Tek bir dişte gözlenebileceği gibi simetrik dişlerde de gözlenebilmektedir.[8,10,11] İnternal rezorpsiyonun daimi dişlerde görülme sıklığı sırasıyla santral keserler, birinci ve ikinci molarlar, lateral keserler, premolarlar, kaninler ve yirmi yaş dişleri olarak belirtilmiştir.[8,10]

İnternal rezorpsiyona sahip dişler genellikle asemptomatiktir, ancak bu dişlerde pulpa dokusu kısmi olarak vital olduğundan reversibl ya da irreversibl pulpitis semptomları gözlenebilir.[12] Klinik olarak renk değişikliği, sinüs yolu, palpasyon veya perküsyon hassasiyeti olabilir. Tanı genellikle radyografik olarak konulmaktadır.[11] Bu lezyonların radyografik görüntüsü simetrik yuvarlak ya da oval radyolusensi olarak tanımlanmıştır.[13]

Bu vaka raporunun amacı internal inflamatuar kök rezorpsiyonu nedeniyle perforasyon izlenen maksillar kanin dişin endodontik tedavisinin tamamlanarak prognozunu sunmaktır.

2. VAKA SUNUMU

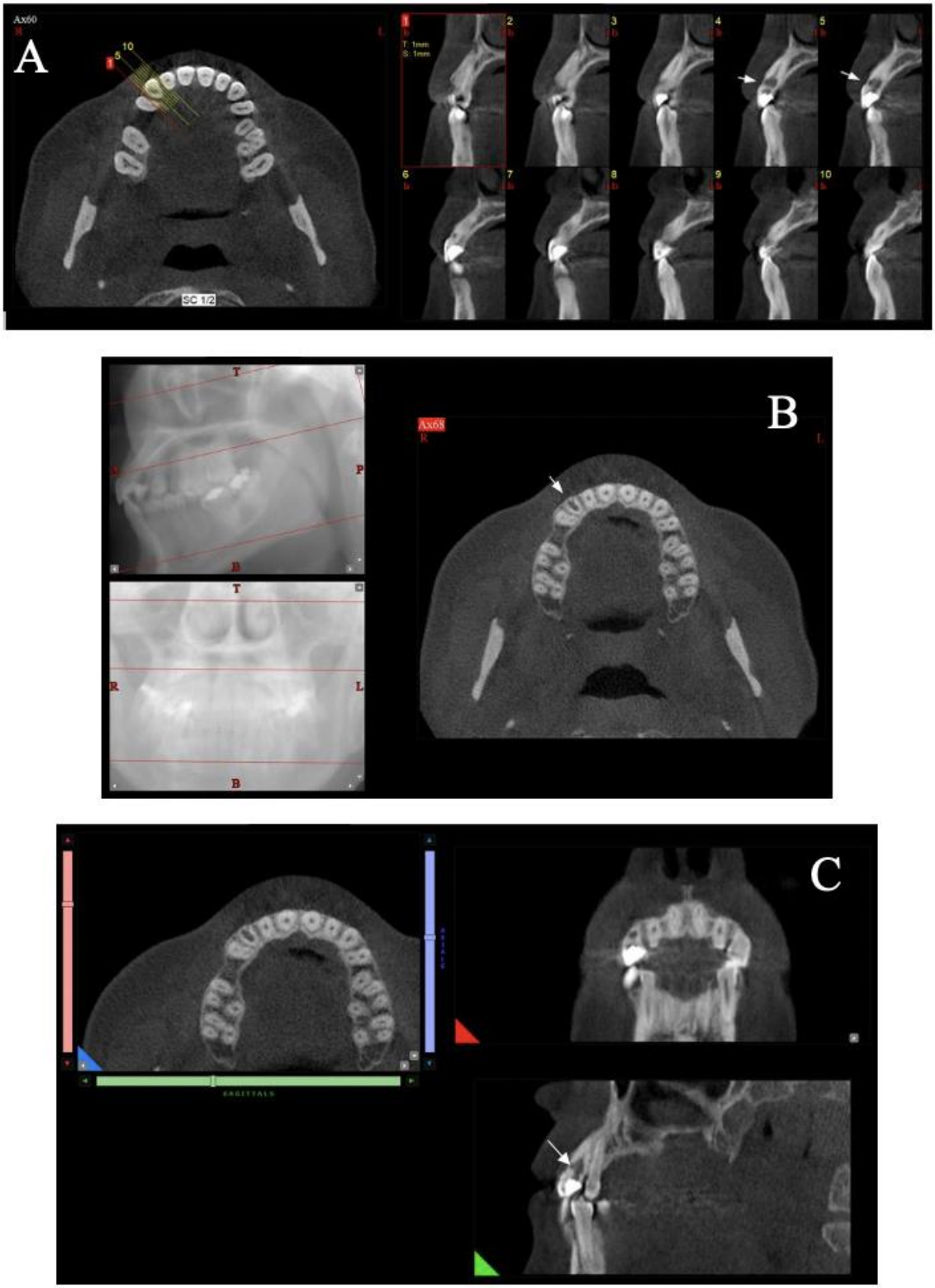
42 yaşındaki kadın hasta endodonti kliniğine maksillar sağ kanin dişindeki (13 numara) ağrı ve şişlik şikâyeti ile başvurdu. Hastadan alınan anamnezde herhangi bir sistemik hastalığının olmadığı ve düzenli bir ilaç kullanmadığı öğrenildi. Hasta, dişine 3 sene önce kompozit dolgu yapıldığını bildirdi ve ilgili dişinde herhangi bir travma öyküsü yoktu. 13 numaralı dişin intraoral periapikal film ile yapılan radyolojik incelemesinde derin kompozit restorasyon varlığı teyit edildi. 13 numaralı dişin kökünün koronal üçlüsünde oval şekilli radyolusensi gözlendi (Şekil 1). 13 numaralı dişe uygulanan elektrikli pulpa testi ve soğuk testi negatif sonuç verdi, perküsyon ve palpasyonda hassasiyet vardı. Periodontal muayenede cep ölçümü normal sınırlar içindeydi. 13 numaralı dişe internal inflamatuar kök rezorpsiyon ön tanısı kondu.

Şekil 1: 13 numaralı Diş Kökünün Koronal Üçlüsünde Yuvarlak Düzensiz Radyolüsens Alan

İlgili dişten internal rezorpsiyonun büyüklüğünü, konumunu ve perforasyon varlığını belirlemek için konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) alındı. KIBT incelemesinde ilgili dişte internal rezorpsiyona

eşlik eden perforasyon varlığı belirlendi (Şekil 2 A, B, C). Hastaya 13 numaralı dişin endodontik tedavisi önerildi.

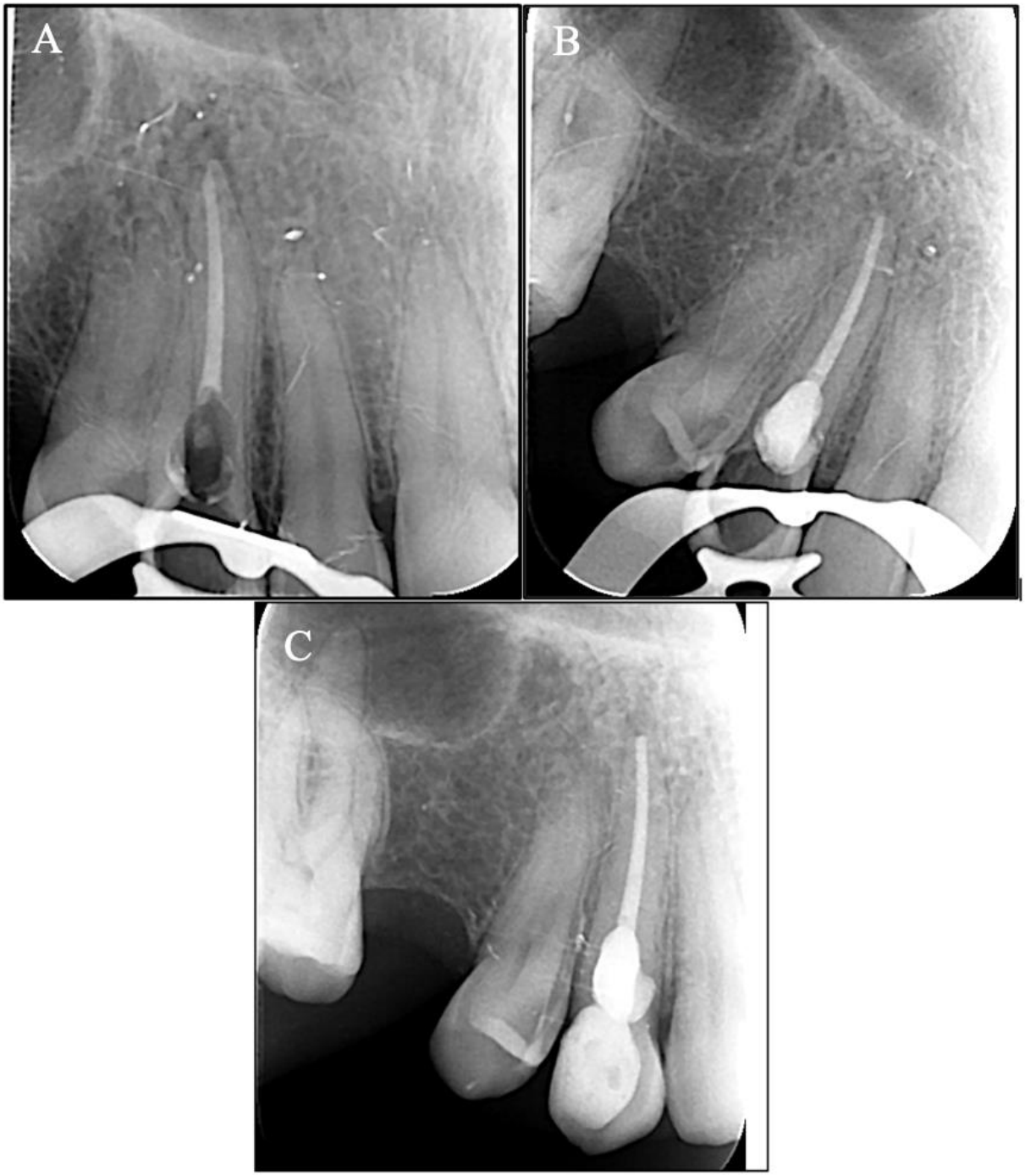
Şekil 2: KIBT Görüntülemesi ile Farklı Eksenlerde İnternal Rezorpsiyon Alanının ve Perforasyon Varlığının Tespit Edilmesi. (A,B) Aksiyal Kesitte Ok ile Perforasyon Alanının Gösterilmesi. (C) Sagittal Kesitte Ok ile Perforasyon Alanının Gösterilmesi.



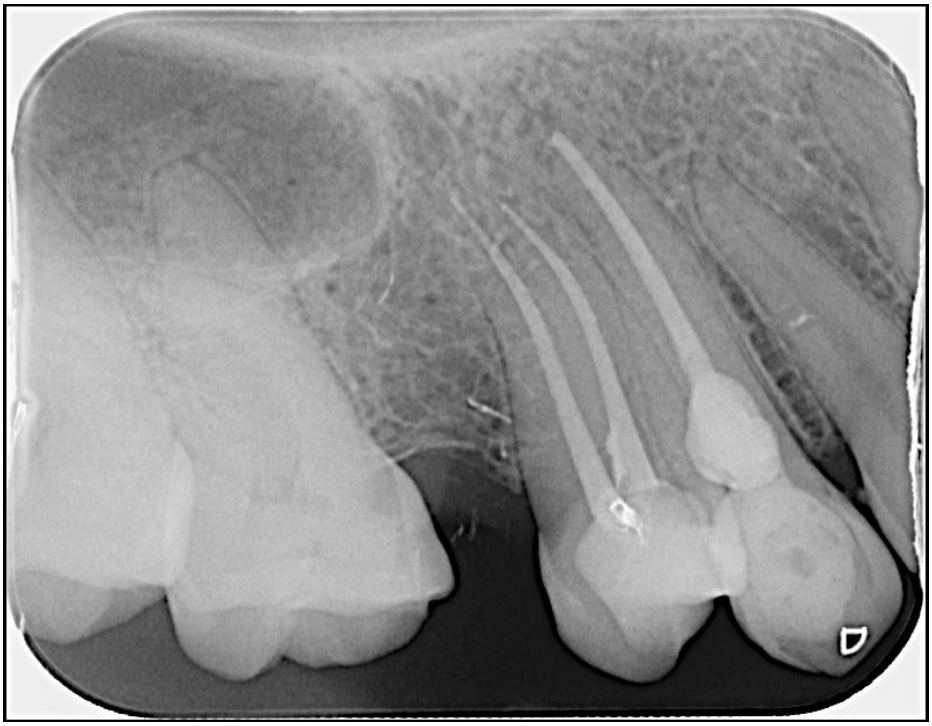
Hastadan tedavi için aydınlatılmış onam alındı. 13 numaralı dişe 1:100000 epinefrin içeren articain HCl (Ultacaine DS; Pharma Vision San. Ve Tic. A.Ş) infiltrasyon lokal anestezisi olarak uygulandı. Rubber dam ile dişin izolasyonu sağlandı. Dental operasyon mikroskobu altında elmas rond frez kullanılarak giriş kavitesi açıldı. Giriş kavitesi açıldıktan sonra kanaldan drenaj meydana geldi. Giriş kavitesi içinde rezorptif bölgenin aktivitesini gösteren kanama gözlendi. Çalışma boyu 15 numaralı K tipi el eğesi (Dentsplay Maillefer, Bellaigues, İsviçre) ile elektronik apeks bulucu (Propex Pixi; Dentsplay Maillefer, Bellaigues, İsviçre) kullanılarak belirlendi. Kök kanalı endodontik motor kullanılarak (Silver Reciproc; VDW, Münih, Almanya) Ni-Ti döner eğeleri (Reciproc; VDW, Münih, Almanya) ile R40 boyutuna kadar şekillendirildi. Kanalın ve rezorpsiyon kavitesinin dezenfeksiyonu sağlamak için 30 gauge yandan perfore iğne (Canal Clean; Biodent, Paju, Kore) kullanılarak %2,5'lik sodyum hipoklorit (NaOCl) ile irrigasyon yapıldı. NaOCl, irrigasyon EndoActivatör (EndoActivator; Dentsply Tulsa Dental Specialties, Tulsa, OK, USA) kullanılarak aktive edildi. Şekillendirme ve irrigasyon tamamlandıktan sonra kanal sistemi paper point kullanılarak kurutuldu. Kanala ve rezorpsiyon kavitesine kalsiyum hidroksit patı (Calcicure; Voco, Almanya) yerleştirildi. Giriş kavitesi teflon bant ve cam iyonomer siman (Ionoseal; Voco, GmbH, Almanya) kullanılarak geçici olarak kapatıldı. Hastaya 2. seans için randevu verildi.

Hasta 15 gün sonra 2. seans randevusuna geldi ve 13 numaralı diş asemptomatik haldeydi. Lokal anestezi uygulandı, geçici dolgu malzemesi kaldırıldı, diş rubber dam ile izole edildi. Kanal ve rezorpsiyon kavitesi içindeki kalsiyum hidroksit patını uzaklaştırmak için 10 ml %2,5'lik NaOCl ile kök kanalı irrige edildi ve EndoActivatör ile irrigasyon aktivastonu yapıldı. Final irrigasyonu 5 ml %17'lik EDTA (Werax; İzmir, Türkiye) ardından 5 ml salin ile tamamlandı. Kanal paper point ile kurutuldu. Kanalın rezorpsiyon kavitesi altındaki bölümü kanal patı (Sealapex; Kerr, ABD) ve güta perka (Reciproc;VDW, Almanya) kullanılarak lateral kondenzasyon yöntemi ile dolduruldu ve ısıtılmış plugger kullanılarak rezorpsiyon bölgesinin altından güta perkalar kesildi. Rezorpsiyon kavitesi, pat ve güta artıklarından temizlendi. Biodentin (Septodont Ltd., Saint Maur des Fausse´s, Fransa) üretici firmanın talimatları doğrultusunda hazırlandı, rezorpsiyon kavitesine yerleştirildi ve plugger ile kondensasyonu yapıldı. Rezorpsiyon kavitesi Biodentin ile tamamen dolduruldu. Dişin kron restorasyonu bonding sistem (Futurabond; Voco, GmbH, Almanya) kullanılarak rezin kompozit (Filtek Z350; 3M ESPE, USA) ile restore edildi (Şekil 3). Hastanın 1 yıl sonra yapılan ağız içi ve radyolojik muayenesinde 13 numaralı diş asemptomaktikti (Şekil 4).

Şekil 3: İnternal Rezorpsiyona Sahip Maksillar Kanin Dişin Endodontik Tedavisi. (A) Rezorpsiyon Kavitesine Kadar Olan Kısmın Gütta Perka ile Obturasyonu. (B) Rezorpsiyon Bölgesinin Biodentin ile Obturasyonu. (C) Kompozit ile Restorasyon Sonrası Alınan Radyograf.



Şekil 4: Tedaviden 1 Yıl Sonraki Takip Röntgeni. 13 Numaralı Diş Asemptomatikti.



3. TARTIŞMA

İnternal inflamatuar kök rezorpsiyonu, resorptif bölgelere bitişik sert dokuların geri dönüşümü olmayan progresif intraradiküler dentin kaybıdır. Sıklıkla kronik pulpa iltihabı ile ilişkilidir ve lezyon progresif olduğunda rutin radyografilerle tanımlanabilir.[14] İnternal rezorpsiyon sadece kronik inflamasyon bölgesine bitişik predentinin, travma veya diğer bilinmeyen etiyolojik faktörlerin bir sonucu olarak kaybında meydana gelir.[15] 27 hastayı içeren bir çalışmada en sık etiyolojik faktör travmadır (%43), bunu çürük lezyonları (%25) izlemektedir.[10] Bu durum lezyon önemli ölçüde ilerleyene kadar fark edilmeyebilir ve tüm pulpa nekroz geçirip pulpa boşluğu enfekte olduktan sonra perforasyona veya akut/kronik apikal periodontitis semptomlarına neden olabilir.[16] Vakamızda internal rezorpsiyon olan 13 numaralı dişin pulpası nekroz idi ve apikal periodontitis semptomları mevcuttu. Bu nedenle, daha fazla sert doku kaybını ve nihai kök perforasyonunu önlemek için inflamatuar bir rezorptif lezyon tespit edildiğinde mümkün olan en kısa sürede kök kanal tedavisine başlanmalıdır.[12]

İnternal rezorpsiyon eksternal rezorpsiyona kıyasla daha nadir görülmektedir. Kadınlarda görülme prevalansı erkeklerden düşüktür ve en sık orta keser dişlerde görülür. [8,10,11] Vakamız, kadın hasta maksillar kanin dişinde internal rezorpsiyonun varlığını perforasyonla birlikte gösteren nadir bir olgudur.

İnternal kök rezorpsiyonun eksternal kök rezopsiyonundan ayırt edilmesindeki zorluk pek çok literatürde vurgulanmıştır.[4,17,18] Gartner ve ark.[18] klinisyenlerin bu iki rezorpsiyonu radyografik olarak ayırt etmelerini sağlayan yönergeleri tanımlamışlardır. Yazarlar, eksternal kök rezorpsiyon lezyonunu kötü tanımlanmış asimetretrik sınırlı olarak bildirirken, internal kök rezorpsiyon lezyon sınırlarının pürüzsüz olduğunu ve genellikle kök üzerinde simetrik olarak dağıldığını bildirmiştir. Eksternal kök rezorpsiyonunda kök kanalının ana hatları lezyon boyunca takip edilebilir ve lezyon gövdesinde radyodansite varyasyonları gözlenirken, internal kök rezorpsiyonunun radyolüsensini tekdüze bir yoğunluğa sahip ve kök kanalının ana hatları lezyon boyunca takip edilemez olarak tarif edilmiştir. Vaka raporumuzda 13 numaralı dişten alınan periapikal radyografide radyolusens lezyonun sınırlarının pürüzsüz ve dişe simetrik olması, kök kanalının ana hatlarının lezyon boyunca takip edilememesi sebepleriyle ön tanı olarak internal rezorpsiyon tanısı konulmuştur.

Periapikal filmler internal rezorpsiyonun teşhisinde kullanılabilir ancak rezorpsiyonun boyutunu, konumunu, perforasyonun varlığının/yokluğunu ve perforasyonun boyutunu saptamada yetersizdir.[19,20] Bundan dolayı tedavimizde ilgili dişin rezorpsiyon durumunu / perforasyonun varlığını, konumunu, boyutunu daha detaylı görmek ve tedavi planı oluşturmak için KIBT alınmıştır.

İnternal rezorpsiyon vakalarında tedavi seçeneğine rezorpsiyonun konumuna, büyüklüğüne ve kökün uzunluğuna bağlı olarak karar verilmektedir. Kanaldan lezyona ulaşmanın mümkün olmadığı, yeterli dezenfeksiyon ve obturasyon işlemlerine izin vermeyen rezorpsiyon vakalarında cerrahi yaklaşımla lezyona erişim tedavi seçeneği olarak belirlenebilir.[21] Mevcut vakada, rezorpsiyonun koronalde olup ulaşılabilir olması, perforasyonun küçük boyutta olup tamir edilebilir olması göz önüne alındığında, Biodentin gibi biyoaktif materyal ile birlikte cerrahi olmayan bir endodontik tedavi tercih edilen tedavi seçeneği olmuştur.

Seanslar arası kalsiyum hidroksitin kullanımı kanamayı kontrol etmeye yardımcı olur ve dezenfeksiyon prosedürlerini en üst düzeye çıkarır. Aynı zamanda alkaniliniteyi korur, rezorpsiyon kavitesi içindeki granülasyon dokusunu ve artık pulpa dokusunu nekrotize eder.[22] Ancak, rezorpsiyon kavitesinin mekanik enstrümantasyonunun zorluğu ve uygulanan irrigasyonun yetersiz kalmasından dolayı kanal içinde kalsiyum hidroksit kalıntıları kalabilir.[8] Rezorpsiyon kavitesinde kalan kalsiyum hidroksit kalıntıları Biodentin'nin dentine bağlanmasını etkileyebilir.[23] Bu nedenle irrigasyon solüsyonunun aktivasyonu önemlidir. İrrigasyon solüsyonunun aktivasyonu, irriganın kök kanal sisteminin ve rezorpsiyon kavitesinin tüm alanlarına nüfuz etmesini kolaylaştırır. Böylece tam kemomekanik debridman sağlanmış olur.[12] İrrigasyon aktivasyonu için pek çok yöntem bulunmaktadır.[24] Bu sistemlerden biri olan Endoaktivatör, kök kanal sistemi içinde irrigasyonu sonik enerji ile aktive edilerek irriganın kanal içinde tüm yüzeylere ulaşımını kolaylaştırır.[25]

NaOCl kullanımı, perforasyon bölgelerinden kanamayı kontrol etmeye yardımcı olur. Ayrıca, rezorpsiyon alanını dezenfekte eder. Ancak büyük perforasyonlarda NaOCl periradiküler dokulara taşarak dokuları yaralayabilir. Perforasyonun büyük olduğu durumlarda düşük konsantrasyonlu NaOCl solüsyonları kullanılmalı veya klorheksidin ve salin gibi diğer irriganlar düşünülmelidir.[12] Vakamızda, perforasyon boyutunun küçük olması sebebiyle dezenfeksiyonu sağlamak için %2,5'lik NaOCl kullanılmıştır. Final irrigasyonunda inorganik dokuları çözme yeteneği bulunan %17'lik EDTA kullanımı ile dezenfeksiyon pekiştirilmek istenmiş ve kalsiyum hidroksit kalıntılarının eliminasyonu arttırılmıştır.

Rezorptif defektteki ince ve zayıf diş yapısı göz önüne alındığında, dişi güçlendirmek ve böylece dişin prognozunu iyileştirmek için biyoaktif bir materyale ihtiyaç duyulmuştur.[23] Biodentin, MTA'dan daha üstün özelliklere sahip olduğu için kullanılmıştır; örneğin, yoğunluğu MTA'lara göre klinik kullanıma daha uygundur ve Biodentin yaklaşık 12 dakikalık daha hızlı sertleşme süresi nedeniyle MTA durumunda olduğu gibi iki aşamalı obturasyon gerektirmez.[23] Biodentin tozu trikalsiyum silikat, kalsiyum karbonat ve zirkonyum oksitten oluşurken Biodentin sıvısı, sertleşme hızlandırıcı ve su azaltıcı madde olarak kalsiyum klorür içerir. Biodentin hem dental yapılarla hem de adeziv sistemlerle su geçirmez arayüzler geliştirme kapasitesine sahiptir.[23] Biodentin, marjinal sızdırmazlığı artırabilecek apatit yapıların birikimini gösterir.[23] Tedavimizde Biodentin'in bu kullanım avantajları göz önüne alınarak rezorpsiyon kavitesini ve perporasyonu Biodentin kullanarak doldurulmuştur.

Dental operasyon mikroskobu kullanımı operatörün görüş kalitesini yükselterek tedavi prosedürlerinin başarısının arttıran önemli bir klinik avantajdır.[26] Vakamızda rezorpsiyon kavitesinin temizlenip Biodentine ile doldurulmasına kadar görüşü arttırmak ve Biodentin kondenzasyonunu hermetik bir şekilde yapmak için dental operasyon mikroskobunun büyütme avantajı kullanılmıştır.

İnternal rezorpsiyon vakalarında tedavinin başarısı veya başarısızlığı klinik olarak ve radyografik kontrol ile izlenmelidir. Tedavinin başarısız olması durumlarında ek tedavi yöntemlerine zaman kaybetmeden geçilmesi önemlidir. Tedavimizden sonra diş 1 yıllık takipte değerlendirildi, klinik ve radyografik olarak hasta asemptomatikti. Diş oklüzyonda fonksiyon görmekteydi.

4. SONUÇ:

İnternal rezorpsiyon varlığında rezorpsiyon sürecini durdurmak diş yapısının daha fazla zayıflamasını önlemek için mümkün olan en kısa sürede endodontik tedaviye başlamak zorunludur. Bir internal rezorpsiyon olgusunun tedavisinde başarı; erken teşhise, uygun tedavi planlamasına, kanalın mekanik preperasyon ile inflamatuar pulpa dokusundan temizlenmesine, kanal sisteminin tamamen dezenfeksiyonuna, zayıf diş yapısının güçlendirilmesine ve üç boyutlu bir obturasyona bağlıdır. Tedavi kalitesini artırmak için irrigasyon aktivasyon sistemleri ve dental operasyon mikroskobu gibi teknolojilerin kullanılması tavsiye edilmektedir.

5. KAYNAKÇA:

1. Patel S, Saberi N. The ins and outs of root resorption. *Br Dent J*. 2018;224(9):691-699.

2. Bille M, Kvetny M, Kjaer I. A possible association between early apical resorption of primary teeth and ectodermal characteristics of the permanent dentition. *Eur J Orthod*. 2008;30(4):346-351.

3. Andreasen FM, Andreasen JO. Diagnosis of luxation injuries: the importance of standardized clinical, radiographic and photographic techniques in clinical investigations. *Dent Traumatol*. 1985;1(5):160-169.

4. Tronstad L. Root resorption—etiology, terminology and clinical manifestations. *Dent Traumatol*. 1988;4(6):241-252.

5. Umashetty G, Hoshing U, Patil S, Ajgaonkar N. Management of inflammatory internal root resorption with Biodentine and thermoplasticised Gutta-Percha. *Case Rep Dent*. 2015;2015

6. de Araújo LCG, Lins CV, de Lima GA, Travassos RMC, dos Santos Accioly Lins CC. Study of Prevalence of Internal Resorption in Periapical Radiography of Anteriors Permanents Tooth. *Int J Morphol*. 2009;27(1)

7. Heithersay G. Management of tooth resorption. *Aust Dent J*. 2007;52:S105-S121.

8. Patel S, Ricucci D, Durak C, Tay F. Internal root resorption: a review. *J Endod*. 2010;36(7):1107-1121.

9. Patel S, Ford TP. Is the resorption external or internal? *Dent Update*. 2007;34(4):218-229.

10. Calişkan M, Türkün M. Prognosis of permanent teeth with internal resorption: a clinical review. *Dent Traumatol*. 1997;13(2):75-81.

11. Lyroudia KM, Dourou VI, Pantelidou OC, Labrianidis T, Pitas IK. Internal root resorption studied by radiography, stereomicroscope, scanning electron microscope and computerized 3D reconstructive method. *Dent Traumatol*. 2002;18(3):148-152.

12. Haapasalo M, Endal U. Internal inflammatory root resorption: the unknown resorption of the tooth. *Endodontic topics*. 2006;14(1):60-79.

13. Ne RF, Witherspoon DE, Gutmann JL. Tooth resorption. *Quintessence International-English Edition-*. 1999;30:9-26.

14. Wedenberg C, Lindskog S. Experimental internal resorption in monkey teeth. *Dent Traumatol*. 1985;1(6):221-227.

15. Wedenberg C, Zetterqvist L. Internal resorption in human teeth—a histological, scanning electron microscopic, and enzyme histochemical study. *J Endod*. 1987;13(6):255-259.

16. Frank AL, Weine FS. Nonsurgical therapy for the perforative defect of internal resorption. *J Am Dent Assoc*. 1973;87(4):863-868.

17. Gulabivala K, Searson L. Clinical diagnosis of internal resorption: an exception to the rule. *Int Endod J*. 1995;28(5):255-260.

18. Gartner AH, Mack T, Somerlott RG, Walsh LC. Differential diagnosis of internal and external root resorption. *J Endod*. 1976;2(11):329-334.

19. Patel S, Dawood A, Ford TP, Whaites E. The potential applications of cone beam computed tomography in the management of endodontic problems. *Int Endod J*. 2007;40(10):818-830.

20. Patel S, Dawood A, Wilson R, Horner K, Mannocci F. The detection and management of root resorption lesions using intraoral radiography and cone beam computed tomography–an in vivo investigation. *Int Endod J*. 2009;42(9):831-838.

21. Nilsson E, Bonte E, Bayet F, Lasfargues J-J. Management of internal root resorption on permanent teeth. *Int J Dent*. 2013;2013

22. Sjögren U, Figdor D, Spångberg L, Sundqvist G. The antimicrobial effect of calcium hydroxide as a short- term intracanal dressing. *Int Endod J*. 1991;24(3):119-125.

23. Priyalakshmi S, Ranjan M. Review on Biodentine-a bioactive dentin substitute. *J Dent Med Sci*. 2014;13(1):51-7.

24. Malentacca A, Uccioli U, Mannocci F, et al. The comparative effectiveness and safety of three activated irrigation techniques in the isthmus area using a transparent tooth model. *Int Endod J*. 2018;51:e35-e41.

25. Uğur Aydın Z, Erdönmez D, Ateş MO, Doğan T. Efficacy of different irrigation activation systems on bacterial extrusion. *Aust Endod J*. 2021;47(2):137-142.

26. Bud M, Jitaru S, Lucaciu O, et al. The advantages of the dental operative microscope in restorative dentistry. *Med Pharm Rep*. 2021;94(1):22.

Presentation ID / Sunum No= 280

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7066-3032

Tam Dişsizlik Vakalarının All-On-Four Konsepti İle Protetik Rehabilitasyonu: Olgu Sunumu

Dt Esra Ayşe Dilaverler Yardım[1], Dr. Öğretim Üyesi Cumhur Korkmaz[2]
[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı*
[2]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı*
**Corresponding author: Esra Ayşe DİLAVERLER YARDIM*

Özet

Diş eksikliği ya da diş kayıpları durumlarında implant destekli protetik tedaviler günümüzde sıkça tercih edilmektedir. Tam dişsizlik durumlarında ise, maksilla ve mandibulada çene kemiklerinde ileri derece atrofiler görülebilmektedir. Bu durumda tam protezler, implant destekli sabit ve hareketli protezler gibi protetik seçeneklerle rehabilitasyonların yanı sıra, güncel bir yaklaşım olan "All-on-Four" konsepti de yerini almıştır. Bu konsept, tam ark protezi desteklemek için tam dişsiz çenelerin ön kısmına dört implant yerleştirilmesine dayanır. Geçici, sabit ya da immediat olarak hazırlanabilen bu protezleri desteklemek için açılı ve düz implantların bir arada kullanılması, daha basit ve daha az zaman alan bir prosedür olmuştur. Aynı zamanda, daha düşük finansal maliyet ve hastalar için daha konforlu operatif ve post-operatif dönem sağlayan bir tedavi yöntemi olarak kabul edilebilir. Günümüzde bu tedavi konsepti, konvansiyonel protetik prosedürlere alternatif olarak sunulmakta olup, kısa ve uzun vadeli retrospektif çalışmalar başarılı sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bu çalışma, "All-on-Four" konseptinin protetik aşamalarını ve sonuçlarını gösteren bir olgu sunumudur. 62 yaşında kadın hasta, dişsizlik nedeniyle yaşadığı fonksiyon ve estetik kaybı şikayetiyle kliniğimize başvurmuştur. Yapılan klinik ve radyografik muayene sonucunda, maksiller posterior bölgelerde ileri derece atrofi gözlenmiştir. İmplant destekli sabit protez planlanan hastamıza, üst çenede güncel bir yaklaşım olan All-on-Four konsepti ile protetik rehabilitasyon planlanmış ve uygulanmıştır. Estetik ve fonksiyonel açıdan memnun edici düzeyde sonuçlar elde edilen hastamızın; 1. hafta, 1. ay, 6. Ay ve 1 yıllık kontrolleri yapılmıştır. Hasta, olumlu geri dönüşlerini bildirmiştir.

Anahtar Kelimeler: All On Four Konsepti, Dental İmplant, Sabit Protezler

Abstract

Implant-supported prosthetic treatments are frequently preferred today in cases of missing teeth or tooth loss. In cases of complete edentulism, advanced atrophy of the maxilla and mandible can be seen in the jaw bones. In this case, in addition to rehabilitations with prosthetic options such as full dentures, implant-supported fixed and removable dentures, the "All-on-Four" concept, which is a current approach, has also taken its place. This concept is based on placing four implants in the anterior portion of the edentulous jaws to support a full arch prosthesis. The combination of angled and flat implants to support these prostheses, which can be temporary, fixed or immediately prepared, has been a simpler and less time-consuming procedure. At the same time, it can be considered as a treatment method that provides lower financial costs and a more comfortable operative and post-operative period for patients. Today, this treatment concept is presented as an alternative to conventional prosthetic procedures, and short and long-term retrospective studies have yielded successful results. This study is a case report showing the prosthetic stages and results of the "All-on-Four" concept. A 62-year-old female patient applied to our clinic with complaints of loss of function and aesthetics due to edentulism. As a result of clinical and radiographic examination, severe atrophy was observed in the maxillary posterior regions. Prosthetic rehabilitation was planned and implemented with the All-on-Four concept, which is a current approach in the upper jaw, for our patient who was planned to have an implant-supported fixed prosthesis. Our patient, whose aesthetic and functional satisfactory results were obtained; 1st week, 1st month, 6th month and 1 year controls were made. The patient reported positive feedback.

Keywords: All On Four Concept, Dental Implant, Fixed Dental Prostheses

GİRİŞ:

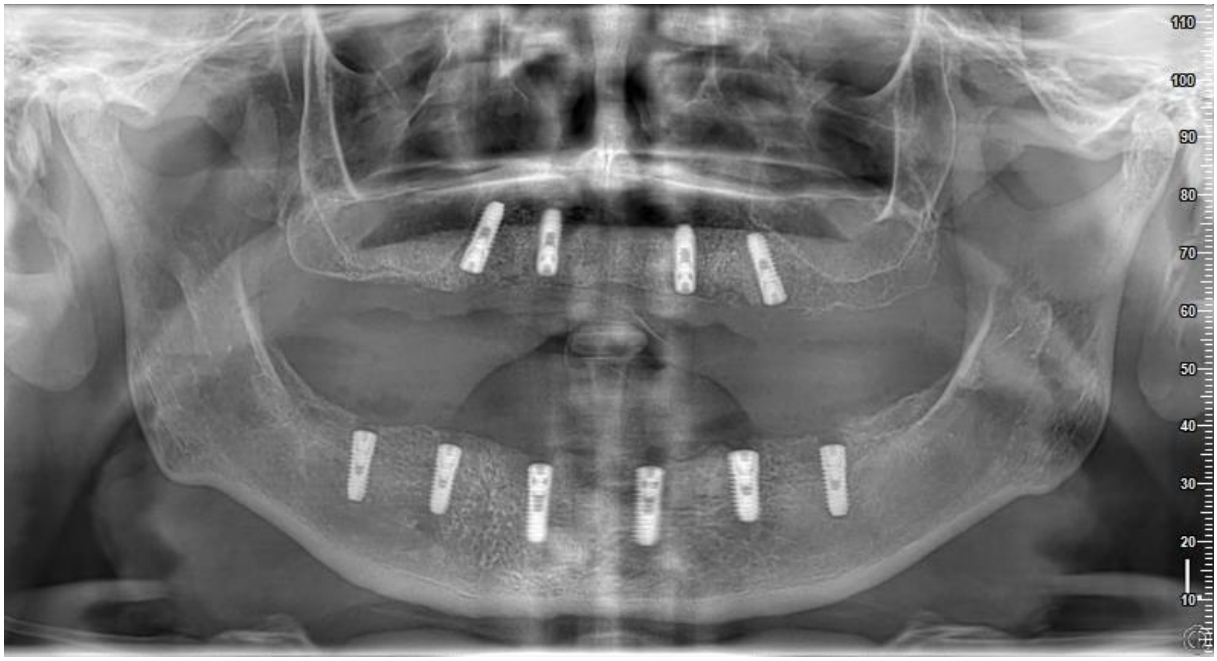
Tam dişsiz hastalarda, implant destekli protetik rehabilitasyon güvenilir ve tercih edilen bir tedavi şekli olmuştur. Bu tedavinin başarısı iyi kalitede ve yeterli miktarda kemik bulunmasına bağlıdır. Maksiller ve mandibular posterior alveolar kemikte ciddi rezorpsiyonu olan hastalarda, başarılı bir implant tedavisi kemik ogmentasyonu ve sinüs lifting gibi cerrahi prosedürler ile birlikte mümkün olmaktadır. Bu teknikler, tedavi süresini ve maliyetini arttırabildiği gibi beraberinde çeşitli komplikasyonlara da sebep olabilmektedir.[1] Tüm bu dezavantajları ortadan kaldırmak için, 2003 yılında Paulo Malo tarafından "All-on-Four" kavramı tanıtılmıştır.[2] Bu konseptte, tam ark sabit restorasyonu desteklemek için anteriorda iki implant dik (0°) pozisyonda ve posteriorda iki implant 45°'ye kadar açılı olacak şekilde yerleştirilir. Bu teknik ile implantlar arası mesafe arttırılmış olup, kantilever uzunluğu azalır ve daha iyi kuvvet dağılımı sağlanır. Posterior implantlardaki açı sayesinde, kemik greftine gerek kalmadan mevcut kemik kullanılır. Aynı zamanda, maksillada sinüs tabanı mandibulada inferior alveolar sinir gibi anatomik yapılara zarar verme riski minimuma indirilerek istenilen fonksiyon ve estetik sağlanabilmektedir. [3,4,5,6]

OLGU:

56 yaşında kadın hasta, ileri derece dişeti sorunlarına bağlı diş kaybı ve uzun süreli dişsizlik nedeniyle kliniğimize müracaat etmiştir. Hastanın medikal öyküsü alınmış, lokal ya da sistemik kontraendikasyonu saptanmamıştır. İmplant destekli sabit protetik rehabilitasyon düşünülen hastanın, yapılan radyografik muayenede maksiller posterior bölgede kemikte ileri derecede atrofi görülmüştür. Bu bölgede kemik durumunun implant tedavisi açısından zorlu ve riskli olacağı öngörülmüştür (Şekil 1). Bilgisayarlı tomografi taraması da bunu desteklemiştir. Hastaya, All-on-Four konsepti ile tedavi planlanmış ve süreç hastaya anlatılarak onayı alınmıştır.

Şekil 1: Panoramik röntgen görüntüsü

Posterior bölgeye implant yerleştirilebilmesi için öncelikle maksiller sinüs lifting gibi cerrahi prosedürleri gerekli olup, operatif ve post operatif dönemdeki riskler düşünülerek bu tedavi prosedüründen kaçınılmıştır. Buna ek olarak, iki aşamalı cerrahi sürecinin uzun ve maliyetli oluşu nedeniyle hastaya bu güncel konsept önerilmiştir.



Şekil 2: İmplant uygulandıktan sonraki panoramik görüntüsü

Premaksiller bölgeye iki adet düz (0 derece) ve sinüs mesial duvarına paralel olarak premolar bölgelere de 45 derece eğimli iki adet implant (3.5 mm çap, 11 mm uzunluk, Osstem, Seul, South Korea) yerleştirilmiştir (Şekil 2).

Hastanın ekonomik tercihlerine bağlı olarak immediat bir protez yapılmamıştır. Bunun yerine mevcut tam protezlerine besleme yapılarak, osseointegrasyon süreci boyunca sadece beslenme amaçlı eski protezini kullanması sağlanmıştır. Bu sebep dolayısıyla, multi ünit abutment seçimleri de protetik aşamaya bırakılmıştır. Osseointegrasyon süreci yaklaşık 3 ay beklendikten sonra, daimi protez yapımı

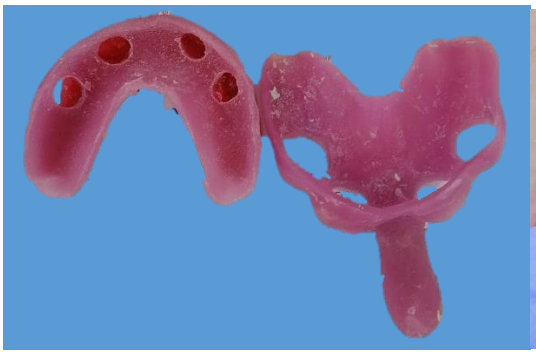
için öncelikle multi ünit abutment seçimi ve kişisel açık kaşık yapmak için, kapalı ölçü postları ve vinilpolisiloksan esaslı ölçü maddesi (Elite HD+, Zhermack, Italy) ile bir ölçü alınmıştır. Çalışma modeli üzerinden seçilen multi-ünitler ağıza yerleştirilmiş ve uyumu kontrol edilmiştir (Şekil 3-4).

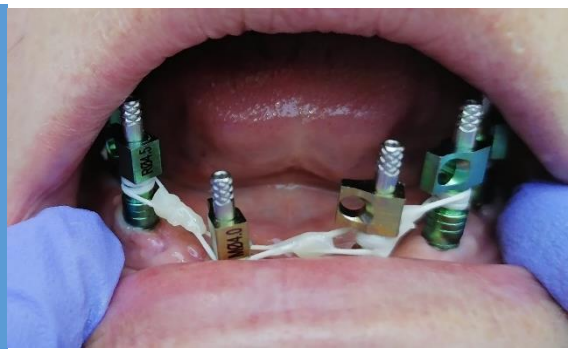
Şekil 3: Multi ünit abutmentlar

Ağızda, firmanın önerisiyle 15 Newton torklanan iki adet düz, iki adet açılı multi-ünit abutment üzerine rijit koruma başlıkları takılmıştır. Hastanın kötü ağız hijyeni nedeniyle, peri-implant dokularda oluşan enflamasyon için mekanik ve antiseptik tedaviye ilave olarak bir Diyot lazer (Epic, Biolase, USA) yardımıyla yumuşak doku şekillendirmesi yapılmıştır (Şekil 4).

Şekil 4: Multi ünit abutmentların ağız içi görüntüsü

Daha sonra multi-ünit abutmentlar üzerine açık ölçü postları yerleştirilerek önceden hazırlanılan kişisel kaşık yardımıyla, açık ölçü tekniği kullanılarak, vinilpolisiloksan esaslı ölçü maddesi (Elite HD+, Zhermack, Italy)ile ölçü alınmıştır. Ölçü alınırken ölçü postları diş ipi ile birbirine bağlanıp ölçüde rijidite sağlamak için akrilik rezin materyali ile splintlenmiştir (Elite SC Tray self-curing acrylic resin, Zhermack,Italy) (Şekil5-6).





Şekil 5: Kişisel açık kaşık

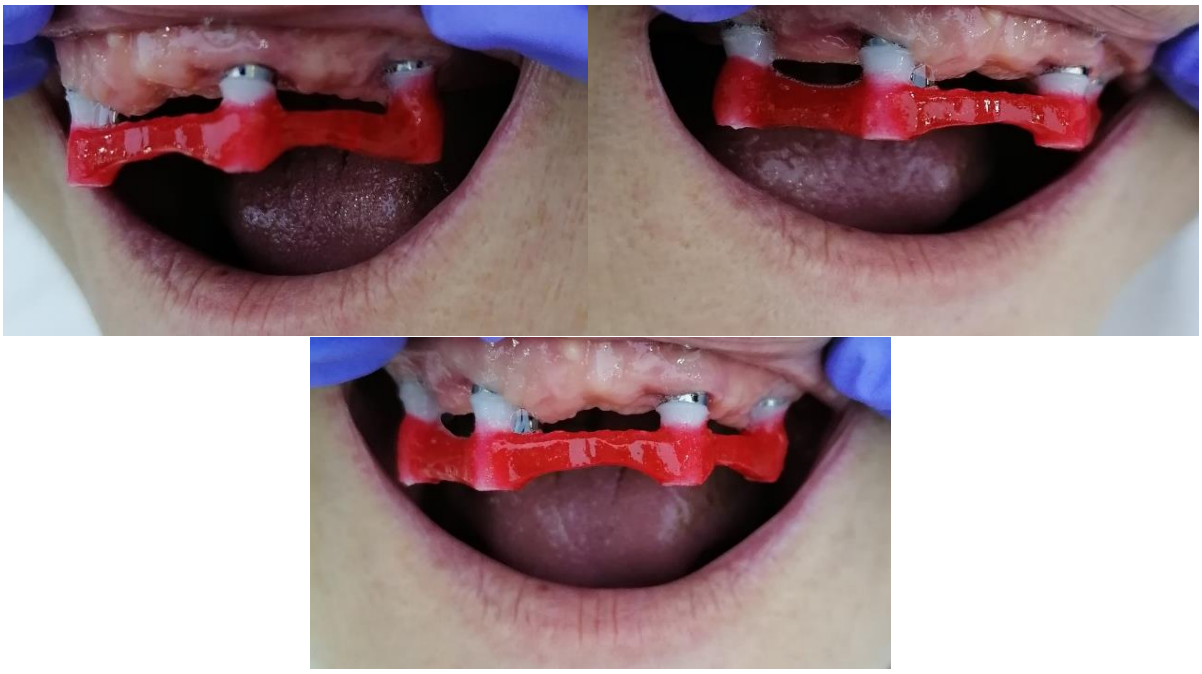
Şekil 6: Ağız içi açık ölçü postu ile ölçü alımı

Alt çenede de aynı şekilde açık ölçü postları yerleştirilip diş ipi ile birbirine bağlanmış, akışkan kompozit materyali ile splintlenmişlerdir (Şekil 6). Açık kaşık ölçü tekniği ve Vinilpolisiloksan esasli (Elite HD+, Zhermack, Italy) ilave silikon esaslı ölçü materyali ile ölçü alınmıştır.

Üst çenede alt yapı hazırlanmadan önce, alınan ölçüyü doğrulamak için plastik silindir kopingler üzerine patern rezin (Pattern Resin, GC, USA) ile hazırlanmış bir şablon hazırlandı (Şekil 7). Bu şablon yerleştirilirken herhangi bir uyum sorun yaşanmadı ve alınan ölçü doğrulandı (Şekil 8-10).

Elde edilen çalışma modelleri üzerinde kaide ve mum şablon hazırlanıp hastanın final protezleri için dikey boyutu belirlendi (Şekil 7).

Şekil 7: Mum duvar ve plastik koping üzerine hazırlanan şablon



Şekil 8-9-10: Ağız içi plastik koping üzerine hazırlanan şablonun provası

Dikey boyut, orta hat ve gülme hattı belirlendikten sonra, CAD/CAM destekli tasarım (Cerec in Lab, Dentsply Sirona) ile metal altyapıyı dizayn etmek için plastik şablon ile mum duvarlar laboratuvara gönderildi. Gelen metal altyapının provası yapıldı ve pasif uyumlu bir şekilde abutmentlar üzerine yerleştirildiği doğrulandı. Üst çenede tek vida testi ile de pasif uyum kontrol edildi (Şekil 11).

Şekil 11: Ağız içi metal alt yapı provalar

Diş rengi (1M2, Vita 3D Master) seçildi. Dentin prova ve bitim aşamaları okluzyon kontrolleri ile tamamlandı (Şekil 12-15). Alt çene restorasyonu polikarboksilat siman (Adhesor Carbofine, Pentron, Czech Republic) ile daimi olarak simante edildi.

Karşıt çenede de implant destekli sabit protez bulunduğu için, kanin koruyuculu okluzyon sağlanmış ve implant koruyuculu okluzyon kriterlerine dikkat edilerek lateral hareketlerde implantlar üzerine gelen kuvvetlerin eşit dağılması göz önünde bulundurulmuştur. Kantileverlara gelen okluzal yükler hafifletilmiştir. Üst çenede vida giriş yerlerindeki okluzal temaslar azaltılmıştır. Hastaya ağız hijyenini desteklemek için arayüz fırçaları ve ağız duşu önerilmiştir.

Hastanın 1. hafta, 1. ay, 6. Ay ve 1 yıllık klinik kontrolü yapılmıştır. Fonksiyonel, estetik ve psikolojik geri dönüşleri olumluydu. Tüm restorasyonlar stabildi ve herhangi bir peri-implantitis durumu gözlemlenmemiştir.

Şekil 12-13-14-15: Final restorasyon görüntüleri

TARTIŞMA

Bu vaka raporunda, posterior maksillada yeterli kemik desteği bulunmayan hastaya "All-on-Four" konsepti ile implant destekli protez, mandibulada ise implant destekli sabit protez yapılmıştır. "All-on-Four" tekniğinde; iki posterior implantın maksiller sinüs mesial duvarına paralel ve distal yönde eğimli olarak yerleştirilmesi kantilever mesafesini azaltırken, sinüs lifting gibi ikinci bir cerrahi işlem gereksinimini ortadan kaldırıp operatif ve post operatif riskleri minimuma indirir.[7]

Krekmanov ve ark.'na göre protez desteğinin mandibulada ortalama kazanılan mesafesi 6,5 mm iken maksillada 9,3 mm'dir.[8] Tam ark sabit protez için poligonal alanın artmasını sağlar ve tatmin edici bir molar desteği sağlar.[9] Ayrıca bu teknik, kortikal ankrajın ve primer stabilitenin gelişmesini sağladığından daha uzun implantların kullanılmasına olanak tanır.[10]

Bevilacqua ve ark., farklı implant eğimleri ve kantilever mesafeleri kullanılarak yapılan bir üç boyutlu sonlu eleman analizi çalışmasında, eğimli implantlar ve düz implantları karşılaştırmış, tam sabit protez tasarımında anterior implantların etrafındaki stresin azaldığını bildirmiştir.[11]

Ayrıca, düz ve eğimli implantlar arasında başarı oranları ve marjinal kemik kaybı açısından önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir.[8]

All-on-Four konseptinin uzun dönem başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Aparicio ve ark. 59'u düz ve 49'u açılı yerleştirilen implant çalışmalarında 5 yıllık takip sonunda düz implantlar için %96.5, açılı implantlar için %100 başarı oranı bildirmişlerdir. [12]

Agliardi ve ark. çalışmalarında, daha yüksek marjinal rezorpsiyon oranı rapor etmişler ve bunu diş çekimi sonrası bölgelerine çok sayıda implant yerleştirilmesine bağlamışlardır. [13] Uzun dönemde alt çenede düz implantlarda eğimlendirilmiş implantlara göre daha çok marjinal kemik rezorpsiyonu görülmektedir.[14] Bu durumun arka bölgelerde yükün uygulanma doğrultusunun daha dik, ön bölgelerde ise daha oblik olduğu için ortaya çıktığı düşünülmektedir. [15]

SONUÇ

"All-on-Four" tedavi konsepti, hareketli protez kullanımına gerek olmaması ve ileri cerrahi prosedürler gerektirmemesi nedeniyle dişsiz çeneleri rehabilitasyonunda iyi bir alternatif olmaktadır. Tedavi sürelerini kısaltan ve hasta yaşam kalitesinin daha yüksek olmasını sağlayan uygun maliyetli bir işlemdir. Doğru hasta seçimi, hastaların kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi ve klinisyenin cerrahi becerileri, öngörülebilir tedavi sonuçları oluşturmak için önemlidir.

Tam ark sabit protezi desteklemek için splintlenmiş eğimli implantların etrafındaki marjinal kemik kaybı, kısa ve orta vadede düz implantlara kıyasla anlamlı bir fark göstermemektedir. Bununla birlikte, bu bulguyu doğrulamak için uzun vadeli klinik takiplere ve sonuçlara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Agliardi E, Clerico M, Ciancio P, Massironi D. Immediate loading of full-arch fixed prostheses supported by axial and tilted implants for the treatment of edentulous atrophic mandibles. *Quintessence Int.* 2010;41:285–93.
2. Agliardi E, Panigatti S, Clerico M, Villa C, Malo P. Immediate rehabilitation of the edentulous jaws with full fixed prostheses supported by four implants: Interim results of a single cohort prospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21:459–65.
3. Babbush CA, Kutsko GT, Brokloff J. The All-on-four immediate function treatment concept with NobelActive implants: A retrospective study. *J Oral Implantol.* 2011;37:431–45.
4. Crespi R, Vinci R, Capparé P, Romanos GE, Gherlone E. A clinical study of edentulous patients rehabilitated according to the "All-on-four" immediate function protocol. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2012;27:428–34.
5. Maló P, de Araujo Nobre M, Lopes A. The use of computer-guided flapless implant surgery and four implants placed in immediate function to support a fixed denture: Preliminary results after a mean follow-up period of thirteen months. *J Prosthet Dent.* 2007;97:S26–34.
6. Maló P, de Araújo Nobre M, Lopes A, Francischone C, Rigolizzo M. "All-on-4" immediate-function concept for completely edentulous maxillae: A clinical report on the medium (3 years) and long-term (5 years) outcomes. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012;14(Suppl 1):e139–50.
7. Sertgöz A, Güvener S. Finite element analysis of the effect of cantilever and implant length on stress distribution in an implant-supported fixed prosthesis. *J Prosthet Dent.* 1996;76:165–169.
8. Krekmanov L, Kahn M, Rangert B, Lindstrom H. Tilting of posterior mandibular and maxillary implants of improved prosthesis support. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000;15:405–414.
9. Malo P, Rangert B, Nobre M. "All-on-four" immediate-function concept with Branemark system implants for completely edentulous mandible: A retrospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2003;5:2.
10. De Vico G, Bonino M, Spinelli D, Schiavetti R, Sannino G, Pozzi A, Ottria L. Rationale for tilted implants: FEA considerations and clinical reports. *Oral Implantol (Rome)* 2011 Jul;4(3–4):23–33.
11. Bevilacqua M, Tealdo T, Pera F, et al. Three-dimensional finite element analysis of load transmission using different implant inclinations and cantilever lengths. *Int J Prosthodont.* 2008;21:539–542.
12. Aparicio C, Perales P, Rangert B. Tilted implants as an alternative to maxillary sinus grafting: a clinical, radiologic and periotest study. Clin Implant Dent Relat Res 2001;3:39–49.
13. Agliardi EL, Pozzi A, Stappert CF, Benzi R, Romeo D, Gherlone E. Immediate fixed rehabilitation of the edentulous maxilla: a prospective clinical and radiological study after 3 years of loading. Clin Implant Dent Relat Res 2014;16:292-302.
14. Francetti L, Romeo D, Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M. Bone level changes around axial and tilted implants in full-arch fixed immediate restorations. Interim results of a prospective study. Clin Implant Dent Relat Res 2012;14:646-54.

15. Bergkvist G, Nilner K, Sahlholm S, Karlsson U, Lindh C. Immediate loading of implants in the edentulous maxilla: use of an interim fixed prosthesis followed by a permanent fixed prosthesis: a 32-month prospective radiological and clinical study. Clin Implant Dent Relat Res 2009;11:1-10.

Presentation ID / Sunum No= 328

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1129-7167

Implant Destekli Sabit Protezlerde Protetik Başarısızlık Nedenleri (Derleme)

Dt Deniz Gülay[1], Prof. Dr. Arzu Atay[1]
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı

Özet

Diş hekimliğindeki amaçlardan birisi kaybedilen dişleri estetik ve fonksiyon açısından yerine koymaktır. Geçmişten günümüze insanoğlunun çeşitli sebeplerle diş kaybına uğradığı ve sonucunda bu durumun fonksiyonel ve estetik başta olmak üzere çeşitli komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Diş eksikliklerini gidermek amacıyla tam protezler, parsiyel protezler ve sabit protezler kullanılabilmektedir. Tıp ve diş hekimliği alanında bilimsel araştırmaların ışığında gelişen teknoloji ile beraber "implant" ve "implant destekli protez" kavramı da sıkça duyulmaya başlamıştır. İmplant destekli protezler, konvansiyonel protezlere kıyasla, hastaya farklı tedavi alternatifleri sunmak yoluyla, daha estetik ve fonksiyonel sonuçlara ulaşmayı kolaylaştırır. Ancak bu protezlerin yapımı hekim ve laboratuvar açısından hassas uygulamalardır ve deneyim gerektirmektedir. Diş hekimliğinde dental implant tedavilerinin uzun süredir uygulanıyor olması ve giderek artan sıklıkla tercih edilmesi, uzun süreli klinik sonuçların başarı oranlarına dikkati çekmektedir. Bu nedenle protetik başarısızlıkların incelenmesi ihtiyacı doğmuştur. Yapılan bilimsel araştırmalarda dental implantların başarısı %98 olarak gösterilmekle beraber, maliyetin yüksek olması, tedavi sürecinin ve yapılan protetik tedaviden başarı beklentisinin yüksek olması, hasta ve hekim beklentisinin yüksek olmasına neden olmaktadır. Osseointegrasyon, implant başarısında baskın faktör olarak kabul edilmekle birlikte osseointegre olmuş implantlarda protetik tedavinin tamamlanması ve implantın fonksiyona girmesiyle beraber çeşitli nedenlere bağlı olarak protetik başarısızlık görülebilmektedir. Uzun dönem çalışmalarda protetik tedavi sonrası implant komponentlerinde vida gevşemesi, vida kırıkları, altyapı ve implant gövdesi kırıkları gibi çeşitli başarısızlıkların görülebileceği gösterilmiştir. Bu sunumda, osseointegrasyon süreci tamamlanmış implant destekli sabit protetik restorasyonların protetik başarısızlık sebepleri araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Implant, İmplant Destekli Sabit Protezler, Protetik Başarısızlık

Abstract

One of the aims of dentistry is to replace the lost teeth in terms of aesthetics and function. Past to present, it's known that human beings have lost their teeth for various reasons and as a result, this case leads to various complications, especially functional and aesthetic. Full dentures, partial dentures and fixed dentures can be used to restore tooth deficiencies. Along with advancing technology in the field of medicine and dentistry, the concept of "implant" and "implant supported prosthesis" has started to be heard frequently. Implant supported prostheses make it easier to achieve more aesthetic and functional results by offering different treatment alternatives to the patients, compared to conventional prostheses. However, manufacturing of these prostheses is a sensitive procedure in terms of physicians and laboratories and requires experience. The fact that dental implant treatments have been applied for a long time and are increasingly preferred in dentistry, and draws attention to the success rates of long-term clinical results. Therefore, the need to examine prosthetic failures has arisen. Although the success of dental implants has been shown to be 98% in scientific studies, the high cost, high expectation of success from the treatment process and the prosthetic treatment, cause high patient and physician expectations. Although osseointegration is accepted as the dominant factor in implant success, prosthetic failure due to various reasons with the completion of prosthetic treatment and the functioning of the implant should be considered.In long-term studies, screw loosening, screw fractures, infrastructure and implant body fractures after prosthetic functioning is reported. In this presentation, the causes of prosthetic failure of implant-supported fixed prosthetic restorations whose osseointegration process has been completed were investigated.

Keywords: Implant, Implant Supported Fixed Prostheses, Prosthetic Failure

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanoğlunun hayatı boyunca çeşitli sebeplerden ötürü diş ve doku kaybına uğradığı ve bu kayıpların estetik ve fonksiyonel komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle diş hekimliğinin temel amaçlarından birisi olarak bu kayıpların giderilmesi kabul edilmektedir. Konvansiyonel olarak diş ve doku kayıplarını gidermek amacı ile tam protezler, parsiyel protezler ve sabit protezler kullanılabilmektedir. Tıp ve diş hekimliği alanında bilimsel araştırmaların ışığında gelişen teknoloji ile beraber “dental implant” ve “implant destekli protez” tedavileri, hekimlerin sıklıkla tercih ettiği tedavi yöntemlerinden biri haline gelmiştir. Dental implantlar cerrahi olarak çene kemiğine yerleştirilen ve kaybedilmiş estetik ve fonksiyonu yerine koyan biyomateryallerdir[1]. Bu implantlar çeşitli boy ve genişlikte olmak üzere; konik, silindirik ve yassı formda (blade) üretilmişlerdir. İmplant destekli protezler, konvansiyonel protezlere kıyasla, hastaya farklı tedavi alternatifleri sunmak yoluyla, daha estetik ve fonksiyonel sonuçlara ulaşmayı kolaylaştırmaktadır. Ancak bu protezler ile gerçekleştirilen tedaviler, hekim ve laboratuvar açısından hassas ve deneyim gerektiren uygulamalardır. Diş hekimliğinde dental implant tedavilerinin uzun süredir uygulanıyor olması ve giderek artan sıklıkla tercih edilmesi, uzun süreli klinik sonuçların başarı oranlarına dikkati çekmektedir. Bu nedenle protetik başarısızlıkların incelenmesi ihtiyacı doğmuştur. Yapılan bilimsel araştırmalarda dental implantların başarısı %98 olarak gösterilmekle beraber, maliyetin yüksek olması, tedavi sürecinin ve yapılan protetik tedaviden başarı beklentisinin yüksek olması, hasta ve hekim beklentisinin yüksek olmasına neden olmaktadır[1,2]. Dental implantların başarısında osseointegrasyon baskın faktör olarak kabul edilmekle birlikte osseointegre olmuş implantlarda da protetik tedavinin tamamlanması ve implantın fonksiyona girmesiyle beraber çeşitli nedenlere bağlı olarak başarısızlık görülebilmektedir. Uzun dönem çalışmalarda protetik tedavi sonrası implant komponentlerinde vida gevşemesi, vida kırıkları, altyapı ve implant gövdesi kırıkları gibi çeşitli başarısızlıkların görülebildiği belirtilmiştir[2]. Bu derlemede, osseointegrasyon süreci tamamlanmış implant destekli sabit protetik restorasyonların başarısızlık nedenleri araştırılmıştır.

2. DENTAL İMPLANTLARIN TARİHÇESİ

Tarih boyunca eksik dişleri rehabilite etmek için dental implantlar kullanılmıştır. Bu implant denemelerinin çoğunlukla transplantasyon ve reimplantasyon şeklinde olduğu görülmektedir. Özellikle 16. Yüzyılda Avrupa'da yaygın olan mezar hırsızlığı ile cesetlerden çalınan dişlerin transplantasyonu yapılmaktaydı. Eski Çin İmparatorluğu'nda M.Ö 3000 yılında iğneler kullanılarak yapılan diş reimplantasyonları dental implant denemelerine dair bilinen en eski bilgidir. Antik Mısır, Akdeniz, Amerika ve Orta Asya kalıntılarında taş ve deniz kabuklarından çene kemiğine yerleştirilmiş implantlar bulunmuştur[3-5]. Maya toplumunun kalıntılarında çene kemiğine yerleştirilmiş deniz kabuğundan implantlar bulunmuş ve bu implantların çevresinde kompakt kemik oluşumu ile beraber osseointegrasyon gözlenmiştir[5]. Bu implantların çevresinde osseointegrasyon görülmesi, implantasyon işleminin hasta hayattayken yapıldığının göstergesidir. Bilimsel olarak yapılan ilk implant denemeleri 1880 yılında Harris ve 1886 yılında Edmonds tarafından demir ve alaşımları denenerek yapılmıştır. 20. Yüzyıla kadar implantlarda çeşitli materyaller denenmeye başlanmıştır. 1913 yılınca Greenfield kafes tasarımında implantını açıklamıştır. 1962 yılında Peron ve Andre yivli implantları ortaya atmış ve bu implantların çevresindeki kemik yapısı ile ilgili histolojik çalışmalar yapmıştır. 1968'de Linkow Blade implantları tasarlamıştır. Branemark ve arkadaşları 1960'lı yıllarda titanyumdan yapılma silindir şeklindeki implantları insanlar üzerine uygulamışlardır ve iki aşamalı osseointegrasyonu tanımlamışlardır. Linkow'un tasarladığı blade implantların kemik ile implant arasında fibröz bir doku oluşumuna neden olduğunu göstererek titanyum ve kemik arasında sıkı bir kemik oluşumunu başarı kriteri olarak değerlendirmişlerdir. Branemark'ın çalışmaları oral implantolojide araştırmalara yön vermiştir. Günümüzde implant firmaları tarafından titanyumdan yapılma çeşitli boy ve çaplarda ve farklı makro ve mikromekanik özelliklere sahip implantlar üretilmekte ve uygulanmaktadır.

3.DENTAL İMPLANTLARIN ENDİKASYON VE KONTRENDİKASYONLARI

3.1. ENDİKASYONLAR

- Konvansiyonel protetik tedavi türleri ile tutuculuk sağlanamayan tam dişsiz hastalar,
- Hareketli protez kullanamayan parsiyel dişsiz hastalar,
- Tek veya çift taraflı sonu serbest dişsizliğe sahip hastalar,
- Protez stabilitesini etkileyen parafonksiyonel alışkanlıklara sahip hastalar,
- Oral defektlere sahip hastalar
- Yüksek estetik beklenti,
- Kusma refleksi olan tam ve bölümlü protez taşıyamayan hastalar,
- Doğal dişlerin protez dayanağı olarak yetersiz kaldığı durumlar,
- Sağlıklı komşu dişlere sahip diş boşlukları,
- Ortodontik ankraj sağlanması gereken durumlarda endikedir.

3.2. KONTRENDİKASYONLAR

Genel kontrendikasyonlar

- Yara iyileşmesini etkileyen sistemik hastalıklar (Kontrolsüz Diabetes Mellitus, kemik metabolizmasını etkileyen hastalıklar, bifosfonat kullanımı, immünsüpresif kullanımı)
- Genel cerrahi kontrendikasyonlar
- Hamilelik
- Psikiyatrik hastalıklar
- Fiziksel ve mental gerilik
- Hasta yaşı

Lokal kontrendikasyonlar

- İmplant planlanan bölgede 5 yıl içinde radyoterapi görülmüş olması
- Kemik ve yumuşak dokulardaki patolojiler
- Travmatik oklüzyon
- TME hastalıkları
- Diş ve alveol kemik hastalıkları

- Kötü ağız hijyeni

4. İMPLANT DESTEKLİ PROTEZLERİN SINIFLANDIRILMASI

4.1 Misch'e Göre Sınıflandırma

4.1.1.Sabit Protezler

4.1.1.1.SP-1

SP-1 protezler eksik dişin yalnızca kuronunu yerine koyan ve doğal diş görünümüne sahip sabit protezlerdir. Komşu sert ve yumuşak dokulardaki kayıp minimum olan ve ideal implant pozisyonuna izin veren vakalarda uygulanır. SP-1 protezler anterior estetik bölgede, gülme hattının içinde kalan bölgelerde tercih edilmelidir. SP-1 protezlerde interdental papilla olmadığından bu bölgelerde siyah üçgenler görülebilir. Bu protezlerde metal destekli porselen kullanılabilir. Metal altyapı pasif oturmama durumunda kolayca düzenlenebilir. Tek diş implant destekli protezlerde ise seramik abutment ve seramik kuron kullanılabilir.

4.1.1.2. SP-2

SP-2 protezler eksik dişin kuron ve kökünün bir bölümünü yerine koyan sabit protezlerdir. Varolan kemik, ideal ile karşılaştırıldığında mine sement birleşiminin 1-2 mm apikalinde, dolayısıyla implant pozisyonu olması gerekenden daha apikaldedir. Bu da sabit protez yapılabilmesi için kuron ile beraber kökün de bir bölümünün restore edilmesini gerekli kılar. Estetik açıdan bu dişler doğal dişlerden daha uzun ve daha konturludur. Hastanın gülme hattına bağlı olarak konuşma ve gülme esnasında bu protezlerde estetik bir kaygı oluşabilir.

4.1.1.2. SP-3

SP-3 protezler eksik dişin kuron, dişeti ve kökünü yerine koyan sabit protezlerdir. Bu protezin gerekli olduğu durumlarda varolan kemik hacminde ciddi bir azalma görülür. Dişin çevre dokularını yerine koymak için pembe renkli estetik materyal kullanılabilir. Bu protezler akrilik diş ve metal destekli porselen çalışması ile oluşturulmuş hibrit restorasyon veya metal destekli porselen restorasyon olarak iki şekilde yapılabilir. Kuron yüksekliği alanının miktarına bağlı olarak kullanılacak materyal berlirlenir. Kuron yüksekliği alanı fazla ise metal altyapı daha kalın üretilmelidir ve porselen kalınlığı 2mm'yi geçmemelidir. Geleneksel SP-3 protezler metal altyapı, yapay dişler ve bunları birbirine bağlayan akrilikten oluşan metal-porselen hibrit protezlerdir. Bu protezler daha ekonomik ve çok iyi estetiğe sahip protezlerdir.

4.1.2.Hareketli Protezler

4.1.2.1. HP-4

HP-4 protezler yalnızca implantlardan destek alan hareketli overdenture protezlerdir. Bu protezler barlar ve klips ile implanta tutuculuk gösterir. Protez konvansiyonel olarak akrilik dişler ve akrilik kaide kullanılarak hazırlanır ve implantlara tutuculuk sağlayan klips ve ataşmanlar akrilik kaidenin içinde kalır. Genellikle mandibulaya yerleştirilen 5-7 implant ve maksillaya yerleştirilen 6-8 implant ile tamamen implant destekli hareketli protezler planlanabilir. Hareketli protezler için planlanan implant planlaması sabit protezler için yapılan implant planlamasından farklılıklar göstermektedir. HP-4 hareketli protezlerin yapımı için sabit protezlere göre daha uzun çeneler arası mesafe gerektiğinden implant pozisyonları daha lingual ve apikalde implant pozisyonlandırılması gerekmektedir. Protezin tutucu mekanizmasına göre implant pozisyonlandırılması değişiklik gösterebilir. Örneğin Hader klipsi ile bar üzerine tutuculuk sağlanması planlanan bir HP-4 protezde implantlar arasındaki mesiodistal uzaklık en az 6mm olmalı ve mental foraminalar arasına mümkün olduğunca fazla sayıda implant yerleştirilmelidir.

4.1.2.2. HP-5

HP-5 protezler hem implant hem yumuşak doku tarafından desteklenmiş hareketli overdenture protezlerdir. Destek alınan implant sayısı destek alınacak dokuya göre değişkenlik gösterir. HP-5 protezlerin en önemli avantajı, sabit protezlere göre implant sayısının azaltılmasından dolayı daha ekonomik olmasıdır.

4.2. Bağlantı Şekillerine Göre Sabit Protezlerin Sınıflandırılması

İmplant destekli protezler, destek aldıkları implanta bağlantı türlerine göre vida tutuculu ve siman tutuculu olmak üzere iki grupta incelenir. Yapılacak implant destekli protezin tutuculuk tipi implant cerrahisinden önce belirlenmeli ve implant pozisyonları planlanmalıdır[1]. Literatürdeki çalışmalarda iki sistemin birbirine üstünlüğü ispatlanamamıştır[6].

4.2.1. Vida Tutuculu Sabit Protezler

Vida tutuculu sabit protezler, restorasyonun abutment üzerinden implanta direkt vidalanarak tutuculuk göstermesine dayanan sistemlerdir. Bu protezlerde en çok görülen komplikasyon vida gevşemesidir. Vida tutuculu restorasyonlar abutment gevşemesi, porselen kırıkları gibi gerekli durumlarda daha kolay çıkarılabilir ve daha iyi marjinal uyum sağlarlar[7]. İnterark mesafesinin kısıtlı olduğu durumlarda vida tutuculu restorasyonlar yetersiz restorasyon yüksekliği ve simanlar için tutucu alanın olmaması sebebiyle kullanılabilmektedir. Estetik bölgede yumuşak doku şekillendirmesi ve çıkış profilinin oluşturulması için yapılan geçici protezler vida tutuculu hazırlanabilir. Siman artıklarının temizlenmesi güç olan bölgelerde de kullanımı endikedir[8]. Ancak vida girişinin görülmesi nedeniyle estetiğin yetersiz olması, vida gevşemesi ve kırılma riski, posterior bölgelerde torklamanın güç olması ve laboratuvar ücretlerinin yüksek olması vida tutuculu restorasyonların dezavantajlarıdır.[9]

4.2.2. Siman Tutuculu Sabit Protezler

Siman tutuculu sabit protezler, restorasyonun abutment üzerine siman ile tutuculuk gösterdiği protezlerdir. Restorasyondan implant gövdesine herhangi bir bağlantı yoktur. Simante restorasyonlarda protetik vida olmadığı içindaha az laboratuvar ücreti ve yapım kolaylığı sağlar ve iyi estetik sonuçlar sağlarlar[10]. Posterior bölgelerde ulaşım kolaylığı ve porselen kırığı, vida gevşemesi gibi komplikasyonların daha az görülmesi simante restorasyonların avantajlarındandır. Siman tutuculu protezlerde siman artıkları bu protezlerin en büyük dezavantajını oluşturmaktadır. Özellikle basamak derinliği fazla olan restorasyonlarda temizlenemeyen siman artıklarının periimplant hastalıklarına neden olduğu bildirilmiştir[9].

5.İMPLANT DESTEKLİ PROTEZLERDE PROTETİK BAŞARISIZLIKLAR

5.1. İmplant Komponentlerinde Görülen Komplikasyonlar

5.1.1. Vida Gevşemesi

Vida gevşemesi, implant destekli restorasyonlarda en sık görülen komplikasyondur[11]. Araştırmalara göre implant destekli protezlerin %15-45'inde fonksiyon görmeye başladığı ilk yılda vida gevşemesi görülmektedir ([11,12,13]). Yapılan diğer çalışmalarda vida gevşemesinin yüklemeyi takip eden 1.17-7 yıl arasında görülebileceği belirtilmiştir[11]. Bu komplikasyon daha çok tek diş implant destekli restorasyonlarda görülmektedir[14]. Böyle bir durumda abutment ve implant gövdesinin bağlantısı subgingivalde kaldığından herhangi bir gevşeme durumunda hermetik kapama bozulur ve sızıntı ile bakteriyel enfeksiyon ihtimali artar[1]. Vida gevşemesinin nedenleri yetersiz ön yükleme, yanlış implant pozisyonu, oklüzyon tipi, abutment ve heks parçaları arasındaki uyumsuzluk, eksternal heks tasarımı, ,abutmenttaki gerilmeler, kuron anatomisi, yanlış vida dizaynı ve aşırı oklüzal kuvvetler olarak gösterilebilir[14,15]. Vida gevşemesi durumlarında hasta implantın mobilitesinden şikayet edebilir. Birbirine bağlanmış implant destekli restorasyonlarda vida gevşemesi görülmesi diğer implantları da riske sokmaktadır. İmplantların birinde oluşan bir komplikasyon diğer implantlara fazla ve dengesiz istenmeyen yüklere neden olmakta ve vida kırığı, abutment kırığı ve implant gövde kırıkları gibi daha ileri komplikasyonlara neden olabilmektedir[1,11,16,17].

5.1.2. Vida Kırıkları

Vida kırıkları, implant destekli protezlerde görülen orta-uzun dönem komplikasyonlardandır. Kırık parça çıkarılamadığı durumlarda implant kaybına kadar giden bir sürece neden olabilir. En sık görülen nedeni pasif olmayan restorasyonlar ve gelen kuvvetlere karşı oluşan metal yorgunluğudur[1]. Jung ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı çalışmada vida kırıklarının insidansı %3.9, protetik vida kırığı insidansı %6.7 olarak gösterilmiştir[18]. Bu farklılık komponentin çapına göre değişiklik göstermektedir. Protetik

vida implant komponentleri arasında en dar çapa sahip komponenttir bu nedenle vida tutuculu protezlerde protetik vida kırıkları abutment vidası kırıklarından daha sık görülmektedir[1,18]. Vida kırıkları posterior dişlerde anterior dişlerde göre daha sık görülmektedir. Bunun nedeni posterior dişlere gelen kuvvetın anterior dişlere gelen kuvvetlere göre daha fazla olmasıdır[19]. Katsavochristou ve ark. araştırmasında maksiller santral kesici diş bölgesine yerleştirilen implantlarda da vida kırıkları görüldüğü rapor edilmiştir[11].

5.1.3. Abutment Kırıkları

Abutment kırıkları yüksek oklüzal kuvvetlere maruz kalan bölgelerde sıkça karşılaşılan ancak implant komponentlerinde görülen diğer komplikasyonlara göre nadiren görülen komplikasyondur[19]. Bruksizm ve metal yorgunluğu abutment kırıkları için ana neden olarak gösterilmekle beraber, bruksist hastalarda abutment kırığı insidansı %3,9 olarak gösterilmiştir[17-19]. Kırık abutmentın çıkarılamaması implantın bütünüyle kaybına neden olup ekstraksiyonunu gerektirebilir. Abutment kırığı oluşan vakalarda implant içerisinde kalan segment mutlaka çıkarılmalıdır[1]. Çıkarılmadığı takdirde implant üzerinde hem istenmeyen yıkıcı kuvvetlere yol açabilmekte hem de bakteri kolonizasyonuna neden olabilecek bir ortam yaratabilmektedir[19].

5.1.4. Boyun ve İmplant Gövdesi Kırıkları

İmplant boyun bölgesi ve gövdede görülen kırıklar implant destekli sabit protezlerde görülen nadir komplikasyonlardandır. Berglundh ve arkadaşlarının 159 makaleyi incelediği derlemesinde 5 yıllık implant komplikasyonları incelendiğinde implant kırıkları %1'den daha az olarak gösterilmiştir[19,20]. 2017 yılında Tabrizi ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada 18,700 implantın 37sinde kırık görüldüğü belirtilmiştir[19]. İmplant kırıklarının etiyolojik sebepleri arasında implant tasarımı , implant konumu, aşırı okluzal yükler, bruksizm, yetersiz implant sayısı, dar çaplı implantlar, pasif oturmayan protezler ve biyomekanik yükler gösterilebilir[21-23]. İmplant kırıklarının insidansı çalışmalara göre değişkenlik göstermektedir. İmplant kırıkları genellikle kırık bölgedeki enflamasyon ile teşhis edilir. Sondalamada kanama ve kemik kaybı implant kırıklarında görülen belirtilerdir[24]. Vida retansiyonlu restorasyonların simante restorasyonlara göre daha çok teknik komplikasyona yol açtığı bilinmektedir[25]. Bunun nedeni olarak vida retansiyonlu restorasyonların kuvveti absorbe etmeden direkt olarak implanta ilettiği belirtilmiştir. Özellikle de vida retansiyonlu ve pasif oturmayan restorasyonlar implant kırık riskini belirgin derecede arttırmaktadır. Schwarz'ın çalışmasına göre metal yorgunluğu nedeniyle oluşan vida gevşemeleri, implant kırıkları öncesinde protetik tedavinin gözden geçirilmesi gerektiği hususunda bir uyarı olabilir[26]. Simante restorasyonlarda ise aşırı kuvvetler, kuronun abutmenttan ayrılmasına veya vida gevşemelerine sebep olmakta bu nedenle implant üzerine fazla stres birikmemektedir[27]. Posterior bölgede oklüzal kuvvetler anterior bölgeden 3 kat daha kuvvetlidir[28]. Molar ve premolar dişlerde implant kırıklarının daha çok görüldüğü rapor edilmiştir. Gargallo Albiol ve arkadaşlarının çalışmasına göre yüklemeden sonraki 3-4 yıl içinde görülen implant kırıklarının %80.9'u molar ve premolar bölgede görülmektedir. Molar ve premolar bölgede çiğneme kuvvetleri ve lateral kuvvetler tüberkül eğimleri ile beraber istenmeyen kuvvetlere yol açar[29]. Kantilever tasarımının mekanik komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir[30]. Tabrizi ve ark. yaptığı çalışmada kantilever tasarımlı implant destekli protezlerde daha çok implant kırığı görüldüğü gösterilmiştir[19]. Kantilevera gelen kuvvetler implant üzerine kaldıraç etkisi yağarak yıkıcı kuvvetlere neden olarak metal yorgunluğu ve gerilme kuvvetlerine neden olurlar. İmplant destekli protez tasarımlarında implant sayısını arttırarak kantilever tasarımından kaçınmak özellikle de posterior bölgelerde implant kırıklarını önlemek amacıyla doğru bir yaklaşım olacaktır[26,31]. Parafonksiyonel alışkanlıklar implant kırıkları için ana risk faktörleri arasında gösterilmektedir. Rangert ve arkadaşları implant kırığı görülen hastaların %56'sının bruksizme sahip olduğunu ve bu hastalarda implant kırığı insidansının %90 olduğunu belirtmişlerdir[23].

5.2. Protetik Üstyapıda Görülen Komplikasyonlar

İmplant destekli protezlerde görülen üstyapı kırıkları, konvansiyonel sabit protezlerd görülen üst yapı kırıklarından daha fazla görülen ve sık karşılaşılan komplikasyonlardır[32]. Estetik materyalde görülen kırıklar proteze gelen yıkıcı kuvvetlerin bir sonucudur. Bunun nedeni implantların çevresinde kuvvetleri absorbe edecek bir periodontal ligamentin olmamasıdır[1]. İmplant destekli protezlerde okluzal kuvvetlerin azaltılması ve premature kontaktların ortadan kaldırılması biyomekanik riskleri azaltacağından diğer protetik komplikasyonları azaltacağı gibi estetik materyalde görülen kırıkları da

azaltmaktadır. Proteze gelen kuvvetleri azaltmak için implantlar birbirine splintlenebilir. Bu sayede porselen kırıkları engellenebilir[1,32,33]. İmplant destekli protezlerin konturları metal tarafından desteklenmeden çok overkonturlu çalışıldığında kantilever etkisi yaratarak makaslama kuvvetlerine maruz kalır ve bu nedenle mandibular dişlerde bukkal tüberkül, maksiller dişlerde lingual tüberkül porselen kırıklarına meyillidir. Protezin mesial ve distal marjinlerindeki porselen de aynı nedenlerden ötürü metal tarafından desteklenmelidir. Bu nedenle implant destekli sabit protezlerin oklüzal tablası olabildiğince dar hazırlanmalıdır. Oklüzal tablanın daraltılması porselen kırıklarını önlemede önemli bir faktördür[1]. Çenelerarası mesafe 15mm'den daha fazla olan hastalarda implant destekli sabit protez planlaması yapılırken metal destekli porselen restorasyonlarda altyapı metalinin hacminin büyük olacağı unutulmamalıdır. Bu metal altyapı üzerine porselen işlenip fırınlandığında, metalin ısı iletimi ile porselenin soğuma hızından farklı olacağından porselende çatlaklar ve özellikle protez fonksiyona girdikten sonar porselende kırılmalar görülebilmektedir[1]. Nissan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya gore siman tutuculu implant destekli protezlerde, vida tutuculu protezlere göre daha az porselen kırığı görülmüştür. (Vida tutuculu %38, siman tutuculu %4) Bunun nedeni, vida tutuculu restorasyonlarda protetik vida girişi bulunması nedeniyle porselen belli noktalarda desteksiz kalabilmektedir[32,33].

5.3. Desimantasyon

Siman tutuculu implant destekli protezlerde görülen desimantasyon sık görülen başarısızlıklardan biridir. Abutment yüksekliğinin az olması, seçilen simanın türü, simantasyon sırasındaki teknik hassasiyet, abutment tasarımı, implant konumu ve pozisyonu, kantilever dizaynı, implanta gelen kuvvetler ve protez planlamasındaki hatalar desimantasyon riskini etkileyen faktörlerdir[1,33]. Abutment yüksekliğinin 5mm'den az olduğu vakalarda simante restorasyonlar yerine vida tutuculu restorasyonlar planlanmalıdır. Abutment yüksekliği azaldıkça, restorasyonun retansiyonunu sağlayacağı yüzey alanı azaldığı için desimantasyon riski artmaktadır[1]. Abutment ve restorasyonun iç yüzeyi metal olduğundan iyi bir tutuculuk sağlanamayabilir. Doğal dişlerde kullanlan simanlar dişin poröz itesine iyi uyum sağlarken, abutment daha az poröz olduğundan uygun siman seçimi desimantasyonu önlemek açısından önemlidir[1]. Yapılan çalışmalarda çinko fosfat simanlar implant destekli simante protezler için altın standart olarak kabul edilmektedir. Woelber ve ark. yaptığı çalışmaya göre 10-23 yıl arasında geriye dönük incelenen ve çinko fosfat siman ile simante edilmiş implant destekli simante restorasyonlarda düşük desimantasyon oranı gözlenmiştir[9].

6.İMPLANT DESTEKLİ SABİT PROTEZLERDE PROTETİK BAŞARISIZLIK NEDENLERİ

6.1. Planlamadan Kaynaklanan Başarısızlıklar

Dental implantlar kemiğe yerleştirildiğindeki başarı oranı yüksek olsa da implant, yapılan protez ile fonksiyona girdiğinde çeşitli başarısızlıklar görülebilmektedir. Bunun nedeni olarak implantın maruz kaldığı biyomekanik kuvvetler, bu kuvvetlere dayanıksız kemik yapısı ve hatalı planlama gösterilmektedir. Bu nedenle implant destekli protez planlamalarında başarısızlığı önlemede yegane amaç, biyomekanik stresleri azaltacak implant planlamalarının yapılmasıdır. Bunun için implant sayısının arttırılması, kantilever tasarımından kaçınılması, implantların birbirine splintlenmesi ve uygun planlama yapılmalıdır.

- Kemik yoğunluğu; İmplant planlaması yapılırken varolan kemik tipi ve kemik hacmi doğru bir biçimde değerlendirmelidir. Misch'e göre varolan kemik, yoğunluğuna göre en yoğundan en az yoğuna doğru D1, D2, D3 ve D4 olmak üzere sınıflandırmıştır. En yoğun kemik olan D1 kemik tipi anterior mandibulada, en az yoğun D4 kemik tipi posterior maksillada gözlenir. Kemik yoğunluğu azaldıkça implant başarısı azalmaktadır. Goodacre ve ark. D4 kemiğe yerleştirilen 10 mm ve daha kısa implantlarda yüksek başarısızlık oranı göstermişlerdir[37]. Buna bağlı olarak da D4 kemiğe yapılacak protez planlaması ile D1 kemiğe yapılacak protez planlaması değişiklik göstermektedir. D4 yoğunluğuna sahip bir kemikte, kuvvet dağılımının yıkıcı etkilere yol açmaması için daha çok implant yerleştirilmeli ve birbirine splintlenmelidir[1].
- Kemik hacmi: 1922 yılında Misch ve Judy, diş kaybından sonra görülen atrofi türlerine göre varolan kemik hacmini A, B, C ve D olmak üzere 4 sınıf ile sınıflandırmışlardır. Bu sınıflamaya göre A(yeterli kemik), B(az yeterli), C(atrofik kemik), D(yetersiz kemik) olarak sınıflandırılır.

Her sınıfın yetersiz yükseklik(h) ve yetersiz genişlik(w) olmak üzere alt sınıfı da tanımlanmıştır. İmplant pozisyonları kemiğin varolan hacmine göre anatomik yapılardan yeterince uzak olmalı ve buna uygun protetik planlama yapılmalıdır[1].

- Anahtar implant pozisyonları, kantilever dizaynı ve implant sayısı: İmplant sisteminde proteze gelecek biyomekanik stresi azaltmak amacı ile planlama esnasında ilk olarak anahtar implant pozisyonlarına implant planlanmalıdır. Anahtar implant pozisyonları anteriorda kanin, posteriorda ise birinci molar bölgesi olarak kabul edilmektedir. Bunun nedeni birinci molar dişin kökünün posteriorda ve kanin dişinin kökünün anterior bölgede en geniş yüzey alanına ve en uzun köke sahip olması ve pozisyonu itibariyle mandibulanın lateral hareketlerinde kuvveti ilk karşılayan diş bölgesi olmasıdır. Bu pozisyonlara implantlar planlandıktan sonra ek implantların planlanması gerekir. Protez planlaması yapılırken mümkün olduğunca kantilever tasarımından kaçınılmalıdır. Kantilever tasarımları, protez ve implanta gelen biyomekanik streslerin artmasına ve protetik komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu nedenle yeterli sayıda implant yerleştirilmelidir[1].

6.2. Laboratuvar Kaynaklı Başarısızlıklar

İmplant destekli protezlerin yapım aşaması hekim için olduğu kadar teknisyen için de hassas ve deneyim gerektirmektedir.

- Model elde edilirken görülen hatalar: Hem direkt hem de indirekt teknik ile üretilen implant destekli sabit protezlerde hekim hastadan ölçü alıp laboratuvara iletmektedir. Direkt ölçü tekniğinde hekim, abutmentları kendi seçmekte ve gerekli düzenlemeleri ağız içerisinde yaparak direkt ölçü almakta ve teknisyen kesik diş formundaki abutment üzerinde restorasyonu üretmektedir. İndirekt ölçü tekniğinde hekim, ilgili implant firmasının sağlamış olduğu ölçü postlarını implantlar üzerine yerleştirmekte ve ölçü aldıktan sonra analogları ölçüye yerleştirerek alçı model elde etmek üzere laboratuvara iletmektedir. Ölçü maddeleri ve mum modelaj sertleşirken, dental alçı, ve revetman genleşme göstermektedir. Bu fiziksel değişikliklerden kaynaklanan distorsiyonlar son protezin abutment üzerindeki uyumunu etkilemekte ve pasif oturmayan restorasyonlara yol açabilmektedir. İmplant destekli restorasyonların pasif oturmaması vida kırıkları, vida gevşemesi, abutment ve implant kırıkları gibi implant kaybı ile sonuçlanabilecek protetik başarısızlıklara neden olmaktadır[1, 34].
- Revetmana bağlı hatalar: Revetman hazırlanırken üreticinin talimatlarına dikkat ederek su/toz oranına dikkat edilmelidir. Revetmanın çok sulu hazırlanması genleşmeyi azaltarak restorasyonda distorsiyonlara yok açar. Çok koyu kıvamda hazırlanan revetmanda hava kabarcıkları kalabilir ve çalışma güçleşir. Hava kabarcıklarının oluşumunu engellemek için vakumlu karıştırıcı kullanılabilir [34-36].
- Döküm hataları: Metal dökümü sırasında artık metal kullanımı, poröz veya delik dökümler, metal sınırlarının düzgün olmaması, metalin çok hızlı soğutulması, uygun döküm ısısında işlem yapılmaması implant destekli protezlerde distorsiyona ve uygun olmayan dökümler ile sonuçlanabilir[34-36].
- Porselende görülen hatalar: Laboratuar aşamalarında üreticinin talimatlarına dikkat edilmemesi teknik problemlere yol açabilmektedir. Porselenin fazla fırınlanması, porselende oluşan çatlaklar ve gerilimler ve renk değişimi, implant destekli sabit protezlerde estetik ve fonksiyonel başarısızlıklara neden olabilmektedir[34-36].
- Metal-porselen bağlantısındaki hatalar: Metal destekli porselen restorasyonlarda metal porselen bağlantısının sağlanamaması durumunda porselen kırıkları görülebilmektedir[34,36].

6.3. Hekim Uygulamasından Kaynaklı Başarısızlıklar

- İmplant komponentlerinin yanlış yerleştirilmesi: İmplantlar çok sayıda küçük parçalardan oluşur ve vida yardımı ile birbirine sabitlenir. Bu parçaların herhangi birindeki uyumsuzluk, restorasyonun yanlış konumda oturmasına, biyolojik problemlere ve implant üzerine fazla kuvvet gelmesine neden olmaktadır. Bu kuvvetler uzun dönemde vida kırıkları, vida gevşemesi, implant ve abutment kırıkları gibi protetik komplikasyonlara yol açabilmektedir[1,35].
- Ölçü alımında görülen hatalar: İmplant destekli protezlerin yapımı teknik hassasiyet ve deneyim gerektirmektedir. Ölçü maddesinin yanlış karıştırılması, sertleşmeden ağızdan çıkartılması, tek seferde ağızdan çıkartılmaması, ölçü postlarının pozisyonu, ölçü parçalarının yanlış

yerleştirilmesi, yanlış ölçü tekniği ile ölçü alımı implant destekli protezlerde başarıyı etkileyen faktörlerdir[1, 35].

- Metal prova: Pasif oturmayan restorasyonlar, metal altyapının basamak üzerine oturmaması, metal altyapının birden fazla giriş yolunun olması metal provada karşılaşılabilecek problemlerdir[35].
- Ön Yükleme (torklama): Ön yükleme, implant komponentlerinin uyumlu olması, platform genişliği ve heks yüksekliği vida gevşemesini etkileyen parametrelerdir. İmplantın ön yüklemesi ile vidaya kuvvet uygulanarak implant içine sıkışması sağlanır. Bu aşamada oluşan gerilme, implant fonksiyona girdikten sonra karşılaşılacak kuvvetlere karşı dayanımı arttırmaktadır[1]. Torklama değeri implant firması tarafından belirlenen, vidanın yivlere optimum kenetlenmesini sağlayan değerdir. İmplant vidasının olması gerekenden düşük bir kuvvet ile torklanması vidanın yeterince kenetlenememesine neden olur ve vida gevşemesine yol açabilirken daha yüksek bir kuvvet ile torklanması gerilme streslerinin artmasına, plastik deformasyona ve vida kırıklarına yol açabilir. Torklama esnasında istenilen kuvvet değerini sağlamak için "raşet" adı verilen alet kullanılmaktadır[1,35]

TARTIŞMA

İmplantlar kemiğe yerleştirilip 4 ay osseointegrasyon süreci beklendiğinde cerrahi başarı oranı %98'den fazla gösterilmiştir. Bu başarı oranı implant sayısı, boyutu ve tasarımından bağımsızdır. Ancak implant destekli protez yolu ile implant oklüzal kuvvetlere maruz kaldığında bu başarı oranı ciddi anlamda düşebilmektedir[1,11]. Goodacre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre 10 mm'den kısa implantlar ile desteklenmiş implant destekli sabit protezlerin %15-30 aralığında başarısızlık oranına sahip olduğu gösterilmiştir[37]. Bu başarısızlık genellikle yüklemenin ilk 18 ayında görülür ve erken yükleme başarısızlığı olarak tanımlanır. Bu komplikasyonun ana sebebi biyomekanik faktörlere dayandırılmaktadır[44]. Biyomekanik streslerin azaltılması görülen başarısızlıkların azalmasını sağlayacaktır[1]. Vida gevşemesi implant destekli sabit protezlerde sık görülen başarısızlıklardandır[11]. Implant destekli protezlerin %15-45'inde implant fonksiyona girdiğinden itibaren 1 yıl içinde vida gevşemesi görülmektedir. Cho ve ark. ve Kim ve ark çalışmalarına göre vida gevşemesi ortalama 3.2-3.6 yılda görülmektedir[38,39]. Buna karşın 2005-2010 yılları arasında Montero ve ark. tarafından yapılan bir araştırmaya göre vida gevşemesi 2.18 yılda görülmektedir[40]. Ortalama olarak implant destekli sabit protezlerde vida gevşemesi 1.17-7 yıl arasında bulunmuştur[11]. İmplant abutment bağlantısını sağlayan abutment vidasının gevşemesi hem klinisyen hem hasta için problemler yaratmaktadır. Krishnan ve ark. yaptığı çalışmada hasta kuron simantasyonundan 1 hafta sonra vida gevşemesi şikayetiyle başvurmuştur. Bu çalışmaya göre external hex bağlantısı bulunan implant-abutment bağlantılarında daha çok vida gevşemesi görülmüş ve bunun nedeni olarak external hex tasarımında kilit sistemi olmaması ve bu nedenle rotasyonel kuvvetlere karşı dayanıksız olmasına dayandırmışlardır[10,41,42]. Vida gevşemesi implant destekli tek diş restorasyonlarında sık görülmektedir. Cavazos ve ark. bunun nedenini yetersiz ön yükleme, yanlış implant pozisyonu, oklüzyon tipi, abutment ve heks parçaları arasındaki uyumsuzluk, aşırı oklüzal kuvvetler ve kuron anatomisi olarak belirtmişlerdir[14]. İmplantların birinde oluşan bir komplikasyon diğer implantlara fazla ve dengesiz istenmeyen yüklere neden olmakta ve vida kırığı, abutment kırığı ve implant gövde kırıkları gibi daha ileri komplikasyonlara neden olabilmektedir[1,16,17,37]. Katsavochristou ve ark. 2019 yılında yaptığı araştırmada tek ve iki üye implant destekli sabit protezlerde vida gevşemesi insidansı %7-11 arasında bulunmasına karşın vida kırıklarını insidansı %0.6 olarak gösterilmiştir. Tabrizi ve ark. yaptığı araştırmada vida kırıklarının en sık görüldüğü bölge posterior bölge olarak belirtilip bunun nedeni posterior bölgeye gelen okluzal kuvvetlerin anterior bölgeye gelen kuvvetlerden fazla olmasına dayandırılmıştır[19]. Buna karşın Katsavochristou ve ark. araştırmasında en fazla 1.molar diş bölgesine yerleştirilen implantlarda vida kırığı görüldüğü ancak maksiller santral kesici diş bölgesine yerleştirilen implantlarda da vida kırığı görülebileceğini göstermişlerdir[11]. Berglundh ve arkadaşlarının 159 makaleyi incelediği derlemesinde 5 yıllık implant komplikasyonları incelendiğinde implant kırıkları %1'den daha az olarak gösterilmiştir[20]. 2017 yılında Tabrizi ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada 18,700 implantın 37sinde kırık görüldüğü belirtilmiştir[19]. İmplant kırıklarının görülme insidansı az olmasına karşın Rangert ve ark. yaptığı çalışmaya göre bruksist hastalarda bu komplikasyon %90 oranında görülebilmektedir[43]. Implant destekli protezlerin üstyapısında doğal dişlere kıyasla daha fazla porselen kırığı görülmektedir. Bunun

nedeni implantların çevresinde kuvvetleri absorbe eden bir periodontal ligament bulunmamasıdır[1]. Nissan ve ark. yaptığı çalışmada vida tutuculu restorasyonlarda siman tutuculu restorasyonlara göre daha fazla porselen kırığı görüldüğünü belirtmişlerdir.(Vida tutuculu %38, siman tutuculu %4) Bunun nedenini, vida tutuculu restorasyonlarda protetik vida girişi bulunması nedeniyle porselenin belli noktalarda desteksiz kalmasına dayandırmışlardır.

SONUÇ

İmplant destekli protezlerde baskın başarı kriteri olarak kabul edilen osseointegrasyon sonrası protezin fonksiyona girmesi ile vida kırığı, vida gevşemesi, abutment kırıkları, boyun ve implant gövdesi kırıkları, protetik üstyapıda görülen komplikasyonlar ve desimantasyon gibi çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar tedavi planlamasında yapılan hatalar, laboratuvar işlemlerinde meydana gelen hatalar ve hekim uygulamasından kaynaklı başarısızlıklar nedeniyle gerçekleşebilmektedir. Hassas ve deneyim gerektiren hekim ve laboratuvar uygulamaları gerektiren implant destekli protezlerin yapım ve uygulanma aşamaları implant destekli protezlerdeki başarıya doğrudan etki etmektedir. Doğru anamnez, endikasyon, planlama ve uygulama ile implant destekli protezlerde görülen başarısızlıkların önüne geçilebilmektedir.

KAYNAKÇA

1. Misch CE. Contemporary Implant Dentistry. 2nd. St. Louis, Mo, USA: Mosby; 2015

2. Cox JF, Zarb GA. The longitudinal clinical efficacy of osseointegrated dental implants: A 3-year report. Int J Oral Maxillofac Implants. 1987;2:91–100.

3. Krishnan V, Thomas CT, Sabu I. Management of Abutment Screw Loosening: Review of Literature and Report of a Case. J Indian Prosthodont Soc. 2014 Sep; 14(3): 208–214. doi: 10.1007/ s13191-013-0330-2.

4. Üçtaşlı S. Dental İmplant Tarihçe ve Tanım: Dental İmplantların Sınıflaması. Turkiye Klinikleri J Oral Maxillofac Radiol-Special Topics. 2017;3(2):81-6

5. Abraham CM. A Brief Historical Perspective on Dental Implants, Their Surface Coatings and Treatments. Open Dent J. 2014; 8: 50-55

6. Chee W, Felton DA, Johnson PF, Sullivan DY. Cemented versus screw-retained implant prostheses: which is better? Int J Oral Maxillofac Implants. 1999; 14:137–141

7. Keith SE, Miller BH, Woody RD, Higginbottom FL. Marginal discrepancy of screw-retained and cemented metal-ceramic crowns on implants abutments. Int J Oral Maxillofac Implants. 1999; 14:369–378

8. Wittneben JG, Joda T, Weber HP, Brägger U. Screw retained vs. cement retained implant-supported fixed dental prosthesis. Periodontology 2000, 73(1), 141–151.doi:10.1111/prd.12168

9. Woelber JP, Ratka-Krueger P, Vach K, Frisch E. Decementation Rates and the Peri-Implant Tissue Status of Implant-Supported Fixed Restorations Retained via Zinc Oxide Cement: A Retrospective 10-23 Year Study. Clin Implant Dent Relat Res. 2016;18(5):917-925. doi: 10.1111/cid.12372.

10. Michalakis KX, Hirayama H, Garefis PD. Cement-retained versus screw-retained implant restorations: a critical review. Int J Oral Maxillofac Implants. 2003; 18:719–728

11. Katsavochristou, A, Koumoulis, D. Incidence of abutment screw failure of single or splinted implant prostheses: a review and update on current clinical status. Journal of Oral Rehabilitation. 2019 doi: 10.1111/joor.12817

12. Becker W, Becker BE. Replacement of maxillary and mandibular molars with single endosseous implant restorations: a retrospective study. The Journal of Prosthetic Dentistry. 1995;74(1):51 -55

13. Balshi TJ, Hernandez RE, Pryszlak MC, Rangert B. A comparative study of one implant versus two replacing a single molar. Int J Oral Maxillofac Implants. 1996;11(3):372 -378

14. Cavazos E, Bell FA. Preventing loosening of implant abutmentscrews. J ProsthetDent. 1996;75:566–569. doi: 10.1016/S0022-3913(96)90464-3

15. Artzi Z, Dreiangel A. A screw-lockforsingletooth implant superstructures. J Am DentAssoc. 1999;130:677–682. doi: 10.14219/jada.archive.1999.0277.

16. Eckert SE, Meraw SJ, Cal E, Ow RK. Analysis of incidence and associated factors with fractured implants: a retrospective study. Int J Oral Maxillofac Implants. 2000;15:662- 7

17. Conrad, H. J., Schulte, J. K., & Vallee, M. C. Fractures related to occlusal overload with single posterior implants: A clinical report. The Journal of Prosthetic Dentistry. 2008;99(4), 251–256.doi:10.1016/ s0022-3913(08)00041-3

18. Jung RE, Pjetursson BE, Glauser R, Zembic A, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns. Clin Oral Implants Res. 2008;19:119–30

19. Tabrizi R, Behnia H, Taherian S, Hesami N. What Are the Incidence and Factors Associated With Implant Fracture? J Oral Maxillofac Surg. 2017 Sep;75(9):1866-1872. doi: 10.1016/j.joms. 2017.05.014.

20. Berglundh T, Persson L, Klinge B. A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. J Clin Periodontol. 2002;29(Suppl 3):197

21. Rohanian A, Taher A, Albujeer Shawki A, Pirmoazzen S. A report of three dental implant fracture and literature review. Eur Sci J. 2015;11:116.

22. McDermott NE, Chuang SK, Woo VV, Dodson TB. Complications of dental implants: Identification, frequency, and associated risk factors. Int J Oral Maxillofac Implants. 2003;18:848

23. Singh A, Singh A, Vivek R, et al. SEM analysis and management of fracture dental implant. Case Rep Dent. 2013

24. Balshi TJ. An analysis and management of fractured implants: A Q14 clinical report. Int J Oral Maxillofac Implants. 1996;11:660

25. Lemos CA, de Souza Batista VE, Almeida DA. Evaluation of cement-retained versus screw-retained implant-supported restorations for marginal bone loss: A systematic review and metaanalysis. J Prosthet Dent. 2016;115:419.

26. Gealh WC, Mazzo V, Barbi F, Camarini ET. Osseointegrated implant fracture: Causes and treatment. J Oral Implantol. 2011;37: 499

27. Millen C, Bragger U, Wittneben JG. Influence of prosthesis type and retention mechanism on complications with fixed implantsupported prostheses: A systematic review applying multivariate analyses. Int J Oral Maxillofac Implants. 2015;30:110.

28. Traini T, De Paoli S, Caputi S. Collagen fiber orientation near a fractured dental implant after a 5-year loading period: Case report. Implant Dent. 2006;15:70

29. Rangert B, Jemt T, Jorneus L. Forces and moments on Br € anemark implants. Int J Oral Maxillofac Implants. 1989;4:241.

30. Zurdo J, Romao C, Wennstrom JL. Survival and complication rates of implant-supported fixed partial dentures with cantilevers: A systematic review. Clin Oral Implants Res.2009;20(Suppl 4): 59

31. Tagger Green N, Machtei EE, Horwitz J, Peled M. Fracture of dental implants: Literature review and report of a case. Implant Dent. 2002;11:137

32. Nissan J, Narobi D, Gross D, et al: Long–term outcome of cemented versus screw retained implant supported partial restorations, Int J Oral Maxillofac Implants. 2011;26:1102–1107

33. Mangano C, Iaculli F, Piatelli A, Mangano F. Fixed restorations supported bu Morse-taper connection implants: a retrospective clinical study with 10-20 years of follow-up. Clinical Oral Implants Research. 2014;26(10), 1229-1236 doi:10.1111/clr.12439

34. Açıkalın A, Özpınar B. Dental protezlerde başarısızlık nedenleri, Bitirme Tezi. Ege Üniversitesi, 2007. İzmir

35. Weinberg LA, Kruger B. A comparison of implant-prosthesis loading with four clinical variables. Int J Prosthodont. 1995;8:421–433

36. McCabe JF, Walls AWG. Applied dental materials. 9th Edition. Blackwell Munksgaard. 2008.

37. Goodacre CJ, Bernal G, Rungcharassaeng K. Clinical complications with implant and implant prostheses, J ProsthetDent . 2003;90:121–132.

38. Cho S -C, Small P -N, Elian N, Tarnow D. Screw Loosening for Standard and Wide Diameter Implants in Partially Edentulous Cases: 3 - to 7 -Year Longitudinal Data. Implant Dentistry. 2004;13(3):245 -250. doi:10.1097/01.id.0000140459.87333.f8

39. Kim S -S, Yeo I -S, Lee S -J, et al. Clinical use of alumina -toughened zirconia abutments for implant - supported restoration: prospective cohort study of survival analysis. Clinical Oral Implants Research. 2012;24(5):517 -522. doi:10.1111/j.1600 - 0501.2011.02413.x.

40. Montero J, Manzano G, Beltrán D, Lynch CD, Suárez -García M -J, Castillo -Oyagüe R. Clinical evaluation of the incidence of prosthetic complications in implant crowns constructed with UCLA castable abutments. A cohort follow -up study. Journal of Dentistry. 2012;40(12):1081 -1089. doi: 10.1016/j.jdent.2012.09.001.

41. Weinberg LA. The biomechanics of force distribution in implant-supported prostheses. Int J Oral Maxillofac Implants. 1993;8:19–31

42. Weinberg LA, Kruger B. A comparison of implant-prosthesis loading with four clinical variables. Int J Prosthodont. 1995;8:421–433

43. Rangert B, Krogh PH, Langer B, Van Roekel N: Bending overload and implant fracture: A retrospective clinical analysis. Int J Oral Maxillofac Implants 10:326, 1995

44. Misch CE. Consideration of biomechanical stress in treatment with dental implants, Dent Today. 2006:25:80–85.

Presentation ID / Sunum No= 324

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID:

Diyabetik Nöropatide Levetirasetam Uygulamasının Potasyum İletkenliği Üzerine İnhibitör Etkisi

Araştırmacı Türkan Ahmadzada[1], Arş. Gör. Dr. Feyza Alyu[1], Araştırmacı Ahmed Hasan[1], Araştırmacı Ilhem Dallalı[1], Araştırmacı Abderaouf Boubekka[1], Prof. Dr. Yusuf Ozturk[1]

[1] *Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, feyzaalyu@anadolu.edu.tr*

Corresponding author: Prof. Dr. Yusuf OZTURK

Özet

Amaç: Bu çalışma kapsamında, antiepileptik etkili levetirasetam uygulamasının diyabetik nöropati üzerinde gözlenen olumlu etkilerinin altında yatan mekanizmaların incelenmesi amaçlanmıştır. Yöntem: DRG diseksiyonu için 150-200 gram ağırlığındaki erkek Sprague Dawley sıçanlar kullanıldı. Primer hücre kültürü, enzimatik ve fiziksel ayrışma ile elde edildi. Diyabet modeli, i.v. streptozosin (50 mg/kg) enjeksiyonu ile oluşturuldu ve 4 hafta sonra nöropati varlığı e-Von Frey ile Hargreave yöntemleri ile tespit edildi. DRG hücrelerindeki iyon akımlarını kaydetmek için tam hücre voltaj clamp konfigürasyonunda elektrofizyolojik kayıtlar yapıldı. Membran potansiyeli -60 mV'a kenetlendikten sonra hücreye 300 ms süren 0 mV'ye depolarize edici uyarılar uygulandı. Bulgular: Levetirasetam'ın (100 µM), K+ akımlarının maksimum iletkenliğini ($n=10$; $p<0.05$) belirgin ölçüde azalttığı gözlemlendi. Veriler, ortalama değerler ± S.E.M olarak değerlendirildi. Sonuç: Hücrenin uyarılabilirliğinin K+ kanal inhibisyonu ile azaldığı gösterilmiştir. Bu, voltaj kapılı Na+ kanallarını inaktive eden depolarizasyon üreterek veya AP repolarizasyonunu yavaşlatarak ve böylece ateşleme hızını azaltarak meydana gelebilir. Levetirasetamın antihiperaljezik etkileri, iyon kanalları üzerindeki etkilerinden DRG düzeyinde ortaya çıkabilir.

Anahtar Kelimeler: Dorsal Kök Gangliyon, Levetirasetam, Patch Clamp Tekniği, Diyabetik Nöropati

Inhibitory Effect of Levetiracetam On Potassium Conductance in Diabetic Neuropathy

Abstract

Aim: In this study, it was aimed to examine the mechanisms underlying the positive effects of antiepileptic levetiracetam administration on diabetic neuropathy. Methods: Male Sprague Dawley rats, weighing 150-200 gram, were used for DRG dissection. Primary cell culture was obtained with enzymatic and physical dissociation. Diabetic neuropathy was established by i.v. injection of

streptozocin (50 mg/kg), and neuropathy was observed after 4 weeks by e-Von Frey and Hargreave's methods. Voltage-clamp recordings were conducted in whole-cell voltage-clamp configuration to record ion currents from acutely dissociated DRG cells. Depolarizing pulses to 0 mV for 300 ms were used after clamping the membrane potential to -60 mV. Results: Levetiracetam (100 µM) significantly reduced maximal conductance (n=10; $p<0.05$) of K+ currents. Data are represented as mean values ± S.E.M. Discusion: Excitability of the cell has been shown to be reduced by K+ channel inhibition. This may occur via producing depolarization that inactivates voltage-gated Na+ channels or by slowing down AP repolarization thus reducing the firing rate. Antihyperalgesic effects of levetiracetam may can emerge from its effects on ion channels at DRG level.

Keywords: Dorsal Root Ganglion, Levetiracetam, Patch Clamp Technique, Diabetic Neuropathy

1. INTRODUCTION

Levetiracetam (LEV) is a second generation antiepileptic which is generally well tolerated with no serious adverse events. It was marketed in 2000. In different pain models and clinical studies, its effects on pain was investigated. LEV was found to have possible therapeutic effects in diabetic neuropathy through modulation of anti-oxidant and anti-apoptotic pathways. Although amendatory effects on diabetic pain were observed with LEV treatment, lack of effect was reported in some studies on neuropathic pain[1-3]. There is an evident need for revealing its effects on pain. In this study, its electrophysiological effects in diabetic neuropathy on peripheric level - on dorsal root ganglion (DRG) neurons- were investigated via patch clamp method to provide valuable data to the literature and guide further studies.

Voltage-gated K^+ channels (Kv) are involved in pain perception phenomena. These channels play central functions in the control of neuronal excitability. At rest, these channels bring the membrane potential close to -50 to -60 mV in spinal ganglion sensory neurons and therefore reduce neuronal hyperexcitability. They have a major role in the regulation of membrane resting potential, the duration of APs, membrane resistance and the release of neurotransmitters[4]. The cell membrane behaves like a circuit with a capacitor and a resistor placed in parallel, to measure them we most often use the technique of imposed potential (voltage clamp). Within this study, effects of LEV treatment on DRG focusing on K^+ conductance were investigated.

2. MATERIAL-METHOD

Male Sprague Dawley rats were used for the experiments. Diabetic neuropathy was established by i.v. injection of streptozocin (50 mg/kg), and neuropathy was observed after 4 weeks by e-Von Frey and Hargreave's methods.

An intraperitoneal injection of 1 ml/ kg of ketamine and xylazine mixture as a ratio of 90 (mg/kg) to 10 (mg/kg) respectively[5] was used for animal anesthetization. After removal of the vertebral column, harvesting of the DRGs were performed in a petri dish filled with DMEM (4°C) and they were placed in a DMEM-Penicillin-Streptomycin filled petri dish.

The enzymatic digestion was initiated in an eppendorf tube contain 2 mg of collagenase type IV dissolved in 1 ml of DMEM-Penicillin-Streptomycin, then incubated for 45 minutes at 37 C° and 5% CO_2. After the end of the first incubation period, the supernatant was discarded and 3 washing cycles by PBS (discard the supernatant, add 1 ml of PBS, centrifuge for 30 s) were performed, then washed ganglia were placed into 1 ml of DMEM-Penicillin-Streptomycin containing 100µl of 0.25 % trypsin then incubated for 6 with resuspension of DRGs after 3 minutes. Another 3 washing cycles by DMEM (discard the supernatant, add 1 ml of DMEM, centrifuge for 45 to 60 s) were performed. A total volume of 2 ml of DMEM containing ganglia solution was obtained. The mechanical digestion was performed

consecutively by gentle pipettings[6-8]. 2 to 3 hours resting interval was given to the cells before performing electrophysiological recordings.

Electrophysiological experiments were performed at room temperature (18-20 ° C) using the whole cell technique of the patch clamp technique. LEV was dissolved in PBS and stock solution was diluted with standard external solution.

Table 1 *Pipette solution for currents recordings*

Components of Internal solution (310 mOsm)	**Concentration (mM)**
KCl	140
NaCl	10
$MgCl_2$	2
$CaCl_2$	0.1
HEPES Acid	10
EGTA	1.1
D-glucose	3

Table 2 *Pipette solution for currents recordings*

Components of external solution (320 mOsm)	**Concentration (mM)**
NaCl	140
KCl	3
$MgCl_2$	1
$CaCl_2$	1
D-glucose	10
HEPES Acid	10

Depolarizing pulses to 0 mV for 300 ms were used after clamping the membrane potential to -60 mV. The test chemical was applied after getting a stable outward current in response to multiple depolarizing steps to 0 mV[9].

3. RESULTS

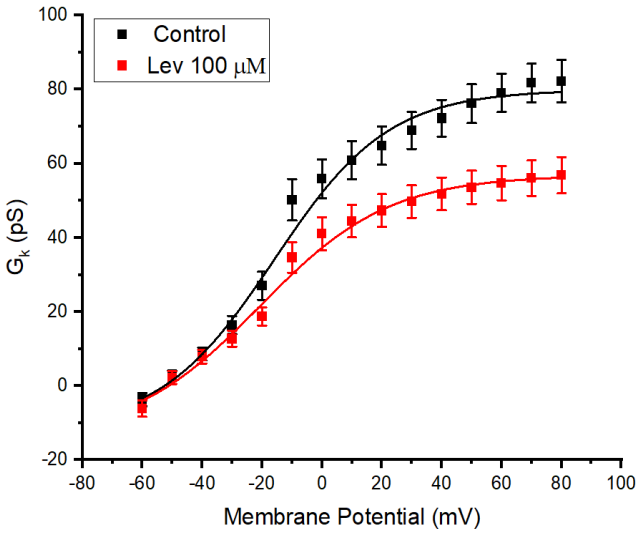


Figure 1. Effects of LEV on conductance (G_k)

Conductance of K^+ channels in relation to membrane potential from control cells and after application of LEV at 100 µM dose, are shown in (Figure 2). LEV (100 µM) significantly reduced maximal conductance (n=10; $p<0.05$) of K^+ currents (Figure 1). Data are represented as mean values ± S.E.M.

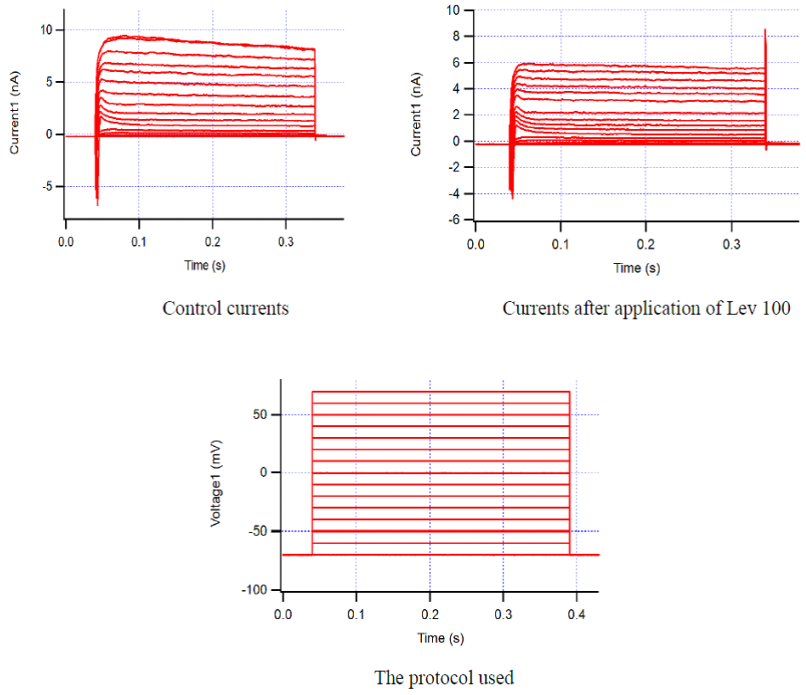


Figure 2. Current densities and the protocol that has been used.

Voltage protocol used to evaluate the effect of 100 µM LEV treatment on K^+ current and the observed current densities are shown in (Figure 3).

4. CONCLUSION

Pain is a state which lowers the quality of life and does not have a radical treatment. The prevalence of diabetic neuropathy is significant and novel pharmacotherapeutic approaches are evolving. Detecting amelorative effects and their mechanisms in diabetic neuropathy with pharmacological agents has been emhasized to be of importance.

LEV treatment to the cells was observed to reduce the conductance. This reduction might be originated from a reduction in the number of active channels, from a modification in the open state probability or from the amplitude of signal of the channel. An inhibition of the K^+ channel activation leads to a reduced excitability of the cell. This may occur via producing depolarization that inactivates voltage-gated Na^+ channels or by slowing down AP repolarization thus reducing the firing rate. Herewith, data represented in this study emphasize the possible analgesic effects of LEV. Antihyperalgesic effects of LEV may can emerge from its effects on ion channels at DRG level.

5. REFERENCES

(1) Erbaş O, Oltulu F, Yılmaz M, Yavaşoğlu A, Taşkıran D. Neuroprotective effects of chronic administration of levetiracetam in a rat model of diabetic neuropathy. Diabetes Res. Clin. Pract. 2016;114:106-116.

(2) Ozcan M, Ayar A. Modulation of action potential and calcium signaling by levetiracetam in rat sensory neurons. J. Recept. Signal Transduct. Res. 2012;32(3):156-162.

(3) Finnerup NB, Grydehøj J, Bing J, Johannesen IL, Biering-Sørensen F, Sindrup SH, Jensen TS. Levetiracetam in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. Spinal cord. 2009:47(12);861-867.

(4) Franks NP, Lieb WR. An anaesthetic-activated potassium channel. Alcohol Alcohol. (Oxford, Oxfordshire). 1991:Suppl.,1;197–202.

(5) Duque AP do N, Pinto N de CC, Mendes R de F, da Silva JM, Aragão DM de O, Castañon MCMN, et al. In vivo wound healing activity of gels containing Cecropia pachystachya leaves. J. Pharm. Pharmacol. 2016:68(1);128–138.

(6) Lin YT, Chen JC. Dorsal root ganglia isolation and primary culture to study neurotransmitter release. J. Vis. Exp. 2018:(140);e57569.

(7) De Luca AC, Faroni A, Reid AJ. Dorsal root ganglia neurons and differentiated adipose-derived stem cells: An in vitro co-culture model to study peripheral nerve regeneration. J. Vis. Exp. 2015:96(96);52543.

(8) Heinrich T, Hübner CA, Kurth I. Isolation and primary cell culture of mouse dorsal root ganglion neurons. Bio-protocol. 2016:6(7);e1785-e1785.

(9) Molleman, A. Whole-Cell Protocols and Data Analysis. in: Patch Clamping An Introd. Guid. To Patch Clamp Electrophysiol., John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. 2003:pp. 115–139.

Presentation ID / Sunum No= 158

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3722-7212

Non Spesifik Kronik Boyun Ağrısı Olan Bireylerde Ağrı ve Hareket Korkusu İle Kas Performansı, Denge ve İkili Görev Arasındaki İlişkinin İncelenmesi ve Asemptomatik Bireylerle Karşılaştırılması: Ön Bulgular

Binnaz Bozkurt[1], Dr. Öğretim Üyesi Saniye Aydoğan Arslan[2], Prof. Dr. Esra Dilek Keskin[3]
Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon A.B.D.,
binnazbozkurt38@gmail.com
Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü,
fztsaniye1982@gmail.com
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon A.B.D.,
drdilekkeskin@kku.edu.tr

Özet

Amaç: Çalışmamızın amacı non-spesifik kronik boyun ağrısı (NSKBA) olan bireylerde ağrı, kas performansı, denge ve ikili görev arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Gereç ve Yöntem: Çalışmaya NSKBA tanısı almış 44 birey ve kontrol grubu için asemptomatik 30 birey dahil edildi. Bireylerin gece, dinlenme ve aktivite sırasında ağrı şiddeti Görsel Analog Skala (GAS) ile, boyun kas kuvveti Hand-Held Dinamometre ile derin fleksör kas kuvveti Stabilizer (Chattanooga Stabilizer Group Inc. Hixson TN) ile, dinamik denge ve ikili görev Zamanlı Kalk Yürü Testi (ZKYT) ile, statik denge Tek Bacak Üzerinde Durma Testi (TBDT) ile değerlendirildi. Ayrıca boyun fleksör ve ekstansör statik kassal endurans değerlendirildi. Bulgular: Bireylerin yaş ortalaması hasta grup için 42,36±12,32, kontrol grubu için 30,70±15,15 idi. Hasta grubun gece, dinlenme ve aktivite sırasındaki ortalama ağrı şiddeti sırasıyla 5,36±1,91; 5,06±1,64; 7,11±1,76 idi. Hasta grubunda boyun derin fleksör kas kuvveti ile statik denge (r=0,311; p=0,040) arasında ilişki saptandı. Boyun fleksör kassal statik endurans ile GASdinlenme (r=-0,322; p=0,028), GASaktivite (r=-0,421; p=0,004), ZKYT tekli görev (r=-0,416; p=0,005), ZKYT motor-motor (r=-0,322; p=0,033) arasında ilişki bulundu. Boyun ekstansör kassal statik endurans ile GASdinlenme (r=-0,322; p=0,028), GASaktivite (r=-0,339; p=0,024); ZKYT tekli görev (r=-0,427; p=0,004), ZKYT motor-motor (r=-0,422; p=0,004) arasında ilişki saptandı. Boyun kas fleksör kuvveti ile GASgece (r=-0,368; p=0,014), GASaktivite (r=-0,416; p=0,005) arasında ilişki görüldü. Hareket korkusu ile değerlendirme parametreleri arasında ilişki saptanmadı (p>0,05). Ağrı ile denge ve ikili görev arasında ilişki bulunmadı (p>0,05). Her iki grup arasında tüm değerlendirme parametreleri arasında fark bulundu (p<0,05). Sonuç: Çalışmamız sonucunda NSKBA olan bireylerde boyun kaslarının dayanıklılığının azaldığı dengenin ve ikili görevin olumsuz yönde etkilendiği görüldü. Elde edilen veriler sonucunda; NSKBA olan bireylerde rehabilitasyon programı hazırlanırken ilgili parametrelerin dikkate alınmasının birey için en etkili programın hazırlanmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Elde edilen veriler sonucunda; NSKBA olan bireylerde rehabilitasyon programı

hazırlanırken ilgili parametrelerin dikkate alınmasının birey için en etkili programın hazırlanmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: boyun ağrısı, denge, ikili görev, kassal endurans

Examination of the Relationship Between Pain and Fear of Movement With Muscle Performance, Balance and Dual Task Individuals With Non Specific Chronic Neck Pain and Comparison With Asymptomatic Individuals: Preliminary Findings

Abstract

Objective: The aim of our study is to examine the relationship between pain, muscle performance, balance and dual task in individuals with non-specific chronic neck pain (NSCNP). Materials and Methods: Forty-four individuals diagnosed with NSCNP and 30 asymptomatic individuals for the control group were included in the study. Pain intensity of individuals at night, at rest and during activity with Visual Analogue Scale (VAS), neck muscle strength with Hand-Held Dynamometer, deep flexor muscle strength with Stabilizer (Chattanooga Stabilizer Group Inc. Hixson TN), dynamic balance and dual-task Timed Up and Go Test (TUG), static balance was evaluated with the One-Leg Standing Test (OLST). In addition, neck flexor and extensor static muscular endurance were evaluated. Findings: The mean age of the individuals was 42.36±12.32 for the patient group and 30.70±15.15 for the control group. The mean pain intensity of the patient group at night, at rest, and during activity was 5.36±1.91; 5.06±1.64; It was 7.11±1.76. There was a correlation between neck deep flexor muscle strength and static balance (r=0.311; p=0.040) in the patient group. Neck flexor muscular static endurance with VAS resting (r=-0.322; p=0.028), VAS activity (r=-0.421; p=0.004); A correlation was found between TUG single-task (r=-0.416; p=0.005) and TUG motor-motor (r=-0.322; p=0.033). Neck extensor muscular static endurance with VAS resting (r=-0.322; p=0.028), VAS activity (r=-0.339; p=0.024); A correlation was found between TUG single-task (r=-0.427; p=0.004) and TUG motor-motor (r=-0.422; p=0.004). There was a correlation between neck muscle flexor strength and VASnight (r=-0.368; p=0.014) and VASactivity (r=-0.416; p=0.005). No correlation was found between fear of movement and evaluation parameters (p>0.005). There was no relationship between pain and balance and dual task (p>0.005). There was a difference in all evaluation parameters between the two groups (p<0.005). Conclusion: As a result of our study, it was observed that the endurance of the neck muscles decreased in individuals with NSCNP, and balance and dual task were negatively affected. As a result of the data obtained; It is thought that considering the relevant parameters while preparing the rehabilitation program for individuals with NSCNP will contribute to the preparation of the most effective program for the individual.

Keywords: neck pain, balance, dual-task, muscular endurance

1.GİRİŞ

Boyun ağrısı, genellikle sakatlıkla ilişkilendirilen yaygın ve ağrılı bir kas- iskelet sistemi bozukluğu olup[1] beş kişiden dördünün yaşamlarının herhangi bir döneminde deneyimleyebileceği bir problemdir[2]. Ancak problem hastaların büyük bir kısmında tam olarak çözülememekte, bazı bireylerde kronik bir şekilde devam ederken bazılarında ise alevlenme-sönmeler halinde hayatları boyunca devam edebilmektedir[3]. Boyun ağrısı birçok nedenden (travma, enfeksiyon veya inflamatuar durumlar, romatizmal bozukluklar ve doğuştan gelen hastalıklar) kaynaklanabilir, ancak çoğu zaman belirli bir neden bulunamaz ve durum spesifik olmayan boyun ağrısı olarak etiketlenir[4]. Son veriler, insanların boyun ağrısı çektiklerinde, servikal omurganın derin ve yüzeyel kaslarının aktivitesinde farklılıklar

olduğunu göstermektedir. Özellikle, düşük yüklü kranioservikal fleksiyon görevleri sırasında yüzeyel kasların aktivitesi artarken derin kasların aktivitesi azalmaktadır [5]. Ağrı ve engellilik durumunun yanı sıra, kronik boyun ağrısı olan kişiler, bir dizi nöromusküler ve biyomekanik bozukluğa ek olarak hareket etme korkusu sergileyebilmektedirler[2]. Servikal afferent girdisi dengeye önemli bir katkıda bulunur ve boyun ağrısı olan genç ve orta yaşlı bireylerde denge bozuklukları gözlenmiştir. Vestibüler patolojinin yokluğunda, bu tür rahatsızlıkların değişen servikal somatosensoriyel girdiden ve postüral kontrol sistemindeki entegrasyondan kaynaklandığı kabul edilmektedir [6].

Çalışmamızın amacı, non spesifik kronik boyun ağrısı (NSKBA) olan bireylerde ağrı ve kinezyofobi ile kas performansı, denge ve dual task arasındaki ilişkinin incelenmesi ve asemptomatik bireylerle karşılaştırılmasıdır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya18-65 yaş aralığında, (NSKBA) tanısı almış ve Görsel Analog Skalası (GAS) değeri 3 ve üzeri 44 birey; kontrol grubuna ise son 1 yıl boyunca boyun ağrısı yaşamamış, 18-65 yaş aralığında 30 asemptomatik birey dahil edilmiştir. Bireylerin sosyodemografik ve klinik verileri kaydedildi. Gece, dinlenme ve aktivite sırasında ağrı şiddeti (GAS) ile, boyun kas kuvveti Hand-Held Dinamometre ve Stabilizer (Chattanooga Stabilizer Group Inc. Hixson TN) ile, dinamik denge ve ikili görev Zamanlı Kalk Yürü Testi (ZKYT) ile, statik denge Tek Bacak Üzerinde Durma Testi (TBDT) ile, hareket korkusu Tampa Kinezyofobi Ölçeği (TKÖ) ile değerlendirildi. Ayrıca boyun fleksör ve ekstansör statik kassal endurans değerlendirildi.

3. BULGULAR

Bireylerin sosyo-demografik özelliklerine ilişkin veriler tablo 1'de gösterildi. Araştırmaya 74 birey dahil edildi. Bireylerden NSKBA olan grup 44 kişi, kontrol grubu ise 30 kişidir. NSKBA olan gruptaki bireylerin %72,7'sini kadınlar oluştururken, %27,3'ünü erkekler oluşturmaktadır. Kontrol grubundaki bireylerin %30'u kadın, %70'i erkektir. Bireylerin yaş ortalaması NSKBA olan grupta 42,36±12,32 yıl; kontrol grubunda 30,70±15,15 yıldır. Ayrıca bireylerin VKİ değerleri NSKBA olan grupta 27,30±5,63 kg/m^2; kontrol grubunda ise 24,97±4,68 kg/m^2 dir.

Tablo 1. Bireylerin Sosyo-Demografik Özellikleri

		NSKBA Olan Grup (n=44)	Kontrol Grubu (n=30)
Cinsiyet, (n/%)	Kadın	32(72,7)	9(30)
	Erkek	12(27,3)	21(70)
Yaş (yıl), X±SS		42,36±12,32	30,70±15,15
VKİ (kg/m^2), X±SS		27,30±5,63	24,97±4,68
Meslek, (n/%)	Öğrenci	2(4,5)	12(40)
	Memur	6(13,6)	3(10)
	Ev hanımı	25(56,8)	3(10)
	Özel sektör	9(20,5)	10(33,3)
	Emekli	2(4,5)	2(6,7)
Dominant taraf, (n/%)	Sağ	42(95,5)	28(93,3)
	Sol	2(4,5)	2(6,7)
Egzersiz yapma alışkanlığı, (n/%)	Evet	10(22,7)	7(23,3)
	Hayır	34(77,3)	23(76,7)

Bireylerin klinik verileri tablo 2'de gösterildi. Her iki grup arasında tüm değerlendirme parametreleri arasında fark bulundu (p<0,05).

Tablo 2. Bireylerin Klinik Verileri

	NSKBA Olan Grup	Kontrol Grubu	P değeri
Boyun derin fleksör, X±SS	14,41±4,33	21,90±5,40	0,001*
Boyun ekstansör, X±SS	39,79±5,52	48,16±4,96	0,001*
Boyun fleksör kassas statik endurans (sn), X±SS	17,48±10,87	45,63±17,20	0,001*
Boyun ekstansör kassal statik endurans (sn), X±SS	12,70±7,90	38,90±17,13	0,001*
GAS gece (mm), X±SS	5,36±1,91		
GAS dinlenme (mm), X±SS	5,06±1,64		
GAS aktivite (mm), X±SS	7,11±1,76		
ZKYT tekli (sn), X±SS	12,31±13,81	8,12±1,41	0,001*
ZKYT motor-motor (sn), X±SS	11,71±2,33	8,99±1,58	0,001*
ZKYT motor-kognitif (sn), X±SS	16,78±5,10	12,23±2,95	0,001*
TBDT	6,78±4,94	17,36±13,66	0,001*
TKÖ	48,61±7,35	28,63±5,22	0,001*

NSKBA olan bireylerde boyun derin fleksör kas kuvveti ile statik denge (r=0,311; p=0,040) arasında ilişki saptandı. Boyun ekstansör kassal statik endurans ile statik denge (r=0,391; p=0,009) arasında ilişki tespit edildi. Boyun kas fleksör kuvveti ile GAS_{gece} (r=-0,368; p=0,014), $GAS_{aktivite}$ (r=-0,416; p=0,005) arasında ilişki görüldü. Boyun fleksör kassal statik endurans ile $GAS_{dinlenme}$ (r=-0,322; p=0,028), $GAS_{aktivite}$ (r=-0,421; p=0,004) arasında ilişki bulundu. Boyun ekstansör kassal statik endurans ile $GAS_{dinlenme}$ (r=-0,322; p=0,028), $GAS_{aktivite}$ (r=-0,339; p=0,024) arasında ilişki saptandı. Ayrıca yapılan analizler sonucunda; boyun fleksör statik kassal endurans ile ZKYT tekli görev (r=-0,416; p=0,005), ZKYT motor-motor (r=-0,322; p=0,033) arasında ilişki bulundu. Boyun ekstansör kassal statik endurans ile ZKYT tekli görev (r=-0,427; p=0,004), ZKYT motor-motor (r=-0,422; p=0,004) arasında ilişki saptandı. Hareket korkusu ile değerlendirme parametreleri arasında ilişki saptanmadı (p>0,05). Ağrı ile denge ve ikili görev arasında ilişki bulunmadı (p>0,05). (Tablo 3).

Tablo 3. NSKBA Olan Bireylerin Klinik Verileri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		Boyun derin fleksör kas kuvveti	Boyun fleksör kas kuvveti	Boyun ekstansör kas kuvveti	Boyun fleksör kassal statik endurans	Boyun ekstansör kassal statik endurans	ZKYT tekli	ZKYT motor-motor	ZKYT motor-kognitif	TBDT	TKÖ
GAS gece	r	-0,213	-0,368	-0,201	-0,253	-0,291	0,260	0,189	0,192	0,010	0,236
	p	0,165	0,014*	0,190	0,098	0,056	0,088	0,220	0,212	0,948	0,124
GAS dinlenme	r	-0,107	-0,172	-0,201	-0,322	-0,322	0,213	0,146	0,025	0,097	0,018
	p	0,489	0,265	0,191	0,028*	0,028*	0,166	0,343	0,870	0,531	0,907
GAS aktivite	r	-0,181	-0,416	-0,211	-0,421	-0,339	0,229	0,069	0,051	0,142	0,169
	p	0,241	0,005*	0,168	0,004*	0,024*	0,136	0,654	0,742	0,359	0,274
ZKYT tekli	r	-0,244	-0,390	-0,190	-0,416	-0,427	-	-	-	-	-
	p	0,111	0,009*	0,216	0,005*	0,004*	-	-	-	-	-
ZKYT motor-motor	r	-0,259	-0,292	-0,180	-0,322	-0,422	-	-	-	-	-
	p	0,089	0,054	0243	0,033*	0,004*	-	-	-	-	-
ZKYT motor-kognitif	r	-0,326	-0,385	-0,193	-0,225	-0,302	-	-	-	-	-
	p	0,031*	0,010*	0,209	0,141	0,046*	-	-	-	-	-
TBDT	r	0,311	0,070	-0,107	0,242	0,391	-	-	-	-	-
	p	0,040*	0,651	0,490	0,114	0,009*	-	-	-	-	-
TKÖ	r	-0,151	-0,191	-0,174	-0,179	-0,112	0,054	-0,007	0,209	-0,065	-
	p	0,326	0,215	0,260	0,244	0,468	0,728	0,966	0,173	0,676	-

*p<0.05; r: Spearman ilişki katsayısı; GAS: Görsel Analog Skala; ZYKT: Zamanlı Kalk ve Yürü Testi; TBDT:Tek Bacak Üzerinde Durma Testi; TKÖ: Tampa Kinezyofobi Ölçeği

4.TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamız sonucunda NSKBA olan bireylerde boyun kaslarının dayanıklılığının azaldığı dengenin ve ikili görevin olumsuz yönde etkilendiği görüldü. McPartland ve arkadaşları[7] (1997) tarafından kronik boyun ağrılı bireylerde yapılan incelemede; kronik ağrı, somatik disfonksiyon, kas atrofisi ve ayakta denge arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Kronik boyun ağrılı bireylerde kontrollere kıyasla iki kat daha fazla somatik işlev bozukluğu olduğu, kuvvet platformu sonuçlarının ayakta dengede bir azalma gösterdiği ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) sonuçlarında yağlı infiltrasyon dahil olmak üzere, rectus kapitis posterior majör ve minör kaslarında belirgin atrofiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda hareket korkusu ile değerlendirme parametreleri arasında bir ilişki bulunmadı. Bu bağlamda literatüre baktığımızda farklı sonuçların olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalarda KBA'lı bireylerde kinezyofobi ile ağrı yoğunluğu arasında bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir[8,9]. Asiri ve arkadaşları[10] (2021) ise, kinezyofobi ile ağrı şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Fakat araştırmacılar; bu durumun, bireylerin yüksek yaş ortalamasına (54) sahip olduğu için ağrı ve kinezyofobiye direnme gücünün yaşlılarda gençlere nispeten daha az olabileceğinden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. Bu bilgiler ışığında mevcut çalışmamızda NSKBA olan bireylerde ağrı şiddetinin hareket etme korkusunu doğrudan etkileyemeyebileceğini sorgulatmaktadır. Daha net sonuçların ortaya konulabilmesi için daha fazla örneklem sayısına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Elde edilen veriler; NSKBA olan bireylerde rehabilitasyon programı hazırlanırken ilgili parametrelerin dikkate alınmasının birey için en etkili programın hazırlanmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Uthaikhup S, Paungmali A, & Pirunsan U. Validation of Thai Versions of the Neck Disability Index and Neck Pain and Disability Scale in Patients With Neck Pain. Spine. 2011;36(21): E1415–E1421.

2. Alsultan F, Marco De Nunzio A, Rushton A, Heneghan NR, & Falla D. Variability Of Neck And Trunk Movement During Single-And Dual-Task Gait In People With Chronic Neck Pain. Clinical Biomechanics, 2020;72:31-36.
3. Côté P, Cassidy J, Carroll L, & Kristman V. The annual incidence and course of neck pain in the general population: a populationbased cohort study. Pain. 2004;112(3):267-273.
4. de Koning CH, van den Heuvel SP, Staal JB, Smits-Engelsman B, & Hendriks EJ. Clinimetric evaluation of active range of motion measures in patients with non-specific neck pain: a systematic review. European Spine Journal. 2008;17(7):905-921.
5. Falla D, Jull G, & Hodges PW. Feedforward activity of the cervical flexor muscles during voluntary arm movements is delayed in chronic neck pain. Experimental Brain Research, 2004;157(1):43-48.
6. Poole E, Treleaven J, & Jull G. The influence of neck pain on balance and gait parameters in community-dwelling elders. Manual Therapy. 2008; 13(4), 317-324.
7. McPartland JM, Brodeur RR, & Hallgren RC. Chronic neck pain, standing balance, and suboccipital muscle atrophy--a pilot study. Journal of manipulative and physiological therapeutics, 1997;20(1):24-29.
8. Gunay Ucurum, S., The relationship between pain severity, kinesiophobia, and quality of life in patients with non-specific chronic neck pain. Journal of back and musculoskeletal rehabilitation. 2019; 32(5):677-683.
9. Demirbüken İ, Özgül B, Kuru Çolak T, Aydoğdu O, Sarı Z, & Yurdalan SU. Kinesiophobia in relation to physical activity in chronic neck pain. Journal of back and musculoskeletal rehabilitation. 2016; 29(1):41-47.
10. Asiri F, Reddy RS, Tedla JS, et al. Kinesiophobia and its correlations with pain, proprioception, and functional performance among individuals with chronic neck pain. PloS one. 2021;16(7): e0254262.

Presentation ID / Sunum No= 16

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5948-2492

Total Diz Protezi Ameliyatı Sonrası Ağrı Yönetiminde Destekleyici Bakım Yöntemleri (Tens ve Reflekseloji ve Masaj Uygulamaları) ve Hemşirenin Rolleri

Dr. Öğretim Üyesi Nilgün Özbaş[1]
[1]*Bozok Üniversitesi, nilgun.ozbas@bozok.edu.tr*

Özet

Günümüzde Total Diz Protezi (TDP) ameliyatları ilaç ya da fizik tedavi gibi konservatif yöntemler etkili olmadığında mevcut olan en iyi tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Fakat aynı zamanda TDP sonrası hastalarda görülen ağrı ve ağrıya bağlı fonksiyonel yetersizlikler bireylerin günlük yaşam aktivitelerini sınırlayarak hem fonksiyonel durumu, hem de yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Günümüzde cerrahi kliniklerde ağrı kontrolü için farmakolojik yöntemler her ne kadar en geçerli ve güvenilir yöntemler olsa da, ameliyat sonrası yeterli analjezi sağlamak ve ilaç etkileşimlerini en aza indirmek için, farmakolojik yöntemlere, farmakolojik olmayan yöntemlerin eklenmesi hem rehberler hem de yapılan çalışmaların sonuçları olarak önerilmektedir. Nitekim TDP olan bireylerin genellikle yaşlı bireylerden oluşması ve hali hazırda çok fazla ilaç kullanmaları da hem analjezi kullanımını, hem de ilaç etkileşimlerini azaltmak için destekleyici yöntemleri gerekli kılmaktadır. Fakat, gözlemlerimiz kliniklerde destekleyici bakım yöntemleri ile ilgili protokollerin bulunmadığını, hemşirelerin TDP sonrası ağrı kontrolünde sıklıkla farmakolojik yöntemleri kullandıklarını ve diğer destekleyici bakım yöntemlerini uygulamadıklarını göstermektedir. Oysaki Ülkemizde Hemşirelik Yönetmeliğine göre TENS' in hemşireler tarafından hekim gözetimi ile birlikte yapılabildiği; refleksolojinin Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği' ne göre sertifika ile birlikte hekim gözetiminde uygulamasının yapılabildiği, masaj uygulamasının ise yine Hemşirelik Yönetmeliği'nde hemşirelerin uygulayabildikleri bağımsız hemşirelik girişimi olarak belirtiği görülmektedir. Bu bağlamda hemşire ağrı yönetiminde etkin rol almalı ve destekleyici bakım yöntemlerini uygulamalıdır. Bu makalede TDP ameliyatları sonrası destekleyici bakım yöntemlerinden olan TENS, refleksoloji, masaj uygulamaları ve hemşirenin rollerinden bahsedilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Total Diz Protezi, Tens, Reflekseloji, Masaj, Ağrı, Hemşirelik

Supportive Care Methods (Tens and Reflexology and Massage Applications) and the Roles of the Nurse in Pain Management After Total Knee Replacement Surgery

Abstract

Today, Total Knee Replacement (TKR) surgeries are seen as the best treatment option available when conservative methods such as medication or physical therapy are not effective. But at the same time, pain and functional deficiencies related to pain seen in patients after TKR limit the daily activities of individuals and negatively affect both their functional status and their quality of life. Although pharmacological methods are the most valid and reliable methods for pain control in surgical clinics today, the addition of non-pharmacological methods to pharmacological methods is recommended both as guidelines and results of studies in order to provide adequate postoperative analgesia and to minimize drug interactions. As a matter of fact, the fact that individuals with TKR are generally elderly and they currently use too many drugs necessitate supportive methods to reduce both the use of analgesia and drug interactions. However, our observations show that there are no protocols for supportive care methods in clinics, nurses often use pharmacological methods in pain control after TKR and do not apply other supportive care methods. However, in our country, according to the Nursing Regulation, TENS can be done by nurses with physician supervision; It is seen that reflexology can be applied under the supervision of a physician with a certificate according to the Complementary Medicine Practices Regulation, while massage practice is stated as an independent nursing initiative that nurses can apply in the Nursing Regulation. In this context, the nurse should take an active role in pain management and apply supportive care methods. In this article, TENS, reflexology, massage practices and the roles of the nurse, which are supportive care methods after TKR surgeries, are mentioned.

Keywords: Total Knee Replacement, Tens, Reflexology, Massage, Pain, Nursing**SUPPORTİVE**

1.GİRİŞ

Eklem hasarı ile bağlantılı olan diz hastalıkları, bireylerde ağrı, fonksiyonel kayıp, üretkenlikte azalma gibi olumsuz sonuçlara neden olmakta ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir[1]. Aynı zamanda 65 yaş ve üstü yetişkinler arasında engelliliğin önde gelen nedenlerinden biri olarak görülmektedir[2].Total Diz Protezi (TDP), anti-inflamatuar ya da fizik tedavi gibi konservatif yöntemler başarısız olduğunda mevcut olan en iyi tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir[3]. Literatürde TDP' nin ameliyat sonrası artan fonksiyonel sonuçlar, artan yaşam kalitesi ve % 80'den fazla hasta memnuniyeti ile sonuçlandığı belirtilmektedir[4-6]. İngiltere'de iki yılda 303 960 diz protezi ameliyatı yapıldığı görülmektedir[7]. Amerika Birleşik Devletleri' nde yapılan bir çalışmada, bu ameliyatların giderek artacağı ve 2030 yılında yaklaşık yılda 3,48 milyona çıkacağı öngörülmektedir[8]. Ülkemizde ise Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD, 2021)' nün raporuna göre, 2019 yılında 101 202 TDP ameliyatı yapıldığı belirtilmektedir[9].

Günümüzde artan sayıda TDP ameliyatlarının sonuçlarının hasta memnuniyetini artırdığı ve tatmin edici sonuçlarının olduğu görülmektedir. Fakat bunun yanında TDP ameliyatları hastalarda bazı sorunlara da neden olan ciddi bir travmadır. Bu sorunlar arasında postoperatif enfeksiyon, venöz tromboembolizm, periprostetik kırıklar, damar, sinir ve bağlarda yaralanmalar, kanama, instabilite, eklem sertliği, osteoliz, hareketsizlik ve ağrı bulunmaktadır[10,11]. TDP olan hastalarda ameliyat sonrası dönemde artrofibroz, aseptik gevşeme, avasküler nekroz, merkezi hassasiyet, bileşenleri yanlış konumlandırma, enfeksiyon, dengesizlik, sinir hasarı, patellar komplikasyonlar gibi nedenler ile %50-70 oranında orta veya şiddetli ağrı ve buna bağlı fonksiyonel yetersizlikler görülmektedir[12-14]. Ağrı konusunda gelişen ve değişen teknolojiler ile birlikte bilgilerin sürekli güncellenerek artması ve yeni ilaç ve yöntemlerin uygulanmasına rağmen hastanelerde yatan hastaların çoğu halen ciddi düzeylerde ağrı deneyimlemektedir[12-14]. Oysaki yönetilemeyen ağrı stres tepkisine neden olmakta ve bedendeki tüm sistemlerde olumsuz değişikliklere yol açarak morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Aynı

zamanda ameliyat sonrası hastalarda hareket yeteneğini azaltarak hareketsizliğe bağlı venöz tromboemboli, ortostatik hipotansiyon, kompartman sendromu gibi istenmeyen durumlara neden olmaktadır[10,11]. Bu bağlamda perioperatif ağrının giderilmesinin hastanın iyileşme süreci, fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesi üzerine çok önemli etkileri vardır[15].

Literatür incelendiğinde total diz protezi ameliyatlarında ağrının giderilmesinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler kullanıldığı görülmektedir[16-20]. Farmakolojik yöntemler arasında mevcut bakım standartı olarak multimodal analjezinin TDP' nin perioperatif ağrı yönetimi için optimal rejim olarak kabul edildiği ve preemptif analjezi, periferik sinir blokajı, hasta- kontrollü analjezi ve lokal infiltrasyon analjezisi, opioid ve nonopioid ilaçlar dahil olmak üzere çeşitli ilaç türleri ve uygulama yollarının kombinasyonu yoluyla klinik sonuçları iyileştirdiği görülmektedir[14,16-18]. Fakat mevcut tedavi yaklaşımlarına rağmen TDP olan hastalarda yoğun şekilde ağrı ve buna bağlı fonksiyonel yetersizlikler görülmekte, bu durum ise yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Ağrılı TDP olan hastalarda farmakolojik tedavi yaklaşımlarının yetersiz olması, aynı zamanda TDP olan hastaların genellikle yaşlı bireylerden oluşması ve zaten hali hazırda çok fazla ilaç kullanmaları da ilaç etkileşimlerini azaltmak için destekleyici bakım ve tedavilerin kullanımına neden olmaktadır. Bu bağlamda soğuk uygulama, solunumm egzersizleri, refleksoloji, meditasyon gibi gevşeme yöntemleri, müzk dinleme, deri yoluyla elektriksel sinir uyarımı (TENS) aromaterapi ve masaj gibi farmakolojik olmayan yöntemlerin kullanıldığı görülmektedir[19-23]. Nitekim literatür incelendiğinde TENS uygulamaları Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ortopedi ve diğer cerrahi müdahalelerden sonra ağrıda kullanım onayı almıştır. New York Hemşireler Derneği tamamlayıcı tedavi yöntemi olarak TENS' in hemşirelikte kullanımının önemli olduğunu vurgulamıştır[24]. Aynı zamanda Hemşirelik Yönetmeliği' ne göre TENS' in hekim gözetimi ile birlikte yapabildiği belirtilmektedir[25]. Aynı şekilde refleksoloji uygulamalarının Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği' ne göre hekim gözetiminde sertifikalı hemşireler tarafından uygulamasının yapılabildiği, masaj uygulamasının ise Hemşirelik Yönetmeliği'nde hemşirelerin uygulayabildikleri bağımsız hemşirelik girişimi olarak belirtiği de görülmektedir[25]. Fakat, gözlemlerimiz kliniklerde destekleyici bakım yöntemleri ile ilgili protokollerin bulunmadığını, hemşirelerin TDP sonrası ağrı kontrolünde sıklıkla farmakolojik yöntemleri kullandıklarını ve diğer destekleyici bakım yöntemlerini uygulamadıklarını göstermektedir. Oysaki Ülkemizde Hemşirelik Yönetmeliğine göre TENS' in hekim gözetimi ile birlikte yapabildiği; refleksolojinin Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği' ne göre sertifika ile birlikte hekim gözetiminde uygulamasının yapılabildiği, masaj uygulamasının ise Hemşirelik Yönetmeliği'nde hemşirelerin uygulayabildikleri bağımsız hemşirelik girişimi olarak belirtiği görülmektedir. Bu bağlamda kliniklerde hasta ile en fazla bir arada olan ve multidisipliner ekibin son derece önemli üyesi olan hemşirelerin ağrı yönetiminde etkin rol almaları ve bu kapsamda destekleyici bakım yöntemlerini uygulamaları son derece önemlidir. Bu nedenle bu makalede son dönemlerde gündemde olan ve destekleyici tedavi yöntemlerinden olan TENS, refleksoloji, masaj ve hemşirenin rollerinden bahsedilmektedir.

1.1. TENS (transkütan elektriksel sinir sitümülasyonu) ve total diz protezi

Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu uygulamaları Amerikan Bölgesel Anestezi ve Ağrı Tıbbı Derneği (ASRA) ve Avrupa Bölgesel Anestezi ve Ağrı Tedavisi Derneği (ESRA) tarafından total diz protezi ameliyatı olan hastalarda umut vaat eden uygulama olarak görülmektedir[19]. Aynı zamanda Amerika Birleşik Devletleri Besin ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından onay alması nedeniyle ortopedik cerrahi girişimler dahil bir çok cerrahi girişimden sonra ve nöroloji, diş hekimliği, kayropraktik ve fizik tedavi gibi pek çok alanda akut ve kronik ağrıların yönetiminde kullanılmaktadır[22,23]. TENS akut ve kronik ağrı tedavisinde terapötik etkilerle sinirleri harekete geçirmek için elektrik akımını kullanan, uygulaması kolay, ucuz, noninvaziv analjezik bir yöntemdir. Bilimsel kanıtlar TENS' in analjezik etkisinin altında periferik ve merkezi sinir sistemi mekanizmalarının olduğunu göstermektedir[22-26]. TENS ile ilgili en yaygın teori kapı kontrol teorisidir. Kapı kontrol teorisi ağrının beynin yüksek merkezlerine kadar taşınmasının engellenmesi ile açıklanır. Bu açıklamaya göre TENS ile uyarılan ve taşıdığı uyarılar ile ağrı oluşturmayan kalın A Lifleri, spinal kapının kapanmasına yol açarak ağrının beynin yüksek merkezlerine kadar taşınmasını engellemektedir. Diğer bir açıklama ise TENS' in omurilik ve beyin sapındaki opioid reseptörleri dahil olmak üzere endojen inhibitör mekanizmaları aktive ederek merkezi nöron duyarlılığını azaltmasıdır. Böylece endorfin salınımı artacak ve ağrı algısı azalacaktır[22-26]. Bu sayede merkezi nöron duyarlılığını azaltarak diz eklemi tarafından indüklenen

hiperaljeziyi ve ameliyat sonrası hareket ağrısını azalttığı düşünülmektedir[24]. Nitekim literatürde TDP ameliyatı olan hastalarda TENS kullanılarak yapılan çalışmalarda TENS' in ağrı üzerindeki olumlu etkisi görülmektedir[24,26-29] . Rakel ve ark. (2014)' nın TDP sonrası TENS' in ağrı ve hiperaljeziyi üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri prospektif randomize kontrollü çalışmalarında TENS uygulanan grupta ağrı ve hiperaljezinin, aynı zamanda da anksiyete düzeylerinin azaldığı belirtilmektedir[24]. Shi ve ark. (2020) ' nın osteoartritli hastalarda TENS' in etkinliğini inceleyen randomize kontrollü çalışmaları içeren meta analiz çalışmalarında TENS' in ağrı düzeni azalttığı belirtilerek ağrı üzerindeki olumlu etkisi belirtilmektedir[26]. Zhu ve ark. (2017) ' nın yapmış oldukları sistematik derleme ve metaanaliz çalışmasında TDP sonrası TENS' in ağrı ve narkotik analjezik kullanım oranını azalttığı, aynı zamanda fonksiyonel iyileşmeyi sağladığı saptanmıştır[27]. Yine Zhang ve ark. (2014)' nın çalışmalarında da TDP sonrası multimodal analjezi tedavisinde TENS uygulamasının sadece hastaların ameliyat sonrası ağrılarını gidermekle kalmayıp, fiziksel fonksiyonelliklerini de artırdığı belirtilmektedir[28]. Bu çalışmaların aksine TENS uygulamalarında klinik sonlanım noktasında gruplar arasında fark olmadığını belirten çalışmalara da rastlanmıştır[30,31], fakat genel kanı TENS' in olumlu ağrı giderici etkisi olduğu üzerinedir. Uygulamalarda günümüzde en yaygın kullanılan TENS türü Konvansiyonel (geleneksel) TENS' tir. Konvansiyonel TENS' in ameliyat sonrası ağrılar ve akut ağrıda kullanıldığı belirtilmektedir[22]. Yüksek frekanslı ve düşük yoğunluklu akımdır. TENS cihazı, genellikle pille çalışan ve bazen bir cebe sığabilen küçük bir cihazdır. Cilde yerleştirilen ve cihaza teller aracılığıyla bağlanan elektrotlar kullanılır. Cihaz yüksek oranda ayarlanabilir ve kullanıcının darbe genişliğini, yoğunluğunu ve frekansını kontrol etmesine olanak tanır. Aynı zamanda çok az yan etkiyle yüksek derecede kullanıcı toleransına izin vermektedir. Birçok ilaçla karşılaştırıldığında, cihaz aşırı doz riski taşımaz. Geleneksel TENS, yüksek frekanslı, düşük yoğunluklu, küçük darbe genişliğini kullanır. Amaç, seçici olarak geniş çaplı, düşük eşikli, zararlı olmayan ve ağrı iletimi sağlamayan kalın lifleri (A-beta) uyarmak ve ağrıyı azaltmaktır[23,32-34]. Aynı zamanda tedavi seanslarının, hastalar cihazları ceplerine ya da bir masanın üzerine koyarak veya tutarak ve önerilen talimatlara uygun ayarlayarak ağır makine çalıştırma, araba kullanma, banyo yapma, duş alma veya yüzme dışında hastanın rahatlığında gerçekleştirilebildiği görülmektedir[23,34-36]. Ayrıca çalışmalar incelendiğinde yurt dışında hemşirelerin TENS' i destekleyici tedavi yöntemi olarak uyguladıkları görülmektedir[37-39]. Ülkemizde Hemşirelik Yönetmeliği' ne göre hekim kararı ve gözetimi ile birlikte yapabildikleri uygulamalar arasındadır[25].

TENS uygulama basamakları ve hemşirenin rolleri:

- ✓ Hastaların TENS uygulanabilirliği açısından hekim tarafından değerlendirilmelidir.
- ✓ Uygulama öncesi ağrı düzeyi değerlendirilmelidir.
- ✓ Cihazın pilleri kontrol edilecek ve cihazın kanal kabloları elektrot giriş yerlerine takılmalıdır.
- ✓ Cihazın tens modu ve parametreleri (Frekans, atım genişliği (süresi), akım şiddeti:) ayarlanmalıdır.
- ✓ Hasta tens uygulama alanına ulaşılabilecek ve rahat edebileceği şekilde uygun pozisyona getirilmelidir.
- ✓ TENS uygulaması yapılacak olan alanın kuru olmasına ve tahriş olmamış bir doku olmasına dikkat edilmelidir, gerekirse alan gazlı bez ile kurulanmalıdır.
- ✓ Elektrotların önerilen yerleşim yerleri belirlenmeli ve elektrotlar yerleştirilmelidir.
- ✓ Cihaz açma kapama düğmesine basılarak cihaz açılmalıdır.
- ✓ Uygulama sırasında hasta genel durum ve olası komplikasyonlar açısından izlenmelidir.
- ✓ Uygulama sürenin bitiminde açma kapama düğmesine basılarak cihaz kapatılmalıdır.
- ✓ Elektrotlar TENS uygulanan alandan çıkartılmalı ve cilt durumu kontrol edilmelidir.
- ✓ Uygulama alanı temiz gazlı bez ile silinmelidir.
- ✓ Hastanın ağrı değerlendirmesi yapılarak kayıt edilmelidir.
- ✓ TENS Cihazının bir sonraki kullanım için uygun dezenfeksiyon yöntemiyle temizliği sağlanmalıdır.

1.2. Refleksoloji ve total diz protezi

Farmakolojik olmayan yöntemler arasında bulunan refleksoloji ayaklar, eller ve kulaklardaki refleks noktalarına özel el ve parmak teknikleri ile uygulanan basınç, germe ve ovma sayesinde vücutta sinirsel, hormonal ve enerjik yollar ile lokal, fizyolojik ve psikolojik değişikliklere neden olan bir

uygulamadır[36,37]. Refleksoloji uygulamalarının dopamin seviyesini yükselterek ve kortizol seviyesini düşürerek, stresi ve anksiyeteyi azalttığı, genel sağlık ve iyilik halini artırdığı, zihin beden dengesini sağladığı, otonom sinir sisteminin uyarılması ile kan basıncı, kalp hızı ve solunumu düzenlediği ve enkefali ve endorfin gibi maddelerin salınımını artırarak ağrıyı azalttığı belirtilmektedir[36,37]. Nitekim literatürde refleksoloji ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde kardiyovasküler cerrahide, abdominal cerrahide, primipar kadınlarda, kanser hastalarında, ortopedi alanında tibia saft kırıklarında, böbrek transplantasyonunda, romatoid artritte ağrı, yorgunluk, anksiyete, uyku kalitesi gibi birçok parametre üzerinde olumlu etkilerinin olduğu görülmektedir[38-43]. Refleksoloji aynı zamanada kliniklerde hasta ile en fazla vakit geçiren hemşireler tarafından hastaların ağrı ve korku durumlarını yönetmede rahatlıkla kullanabilecekleri bir uygulama yöntemidir. Hemşirelik Yönetmeliği' ne göre hekim kararı ve gözetimi ile birlikte yapabildikleri uygulamalar arasındadır[25]. Aynı zamanda Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları (GETAT) Yönetmeliği'ne göre sertifika ile hekim gözetiminde refleksoloji uygulamasının yapılabileceği belirtilmektedir[44]. Tamamlayıcı alernatif tıp yöntemleri son yıllarda giderek daha fazla kullanılmaktadır ve hemşireler minimal yan etkileri olan farmakolojik olmayan yöntemleri tercih etmektedir. Refleksolojinin önemli yan etkileri bulunmadığından hemşirelik bakımının kalitesini artırabilmek için hemşireler bu uygulamayı rahatlıkla kullanabilirler. Ayrıca TDP ameliyatı olan hastalar genellikle yaşlı hastalardan oluşmakta ve ameliyat öncesi ve sonrası dönemlerde ciddi ağrı sorunu yaşamaktadırlar[1-3]. Bu durum hastaların gerekenden fazla opioid ve opioid olmayan ağrı kesici ilaçlar kullanmalarına neden olmaktadır. Farmakolojik olmayan ve etkili olduğu düşünülen refleksoloji ile durum kontrol altına alınıp ağrı skorları azaltıldığında hastaların gereğinden fazla ilaç kullanma durumlarının da kontrol altına alınabileceği düşünülmektedir. Nitekim Yılmaz Güven (2018)' in çalışmasında reflekseloji uygulamalarının TDP ameliyatı olan hastaların ağrı ve anksiyete durumlarına olan olumlu etkileri belirtilmektedir[45]. Tamamlayıcı ve alternatif tedaviler son yıllarda giderek daha fazla kullanılmaktadır ve hemşireler minimal yan etkileri olan non invaziv yöntemleri kullanmayı tercih etmektedir[36-43]. Refleksolojinin önemli yan etkileri olmadığından, hemşireler bunu hemşirelik bakımının kalitesini artırmak için kullanabilirler[36-43]. Bununla birlikte özellikle dizde görülen ağrı kontrolünde yapılan non farmakoljik müdahalelerin etkinliğinde belirsizlik olduğu ve konu ile ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ve yetersiz araştırma çalışmaları nedeniyle kararlar hala ihtiyatla alındığı belirtilmektedir[46].Nitekim literatür incelendiğinde de TDP olan hastalarda refleksolojinin etkinliğinin incelendiği araştırmaların oldukça kısıtlı olduğu görülmektedir[45].

Reflekseloji uygulamaları ve hemşirenin rolleri

Günümüzde hemşirelerin GETAT Yönetmeliği' ne göre (EK-3, Madde 14) sertifikalı hekim gözetiminde sertifikalı sağlık meslek mensubu olan hemşirelerin uygulayabildiği bilinmektedir[47]. Refleksoloji uygulamaları kas iskelet sistemi ağrıları dahil olmak üzere stres, anksiyete, immün sistemin güçlendirilmesi, bulantı, kusma, kabızlık durumları, migren gibi organik nedenli olmayan baş ağrıları, organik olmayan uyku bozuklukları, idrar kaçırma gibi pek çok durumda hemşireler tarafından destekleyici tedavi yöntemi olarak kullanılabilmektedir. Günümüzde refleksolojinin en etkin ve sıklıkla ayaklarda uygulandığı görülmektedir. Ayak refleksolojide hem kullanım alanı geniş hem de uyarı noktaları cildin yüzeyine yakındır[36-46]. Refleksoloji uygulamasında sağ ayakla başlanır ve sonra sol ayağa geçilir. Refleksoloji uygulanacak alan yara ve ödem gibi uygulamayı engelleyecek faktörler açısından değerlendirilir. Bireye rahat edebileceği şekilde yarı oturur pozisyonda ve ayaklar uygulayıcının göğüs hizasında olacak biçimde pozisyon verilir. Uygulama eldiven kullanmadan yapılır. Uygulayıcının tırnakları kısa olmalıdır. Refleksoloji uygulama sürelerinin 10 ile 60 dakika arasında olduğu belirtilmektedir[36-46]. Refleksoloji uygulaması masaja başlama, refleks noktalarının uyarılması ve masajın sonlandırılması olmak üzere üç aşamada gerçekleştirilir[36-46]: Refleksoloji uygulamalarının ilk 5 dk'sı ayağın ısıtılması, gevşetilmesi ve masaja hazır hale gelmesi ile başlayacaktır. Refleksoloji uygulamasında kayganlığı sağlayarak elin hareketini kolaylaştırmak için oda sıcaklığında sıvı yağlar kullanılır. Ele alınan yağ ayak yüzeyine iyice yayılarak, ayağı ısıtmak için sırasıyla bacak çekme, başparmak yürütme, solar pleksusu tutma, ayak sıkma, ayak bileğini sallama yöntemleri ile uygulanır. Ayak iyice ısıtıldıktan sonra refleks noktalarının uyarılmasına geçilir. Refleks noktaları sağ ayakta; beyin, epifiz, hipotalamus, hipofiz, tiroid, mide, vertebra, diz kapağı, alt ekstremiteler, siyatik, lenf kanalları, diyafram, akciğer, karaciğer, sol ayakta; bağırsaklar, vertebra, diz kapağı, siyatik noktası, lenf kanalları ve diyaframdır[36-46]. Refleks noktaları uyarılırken bir el ile refleks noktalarına basınç uygulanırken, diğer el ile ayağın sabit kalması sağlanır. Başparmak ile refleks alanlarına 5-10 sn süreli

bası uygulanır. Başparmakla refleks noktalarına tırtıl ve dönme hareketleri yapılarak ileri doğru hareket edilir. Ayak tabanındaki diyaframı yolu boyunca bası uygulanır. Basınçlar topuktan başlayıp başparmağa kadar devam ederek omurga, diz ve kalça bölgesi uyarılır. Beyinde hipotalamus, hipofiz bezlerine karşılık gelen noktaları olmak üzere başparmağın tüm noktalarına bası uygulanır. Başparmağın sonlandığı kısımdan serçe parmağa doğru refleks bölgelerine basılar yapılarak ilerlenir. Tüm bölgeleri rahatlatmak için ayak bileğinden parmaklara kadar ovma ve sıvazlama hareketi ile masaj bitirilir. Refleksoloji uygulaması gevşeme teknikleri ile sonlandırılır.

1.3. Masaj ve total diz protezi

Masaj uygulamaları akut ve kronik ağrılarda etkisi olduğu bilinen ve hemşireler tarafından tercih edilen, aynı zamanda da hemşirelik yönetmeliğinde hemşirelerin uygulayabildikleri bağımsız hemşirelik girişimi olarak belirtilen yaklaşımlardır[25]. Literatürde masaj ortopedik hastalıklarda ağrı, anksiyete, bulantı kusma, opioid kullanımında azalma, fonksiyonellik gibi durumlarda iyileşme görülmesi adına umut vaad eden uygulamalar olarak görülmektedir[48-51]. Masajın insan bedeni üzerindeki etkileri genellikle bedensel, zihinsel ve fizyolojik faktörlerin oluşumuyla karşımıza çıkmaktadır. Eller ve parmaklarla deri üzerindeki dokulara iletilen ritmik basınç uygulaması ve gerdirme şeklindeki mekanik uyarılarla, uyarılan deri, deri altı dokuları ve iskelet kasları gibi yumuşak dokuların yapılarında bulunan sinir uçlarındaki reseptörler uyarılarak, kan ve lenf akışını hızlandırmaktadır[52]. Bu sayede hem hücrelerin beslenmesi hem de toksik maddelerin uzaklaştırılması sağlanmaktadır. Aynı zamanda masajın kalın lifleri uyarması ile kapı kontrol teorisine göre analjezik etki gösterdiği belirtilmektedir[53]. Aynı zamanda masaj uygulamaları sırasında aromatik yağlar kullanıldığında derinin dermiş tabakasındaki damarların dilatasyonu sağlanarak yağların emilimi kolaylaşmakta, yağların kan dolaşımına daha fazla geçmesi sağlanmakta ve aromatik yağların ve masajın olumlu etkileriyle bakımın kalitesi artmakta[54], kas iskelet sistemi hastalıklarında görülen ağrı ve diğer semptomların azaldığı görülmektedir[51,52]. Total diz protezi ameliyatları olumlu etkileri olmakla birlikte hastalarda şiddetli ağrılara neden olmaktadır. Mevcut tedavi yaklaşımlarına rağmen TDP olan hastalarda yoğun şekilde ağrı ve buna bağlı fonksiyonel yetersizlikler görülmekte, bu durum ise yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Ağrılı TDP olan hastalarda farmakolojik tedavi yaklaşımlarının yetersiz olması tamamlayıcı tedavilerin kullanımına neden olmaktadır. Masaj uygulamaları ağrı ve anksiyete gibi hem fizyolojik hem de psikolojik parametrelerde olumlu etkisi olduğu ve hemşirelerin de destekleyici tedavi olarak uyguladıkları bilinen yaklaşımlardır. Nitekim Büyükyılmaz ve Aştı (2013)' nın çalışmalarında total kalça protezi (TKP) ve TDP olan hastalarda uygulanan masajın ağrı ve anksiyete düzeyini azalttığı belirtilmektedir[51]. Pellino ve ark.(2005)' nın TDP ve TKP olan hastalarda masaj uygulamalarını da içeren çalışmalarında farmakolojik olmayan yöntemlerin ağrı ve anksiyeteyi azalttığı belirtilmektedir[55]. Yine Kim ve ark.(2015)' nın yaptıkları pilot çalışma da TDP sonrası masajın hastalarda ödem ve ağrıyı azalttığını göstermektedir[56]. Literatür incelendiğinde osteoartli hasta gruplarında masajın ağrı ve yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkileri de benzeri şekilde gözlenmektedir[56-59]. Bu bağlamda osteoartli hastalarda hem ameliyat öncesi hem de amaliyat sonrası masajın ağrıyı azaltıcı ve yaşam kalitesini artırıcı etkilerinden söz edilebilmektedir.

Masaj uygulamaları ve hemşirenin rolleri

Masaj uygulamaları akut ve kronik ağrılarda etkisi olduğu bilinen ve hemşireler tarafından tercih edilen, aynı zamanda da hemşirelik yönetmeliğinde hemşirelerin uygulayabildikleri bağımsız hemşirelik girişimi olarak belirtilen yaklaşımlardır[25]. Literatürde masaj ortopedik hastalıklarda ağrı, anksiyete, bulantı kusma, opioid kullanımında azalma, fonksiyonellik gibi durumlarda iyileşme görülmesi adına umut vaad eden uygulamalar olarak görülmektedir[48-51].

Masaj Uygulamalarında Temel İlkeler:

- ✓ Masaj uygulaması için sessiz bir oda hazırlanır. Masaj uygulanacak bireyin rahatça uzanması olması, rahat olması ve uygulamayı yapan hemşirenin ellerinin ılık olması gereklidir[55-61].
- ✓ Öncelikli olarak bireye işlem açıklanır ve izin alınır.
- ✓ İşlem öncesi eller yıkanır ve masaj sırasında eldiven kullanılmaktan kaçınılır.
- ✓ Hemşire beden mekaniği ilkelerini mutlaka dikkate almalıdır.
- ✓ Hemşire uygulama sırasında hızının hep aynı düzeyde kalmasına dikkat eder.

- ✓ Masaj uygulamalarına hafif basın oluşturacak şekilde başlanır, daha sonra uygulanan basınç yavaş yavaş arttırılır.
- ✓ İşlem bitiminde malzemeler kaldırılır.
- ✓ Uygulayıcı hemşire ellerini yıkar.
- ✓ İşlem hemşire tarafından kayıt edilir[55-61].

Sonuç

Günümüzde cerrahi kliniklerde ağrı kontrolü için farmakolojik yöntemler her ne kadar en geçerli ve güvenilir yöntemler olsa da, ameliyat sonrası yeterli analjezi sağlamak ve ilaç etkileşimlerini en aza indirmek için, farmakolojik yöntemlere, farmakolojik olmayan yöntemlerin eklenmesi hem rehberler hem de yapılan çalışmaların sonuçları olarak önerilmektedir. Nitekim TDP olan bireylerin genellikle yaşlı bireylerden oluşması ve hali hazırda çok fazla ilaç kullanmaları da hem analjezi kullanımını, hem de ilaç etkileşimlerini azaltmak için destekleyici yöntemleri gerekli kılmaktadır. Etkin ağrı kontrolünün multidisipliner bir yaklaşımla sağlanabileceği göz önüne alındığında TDP ameliyatı sonrası dönemde ciddi düzeylerde ağrı sorunu yaşayan bireylerde etkili ve yeterli analjezi sağlamak, analjezi amacı ile tüketilen ilaç miktarını azaltmak ve buna bağlı bireylerin fonksiyonelliklerini ve yaşam kalitelerini artırmak için yönetmelikte belirtildiği şekilde hemşirelerin destekleyici tedavileri uygulamaları son derece önem arz etmektedir. Bu makalenin hemşirelere destekleyici tedavilerin uygulanmasında yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Nygaard NB, Koch-Jensen C, Vægter HB, Wedderkopp N, Blichfeldt-Eckhardt M, Gram B. Cryoneurolysis for the management of chronic pain in patients with knee osteoarthritis; a double-blinded randomized controlled sham trial. BMC Musculoskelet Disord. 2021;22(1):228. Published 2021 Feb 26. doi:10.1186/s12891-021-04102-1

2. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(9):1145-1153. doi:10.1016/j.joca.2013.03.018

3. Timmers T, Janssen L, van der Weegen W, et al. The Effect of an App for Day-to-Day Postoperative Care Education on Patients With Total Knee Replacement: Randomized Controlled Trial. JMIR Mhealth Uhealth. 2019;7(10):e15323. Published 2019 Oct 21. doi:10.2196/15323

4. Beard DJ, Davies LJ, Cook JA, et al. The clinical and cost-effectiveness of total versus partial knee replacement in patients with medial compartment osteoarthritis (TOPKAT): 5-year outcomes of a randomised controlled trial. Lancet. 2019;394(10200):746-756. doi:10.1016/S0140-6736(19)31281-4

5. Grant AE, Schwenk ES, Torjman MC, Hillesheim R, Chen AF. Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Primary or Revision Knee Arthroplasty with Adductor Canal Block. Anesth Pain Med. 2017;7(3):e46695. Published 2017 Apr 17. doi:10.5812/aapm.46695

6. Kahlenberg CA, Nwachukwu BU, McLawhorn AS, Cross MB, Cornell CN, Padgett DE. Patient Satisfaction After Total Knee Replacement: A Systematic Review. HSS J. 2018;14(2):192-201. doi:10.1007/s11420-018-9614-8

7. Beard DJ, Davies LJ, Cook JA, et al. The clinical and cost-effectiveness of total versus partial knee replacement in patients with medial compartment osteoarthritis (TOPKAT): 5-year outcomes of a randomised controlled trial. Lancet. 2019;394(10200):746-756. doi:10.1016/S0140-6736(19)31281-4

8. Phruetthiphat OA, Gao Y, Vasta S, Zampogna B, Piperno A, Noiseux NO. Preoperative Risk Factors for, and Incidence of Delayed Surgery in Elective Primary Total Knee Arthroplasty After Hospital Admission: The ACS-NSQIP. J Arthroplasty. 2016;31(7):1413-1416. doi:10.1016/j.arth.2015.04.047

9. OECD. (2021). Health Care Utilisation: Surgical procedures https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT Data extracted on 14 Dec 2021 03:50 UTC (GMT) from OECD.Stat

10. Basa, C.D. Total diz protezi komplikasyonlarının epidemiyolojisi ve sınıflaması, TOTBİD Dergisi, 2019; 18(2), 102–107.

11. Bordoni V, Poggi A, Zaffagnini S, Previtali D, Filardo G, Candrian C. Outpatient total knee arthroplasty leads to a higher number of complications: a meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2020;15(1):408. Published 2020 Sep 14. doi:10.1186/s13018-020-01925-x

12. Bordoni V, Poggi A, Zaffagnini S, Previtali D, Filardo G, Candrian C. Outpatient total knee arthroplasty leads to a higher number of complications: a meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2020;15(1):408. Published 2020 Sep 14. doi:10.1186/s13018-020-01925-x

13. Yıldırım A., Şendir, M. Total diz protezi ameliyatı olan hastalarda postoperatif ağrının tanılanması ve ağrı yönetimi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hemşirelik DergisİI, 2020; 3(1), 157-164.

14. Lee JJ, Choi SS, Lee MK, Lim BG, Hur W. Effect of continuous psoas compartment block and intravenous patient controlled analgesia on postoperative pain control after total knee arthroplasty. Korean J Anesthesiol. 2012;62(1):47-51. doi:10.4097/kjae.2012.62.1.47

15. Karadağ, M., Bulut, H. (Editörler). Cerrahi Hemşireliği, 1. Baskı, Vize Yayıncılık, Ankara, 2019, 13-1398.

16. Li JW, Ma YS, Xiao LK. Postoperative Pain Management in Total Knee Arthroplasty. Orthop Surg. 2019;11(5):755-761. doi:10.1111/os.12535

17. Lavie LG, Fox MP, Dasa V. Overview of Total Knee Arthroplasty and Modern Pain Control Strategies. Curr Pain Headache Rep. 2016;20(11):59. doi:10.1007/s11916-016-0592-6

18. Elmallah RK, Chughtai M, Khlopas A, et al. Pain Control in Total Knee Arthroplasty. J Knee Surg. 2018;31(6):504-513. doi:10.1055/s-0037-1604152

19. Kopp SL, Børglum J, Buvanendran A, et al. Anesthesia and Analgesia Practice Pathway Options for Total Knee Arthroplasty: An Evidence-Based Review by the American and European Societies of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Reg Anesth Pain Med. 2017;42(6):683-697. doi:10.1097/AAP.0000000000000673

20. Chughtai M, Elmallah RD, Mistry JB, et al. Nonpharmacologic Pain Management and Muscle Strengthening following Total Knee Arthroplasty. J Knee Surg. 2016;29(3):194-200. doi:10.1055/s-0035-1569147

21. Komann M, Weinmann C, Schwenkglenks M, Meissner W. Non-Pharmacological Methods and Post-Operative Pain Relief: An Observational Study. Anesth Pain Med. 2019;9(2):e84674. Published 2019 Apr 20. doi:10.5812/aapm.84674

22. Alper S.Transkutan elektriksel sinir stimulasyonu. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, 3. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri,2016, Ankara.

23. Teoli, D., & An, J. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation. In StatPearls. StatPearls Publishing, 2020.

24. Rakel BA, Zimmerman BM, Geasland K, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the control of pain during rehabilitation after total knee arthroplasty: A randomized, blinded, placebo-controlled trial. Pain. 2014;155(12):2599-2611. doi:10.1016/j.pain.2014.09.025

25. Sağlık Bakanlığı. Hemşirelik Yönetmeliği. Resmî Gazete, 27515. https://www.mevzuat.gov.tr/File/GeneratePdf?mevzuatNo=13830&mevzuatTur=KurumVeKurulusYonetm eligi&mevzuatTertip=5, 2010

26. Shi X, Yu W, Zhang W, et al. A comparison of the effects of electroacupuncture versus transcutaneous electrical nerve stimulation for pain control in knee osteoarthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Acupunct Med. 2021;39(3):163-174. doi:10.1177/0964528420921193

27. Zhu Y, Feng Y, Peng L. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation for pain control after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. J Rehabil Med. 2017;49(9):700-704. doi:10.2340/16501977-2273

28. Zhang Q, Zhang JH, Tong PJ. Zhongguo Gu Shang. 2014;27(4):283-286.

29. Astokorki AHY, Mauger AR. Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces exercise-induced perceived pain and improves endurance exercise performance. Eur J Appl Physiol. 2017;117(3):483-492. doi:10.1007/s00421-016-3532-6

30. Ramanathan D, Saleh A, Klika AK, Higuera CA, Barsoum WK. The Use of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation After Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Trial. Surg Technol Int. 2017;30:425-434.

31. Beckwée D, Bautmans I, Lefeber N, Lievens P, Scheerlinck T, Vaes P. Effect of Transcutaneous Electric Nerve Stimulation on Pain after Total Knee Arthroplasty: A Blind Randomized Controlled Trial. J Knee Surg. 2018;31(2):189-196. doi:10.1055/s-0037-1602134

32. Gibson W, Wand BM, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9(9):CD011976. Published 2017 Sep 14. doi:10.1002/14651858.CD011976.pub2

33. Johnson M. Transcutaneous electrical nerve stimulation: review of effectiveness. Nurs Stand. 2014;28(40):44-53. doi:10.7748/ns.28.40.44.e8565

34. Johnson MI, Paley CA, Howe TE, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(6):CD006142. Published 2015 Jun 15. doi:10.1002/14651858.CD006142.pub3

35. Li J, Song Y. Transcutaneous electrical nerve stimulation for postoperative pain control after total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2017;96(37):e8036. doi:10.1097/MD.0000000000008036

36. Wang WL, Hung HY, Chen YR, et al. Effect of Foot Reflexology Intervention on Depression, Anxiety, and Sleep Quality in Adults: A Meta-Analysis and Metaregression of Randomized Controlled Trials. Evid Based Complement Alternat Med. 2020;2020:2654353. Published 2020 Sep 15. doi:10.1155/2020/2654353

37. Embong NH, Soh YC, Ming LC, Wong TW. Revisiting reflexology: Concept, evidence, current practice, and practitioner training. J Tradit Complement Med. 2015;5(4):197-206. Published 2015 Sep 28. doi:10.1016/j.jtcme.2015.08.008

38. Chandrababu R, Rathinasamy EL, Suresh C, Ramesh J. Effectiveness of reflexology on anxiety of patients undergoing cardiovascular interventional procedures: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Adv Nurs. 2019;75(1):43-53. doi:10.1111/jan.13822

39. Levy I, Attias S, Stern Lavee T, et al. The effectiveness of foot reflexology in reducing anxiety and duration of labor in primiparas: An open-label randomized controlled trial. Complement Ther Clin Pract. 2020;38:101085. doi:10.1016/j.ctcp.2019.101085

40. Zarchi, A. R., Hosseini, M. A., Khankeh, H. R., Salman, R., and Roghani, A. B. Evaluation of the effect of reflexology massage on pain severity after abdominal surgery. Medical - Surgical Nursing Journal, 2016; 5(3), 12-17.

41. Rambod M, Pasyar N, Shamsadini M. The effect of foot reflexology on fatigue, pain, and sleep quality in lymphoma patients: A clinical trial. Eur J Oncol Nurs. 2019;43:101678. doi:10.1016/j.ejon.2019.101678

42. Pasyar N, Rambod M, Kahkhaee FR. The Effect of Foot Massage on Pain Intensity and Anxiety in Patients Having Undergone a Tibial Shaft Fracture Surgery: A Randomized Clinical Trial. J Orthop Trauma. 2018;32(12):e482-e486. doi:10.1097/BOT.0000000000001320

43. Samarehfekri A, Dehghan M, Arab M, Ebadzadeh MR. Effect of Foot Reflexology on Pain, Fatigue, and Quality of Sleep after Kidney Transplantation Surgery: A Parallel Randomized Controlled Trial. Evid Based Complement Alternat Med. 2020;2020:5095071. Published 2020 Aug 1. doi:10.1155/2020/5095071

44. Soutar G. Reflexology for hands and feet. Eller ve Ayaklar İçin Refleksoloji.4th ed. Çeviren: Evyapan T, Arkadaş Yayınları, 2016, Ankara, 3-30

45. Güven Yılmaz D. Diz artroplastisi olan hastalarda ayak refleksolojisinin ağrı ve anksiyete üzerine etkisi.[Doktora Tezi]. Gazi Üniversitesi, Ankara, 2018, 1-87.

46. Collins NJ, Barton CJ, van Middelkoop M, et al. 2018 Consensus statement on exercise therapy and physical interventions (orthoses, taping and manual therapy) to treat patellofemoral pain: recommendations from the 5th International Patellofemoral Pain Research Retreat, Gold Coast, Australia, 2017. Br J Sports Med. 2018;52(18):1170-1178. doi:10.1136/bjsports-2018-099397

47. İnternet: https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027-3.htm\ file:///C:/Users/Mypc/Desktop/20141027-3-1.pdf (Son Erişim Tarihi: 10.01.2022).

48. Hsu JR, Mir H, Wally MK, Seymour RB; Orthopaedic Trauma Association Musculoskeletal Pain Task Force. Clinical Practice Guidelines for Pain Management in Acute Musculoskeletal Injury. J Orthop Trauma. 2019;33(5):e158-e182. doi:10.1097/BOT.0000000000001430

49. Perlman AI, Ali A, Njike VY, et al. Massage therapy for osteoarthritis of the knee: a randomized dose-finding trial. PLoS One. 2012;7(2):e30248. doi:10.1371/journal.pone.0030248

50. Nasiri A, Mahmodi MA. Aromatherapy massage with lavender essential oil and the prevention of disability in ADL in patients with osteoarthritis of the knee: A randomized controlled clinical trial. Complement Ther Clin Pract. 2018;30:116-121. doi:10.1016/j.ctcp.2017.12.012

51. Büyükyılmaz F, Aştı T. The effect of relaxation techniques and back massage on pain and anxiety in Turkish total hip or knee arthroplasty patients. Pain Manag Nurs. 2013;14(3):143-154. doi:10.1016/j.pmn.2010.11.001

52. Ali A, Rosenberger L, Weiss TR, Milak C, Perlman AI. Massage Therapy and Quality of Life in Osteoarthritis of the Knee: A Qualitative Study. Pain Med. 2017;18(6):1168-1175. doi:10.1093/pm/pnw217

53. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Çeviri editörü: Çavuşoğlulu H. Tıbbi Fizyoloji. 12. Basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.

54. Baltacı N, Tülek D.H. Tamamlayıcı ve bütünleşik bir bakım uygulaması: Aromaterapi. Social Sciences Studies Journal, 2019; 5(32): 1802-1809.

55. Pellino TA, Gordon DB, Engelke ZK, et al. Use of nonpharmacologic interventions for pain and anxiety after total hip and total knee arthroplasty. Orthop Nurs. 2005;24(3):182-192. doi:10.1097/00006416-200505000-00005

56. Kim SM, Kim SR, Lee YK, Kim BR, Han EY. The effect of mechanical massage on early outcome after total knee arthroplasty: a pilot study. J Phys Ther Sci. 2015;27(11):3413-3416. doi:10.1589/jpts.27.3413

57. Efe Arslan D, Kutlutürkan S, Korkmaz M. The Effect of Aromatherapy Massage on Knee Pain and Functional Status in Participants with Osteoarthritis. Pain Manag Nurs. 2019;20(1):62-69. doi:10.1016/j.pmn.2017.12.001

58. Hasanpour-Dehkordi A, Kabiri F, Dris F. Comparing the Effects of Massage Therapy and Aromatherapy on Knee Pain, Morning Stiffness, Daily Life Function, and Quality of Life in Patients with Knee Osteoarthritis. Vergleich der Wirkung von Massagetherapie und Aromatherapie im Hinblick auf Knieschmerzen, Morgensteifigkeit, Funktionsfähigkeit im Alltag und Lebensqualität bei Patienten mit Osteoarthritis des Kniegelenks. Complement Med Res. 2021;28(4):292-299. doi:10.1159/000510239

59. Pehlivan S, Karadakovan A. Effects of aromatherapy massage on pain, functional state, and quality of life in an elderly individual with knee osteoarthritis. Jpn J Nurs Sci. 2019;16(4):450-458. doi:10.1111/jjns.12254

59. Yüksel, İ. Masaj Teknikleri. Hipokrat Kitabevi, 4.Baskı,2016, Ankara.

60. Tuna, N. A'dan Z'ye masaj. Nobel Tıp Kitabevleri, 6.Baskı,2011, İstanbul.

61. Taşçı, S. ve Başer, M. Kanıta Dayalı Rehberleriyle Tamamlayıcı ve Destekleyici Uygulamalar. Akademisyen Kitapevi, 2015,Ankara.

Presentation ID / Sunum No= 68

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID:

Yenidoğanda Yoksunluk Sendromu ve Hemşirelik Yaklaşımı

Öğr. Gör. Huriye Karadede[1], Arş. Gör. Gamze Kaş Alay[2]

[1]*İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü e-mail: huriyekaradede@aydin.edu.tr*

[1]*Kastamonu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği ABD e-mail: gkas@kastamonu.edu.tr*

Özet

Yenidoğan yoksunluk sendromu (YYS) perinatal dönemde opioid kullanımı sonrası oluşan ve görülme oranı giderek artan ciddi bir sorundur. İlaç maruziyetine bağlı merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve solunum sisteminde çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir. Gebelik boyunca bağımlılık yapan maddeye maruz kalındığında prematürite, açıklanamayan intrauterin gelişme geriliği, plasenta previa, doğum sonrası kanama, preeklampsi ve erken membran rüptürü de dahil olmak üzere fetal ölüm ve neonatal morbidite riski yüksektir. Tremor ve hiperirritabilite en belirgin bulgulardır. Bulgular genelde 48-72 saat içinde görülür. En iyi tanı yöntemi bebeğin ilk mekonyumunda bağımlılık yapan maddenin saptanmasıdır. Ancak genelde öyküden sonuçların geç elde edilmesi nedeniyle şüphe edilen bebeklerde tanı ve tedavi için Finnegan skorlaması kullanılmaktadır. Konvülziyon, ishal, uyku ve beslenme düzenini bozan hiperirritabilite varlığında yoksunluk sendromu tedavi edilmelidir. Tedavide opiatlar, benzodiazepinler, fenobarbital ile birlikte yenidoğanın sakin ve sessiz bir ortama alınması ve uyaranların minimuma indirilmesi önemlidir. Tıbbi tedavi ve bakımın yanı sıra yenidoğan yoksunluk sendromu tanısı ile yatışı yapılan bebeğin uygun hemşirelik bakımı ve yaklaşımı ile semptomları azaltılabilir ve iyilik hali artırılabilir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, Madde Bağımlılığı, Yoksunluk Sendromu, Hemşirelik

Newborn Withdrawal Syndrome and Nursing Approach

Abstract

Newborn withdrawal syndrome (NWS) is a serious problem which occurs after opioid use in the perinatal period and its rate of incidence is increasing. Various complications can be seen in the central nervous system, gastrointestinal system and respiratory system due to drug exposure. When exposed to an addictive substance during pregnancy has an increased risk of fetal death and neonatal morbidity,

including prematurity, unexplained intrauterine growth retardation, placenta previa, postpartum hemorrhage, preeclampsia, and premature rupture of membranes. Tremor and hyperirritability are the most prominent findings. Findings are usually seen within 48-72 hours. The best diagnostic method is to detect the addictive substance in the baby's first meconium. However, Finnegan scoring is used for diagnosis and treatment in infants who are suspected due to the fact that results are obtained late from the history. Withdrawal syndrome should be treated in the presence of convulsion, diarrhea, hyperirritability which disrupts sleep and eating patterns. In treatment, it is important to put the newborn in a calm and quiet environment with opiates, benzodiazepines, phenobarbital and to minimize stimuli. In addition to medical treatment and care, the symptoms of the infant hospitalized with the diagnosis of newborn withdrawal syndrome can be reduced and well-being can be increased with appropriate nursing care and approach.

Keywords: Newborn, Substance Abuse, Withdrawal Syndrome, Nursing

GİRİŞ

Madde, alkol, tütün, yasal ilaçlar ve yiyeceklerle yasal olmayan ürünleri içeren geniş bir bakış açısını yansıtmaktadır. Maddenin kötüye kullanımı tüm dünyada giderek artan sorunlardan biri olduğu gibi ülkemizde son yıllarda giderek büyüyen, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde bağımlılık yapan ilaçların özel reçete ile satılması nispeten kontrollü kullanımlarını sağlarken, sigara, alkol ve yasadışı maddelerin kullanımında bu kontrol sağlanamamaktadır. [1,2]

Yasa dışı madde; kullanıldığında Merkezi Sinir Sistemi'nde (MSS) duyu ve davranışlarda değişiklik yapan, ileri aşamalarda bağımlılık oluşturan, yokluğunda yoksunluk sendromuna neden olan, birey ve toplum için maddi ve manevi zararlar oluşturan, yasaların kullanılmasını, bulundurulmasını ve satışını yasakladığı toksik maddelerdir.[3] Amerika Birleşik devletlerinde hamile kadınların %5,1'i yasa dışı madde kullanmaktadır.[4] Ülkemizde hamile kadınlarda bu alanda yapılmış yeterli çalışma bulunmamakla birlikte gebelikte sigara kullanımına yönelik İzmir, İstanbul, Malatya, Zonguldak ve Sivas'ta yapılan çalışmalarda da sırasıyla gebelikte sigara kullanım oranları, %29, %28, %20.8, %20.5, %17 olduğu görülmektedir.[5]

Gebelikte ilaç kullanımı sosyal, medikal ve ekonomik sorunlara yol açmakla birlikte yenidoğanlarda yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olurlar.[6] Ayrıca gebelikte madde kullanımı bebeğin doğum öncesi ve sonrası dönemde çeşitli komplikasyonların ortaya çıkma riski altındadır.[7] Yapılan araştırmalarda bir ya da birden fazla maddeye anne karnında maruz kalan çocuklarda sonraki dönemde ortaya çıkacak tıbbi sorunlar %75 oranında bulunurken, maruz kalmayan çocuklarda %27 bulunmuştur.[1] Madde kötüye kullanımı büyüme, öğrenme, motor gelişim bozukluklarına, dil, dikkat, hafıza gibi bilişsel bozukluklara, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi çocukluk çağı gelişim sorunlarına da yol açmaktadır. Ayrıca bu çocuklarda depresyon ve anksiyete riskinin arttığı düşünülmektedir.[8,9]

1.YENİDOĞAN YOKSUNLUK SENDROMU

Yenidoğan yoksunluk sendromu; gebelik süresince fiziksel bağımlılık yapan madde kötüye kullanımı olan annelerin bebeklerinde doğum sonrası karşılaştıkları maddenin eksikliğine bağlı bulguların görüldüğü klinik bir tablodur.[10] Gebelik süresince opiad maruziyeti olan yenidoğanlarda yoksunluk sendromu %55-94 oranında görülmektedir.[11]

1.2. Yenidoğan Yoksunluk Sendromu Belirti ve Bulguları

Yoksunluk bulguları kullanılan madde ve kullanma süresine bağlı olarak değişiklik göstermektedir.[1] Yenidoğanlarda sıklıkla merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi etkilenmektedir (Şekil 1). Buna bağlı olarak konvülziyon (nöbet), tremor (titreme) ve hiperirritabilite sıklıkla görülmektedir. Bebek çok öfkeli görünür, çoğu zaman oldukça hareketli ve sıkıntılıdır. Uzun süre uyuyamaz, yüksek ve tiz bir sesle ağlar. Konvülziyonlarda istem dışı göz hareketleri, bakışın sabitleşmesi ve kol-bacaklarda titreme olmaz. Kol ve bacaklarda genellikle kaba hareketler göze çarpar. Kolların hareketi kanat çırpmayı andırır. Bebeğin emme içgüdüsü çok fazladır. Ancak bebeğin her öğünden sonra kusması, beslenme probleminin habercisidir. Yenidoğanların %30-50'sinde ishal ve buna bağlı olarak su kaybı ve kan elektrolit düzensizlikleri görülür. Ek olarak yenidoğan yoksunluk sendromu olan bebeklerin %30'unda anormal EEG bulguları gözlenmiştir.[11,12] Klinik bulgular genelde 24-72 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Anne emzirme döneminde bağımlılık yapan maddeleri kullanmaya devam ederse bulguların ortaya çıkması gecikmektedir. Özellikle anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda bulguların ortaya çıkması birkaç gün gecikebilir. Buna karşın doğumdan önce son 24 saat içinde bağımlılık yapan maddeyi kullanmışsa bulgular daha erken çıkabilmektedir. En son madde alımının üzerinden bir haftadan fazla zaman geçtiyse yoksunluk görülme ihtimali daha düşüktür.[1,13] Şekil 1'de maternal-prenatal madde bağımlılığının yenidoğan üzerindeki etkileri gösterilmiştir. [7]

1.3. Yenidoğan Yoksunluk Sendromunda Tanı

Yenidoğanda maddenin tespiti için idrar, kan, mekonyum (bebeğin ilk kakası) incelemesi ve saç analizi gibi çeşitli testler kullanılabilir. En iyi tanı metodu ise bebeğin ilk mekonyumunda bağımlılık yapan maddenin saptanmasıdır. Ancak mekonyumun anne sütü veya mama ile beslenme öncesi alınması gerekir. Yenidoğan bebeklerde idrar analizi ile yetinilmeyip mekonyum incelemesinin de yapılması gerektiği belirtilmekte olup, idrarda negatif bulgu veren vakaların mekonyumlarında madde metebolitlerinin tespit edildiğini gösteren araştırma bulguları vardır.[14]

Annenin öyküde bağımlılık yapan maddeyi kullandığını belirtmesi tanının konulmasını kolaylaştırmaktadır. Ülkemiz gibi çevresel etkileşimin fazla olduğu toplumlarda ise anneler genelde bağımlılık yapıcı ilaç kullandığını saklamaktadır. Genelde çevresel ya da sosyal nedenler ile bu bilgi gizlendiğinden tanı konulması gecikmektedir [1]. Neonatal yoksunluk sendromlu bebeklerin tanı ve tedavisinde Finnegan Skorlaması kullanılmaktadır ve skorlamadan alınan puan >8 olursa tedavi gerekmektedir. Tablo 1'de neonatal yoksunluk sendromunun tanı ve tedavisinde Finnegan skorlaması görülmektedir.[12,14]

1.4. Yenidoğan Yoksunluk Sendromunda Tedavi ve Hemşirelik Yaklaşımı

Yenidoğanda oluşan yoksunluk bulguları %30-80 oranında tedavi gerektirirken; tedaviye yoksunluk bulguları tamamen kaybolana kadar devam edilmektedir. Madde bağımlısı annelerin bebeklerinde tedavinin ana prensipleri; bebeğin büyüme ve gelişiminin sağlanması, doğum sonrası anne bebek ilişkisinin kurulması, bebeğin konforunun sağlanması ve konvülziyon tedavisini içermektedir. Tedavide opiatlar, benzodiazepinler ve fenobarbital kullanılır. Sözü edilen ilaçlar, genellikle birkaç günde dozu azaltılarak kesilirken bazı vakalarda bu ilaçların haftalarca uygulanması gerekebilir. Anneden geçen madde oranının yoğun olduğu ve erken dönemde etkili tedaviye başlanmadığı durumlarda, yenidoğan konvülsiyon ve ölümleri görülebilir.[11]

Hemşire madde bağımlılığı ve yenidoğan yoksunluk sendromu durumlarında bakım verici, eğitici ve danışmanlık rollerini kullanmalıdır. Fiziksel yoksunluk belirtilerini gidermek amacıyla gerekli girişimleri planlar ve uygular, destekleyici bakım sağlar, yoksunluk belirtilerine ilişkin tedavi ekibini bilgilendirir. Tıbbi tedaviye ek olarak yenidoğan hemşiresi YYS olan bir bebek ile karşılaştığında dikkatli bir fizik değerlendirme yapmalıdır. Yenidoğanı konvülziyon ve ajitasyon yönünden izlemelidir. Yenidoğan yoğun bakım ortamı uyaranların fazla olduğu bir ortam olduğundan bebeğin çevresel uyaranlara hassasiyeti değerlendirilerek ışık ve ses gibi uyaranlar en aza indirilmelidir. Ayrıca bebeğe minimum dokunma ile fiziksel uyarılar da azaltılmalıdır. Yalancı emzik verilmesi ve gevşek kundak

uygulanması bebeğin sakinleşmesi için önemlidir.[11] Bebeğin fazla kıyafetleri çıkarılarak üzeri aşırı ısıtılacak şekilde örtülmemeli, ortam ısısı uygun dereceye ayarlanmalıdır. Tedavi sürecinde yoksunluk belirtileri açısından bebeği gözlemlemeli, bilinç takibi ve sık yaşam bulgu takibi yapmalıdır. Tremor, terleme, halusinasyon, ajitasyon, hezeyan, konvulsüyon varlığını takip ederek yoksunluk belirtilerinin şiddetini değerlendirmeli ve kaydetmelidir. Yenidoğan yoksunluk sendromu tanılı bebeklerde ani bebek ölüm sendromu (ABÖS) riski arttığı bilinerek bebek dikkatli gözlenmeli ve uygun pozisyonda yatırılmalıdır. Bebek yeterince aktif değilse aspirasyonu önlemek için gavaj ile besleme sağlanmalıdır. Ayrıca bebeğin günlük sıvı izlemi ve ağırlık takibi de önemlidir. Bazı maddeler (örneğin kokain) alındıktan 60 saat sonra bile anne sütüne geçer. Bu durumda anne sütü verilmesi kontrendikedir. Bebeğin hekimin order ettiği formül mamalar ile beslenmesi sağlanmalıdır. Annenin bebeğin bakımını yapması için teşvik edilmeli ve destekleyici bir yaklaşım uygulanmalıdır.[1,15]

Öte yandan hemşire gebelikte madde bağımlılığını belirleyebilmeli ve değerlendirilebilmelidir. Gebenin/Annenin kullandığı madde miktarı ve kullanım özelliklerini sorgulamalıdır. Tehlikeli madde kötüye kullanımı, bağımlılık ve maddeyi kötüye kullanan kişilerin davranışları konularında hasta yakınlarını bilgilendirmelidir. Hastanedeki tedavi ekibi ile işbirliği içinde hasta ve ailesine yönelik eğitim ihtiyacını saptamalı, psikolojik eğitimi planlamalı, hastanın aktif katılımını teşvik etmeli, eğitimi uygulamalı ve değerlendirmelidir. Hastaların ve ailelerin gereksinimlerine yönelik eğitim broşürleri/kitapçıkları hazırlayarak ihtiyaç halinde revize etmelidir [1,15].

SONUÇ

Sonuç olarak, madde bağımlılığı veya yasa dışı ilaç kullanımına bağlı olarak postnatal dönemde ortaya çıkan yenidoğan yoksunluk sendromu giderek artan toplumsal bir sorundur. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde madde bağımlılığı olan gebe ile karşılaşma sıklığı giderek artmaktadır. Yenidoğan bebeklerde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen yenidoğan yoksunluk sendromunun prenatal dönemde farkına varılması ve özellikle anne adayı genç kadınların bu konuda bilinçlendirilmesi ve farkındalık oluşturulması önemlidir. Bu nedenle sağlık çalışanlarının madde bağımlılığı konusunda şüpheci davranmaları, klinik bulgu gösteren yenidoğanlara erken destek tedavisinin sağlanması ve uygun hemşirelik girişimleri ile bakım verilmesi yenidoğan yoksunluk sendromu ile ilişkili sorunları azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Akkurt Yalçıntürk A. Gebelikte Madde Kötüye Kullanımı ve Hemşirelerin Sorumlulukları. *Marmara Saglik Hizmetleri Derg*. 2017;1(2):45-50. doi:10.26567/marsag.2017237426

2. Cimete G. Gebelikte Madde Kullanımının anne, fetüs ve yenidoğan üzerine etkisi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Derg*. 2002;5(1):68-77.

3. Çeliker A, Bolat D. Bağımlılık Yapan Maddelerin Gebelik Döneminde Kullanımının Değerlendirilmesi. *J Pharm Sci*. 2021;46(2):225-250.

4. Qatoa DM, Zhanga C, Gandhia AB, Simoni-Wastilaa L, Coleman-Cowgerc VH. Co-use of alcohol, tobacco, and licit and illicit controlled substances among pregnant and non-pregnant women in the United States_ Findings from 2006 to 2014 National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) data. *Drug Alcohol Depend 206*. 2020;206:1-7. Accessed December 7, 2021. https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S037687161930506X?token=09B1F8EE5436022B0653C0DA0B0310BF43101D473DF5D4B15FC32EB37DA3BD526C93BCBABDC483F2D2EAEF77FBAFA7FD&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211207111435

5. Dokuzcan DA, Gördes Aydoğdu N, Kılınç O. Yoksulluk Kapsamında Gebelikte Sigara Kullanımı ve Sigara Bırakma Yöntemleri. *J Educ Res Nurs*. 2020;17:77-81. doi:10.5222/head.2020.60487

6. Sabancı N. Madde Bağımlısı Anne Bebeği. In: Dağoğlu T, Görak G, eds. *Temel Neonatoloji ve*

Hemşirelik İlkeleri. 2nd ed. Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:733-741.

7. Törüner EK, Büyükgönenç L. Madde Bağımlılığı Olan Annenin Bebeği. In: *Çocuk Sağlığı Temel Hemşirelik Yaklaşımları*. 1st ed. Göktuğ Yayıncılık; 2012:457-461.

8. Lamy S, Laqueille X, Thibaut F. Consequences of tobacco, cocaine and cannabis consumption during pregnancy on the pregnancy itself, on the newborn and on child development: A review. *Lencephale*. 2014;41:13-21. doi:10.1016/j.encep.2014.08.012

9. İzci F, Bilici R. Gebelerde Madde Kullanımı : Görülme Sıklığı ve Etkileri. *Bağımlılık Derg*. 2015;16(1):26-34.

10. Mcknight S, Coo H, Davies G, et al. Rooming-in for Infants at Risk of Neonatal Abstinence Syndrome. *Am J Perinatol*. 2016;33:495-501. doi:10.1055/s-0035-1566295

11. Can E, Bülbül A, Uslu S, Güran Ö, Nuhoğlu A. Neonatal yoksunluk sendromu. *Şişli Etfal Hastan Tıp Bülteni*. 2010;44(3):124-127.

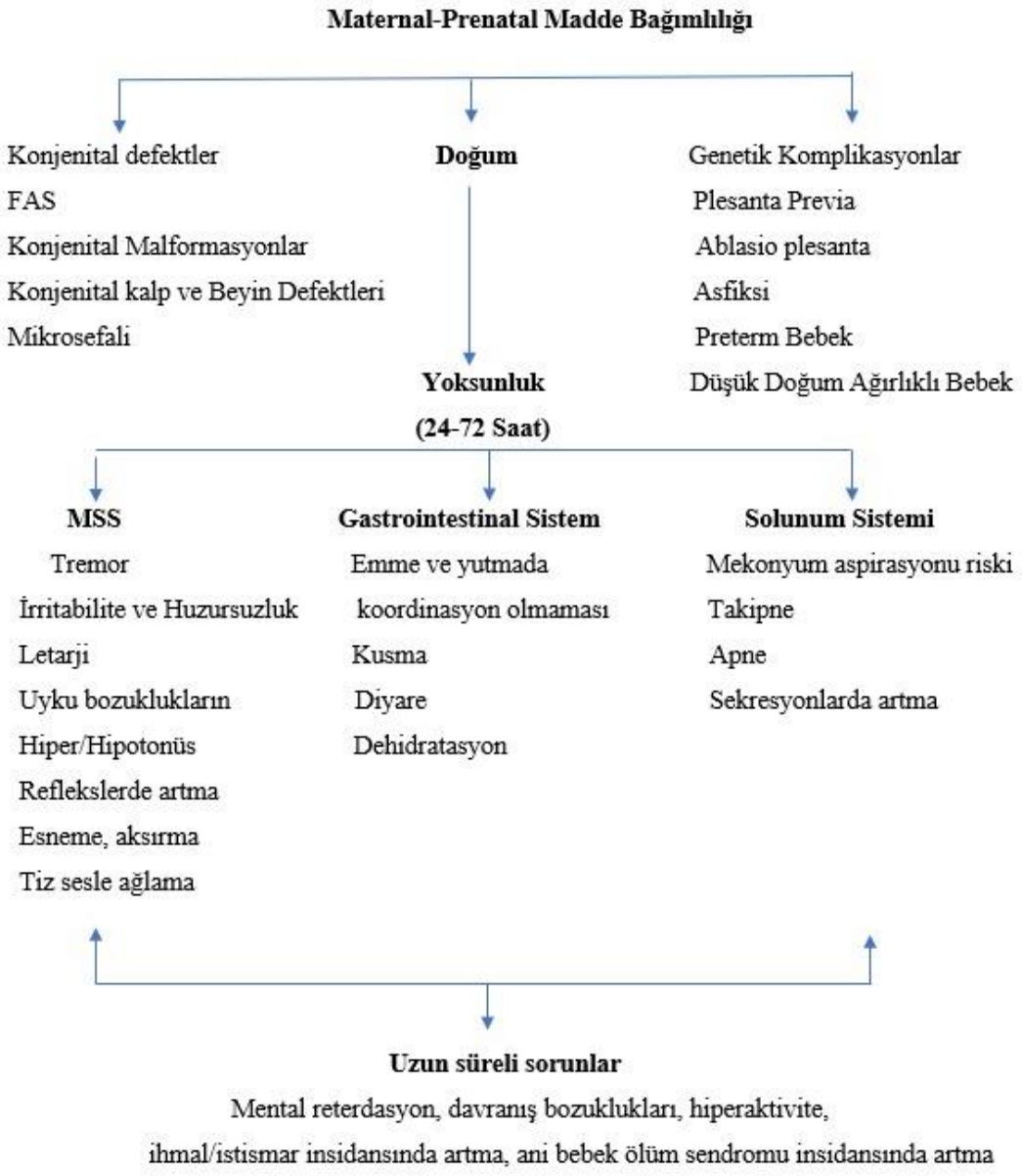
12. Özdemiroğlu N, Kara S, Kurt CC, Arıkan Fİ, Dallar YB. Neonatal yoksunluk sendromu olan prematüre bebek. *Ege J Med*. 2014;53(2):102-105.

13. Stover MW, Davis JM. Opioids in pregnancy and neonatal abstinence syndrome Prevalence of opiate use in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2015;39:561-565. doi:10.1053/j.semperi.2015.08.013

14. Bozkaya D, Öktem A, Yurdakök M. Eroin kullanan anne ve neonatal yoksunluk sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg*. 2016;59:72-75.

15. Kaya Y, Şahin N. Kadınlarda Madde Kullanımı ve Hemşirenin Rolü. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştirma Derg*. 2013;10(1):3-7.

Şekil 1. Maternal-Prenatal Madde Bağımlılığının Yenidoğan Üzerindeki Etkileri



Tablo 1. Neonatal Yoksunluk Sendromunun Tanı ve Tedavisinde Finnegan Skorlaması

Merkezi Sinir Sistemi Bulguları	
Yüksek sesli ağlama	2
Devamlı yüksek sesli ağlama	3
Beslenme sonrası uyku <1 saat	3
Beslenme sonrası uyku <2 saat	2
Beslenme sonrası uyku <3 saat	1
Uyarı ile hafif tremor	1
Uyarı ile orta ve ciddi tremor	2
Uyarısız hafif tremor	3
Uyarısız orta ve ciddi tremor	4
Artmış kas tonusu	2
Deride soyulma	1
Myoklonik atım	3
Generalize konvülsiyon	5
Metabolik, vazomotor, solunumsal bulgular	
Terleme	1
Ateş (37,5-38,3 C°)	1
Ateş (>38,4 C°)	2
Sık esneme (>3-4)	1
Burun tıkanıklığı	1
Hapşırma (>3-4)	1
Nazal akıntı	2
Solunum hızı >60 /dk	1
Solunum hızı >60/dk ve retraksiyonlar	2
Gastrointestinal bulgular	
Artmış emme	1
Kötü beslenme	2
regürjitasyon	2
Projektil kusma	3
Dışkı kaçırma	2
Sulu dışkılama	3

Presentation ID / Sunum No= 181

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1540-9330

Kalp Yetersizliğinde Hasta Eğitiminin Önemi ve Hemşirenin Rolü

Öğr. Gör. Dr Gülay Yıldırım[1]
[1]*Trakya Üniversitesi Keşan Hakkı Yörük Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü*
E-mail: gulayyldrm@yahoo.com

Özet

Kalp yetersizliği kardiyak işlev bozukluğu sebebiyle kalbin vücuda yeterli kanı pompalayamaması sonucu gelişen kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Hastalığın yaş ile birlikte prevelansı artmakta ve mortalite oranları yükselmektedir. Hastalıkta dispne, yorgunluk, çarpıntı pulmoner ödem, boyun venlerinde dolgunluk ve ayak bileklerinde ödem semptomları görülebilmektedir. Hastalıkta görülen semptomlar hastanın durumunu ağırlaştırmaktadır. Hastanın hastalık yönetiminde yetersizlikler yaşamasına, temel gereksinimlerini karşılamada zorlanmasına ve yaşam kalitesinin bozulmasına yol açmaktadır. Görülme sıklığı artış gösteren, mortalite oranları yüksek, semptomları ağır seyreden hastalığın bakım ve hastalık yönetiminin sağlanmasında hemşire majör bir role sahiptir. Hemşire bakım ve hastalık yönetimini düzenlediği hasta eğitim programları ile gerçekleştirebilir. Hasta eğitim programları hastalık hakkında bilgilendirme, ilaçlara uyum, diyet, egzersiz, uyku, dinlenme, stresten uzak durma, bağışıklama ve seyahat konularını içermelidir. Hasta eğitim programını planlarken hastayı bütüncül yaklaşım ile değerlendirmelidir. Hastayı sadece fizyolojik değil sosyal, psikolojik, kültürel, entellektüel ve spirütüel yönden de ele almalıdır. Hemşire hastanın yaşını, eğitimini, kültürünü, aile yapısını, yaşama biçimini, bakıma katılma isteğini ve motivasyonunu dikkatle gözlemlemelidir. Birçok çalışmalarda hasta eğitimlerinin; tedavide başarı sağlamada, hastalık yönetiminin sağlanmasında ve hastanın yaşam kalitesinin artmasında etkin olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda çalışmalarda hasta eğitim programlarının hastane yatışlarını azatlığı ve maliyeti düşürdüğü vurgulanmaktadır. Sonuç olarak; bakım ve hastalık yönetiminde hasta eğitim programları önemli bir yer tutmaktadır. Hemşirelerin uyguladığı hasta eğitim programları; semptomların yönetilmesinde, tedavinin daha başarılı olmasında, hastane yatışlarının azaltılmasında ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasında etkin olduğu görülmektedir. Hasta eğitim programlarının kalp yetersizliği hastalarında düzenli bir biçimde uygulanması ve takip edilmesinde hemşireler anahtar bir rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kalp Yetersizliği, Hasta Eğitimi, Hemşire

Abstract

Heart failure is a chronic and progressive disease that develops as a result of the heart's inability to pump enough blood to the body due to cardiac dysfunction. The prevalence of the disease rises with age and mortality rates increase. Symptoms of dyspnea, fatigue, palpitations, pulmonary edema, fullness in the neck veins and edema in the ankles can be seen in the disease. These symptoms aggravate the patient's condition. It causes inadequacies in the patient's disease management, difficulty in meeting her basic needs, and deterioration in her quality of life. The nurse has a major role in the care and management of the disease, which has an increasing incidence, high mortality rates, and severe symptoms. Nurse can perform care and disease management through patient education programs. Patient education programs should include information about the disease, compliance with medications, diet, exercise, sleep, rest, avoidance of stress, immunization and travel. While planning the patient education program, the patient should be evaluated with a holistic approach. The patient should be handled not only physiologically, but also socially, psychologically, culturally, intellectually and spiritually. The nurse should carefully observe the patient's age, education, culture, family structure, lifestyle, willingness to participate in care and motivation. In many studies, it has been found that patient education is effective in achieving success in treatment, providing disease management and increasing the patient's quality of life. At the same time, it is emphasized in studies that patient education programs reduce hospitalizations and decrease costs. As a result; patient education programs have an important place in care and disease management. Patient education programs implemented by nurses; It seems to be effective in managing symptoms, making treatment more successful, reducing hospitalizations and increasing the patient's quality of life. Nurses play a key role in the regular implementation and follow-up of patient education programs in heart failure patients.

Keywords: Heart Failure, Patient Education, Nursing

GİRİŞ

Kalp yetersizliği kalbin dokulara metabolik ihtiyacı olan kanı pompalayamaması ya da yüksek doluş basınçlarıyla pompalayabildiği kronik ve ilerleyici bir hastalıktır[1].Hastalığın morbitide ve mortalite oranı yüksektir Dünyada 64.3 milyon kişinin kalp yetersizliği tanısı aldığı tahmin edilmektedir. Yaş ile birlikte hastalığın prevelansıda artmaktadır. Kalp yetersizliğinin artmasına neden olan faktörler arasında dünya nüfusunun artması, beraberinde yaşlı nüfusun artması ve sağ kalım oranlarının iyileştirilmesi gösterilmektedir[2,3]. Türkiye'de kalp yetersizliği yaşayan kişi sayısının iki milyon olduğu ve önümüzdeki yıllarda bu oranın daha da artacağı ifade edilmektedir[4]. Ülkemizde Türk Kardiyoloji Derneği tarafında 2012 yılında yapılmış HAPPY çalışmasına göre erişkin kalp yetersizliği prevelansının batı ülkelerinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir[5].

Kalp yetersizliği öncelikle sol ventrikül yetersizliğine bağlı belirtilerle kedini gösteren bir hastalıktır. Hastalık dispne, yorgunluk, çarpıntı semptomları ile başlar. Sol ventrikülde pompalanamayan kan geriye akciğerlere doğru kaçar. Bunların sonucunda pulmoner ödem, aktivite intoleransı ve proksismal noktürnal dispne, görülür[6]. Kalbin dokulara kanı pompalamada yetersizlik yaşaması sebebiyle beyin, kalp gibi organlara yeterli kan gidemez. Huzursuzluk, ajitasyon, bilinç bulanıklığı ve hafıza kayıpları görülebilir. Kalp yetersizliğinde sağ ventrikül yetersizliği başladığında ise kan temizlenmek için akciğerlere gidemediğinden geriye kaçarak vücutta göllenir. Hastanın ayaklarında ödem, boyun venlerinde dolgunluk, karında asit birikimi, karaciğer ve dalakta büyüme görülür. Ödeme bağlı hasta kilo almaya başlar. Kan hayati organlara doğru yöneldiği için gastrointestinal sistemle ilgili sorunlar oluşabilir. Kalp yetersizliğinde görülen bu belirtiler hastanın gülük yaşam aktivitelerini hatta fizyolojik gereksinimlerini yerine getirmekte zorlanmasına, aile, iş, arkadaş ilişkilerinde güçlükler yaşamasına ve

ekonomik, cinsel, psikososyal yönden sorunlara yol açmaktadır. Hastanın yaşamını tamamıyla etkileyen bu durumlar sebebiyle yaşam şeklinin değiştirilmesi gerekmektedir [7,8].

Tedavisinde farmakolojik, nonfarmakolojik, cerrahi ve cerrahi dışı tedaviler uygulanmaktadır. Farmakolojik tedavi olarak; Anjiyotensin Çevirici Enzim İnhibitörleri (ACE), beta blokerler, nitrat kombisayonları, diüretikler, dijital grubu ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri aldesteron reseptör antigonistleri ve antikoagülanlar bulunmaktadır. Tedavide birden fazla ilaç kullanılmakta, hastalık ilerledikçe kullanılan ilaç sayısı, dozu değişebilmektedir. Hastalık sırasında değişen dozlar, ilaçların farklı zamanlarda kullanımı tedaviyi karmaşık hale getirmektedir [9]. Nonfarmakolojik tedavi olarak; hastada öz bakımı yani hastalığın yönetimini sağlamak ön plana çıkmaktadır. Hastanın kilo kontrolünü sağlaması, diyetine dikkat etmesi, kötü alışkanlıklarını bırakması, egzersiz, hasta ve ailenin eğitimi kullanılan nonfarmakolojik yöntemlerdir [10]. Bununla birlikte oksjen, pozitif hava basıncı ve ultrafilitrasyon kullanılan diğer nonfarmakolojik yöntemler arasına girmektedir. Cerrahi tedaviler hastada altta yatan kalp ile ilgili sorunlarda kullanılan cerrahi işlemleri kapsamaktadır (Örneğin; kapakçıkların onarılması, ventrikül kalp transplantasyonu, ventrikül anevrizmasının çıkarılması gibi). Cerrahi dışı tedaviler ise İmplante Edilebilen Kardiyoverter-Defibrilator (ICD) ve Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisidir (KRT)[11]. Bu tedavi türleri arasında nonfarmakolojik tedavi önemli bir yer tutmaktadır. Hastanın yaşam şekli değişikliğine alıştırılmasında, öz bakımını yapabilmesinde, hastalık yönetiminde nonfarmakolojik yöntemlerin hemşireler tarafından etkin kullanılması gerekir.

Genel olarak bakıldığında kalp yetersizliği hastalık prevelansının dünya ve ülkemizde giderek artması, semptomların ilerleyen zamanlarda hastalığı daha da ağırlaştırması ve tedavinin karmaşıklığı hastalığın kontrol altında tutulmasını zorlaştırmaktadır. Farmakolojik tedavilerin yanı sıra hastanın nonfarmakolojik tedavilere uyum sağlaması hastalık yönetimini yapabilmesini sağlayacaktır. Hemşireler hastalara kalp yetersizliğinin prognozunu ve hastanın yaşam kalitesini yükseltecek, tedaviye uyumunu artıracak hasta eğitim programları düzenlemelidir [12].

Hasta eğitiminde amaç hastanın bakımına katılması, tedavi ve bakım ile ilgili bilinçli seçimler yapabilmesi, doğru tutum ve davranışlarda bulunabilmesidir. Hemşire bakım ve hastalık yönetimini sağlamanın yanı sıra hastanın yaşam biçimini de değerlendirmelidir. Yaşı, mesleği, kişiliği, kültürü, aile yapısı, gelenekleri, motivasyonu ve bakıma katılma isteği göz ardı edilmemelidir. Bu faktörler dikkatte alınarak hasta eğitim programları planlanmalıdır. Hasta kalp yetersizliğini yönetemiyorsa, uyumsuzluklar yaşıyorsa hastanın yaşam kalitesi düşer ve hastaneye yeniden yatışlar gerçekleşir. Hastaneye yeniden yatışlar beraberinde maliyeti de artıracaktır. Öncelikle hemşire hastanede hastayı tedavi ve bakım yönünden gözlemler. Sonraki takiplerde ise evde bakıma yönelik önerilerde bulunmalıdır [13,14].

Kalp yetersizliği hastalarında hasta eğitim konuları, hastalık hakkında bilgi, ilaçlara uyum, istirahat, aktivite ve egzersiz, uyku ve dinlenme, beslenme ve diyet, kilo kontrolü, bağışıklama ve seyahattir [15].

Hastalık hakkında bilgilendirme: Hasta hastalığın tanımı, sebep olan faktörleri, semptomları, tedavisi, prognozu ve bakımı hakkında bilgilendirilmelidir [15].

İlaçlara uyum: İlaçların adı, doz miktarı, ne sıklıkta kullanılacağı, neden kullanılması gerektiği, saklama koşulları, yan etkileri, birlikte alınması zararlı olan ilaçlar, düzenli kullanımının önemi, ilaçların yemekle etkileşimleri, hekim onayı ile ilacı bırakması gerektiği konuları hakkında hastaya detaylı bilgiler verilmelidir[16].

Kalp yetersizliği hastalıklarında ACE hekim tarafından tüm hastalara önerilmektedir. Bu grup ilaçlarda hasta baş dönmesi, kan basıncı ile ilgili problemler yaşayabilir. Bu sebeple ayağa kalkarken hızlı hareketlerde bulunmaması söylenir. Sıcak su ile banyo yapmaktan uzak durmalıdır. Potasyum alımını kısıtlamalıdır. Kuru öksürük, dil, dudak ve yüzde ödem görülebilir. Bu belirtilerde hastanın hekim/hemşireyi bilgilendirmesi gerektiği söylenmelidir [9,17].

Beta bloker grubu ilaçlar kullanıldığında nabız değerlerinin takibi önemlidir. Hastaya, hasta yakınlarına istirahat halinde nabzını nasıl değerlendirebileceği gösterilmelidir. Nabzı 50-55/dk olduğunda durumu hekim/hemşireye bildirmesi söylenir. Bu ilaçların ACE inhibitörlerinde olduğu gibi baş dönmesi ve baygınlığa sebep olabileceği ifade edilmelidir. Bunun dışında görmede bulanıklık, konfüzyon bulguları yönünden de dikkatli olması gerektiği söylenir.

Hastanın dispne ve ödem bulguları varsa hekim tarafından diüretik ilaç kullanması istenebilir [17]. Diüretik ilaçlar hastada sık idrar çıkışlarına yol açacağı için günlük kullanım zamanları bu doğrultuda hazırlanmalıdır. Günde iki doz diüretik kullanan hastalara; ilk dozu sabah saatlerinde, ikinci dozu ise öğleden sonra (15:00'dan sonra) almaları gerektiği söylenmelidir. Ödem sebebiyle hastanın kilo takibini yapabilmesi önemlidir. Aynı tartıyla, aynı saatlerde, benzer giysilerle, sabah aç karnına ve tuvaletini yaptıktan sonra kilosunu ölçmelidir. Ortostatik hipotansiyon yani ayağa kalktığında kan basıncının düşmesi gibi bir durum olduğunda ani hareketlerden kaçınması gerektiği söylenir. Aldığı diüretik ilaca göre potasyum alımına dikkat etmelidir. Bazı diüertikler (tiyazid grubu) potasyum atılımını artırırlar, Bazı diüretikler (loop diüertikler) ise potasyumu tutarlar. Hastanın hangi diüretik ilacı kullandığına dikkat edilmeli, ve potasyum alımı buna göre düzenlenmelidir. Muz, portakal, çilek, karpuz, kuru üzüm, kuru incir, kuru kayısı, yeşil yapraklı sebzeler, ıspanak, pancar, balık, sığır eti gibi besinlerin potasyumdan zengin olduğu söylenmelidir. Loop diüretiği kullanıldığında midede şikayetler olabileceğinden ilacın yiyeceklerle birlikte alınması önerilmelidir. Aşırı susama, baygınlık, baş dönmeleri, bulantı, kusma, kas güçsüzlüğü, kramp, düzensiz nabız ve bir haftada 2.5 kilodan daha fazla kilo kaybı yaşıyorsa hekim/hemşireye haber vermesi söylenir [16,17].

Miyokard kas liflerinin kasılma gücünü artırmak amaçlı dijital ilaç kullanımı hekim tarafından önerilebilir. Genellikle hastada dijital ilaç olarak digoksin kullanılır. Bu tür ilaç kullanımında ilacı almadan önce nabız değerlendirilmesi yapılmalıdır. Düzensiz bir nabız varsa (<60 ya da >100) hekim/hemşireye haber verilmelidir. Mide koruyucu olarak kullandığı antiasit ilaçlar var ise bu ilaçları dijital grubu ilaçlarla birlikte almaktan kaçınmalıdır. Çünkü antiasit ilaçlar dijital grubu ilaçların emilimini azaltmaktadır. Bu grup ilaçlarda hasta dijital zehirlenmesi yaşayabilir. Genellikle dijital zehirlenmesinde bulantı, kusma, yorgunluk, konfüzyon ve çift görme gibi belirtiler görülebilir. Bu belirtiler yönünden dikkatli olması gerektiği hastaya öğretilir [17].

Kalp yetersizliği fiyopatolojisinde aldesteron aktivasyonu ile oluşan olumsuz etkiler başladığında; bu aktivasyonu engellemek amacıyla aldesteron reseptör antigonistleri hakim tarafından başlanabilir. Bu grup ilaçlarda hastanın salisilat (aspirin) kullanımı değerlendirilmelidir. Salisilatlar bu grup ilaçların etkisini azaltmaktadır. Bu sebeple hastalar salisilat grubu ilaçları hekim tarafından reçete edildiğinde kullanmalıdırlar [16].

Eğer hekim tarafından antikoagülan önerildiyse bu hastalarda INR takibi önemlidir. Bu test sonucunun yüksek çıkmasının kanama riskini arttırdığı anlatılmalıdır. Hasta kanamaya yol açabilecek düşme, çarpmadan kendini korumalıdır. Diş fırçası, traş makinesi kullanırken kanama yönünden dikkatli olmalıdır. İlaçlar gastrointestinal sistemde, diş etinde kanamaya yol açabilir. Yine feçes, idrar gibi hasta çıktılarında kan olup olmadığına bakılmalıdır. Aşırı menstrüel kanama olduğunda hastanın hekim/hemşireye haber vermesi söylenir. Farklı bir hekime gittiğinde kesinlikle antikoagülan ilaç kullandığını söylemesi gerektiği vurgulanmalıdır [17].

Eğer hastada ICD ya da KRT gibi implant edilen cihazlar varsa bunların endikasyonu, check-up rutini, komplikasyonları hakkında bilgilendirme yapılmalıdır [15].

İstirahat: Kalp yetersizliği hastalarına istirahat çok fazla önerilmemektedir. Çünkü istirahat halinde kaslarda kondüsyon kaybı olacaktır. Bu kondüsyon kaybı miyokard kas liflerini de etkileyeceğinden hastalara istirahat önerilmez. Ancak hastada ileri derecede kalp yetersizliği varsa istirahat önerilir. Bu istirahat halinde hastaya pasif egzersizler yaptırılmalıdır [9].

Aktivite egzersiz: Hastanın düzenli egzersiz yapması istenir. Egzersiz programı düzenlenirken hastanın komorbidite durumu, hastalık belirtileri, günlük fiziksel aktiviteleri, kırılganlık durumları dikkatle gözlemlenmelidir. Hasta fiziksel aktivitelerde bulunurken dispne, çarpıntı, göğüs ağrısı gibi şikayetlerde bulunursa egzersize son vermelidir. Her zaman rahatlıkla yaptığı günlük yaşam aktivitelerinde zorluklar yaşıyorsa hekim/hemşireye durumu bildirmelidir [16]. Egzersiz kalp yetersizliği olan hastalarda oksijen tüketimine yol açmaktadır. Egzersizin yaralı olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen kalp yetersizliği hastalarının büyük çoğunluğu yaşlı olması sebebiyle egzersizleri uygulayamamaktadır. Sadece altı hafta boyunca hastalık ile ilgili bulguları stabil olan hastalara egzersiz yapması önerilmektedir. Bu hastalara temposu yüksek olmayan yürüyüşler, ev içinde pasif hareketler önerilmektedir [18]. Kalp yetersizliği hastaları yorgunluk halinde cinsel ilişkiden sakınmalıdır. Fazla

yemek yediğinde, alkol aldığında, gergin iken ve aşırı soğuk ya da sıcakta cinsel ilişkide bulunmaması önerilir. Hasta iki kat merdiveni rahatlıkla çıkabiliyorsa cinsel ilişkide bulunabilir [9].

Uyku ve dinlenme: Uyku, dinlenme faaliyetlerinde kalp gevşer ve daha yavaş çalışır. Bu sebeple hastalara uyku ve dinlenme önerilir. Hastanın uyku ile ilgili sorunları, uyku sağlığı ve uyku geçmişi gözden geçirilmelidir. Kullandığı uyku ilaçları varsa zararları ve yararları hastaya anlatılmalıdır. Hastalarda gece yataktan kaldıran dispne veya kullandıkları diüeritik ilaçlara bağlı uykusuzluk problemleri görülebilir. Hemşire hastanın yaşadığı bu uyku sorunlarında, gece yüksek yastık kullanmasını, uykuyu kaçıran içeceklerden uzak durmasını, müzik dinlemesini ve meditasyonu önerebilir. Hastanın uyku sorunları devam ediyorsa hekim ile görüşülerek ilaç yazması sağlanabilir [9,16].

Diyet ve beslenme: Kalp yetersizliği hastaları diyete uyumda zorluk yaşabilirler. Özellikle bu hastalarda tuz ve su alımı kısıtlanmalıdır. Dekompanse kalp yetersizliği olan hastalar günlük 2 gr tuz sınırlamasına uymalıdır. Tuzun vücutta sıvı toplanmasına yol açtığı için azaltılması gerektiği söylenmelidir. Tuz alımını azaltabilmek için yemek yerken tuzluğun uzaklaştırılması, yiyeceklerde tuz yerine baharat kullanılması, konserve, hazır gıdalardan (tablet et suyu, cips, soya sosu, sosis, salam gibi işlenmiş etler, turşu, tuzlanmış balık vb) uzak durulması önerilmelidir. Kalbin daha fazla zorlanmasını engellemek için sindirimi kolay besinler tercih edilmelidir. Kuru baklagiller, çiğ sebze ve meyveler, gazlı içecekler sindirimi zor olan besinlerdir. Sindirimi kolaylaştırmak için besinlerin iyi çiğnenmesi ve yavaş yeme hastalara önerilmelidir. Akşam yemeğinin yatmadan en az üç saat önce yenilmesi ve ağır bir beslenmeden kaçınması öğretilmelidir Hasta yatar pozisyonundayken kalp yükü artacaktır. Eğer yatmadan önce sindirim tamamlanmazsa kalbin iş yükü daha da artacaktır [16,18].

Kalp yetersizliğinde hasta günlük 1,5-2 litre sıvı almalı, bu sıvılar içine su dışında diğer sıvılarında (meyve suyu, süt, çorba, çay gibi) dahil olduğunu bilmelidir. Sıcak havalarda sıvı kaybı yaşayacağı için su alımına daha fazla dikkat göstermelidir.

Hastanın kötü alışkanlıkları da gözden geçirilmelidir. Sigara kullanıyorsa bırakması ve alkol alımına da sınırlamalar getirmesi gerektiği anlatılmalıdır. Alkol aritmiye, kan basıncında artışa, kardiyomiyopatiye, karaciğere toksik etki yapması ve diğer organlara hasar vermesi sebebiyle sınırlandırılmalıdır. Haftada iki kez bir kadeh alkol almasında bir sakınca yoktur [19].

Kilo takibi: Kalp yetersizliği hastalarında ayak bileği, tibia ve sakrum bölgeleri ödem açısından değerlendirilmelidir. Hastalarda ödeme bağlı kilo alımı olabilir. Bu sebeple düzenli kilo takiplerini yaptırmaları gerekir. Her gün ya da haftada en az iki defa kilo takibi yapması önerilir. Günde 1-2 kg kadar hızlı kilo alımları mecvutsa mutlaka hekim/hemşireyi haberdar etmesi söylenir [12].

Stresten uzak durma: Hastanın dinlenmeye zaman ayırması, derin solunum egzersizleri, gevşeme egzersizleri ve meditasyon önerilmektedir.

Bağışıklama: Hastaların grip ve pnömokok aşılarını düzenli yaptırması gerektiği vurgulanmalıdır. Özelikle solunum yolu enfeksiyonlarından korunmak için bu aşıların yaptırılması önemlidir. Hastalara yaşayacakları bir solunum yolu enfeksiyonun hastalığı daha da kötüleştirebileceği söylenmelidir [15]. .

Seyahat: Sıcak nemli bölgeler hastanın sıvı kaybı yaşamasına yol açabileceği için bu alanlara seyahatte dikkatli olmaları söylenir. Aynı zamanda yüksek bölgeler oksijenlenme açısından sorunlara yol açabilir. Bu sebeple bu bölgelere seyahatte de dikkat etmesi açıklanır. Seyahat esnasında ilaçları el bagajında kolaylıkla ulaşabileceği bir alanda bulundurmalıdır. Cihazlarda ise cihazla ilgili bilgileri yanında taşımasının önemi anlatılmalıdır [12,15].

Hastalığın ilerlediğini gösteren belirtiler;

- Hızlı kilo alımlarının olması (Örneğin: günde 1-2 kilo, haftada 3-5 kilo),
- Paroksismal noktürnal dispne dediğimiz uykudan uyandıran özellikte soluk almada zorluklar yaşaması,
- Öksürüğünün artması,
- Günlük işlerini yaparken kolayca yorulması,
- Nabızda düzensizlikler olduğunu hissetmesi, çarpıntısının olması
- İlaçlarla ilgili yan etkilerin olmasıdır.

Bu belirtiler görüldüğünde hastanın mutlaka bu belirtileri hekim/hemşireye bildirmesi gerektiği öğretilmelidir [12].

Kalp yetersizliği çok fazla semptomların eşlik ettiği, hayat boyu semptom kontrolü gerektiren mortalite ve tekrarlı yatış oranı yüksek bir hastalıktır. Tedaviye uyum sağlayamayan hastada semptomlar şiddetlenmekte acil servise başvurular ve tekrarlı yatışlar artmaktadır [20,21].

Kalp yetersizliği hastalarında öz bakımın yetersiz olduğu ve geliştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır [22,23]. Köseoğlu ve Enç (2016) kalp yetersizliği hastaların %60'nın ilaca uyumsuzluk yaşadığını bu duruma sebep olan etmenlerin; sağlık çalışanları tarafından verilen bilgilendirmenin yeterli olmaması ve ilaçların karmaşık olmasından kaynaklandığını tespit etmişlerdir [24]. Oğuz ve ark. (2010) tarafından geliştirilen ilaca uyum ve inançlar ölçeği ile hastanın ilaca uyumu ve inancı ölçülebilmektedir. Hastanın ilaca uyumu bu ölçek ile değerlendirilerek hasta eğitim programları düzenlenebilir [25].

Kalp yetersizliği hastalarında uygulanan hemşirelik bakımı ve izlem programının hastanın yaşam kalitesini iyileştirdiği ve öz bakımı geliştirdiği gösterilmiştir [26]. Hemşire liderliğinde düzenlenen bir eğitim programının kronik kalp yetersizliği olan hastalarda ilaç uyumu, diyet değişiklikleri, sosyal destek ve semptom kontrolünde önemli bir iyileşme gerçekleştiği saptanmıştır[27]. Świątoniowska-Lonc et al (2020) toplam 16 çalışmanın incelendiği metaanaliz çalışmasında eğitimin kalp yetersizliği hastalarında ilaç tedavisine uyumu ve öz bakımı iyileştirdiğini tespit etmişlerdir [28]. Başka bir sistematik çalışmada hemşire liderliğinde yapılan hasta eğitiminin hastaneye yatışları azalttığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği saptanmıştır [20,21]. Hastalıkta uzun vadeli başarının; hastaların kendi sağlıkları için sorumluluk almalarına, hasta eğitimine ve düzenli takiplere bağlı olduğu vurgulanmıştır [29].

SONUÇ

Sonuç olarak; hemşirelerin vereceği bakım ve hastalık yönetimi hasta eğitimi ile sağlanabilir. Hasta eğitimi; hastalığa uyumu, semptom yönetimini tedavide başarıyı ve hastalığın kontrol altında tutulmasını sağlayan etkili bir uygulamadır. Bakım ve hasta eğitim programları hastanın yaşam kalitesini artırmakta ve hastaneye yatışlarını azaltmaktadır. Kalp yetersizliği hastalarında hemşirelerin bakım ve hasta eğitim programlarını düzenli bir biçimde uygulamaları ve takip etmeleri önemli bir yer tutmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sevinç S. Temel İç Hastalıkları Hemşireliği ve Farklı boyutlarıyla Kronik Hastalıklar. (Editörler: Nimet Ovayolu, Özlem Ovayolu). 1. Baskı. Çukurova Nobel Tıp Kitabevi, Adana, 2016.
2. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. European Journal Of Heart Failure. 2020;22:1342–1356
3. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global Epidemiology and future trends of heart failure. AME Med J. 2020;5:15.
4. Tokgözoğlu L, Yılmaz MB, Abacı A, et al. Türkiye'de kalp yetersizliği yol haritası kalp yetersizliğinin ve buna bağlı ölümlerin önlenmesi amacıyla geliştirilebilecek politikalara ilişkin öneriler. TKD, 2015; 1-31.
5. Değertekin Muzaffer, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoğlu L et al. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. Türk Kardiyoloji Dernegi Arşivi. 2012;40(4): 298-308.
6. Jarvis S, Saman S. Heart failure 1: Pathogenesis, presentation and diagnosis. Nursing Times. 2017;113(9):49-53.
7. Watson RDS, Gibbs CR, Lip GYH. ABC of Heart failure clinical features and complications. BMJ. 2000;320: 236-9.
8. Kemp CD, Conte JV. The Pathophysiology of heart failure. Cardiovascular. Pathology. 2012;21:365–371
9. Soine LA. Heart failure and cardiogenic shock. Cardiac nursing. Editörler: Susan L. Woods, Erika S. Sizarajan Froelicher, Sandra Underhill Motzeri Elizabeth J. Bridges Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins, 2010.
10. Shah P, Pellicori P, Cuthbert J, Clark AL. Pharmacological and non-pharmacological treatment for decompensated heart failure: What ıs new?. Curr Heart Fail Rep. 2017; 14:147–157

11. Castro Jerez AM. Non-pharmacological approaches in heart failure. CorSalud. 2020;12(2):198-208
12. Kasapoğlu ES, Enç N. Kronik kalp yetersizliğinin bakım yönetiminde hemşireler için bir rehber. Journal of Cardiovascular Nursing. 2017;8(16):35-44
13. Oğuz S. Kronik kalp yetersizliği olan bireylerin hastalık yönetimine ilişkin inanç ve uyumları. Kalp Yetersizliği Elektronik Haber Bülteni. 2009;1:11.
14. Toback M, Clark N. Strategies to improve self-management in heart failure patients. Contemporary Nurse. 2017;53(1): 105–120.
15. McDonagh TA, Mrtra M, Adamo M. et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2021;42(36): 3599-3726.
16. Enç N, Yiğit Z, Altıok Gün M, Özer, Oğuz S. Kalp yetersizliği akut koroner sendromlar hipertansiyon hemşirelik bakım kılavuzu. 2. Baskı. Türk Kardiyoloji Kılavuz Yayınları, 2007.
17. Frandsen G, Pennington SS. Abrams'ın klinik ilaç tedavisi. Hemşireler için akılcı ilaç uygulamaları. Editor: İyigün E, Taştan S. Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi; 2014.
18. Ünver V, Armutcu B. Kalp yetersizliğinde hasta/aile eğitimi. Elektronik Haber Bülteni. 2015; 4.
19. Sezgin D, Mert H. Kalp yetersizliği olan bireylerin hemşirelik bakımında kanıta dayalı yaklaşımlar. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi. 2015;8(2):108-118.
20. Karaca S, Mert H. Kalp yetersizliği olan hastaların hastaneye tekrar yatış sıklığı ve nedenlerinin incelenmesi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 2011; 14(3):1-7.
21. Alkan S, Nural N. Kalp yetersizliğinde tekrarlı yatışlar önlenebilir mi?. Journal of Cardiovascular Nursing. 2017;8(16):28-34.
22. Jaarsma T, Strömberg A, Gal TB, et al. Comparison of self-care behaviors of heart failure patients in 15 countries worldwide. Patient Education and Counseling. 2013;92(1):114-120.
23. Pour Asgar H, Gökçe S, Kunter D, Yönem H. Kalp yetersizliği olan hastalarda öz bakım davranışlarının değerlendirilmesi. F.N. Hem. Derg. 2016;24(2):66-71.
24. Köseoğlu N, Enç N. Kronik kalp yetersizliği olan bireylerde ilaç uyumuna engel olan faktörlerin incelenmesi. Journal of Cardiovascular Nursing,2016;7(14):162-168.
25. Oğuz S, Enç N, Yiğit Z. Kronik kalp yetersizliği olan hastalar için inanç ve uyum ölçeklerinin Türkçeye uyarlanması. Türk Kardiyol Dern Ars. 2010;38(7):480-485
26. Sezgin D, Merta H , Özpelit E , Akdeniz B. The effect on patient outcomes of a nursing care and follow-up program for patients with heart failure: A randomized controlled trial. International Journal of Nursing Studies. 2017; 70:17-26.
27. Cui X, Zhou X, Ma L, et al. A nurse-lead structured education program improves self-management skills and reduces hospital readmissions in patients with chronic heart failure: A randomized and controlled trial. Rural and Remote Health. 2019;19(2):1-6.
28. Świątoniowska-Lonc NA, Stawuta A, Dudek K, Jankowska K, Jankowska-Polańska BK. The impact of health education on treatment outcomes in heart failure patients. Adv Clin Exp Med. 2020;29(4):481–492
29. Unverzagt S, Meyer G, Mittmann S, Samos FA, Unverzagt M, Prondzinsky R. Improving treatment adherence in heart failure. Dtsch Arztebl Int. 2016; 113: 423–30.

Presentation ID / Sunum No= 296

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID:

Covıd-19 Pandemisi ve Kadın

Serap Şahin[1], Arş. Gör. Fatma Yıldırım[2], Doç. Dr. Nuriye Büyükkayacı Duman[3]
[1]*Hitit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çorum/Türkiye, serapsahin@hitit.edu.tr*
[2]*Hitit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çorum/Türkiye, fatmadmryldrm@gmail.com*
[3]*Hitit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çorum/Türkiye, nurfatihh@hotmail.com*

Özet

COVID-19 enfeksiyonu, 2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde yeni bir viral etken olarak tanımlanmış ve hızlı bir şekilde yayılarak tüm dünyada pandemiye neden olan ve henüz kontrol altına alınamamış bir salgındır. COVID-19 salgını tüm dünyada ve Türkiye'de sosyal hayatı olumsuz etkilemiş ve bu süreçle birlikte, çalışma biçimleri farklı bir boyut kazanmış, evden çalışma yaygınlaşmış ve evde kalma süresi artmıştır. Kadınlar ev işleri yapmak, okula giden çocukların uzaktan eğitim süreçlerini takip etmek, aile bireylerinin bakım ihtiyaçlarını karşılamak, yaşlı ve hasta aile bireylerinin bakımını üstlenmek, alışveriş, hijyen sağlama ve karantina süreçlerini yönetmek durumda kalmıştır. Bütün bunlarla başa çıkabilmek için iş yaşamından ayrılmak durumunda kalan kadınlar için aile ve sosyal yaşamlarında iş ve bakım yükünün artması temel neden olarak sunulmuştur. Pandemi kısıtlamaları nedeniyle kadınların karşılaştıkları zorluklar gün geçtikçe artmıştır. Yapması gereken işler ve bakım verdiği kişiler arttıkça cinsiyet temelli sıkıntılar da aleyhine olacak şekilde artmıştır. Salgınla beraber birçok kadın şiddet uygulayıcısı ile aynı evde kalıp, istirmarcı ilişki içinde sıkışmış kaldığı bildirilmiştir. Diğer yandan bazı kadınların ise kurumsal kapasite ve hizmetlerin sınırlı olduğu acil durumlarda ihtiyaç duyduğu desteğe erişemediği bildirilmiştir. Kısacası COVID-19 pandemisi kadını iş hayatından, aile yaşamına, aile içi şiddete kadar olumsuz yönde etkilemiştir. Dolayısıyla pandemi gibi nedenlerle belirsiz bir süre ev izolasyonunu gerektiren durumlar için oluşturulan acil eylem planlarına ve psikososyal destek hizmetlerine, farklı meslek grupları ile işbirliği içinde ailelerin ekolojik özelliklerine göre yapılandırılması son derece önemlidir. Bu derlemede COVID-19 pandemisi ve kadının yerini tartışmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Kadın, Kadın Sağlığı, Aile İçi Şiddet.

Abstract

COVID-19 infection is an epidemic that was defined as a new viral agent in Wuhan, China in December 2019 and spread rapidly, causing a pandemic all over the world, and an epidemic that has not yet been brought under control. The COVID-19 epidemic has negatively affected social life all over the world and in Turkey, and with this process, working styles have gained a different dimension, working from home has become widespread and the length of stay at home has increased. Women have had to do housework, follow the distance education processes of children going to school, meet the care needs of family members, take care of elderly and sick family members, manage shopping, hygiene and quarantine processes. The main reason for women who had to leave work life in order to cope with all these was the increase in work and care burden in their family and social lives. The difficulties faced by women due to pandemic restrictions have increased day by day. As the work to be done and the people he cares for increased, gender-based problems also increased to his detriment. It has been reported that with the epidemic, many women stayed in the same house with perpetrators of violence and were stuck in abusive relationships. On the other hand, it has been reported that some women cannot access the support they need in emergencies where institutional capacity and services are limited. In short, the COVID-19 pandemic has negatively affected women from business to family life to domestic violence. Therefore, it is extremely important to structure the emergency action plans and psychosocial support services created for situations that require home isolation for an indefinite period due to reasons such as pandemic, and the ecological characteristics of families in cooperation with different occupational groups. In this review, it is aimed to discuss the COVID-19 pandemic and the place of women.

Keywords: COVID-19, Woman, Women's Health, Domestic Violence.

1. GİRİŞ

COVID-19 enfeksiyonu, Çin'in Wuhan şehrinde 2019 yılının Aralık ayında yeni bir viral etken olarak tanımlanmış ve hızlı bir şekilde yayılarak tüm dünyada pandemiye neden olan ve henüz kontrol altına alınamamış bir salgındır.[1]

Tarihte insan sağlığına zarar veren çok sayıda bulaşıcı hastalıklar yaşanmış ve toplu ölümlere sebep olmuştur. 2019 yılının Aralık ayında, Çin'in Hubei Eyaletinin Wuhan şehrinde akciğer inflamasyonuna neden olan koronavirüs (COVID-19) ortaya çıkarak ve büyük bir hızla dünya geneline yayılmıştır.[2] Dünyadaki neredeyse tüm ülkeler salgına hazırlıksız yakalanmış ve bu salgından etkilenerek önemli derecede kayıplar vermiştir. COVID-19 salgını ikinci dünya savaşı sonrası küresel anlamda ciddi krize sebep olmuştur.[3]

Yüzyıllar boyunca bulaşıcı hastalıkların yayılmasını kontrol etmek amacıyla karantina önlemleri alınarak hastalıklar kontrol altına alınmaya çalışılmıştır.[2] Türkiye'de de ilk vakanın görülmesiyle 11 Mart 2020 tarihinden sonra karantina önlemleri kapsamında okullar ve bazı işyerleri kapatılmış, 20 yaş altı ve 65 yaş üstü kişileri bulaştan korumak amacıyla Birçok ülkede olduğu gibi Türkiye'de de bu yaş grubuna sokağa çıkma yasağı getirilmiştir .[4,2]

Karantina süreci bulaştırma potansiyeli olabilecek bireyleri toplumun genelinden izole etmek için sosyal etkileşimi azaltıp fiziksel teması da engelleyerek evde kalmak anlamına geldiğinden dolayı hem psikolojik hem duygusal ve aynı zamanda ekonomik problemlere neden olabilmektedir.[5] Bu derlemenin amacı COVID-19 salgın sürecinin kadın salığı ve yaşamına etkilerini tartışmaktır.

2. COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNİN KADINA ETKİLERİ

COVID-19 salgını dünya genelinde ve Türkiye'de bütün sosyal hayatı ve toplumsal kurumları etkilemiştir. Ortaya Çıkan bu süreçle birlikte çalışma hayatı da etkilenerek, farklı çalışma türleri yaygınlaşmaya başlamıştır. Özellikle evden çalışma yaygınlaşarak evde geçirilen süre de artış olmuştur. Evden çalışma pratiği kadınlarda ve erkeklerde farklı olup iş dışındaki zamanlarda evde nasıl vakit geçirildiği konusunda kadın ve erkeklerin deneyimleri birbirinden oldukça farklıdır.[6] Türkiye'de COVID-19 Etkilerinin Toplumsal Cinsiyet Açısından Değerlendirilmesi Raporu (2020)'na göre de, hem kadınlar hem de erkekler için ev işi yüklerinde bir artış olduğu belirtilmektedir.[7] Fakat kadınlar tarafından, üzerlerindeki ev işlerinde ve karşılıksız bakım emeği yükünde daha büyük bir artış olduğu bildirilmektedir.[4] Aynı raporda pandemi döneminde ücretli bir işte çalışan kadınların mesai sonrasında ev içi işleri ve bakım emeğinin gerçekleştirmek zorunda kalmalarını toplumsal cinsiyet eşitsizliğini arttırdığı da ifade edilmektedir.[7]

Toplumsal cinsiyet eşitsizliğinin temelinde cinsiyete dayalı iş ve görev dağılımındaki adaletsizliğin olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Bu salgın dolayısıyla ortaya çıkan kısıtlamaların kadın emeği üzerindeki etkisinin incelenmesi ve toplumdaki cinsiyete dayalı eşitsizliklerin ortaya çıkartılması bakımından da önemlidir.[6]

Kadınlar COVID-19 salgını nedeniyle Dünyada ve ülkemizde hem ev içinde hem işyerinde hem de toplumda sıra dışı durumlar yaşamaktadır. Dünya genelinde sağlık sektörü çalışanların %70'ini kadınlar oluşturmakta olup, bunların çoğunluğunun ev içi şiddete maruz kaldığı, salgınla ilgili karar verici mekanizmaların içinde daha az temsil edildiği ve ekonomik eşitsizliğe daha çok maruz kaldığı bildirilmektedir.[8] Pandemi sürecinde dünyada ve ülkemizde birçok sağlık profesyoneline misafirhane veya otellerde ücretsiz konaklama imkanı sağlanırken, erkekler bu destekten daha kolay yararlanmakta iken, kadınlar ise çocukları olduğunda bu konuda kolay karar verememekte ve bu hizmetten rahatlıkla yararlanamamaktadır.[8]

3. COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNİN KADIN SAĞLIĞINA ETKİLERİ

Pandemi kısıtlamaları sebebiyle kadınların karşılaştığı zorluklar süreç boyunca artarak devam etmekte, ihtiyaçlarının karşılanmasında güçlükler yaşamakta, yapması gereken işler ve bakım verdiği kişiler arttıkça cinsiyet temelli yaşanan sıkıntılar da artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 sebebiyle erkek ölüm oranının kadın ölüm oranına göre fazla olduğunu (kadınlarda %2,8, erkeklerde %4,8) fakat bu süreçte kadın sağlığının erkek sağlığına oranla daha fazla etkilendiğini bildirmiştir. [9]

Evde bulunmanın getirdiği artan sorumluluklar ve aile üyelerinin gereksinimlerini karşılama çabaları kadınların, mental sağlık problemleri açısından da daha fazla risk altında olmasına neden olmaktadır.[10,7]

Pandemi, incinebilir gruplar için var olan eşitsizliklere neden olmaktadır. Sosyal ve ekonomik olarak dezavantajlı olan kadınlar, bakım yükünü sırtlamaya zorlanmış, cinsiyete dayalı şiddetin artması riskiyle karşı karşıya kalmıştır. Pandemiden önceki süreçlerde dünyada iklim değişikliği, ekonomiye katılımdaki zorluklar ve siyasette kadın temsilinin az olması sebebiyle cinsiyet eşitliğinin ilerlemelerini etkilemekte, tüm dünyayı şok eden COVID-19 pandemisinin toplumun virüs ile mücadelede kadınlara bağımlılığının önemini ortaya koymuştur.[11]

Pandemi sürecindeki sorumlukluklar sebebiyle kadınlar yaşananlarla başa çıkabilmek için çoğunlukla işini bırakarak iş ve bakım yükünün artmasına neden olmuştur.[9]

4. COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE AİLE PLANLAMASI

Salgınla birlikte milyonlarca kadın aile planlaması hizmetlerine erişim, bedenleri ve sağlıkları üzerindeki söz haklarını kaybetme riskiyle karşı karşıya kalmaktadır. Etkili doğum kontrol yöntemlerinin, konuyla ilgili bilgilerin, danışmanlık ve diğer hizmetlerin (acil gebelik önleyici yöntemler dâhil) sağlanması COVID-19 salgın sürecinde hayat kurtarıcı olup bunlara erişim mümkün olmalıdır. Etkili doğum kontrol yöntemleri ile, istenmeyen gebelik, güvenli olmayan düşükler ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar önlenebilecektir. Bunların yanı sıra, istenmeyen gebelikler önlenerek anne ve bebek ölümleri de azaltılabilecektir. Bu nedenlerle salgın sırasında da aile planlaması hizmetlerine ulaşım sağlanmalıdır.[8]

Bireylerin aile planlaması konusunda bilgiye erişimini kolaylaştırmak üzere birinci basamak sağlık kuruluşlarında telefonla veya çevrim içi olarak danışmanlık verilmelidir. Elbette, bu hizmetlerin bu şekilde verildiği, afiş ve broşürler ile ve medya aracılığı topluma duyurulmalıdır. Kadınların ek bir sağlık problemi varsa, hangi yöntemi seçebileceği konusunda bilgi almaları için veya emziriyorsa hangi yöntemi kullanabileceği (minipill, laktasyonel amenore metodu, doğal aile planlaması yöntemlerinden doğurganlık bilincine dayalı yöntemler) konusunda birinci basamak sağlık kuruluşlarından sağlanan bu tür "uzaktan" danışmanlık hizmetleri oldukça önemlidir. Bu hizmetlere erişemeyenlerin reçetesiz uygulanabilen yöntemlere (kondom, diyafram, spermisitler vb.) yönelmeleri önerilebilir. Elbette kadınlar ve eşleri, kendileri için güvenli ve kabul edilebilir olan herhangi bir modern kontraseptif yöntemi seçebilirler. Ancak, evde kalma ve hareket kısıtlamaları, malzeme yetersizliği ve sağlık personeline ve hizmetlerine yönelik artan talepler nedeniyle, normal zamanlarda mevcut olan tüm doğum kontrol yöntemlerine erişmek zor olabilir.[12]

Gebe kadınların salgın döneminde doğum öncesi bakım (DÖB) ve doğum sonrası bakım (DSB) hizmetlerinden ve sağlık hizmeti sunucularından aldıkları eğitim ve danışmanlık hizmetlerinden yeterince yararlanamamaları, elektif sezaryen doğuma eğilim, yetersiz aile planlaması (AP) danışmanlığı, karşılanmamış AP ihtiyacında artış ve istenmeyen gebelik oranlarında artıştır. Benzer şekilde ebola ve zika gibi geçmişte yaşanan salgınlarda sağlık bakım hizmetlerinin salgına odaklı hedefleri ÜS/CS'ye ilişkin gereksinimlerinin giderilmesinde sorunlara neden olmuştur. Bu salgınlarda ÜS/CS'ye ilişkin sorun alanlarından en önemlileri DÖB ve DSB, AP danışmanlığı, kontraseptif yöntemlerin tedariki, ÜS/CS hizmetleri, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların (CYBE) tedavisi, adolesanların ÜS/CS gereksinimleri, gebelik komplikasyonlarında bakım, temiz ve güvenli doğum ve tecavüzün klinik yönetimidir.[13]

Pandemi nedeniyle sağlık sistemindeki yüklenme sonucu tüm kaynakların sağlık sistemindeki tedavi hizmetlerine yöneltilmesi neticesinde kadın sağlığı üzerinde olumsuz etkiye neden olmakta ve bu durum, temel tıbbi hizmetleri aksatmaktadır. Gebe kadınlar pandemi süreci de dahil olmak üzere desteğe ve bakıma ihtiyaç duymaktadırlar.[9] UNFPA (Birleşmiş Milletler Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Ajansı)' in son açıkladığı verilere göre, 115 ülkede yaklaşık 12 milyon kadın aile planlaması hizmetlerine erişimini COVID-19 kaynaklı aksaklıklardan dolayı kaybetmiştir. Bu durum 1.4 milyon istenmeyen gebeliğe sebep olmuştur. [14,8]

5. COVID-19 SÜRECİNDE KADINA YÖNELİK ŞİDDET

Kadına yönelik gerçekleştirilen şiddet, hem insan hakları ihlali hem de negatif ayrımcılığa sebep olan toplumsal cinsiyet ile ilişkili evrensel bir sorundur. Genellikle Pandemi süreci gibi kriz ortamı yaratan durumlar kadına yönelik şiddetin artmasıyla ilişkili bulunmuştur.[15]

Pandemi sürecinde şiddete uğrayan birçok kadın, şiddet uygulayıcısı ile aynı ortamda kalmak zorunda kalırken birçok kadın ise acil durumlarda ihtiyaç duyduğu desteğe erişememektedir. Bundan dolayı, COVID-19 pandemisinin objektif bir şekilde değerlendirerek kadınların yaşamlarına etkisinin mevcut durumdaki halinin kısa ve uzun vadede iyileştirilmesi ve hizmet sağlayıcı tüm önlemlerin hayata geçirilmesi oldukça önemlidir.[10,7-16]

Kadınlara yönelik şiddet, acil durumlarda önemli bir küresel halk sağlığı ve kadın sağlığı tehdidi olmaya devam etmektedir. Salgın hastalıkların da dahil olduğu her türlü acil durumda kadına uygulanan şiddet artmaktadır. Yaşlı kadınlar ve engelli kadınlar daha fazla riske ve ihtiyaca sahip olabilmektedir. Yerinden edilmiş kadınlar, mülteciler ve çatışmalardan etkilenen bölgelerde yaşayan kadınlar özellikle savunmasızdır. Şiddetin, özellikle de yakın partner / aile içi şiddetin, kadınlar ve çocuklar üzerindeki sağlık etkileri önemlidir. Kadınlara yönelik şiddet, Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, HIV ve istenmeyen gebelikler, yaralanmalar ve ciddi fiziksel, zihinsel sorunlarına neden olabilir. Stres, sosyal ve koruyucu ağların bozulması ve hizmetlere erişimin azalması, kadınlar için şiddet riskini artırabilir. Kısıtlayıcı önlemler uygulamaya konuldukça ve insanlar evde kalmaya teşvik edildikçe, partner şiddet riski artarken, kadınların şiddete karşı destek ve koruma sağlayabilecek aile ve arkadaşlarla temasları daha az olacaktır. COVID-19 sürecinde toplumsal cinsiyet rolleri nedeniyle erkekler, daha fazla şiddete başvuruyor. Karantinanın 6 ay sürmesi durumunda 31 milyon toplumsal cinsiyete dayalı yeni şiddet vakasının ortaya çıkabileceği ve kadınların ev içinde geçirdikleri sürenin artmasıyla beraber cinsiyete dayalı şiddetin de artması bekleniyor.[8]

Türkiye'de de kadına şiddetin en fazla görüldüğü yer evler olup, evlerde kalma kuralının getirildiği bu dönemde sorunun önemi artmaktadır. Şiddet gören kadınlar ve çocuklar karantina sırasında şiddet faillerinden kaçamamaktadır. Kadınlar acil yardım hatlarını evde erkekler yokken arayabilmekte, şiddet failleriyle aynı evde sürekli kapatılmış halde bu aramaları yapmaları zorlaşmaktadır. Bir çok ülke bu süreçte şiddet mağdurları için ücretsiz konaklama imkanları sağlarken, bir yandan da sığınma evleri ve cinsel saldırı merkezlerinin sayısını arttırmakta ve maddi destek paketleri açıklamaktadır.[8]

Ülkemizde de COVID-19 salgınında kadınlara yönelik şiddet olayları Türkiye Kadın Dernekleri Federasyonu Başkanlığının verilerine göre, 2020 Mart ayında bir önceki yıla kıyasla fiziksel şiddette maruz kalma oranı % 80, psikolojik şiddette maruz kalma oranı % 93, sığınma evi talebinin ise % 78 oranında arttığı belirtilmiştir. [17]

Sosyo Politik Saha Araştırması Merkezi tarafından 3-8 Nisan 2020 tarihleri arasında, 28 ilde yaşayan (aralarında; Adana, Ankara, Antalya, Balıkesir, Batman, Diyarbakır, Malatya, Mardin, Mersin, Muğla, İstanbul, İzmir, Samsun, Şanlıurfa ve Van gibi illerin bulunduğu) 1873 kadının katılımıyla anket çalışması gerçekleştirmiştir. Bu çalışmayla pandemi boyunca kadına uygulanan şiddet % 27.8 oranında artarak %15,2'den %43'e yükselmiş ve %183 oranında artış göstermiştir.[18] Eş şiddeti fiziksel yaralanmaların yanı sıra ruh sağlığı üzerinde de oldukça ciddi etkiler yaratabilmektedir. Eşi tarafından şiddet gören kadınların, şiddete maruz kalmamış kadınlara oranla 'iç sıkıntısı, kaygı ya da panik' gibi anksiyete bozukluğu belirtileri tanımlama oranları ve intihar girişimi/intihar oranlarının çok daha fazla olduğu, ruh sağlığındaki bu etkilerin uygulanan şiddet üzerinden uzun süre geçse bile görülebildiği belirtilmektedir.[17]

Kadına yönelik ev içi şiddet, çok ciddi yaralanmalar olmadıkça, salgın dışındaki zamanlarda bile mağdurların sağlık kuruluşlarına gelmekte tereddüt ettiği bir özel şiddet türüdür. Özelliği nedeniyle yineleyen bir şiddet döngüsü bulunmaktadır. Şiddete maruz bırakılan kadın bu döngü içinde giderek daha ciddi sağlık sorunları yaşamakta ve yaralanmalara maruz bırakılmakta ve/veya öldürülmektedir. Fiziksel şiddetin yanında sıklıkla psikolojik, ekonomik ve cinsel şiddete de maruz bırakılan kadınların sağlıkları yaşamları boyunca risk altında kalmakta, sağlıklı yaşayacakları yılları azalmaktadır.[19]

COVID-19 günlerinde kadına yönelik şiddetin artma nedenleri; evde geçirilen sürenin artması, stres, işsizlik, ekonomik sorunlar, aile ve sosyal çevre ile iletişimin azalması, kurumsal olarak yardım hatlarına sınırlı erişim, adli yardım, sosyal hizmetlere ve koruma hizmetlerine erişimin kısıtlanması olarak sayılmaktadır.[17]

COVID-19 pandemi sürecinin tüm insanlar üzerinde olumsuz etkileri olduğu açıktır. Ancak kadın sağlığı ve hakları üzerindeki olumsuz etkileri daha fazladır. Bu olumsuz etkiler en gelişmiş ülkeden en geri kalmış ülkeye kadar farklı derecelerde görülmektedir. Herkes için sağlık hedefleri doğrultusunda bu sürecin uluslararası işbirliğiyle bütün yönleriyle değerlendirilerek ele alınması gerekmektedir.[8]

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

COVID-19 pandemisi sebebiyle kadınlara düşen iş yükü artmış ve bunun neticesinde pandemi gibi sebeplerle belirsiz sürelerle ev izolasyonunun olduğu durumlarda oluşturulacak acil eylem planlarına ve psikososyal destek hizmetlerine, farklı meslek grupları ile iş birliği içinde yapılandırılması oldukça önemlidir.

Kadına yönelik koruyucu sosyal politikaların, sözleşmeler ve kanunlarla desteklenerek ihtiyaç durumunda her türlü erişime açık olmalı ve gerekli yaptırımlar yapılabilmelidir.

Aile planlaması uygulamalarının her türlü ulaşıma açık olması ve ulaşılabilir olması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

1. Fidan, N. (2021). COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren Gebelerin 2.Trimester Ultrasonografisi İle Fetal Anomali Taraması Sonuçları. *7. Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongresi Bildiri Tam Metin Kitabı.* www.utsakcongress.org.

2. Aylaz, R. (2020). Salgın Döneminde Yaşlı ve Bakımı. *Yeni Koronavirüs Hastalığının Toplum Üzerine Etkileri ve Hemşirelik Yaklaşımları. 17. Ünite*, s. 151-159. İnönü Üniversitesi.

3. Sipahioğlu, B. Ö. (2021, Temmuz). COVID-19 Küresel Salgını Döneminde Hak ve Özgürlüklerin Kısıtlanması: Avrupa Birliği Örneği. *TİHEK Akademik dergi, 4*(7), 193-208.

4. Mutlu, C. G., & Dağ, F. (2021). Dijital Hikâye Atölyesi: Ücretli Çalışan Annelerin Ev içi Sorumluluklarında Covid 19 Etkisine İlişkin Görüşleri. *Uluslararası Kadın Ve Aile Sempozyumu Tam Metin Kitabı* (s. 1-12). http://ukas2021.com/Home/Page/44?slug=Tam%20Metin%20Kitab%C4%B1.

5. Güloğlu, B., Yılmaz, Z., İstemihan, F. Y., Arayıcı, S. N., & Yılmaz, S. (2020). Covıd-19 Pandemisi Sürecinde Bireylerdeki Anksiyete Ve Umutsuzluk Düzeylerinin İncelenmesi. *Kriz Dergisi, 28*(3), 135-150.

6. Işık, E. (2020). Covid (19) Salgını ve Kadın Emeği: Türkiye'den Kadın Deneyimleri. *Politik Ekonomik Kuram, 4*(2), 219-241. doi:10.30586/pek.816682

7. UN Women. (2020). *Türkiye'de COVID-19 Etkilerinin Toplumsal Cinsiyet Açısından Değerlendirilmesi Raporu.* https://reliefweb.int: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/73989_rgaexecutivesummaryturkish.pdf adresinden alındı

8. Yağmur , Y. (2020). Piri Türkçe Konferans Koleksiyonu. *Yeni Koronavirüs Hastalığının Toplum Üzerine Etkileri ve Hemşirelik Yaklaşımları. 3.Ünite*, s. 27-34. İnönü Üniversitesi.

9. Demir, R., & Taşpınar, A. (2021). Koronavirüs Pandemisinin Kadının Yaşamına ve Sağlığına Yansımaları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry, 13*(4), 779-789.

10. *UNFPA Türkiye*. (2020, 04 28). https://turkey.unfpa.org/tr/news/unfpa-milyonlarca-kad%C4%B1n%C4%B1n-sa%C4%9Fl%C4%B1%C4%9F%C4%B1-ciddi-risk-alt%C4%B1nda. adresinden alındı

11. Mert, A. E. (2020, 03 30). *COVID-19 Salgını Sürecinde Farklı Yönleriyle Kadınların Durumu*. https://kockam.ku.edu.tr: https://kockam.ku.edu.tr/covid-19-salgini-surecinde-farkli-yonleriyle-kadinlarin-durumu-asli-e-mert/ adresinden alındı

12. Özvarış, Ş. B., & Başpınar, A. (2020). *COVID-19 Pandemisinde Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı*. Halk Sağlığı Uzmanları Deneği: https://korona.hasuder.org.tr/covid-19-pandemisinde-cinsel-saglik-ve-ureme-sagligi/ adresinden alındı16. (WHO), W. H. (2020). *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. World Health Organization (WHO).

13. Duman, N. B. (2020). COVID-19'un Kadın Yüzü. (G. Akkuzu, Dü.) *Türkiye Klinikleri Covid 19 Özel Konular, COVID-19 Pandemisi: Pandemi Dönemlerinde Üreme Sağlığı. 1. Baskı.*, 52-57.

14. *UNFPA Turkey*. (2021, 03 12). https://turkey.unfpa.org/tr/news/son-unfpa-verilerine-g%C3%B6re-covid-19-yakla%C5%9F%C4%B1k-12-milyon-kad%C4%B1n%C4%B1n-gebelik-%C3%B6nleyici-y%C3%B6ntemlere adresinden alındı

15. Gök, T. (2021). Covid-19 Pandemisi ve Kadınlar Üzerine Etkileri. *Uluslararası Kadın ve Aile Sempozyumu*, (s. 170-179). Samsun.

16. (WHO), W. H. (2020). *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. World Health Organization (WHO).

17. Gürpınar, K., & Ergönen, A. T. (2020). Kadına Yönelik Şiddet, İstanbul Sözleşmesi ve COVID-19 Süreci. (A. T. Ergönen, Dü.) *Türkiye Klinikleri, Adli Tıp ve COVID-19. 1. Baskı*, 26-34.

18. *COVİD-19 Karantinasından Kadının Etkilenimi İle Kadın ve Çocuğa Yönelik Şiddete İlişkin Türkiye Araştırma Raporu*. (2020). 03 16, 2022 tarihinde Sosyo Politik Saha Araştımaları Merkezi: https://sahamerkezi.org/wp-content/uploads/2020/04/kad%C4%B1n-covid-ek.pdf adresinden alındı

19. Ergönen, A. T., Biçen, E., & Ersoy, G. (2020). COVID-19 Salgınında Ev İçi Şiddet. *Adli Tıp Bülteni, 25 Özel Sayı*, 48-57. doi:10.17986/blm.2020.v25i.1408

Presentation ID / Sunum No= 299

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID:

Covid 19 Pandemisinin Üreme Sağlığı Üzerine Etkisi

Esengül Çağlar[1], Arş. Gör. Fatma Yıldırım[2], Doç. Dr. Nuriye Büyükkayacı Duman[3]
[1]*Hitit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çorum/ Türkiye, esen.gulcglr.13@gmail.com*
[2]*Hitit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çorum/ Türkiye, fatmadmryldrm@gmail.com*
[3]*Hitit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çorum/ Türkiye, nurfatihh@hotmail.com*

Özet

COVID-19 pandemisinin sağlık, ekonomik, sosyal ve kişisel boyutta çeşitli düzeylerde toplum üzerinde olumsuz etkileri görülmektedir. COVID-19 pandemisinin sağlık üzerindeki yükü artırması bazı birimlerde aksaklıklara neden olmuştur. Bunların en başında gelen ise üreme sağlığı alanındaki aksaklıklardır. Üreme hakları, "insan hakkı" konusu olup, bunu kullanıp kullanmama hakkı tamamen bireylere ya da ailelere aittir. Devletin görevi ise, bireylerin bu hakkını kullanabilmesi için eksiksiz olarak gerekli hizmet koşullarını sunmasıdır. COVİD-19 pandemisinde ülkeler üreme haklarını korumaya ve sürdürmeye yönelik çeşitli politikalar uygulamıştır. Uygulanan bu politikalar üreme sağlığının geri plana atılmasına sebep olmuştur. Üreme sağlığı hizmetlerindeki ki bu aksaklıklar, bireylerin ve toplumun sağlığını salgından daha uzun vadede olumsuz etkileyebilecek bir potansiyele sahiptir. Bunun sonucunda da istenmeyen gebelikler, güvensiz düşükler, gebelik komplikasyonları, HIV ve diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar artacaktır. Bununla beraber ise travma sonrası stres bozukluğu, depresyon, intihar ve partner şiddeti insidansında artış riski ortaya çıkabilicektir. Pandemi döneminde bireylerin ve toplumun sağlığını uzun vadede etkileyecek olan üreme sağlık hizmetlerinin kontrollü bir şekilde yürütülmesi gerekmektedir. Pandemi sürecinde, bireylerin aile planlama yöntemlerine ulaşımının sağlanması, izole edilen merkezlerde danışmanlık, küretaj gibi hizmetlerin yürütülmesine devam edilmesi, uzaktan eğitim ile tüm yaş gruplarına danışmanlıkların yapılması gibi uygulamalar uzun vadede oluşabilecek halk sağlığı sorunlarının önüne geçebilmek için önerilmektedir. Bu derlemede COVID-19 pandemisinin üreme sağlığı üzerine etkisini tartışmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Üreme Sağlığı, Sağlık Hizmeti.

Abstract

The negative effects of the COVID-19 pandemic on society at various levels in health, economic, social and personal dimensions are observed. The increased burden of the COVID-19 pandemic on health caused disruptions in some units. The foremost of these is the problems in the field of reproductive health. Reproductive rights are the subject of "human rights" and the right to use them or not belongs entirely to individuals or families. The duty of the state is to provide the necessary service conditions for individuals to use this right. In the COVID-19 pandemic, countries have implemented various policies to protect and maintain reproductive rights. These policies have caused reproductive health to be put into the background. These disruptions in reproductive health services have the potential to negatively affect the health of individuals and society in the longer term than the epidemic. As a result, unwanted pregnancies, unsafe abortions, pregnancy complications, HIV and other sexually transmitted infections will increase. However, there may be an increased risk of post-traumatic stress disorder, depression, suicide and partner violence incidence. Reproductive health services, which will affect the health of individuals and society in the long term, should be carried out in a controlled manner during the pandemic period. In the pandemic process, practices such as providing individuals with access to family planning methods, continuing to provide services such as counseling and curettage in isolated centers, and providing consultancy to all age groups with distance education are recommended in order to prevent public health problems that may occur in the long term. In this review, it is aimed to discuss the impact of the COVID-19 pandemic on reproductive health.

Keywords: COVID-19, Reproductive Health, Healthcare.

1. GİRİŞ

COVID-19'un (SARS-CoV-2) neden olduğu yeni korona virüs hastalığı insanlara yüksek bulaş potansiyeline sahip, şiddetli bir akut solunum yolu enfeksiyonu ve sendromudur. [1,2] Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019'da başlayan COVID-19 salgını kısa sürede tüm dünya için bir tehdit haline gelmiştir. [3] Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) tarafından Mart 2020'de COVID-19 salgını "Uluslararası Kamu Sağlığı Acil Durumu" halini almış ve pandemi ilan edilmiştir. [4,5]

COVID-19 pandemisinin sağlık, ekonomik, sosyal ve kişisel boyutta toplum üzerinde olumsuz etkileri görülmektedir. COVİD-19 salgınını durdurma ve tedavi etmeye yönelik alınan önlemler ile sağlık sistemleri üzerindeki yükün artmasına ve bazı birimlerin kapanmasına veya kısıtlı hizmetler verilmesine sebep olmuştur. [6] Pandemi süreci cinsel ve üreme sağlığı hizmetlerini de etkilemiştir ve tüm dünyada ciddi potansiyel riskler oluşturmaya başlamıştır. [6]

Prezervatif ve kontraseptif üretiminin ana imalatında ülkeler önemli ölçüde etkilenmiştir ve küresel tedarik zincirinin bozulmasına sebep olmuştur. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde görülebilecek olan aile planlaması ürün ve hizmetlerin sağlanmasında uzun vadeli aksaklıklar yaşanmasına sebep olmuştur. [7] Cinsel ve üreme sağlığı kliniklerinin kısıtlanması ile kadınların kontrasepsiyon ve kürtaja erişiminin sınırlanması, kadınların bedenleri ve yaşamları hakkında özerk karar verme haklarının engellenmesi ve istenmeyen gebeliklerin güvenli olmayan ortamlarda sonlandırılması sorunu karşımıza çıkmaktadır. [7,8]

Üreme hakları, "bir insan hakkı" konusudur bu hak bireylere/ailelere aittir. Devletin görevi ise, bireylerin bu hakkını kullanabilmesi için eksiksiz olarak gerekli olanakları sağlanmalıdır. [8] İnsan hakları etkilenmemesi gereken "temel haklar" olmasına rağmen, özellikle gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de kürtaj hizmetlerinde, gebeliğini sonlandırmak isteyenlerin bu hizmete ulaşabilmesi kadın sağlığını etkilemeye devam etmektedir. İsteyerek düşüklerin yasal olmasına rağmen fiilen hizmete ulaşmada birtakım sorunlar bulunmaktadır. Pandemi, bu hizmetlere ulaşmadaki sorunları daha da artırmaktadır. [8,9] Bu doğrultuda WHO, üreme sağlığı hizmetlerinin COVİD-19 mücadelesinde yüksek önceliğe sahip olması gereken, temel bir sağlık hizmeti olarak sınıflandırmıştır. [10]

Bazı ülkeler, doğum kontrolü ve isteyerek düşükle ilgili hizmetleri ertelenebilir hizmet grubu içerisinde ele almakta ve özellikle bu hizmetler arasında kürtajı "zorunlu olmayan" ve "tıbbi olarak acil olmayan" bakım olarak sınıflandırılmaktadır. Yine ülkeler COVİD-19 salgını kapsamında kürtajı etkin bir şekilde yasaklamak için politikalar da yürütmektedirler. [9]

Üreme sağlığı hizmetlerinde ki bu ertelemeler, bireylerin ve toplumun sağlığını, salgından daha uzun vadede olumsuz etkileyecek halk sağlığı sorunu olma potansiyele sahiptir. [8] Bu derlemede COVID-19 pandemi sürecinin cinsel/üreme sağlığına etkisini tartışılacaktır.

2. COVİD-19 PANDEMİ SÜRECİNDE CİNSEL VE ÜREME SAĞLIĞI HİZMETLERİ

Tüm dünyada isteyerek düşüklerin yaklaşık 25 milyonu güvenli olmayan koşullarda gerçekleşmektedir. Güvenli olmayan düşüklerin %97'si gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşmekte ve her yıl 7 milyon kadın bu nedenle hastanelere başvurmaktadırlar. Güvenli olmayan düşüklerin anne ölümleri içindeki payı ise tüm dünyada %4,7-13,2 arasındadır. Her yıl 22.000'den fazla kadın ve kız çocuğu bu nedenle yaşamını kaybetmektedir. [10]

Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması (TNSA)'ne göre ülkemizde ise, evlenmiş her beş kadından biri kendiliğinden düşük (%22), her altı kadından biri de (%15) isteyerek düşük yapmıştır. [11]

COVID-19 pandemisinin bu savunmasız popülasyon üzerindeki etkilerinin daha fazla olacağı ve dünya çapında cinsel sağlık ve üreme sağlığı ile ilgili eşitsizliklerin de artacağı düşünülmektedir. [12]

Son 20 yılda, gelişmekte olan ülkelerde artan kontraseptif kullanımı, istenmeyen gebeliklerdeki azalma yoluyla anne ölümlerini %40 oranında azaltmıştır. COVID-19 salgını sırasında sınırlı kontrasepsiyon erişimi, bu durumu tersine çevirme potansiyeline sahiptir. Kontrasepsiyon erişimindeki sorunlar istenmeyen gebeliklere, güvensiz düşüklere, gebelik komplikasyonlarına, HIV ve diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda artışa ve ayrıca travma sonrası stres bozukluğu, depresyon, intihar ve partner şiddeti oranına artışa yol açabilmektedir. [12]

Türkiye'de üreme sağlığı hizmetlerinde, 1965 yılından itibaren "modern aile planlaması yöntemlerinin" kamu sağlık kuruluşlarında sunulması sayesinde modern aile planlaması yöntemlerinin kullanımı 1978'de %18 iken, 2018'de %49'a ulaşmıştır. Tüm dünyada ise Mart 2020 yılı itibariyle düşük ve orta gelirli 114 ülkede modern gebeliği önleyici yöntemleri kullanan 450 milyon kadın olduğu tahmin edilmektedir. [7]

Litvanya'da Sağlık Bakanlığı, kürtaj hizmeti almak isteyen kadınların karantina sürecinde kürtaj kararlarını yeniden düşünmeleri ve gözden geçirmeleri gerektiğini açıklamıştır. [13,14] Polonya gibi ülkelerde ise, kısıtlayıcı katı kürtaj yasalarının ve kürtaj hizmetlerine erişmek için zorlu idari gerekliliklerin neden olduğu engeller, bu kritik salgın döneminde kadınların sağlık hizmetlerine güvenli erişimi zor hatta neredeyse imkansız hale getirilmektedir. [13,14] Romanya'da acil olmayan durumları askıya alma kararı uygulanması nedeni ile kadınların talebi üzerine kürtaj sağlanmamakta ve kadınların üreme özgürlüğü engellenmektedir. [13,14] Buna karşılık İtalya'da ise, kürtaja pratikte erişimin zor olması ve özellikle bunu sağlamak isteyen sağlık hizmetlerinin yetersizliği devam etse de kürtajın ara verilebilecek bir durum olmadığını açıklayan kılavuzlar yayınlamıştır. [14] COVID-19 salgın sırasında Avrupa'daki birçok cinsel ve üreme sağlığı merkezlerinin kapanması veya faaliyetlerinin kısıtlanması nedeniyle kliniklere başvuran hasta sayısında ve sıklığında ciddi düşüşler görülmüştür. [13,14]

COVİD-19 pandemisinin erken dönemlerinde Uluslararası Aile Planlaması Federasyonu (International Planned Parenthood Federation-IPPF EN) ve Avrupa Cinsel ve Üreme Hakları Parlamento Forumu (European Parliamentary Forum for Sexual and Reproductive Rights-EPF) tarafından Avrupa ülkelerinde yapılan araştırma raporuna göre (2020); Anketlere yanıt veren 18 üreme sağlığı danışmanlık merkezlerinden 17'sinde (%94) hizmet ve faaliyetlerinin sayısında ve sıklığında ciddi oranda azalma olduğu belirtilmiş ve 307 (%78) cinsel ve üreme sağlığı kliniğinin ise kapatıldığı bildirilmiştir. [13,14]

Rapora göre Belçika'nın Brüksel ve Valenya eyaletlerinde de üreme sağlığı ve aile planlaması danışmanlık merkezlerinin açık olmasına rağmen hasta ziyaretlerinde %80'lik bir azalma olduğu bildirilmektedir. [13,14] İrlanda'da, devlet tarafından yürütülen iki CYBE tarama merkezi kapatılmış ve rutin smear testi ve semptomatik olmayan CYBE tarama testleri, İsviçre'de, CYBE danışmanlığı ve

tarama testleri, Polonya'da CYBE ve HIV tarama, smear testleri ve jinekolojik ziyaretlerin hepsi azalmıştır. [14]

Dünyanın 37 ülkesinde doğum kontrolü ve güvenli küretaj hizmetleri sunan uluslararası bir sivil toplum kuruluşu olan Marie Stopes International (MSI), COVİD-19 salgınının, kadın cinsel ve üreme sağlığı üzerine gelecekteki etkilerini; İstenmeyen gebelik sayısının, küretaj taleplerinin, cinsel yolla bulaşan hastalıklarla (CYBE) enfekte vaka sayısının ve tedavi edilmemiş jinekolojik enfeksiyonu olan kadın sayısının ciddi oranda artacağı ve sonuç olarak kadın sağlığı üzerine çok ciddi olumsuz etkilerinin olacağı belirtilmiştir. [13,14,15-16]

İngiltere'de ise COVİD-19 salgınının gelecekteki en kötü sonucu olarak üreme sağlığı danışmanlık hizmetlerinin %50'nin üzerinde bir azalma olacağı tahmin edilmektedir. [14,15-16] Yapılan başka bir çalışmada ise; Batı Afrika'da 2013-2016 Ebola salgını sırasında, genel sağlık hizmetleri içerisinde aile planlaması ve doğum öncesi bakım hizmetlerinin %22 oranında düşüş göstermesi ile salgın döneminde en çok etkilenen birim olduğu belirlenmiştir. Hayat kurtaran sağlık hizmetlerinin kullanımındaki bu düşüş, 2014-15 yıllarındaki yıllık anne yenidoğan ölümlerine ek olarak yaklaşık 3600 ölüme daha neden olduğu görülmüştür. [17]

Karantinanın devam ettiği her 3 ay için ek olarak 2 milyon kadın gebeliği önleyici modern yöntemlere erişiminin engellenmesine neden olacağı vurgulanmıştır. Gebeliği önleyici yöntem kullanımındaki bu azalmanın, 3 aylık asgari düzede aksaklık dikkate alındığında 325.000 istenmeyen gebelikle sonuçlanması ve 12 ay boyunca yüksek düzey aksaklık yaşanmasında ise istenmeyen gebelik sayısının 15 milyon gibi ciddi sarsıcı bir boyuta ulaşması beklenmektedir. [7]

Kanıtlar, kadınların doğum kontrol, güvenli kürtaj ve kürtaj sonrası bakım hizmetlerine erişimi engellendiğinde anne ölüm oranlarının da arttığını göstermektedir. [17,18]

Kriz dönemlerinde kadınların üreme sağlığı ihtiyaçları sıklıkla ihmal edilmektedir ve COVID-19 salgını zaten gerilmiş sağlık sistemlerini kırılma noktasına itmektedir. Ancak kriz gelişmeye devam ettikçe ve hizmetlere erişim kaldırıldıkça, kadınların güvenli kürtaj dahil olmak üzere cinsel ve üreme sağlığı hizmetlerine olan ihtiyacı azalmamaktadır.[18]

Buna yönelik çalışmalar yapılmalı, COVİD-19 kriz döneminde salgın ile mücadele kapsamında cinsel ve üreme sağlığı hizmetleri de adapte edilmeli, hizmetler uzaktan veya yakından önlemler alınarak sunulmalı ve bu dönemlerde üreme sağlığı hizmetlerine erişim kolaylaştırılmalıdır. Bazı ülkelerde salgın süresince doğum kontrol ve isteyerek gebelik sonlandırma hizmetlerinin, diğer poliklinik hizmetleri gibi ertelenebilir hizmetler içine alındığı görülmüştür. Birçok ülkede ise, bu hizmetlerin devamlılığı için çalışmalar yürütülmekte, kontraseptif ilaçlara ve kürtaj hizmetlerinin erişimine yönelik birtakım kolaylıklar sağlanmaktadır. Buna yönelik en önemli gelişmelerden biri olarak WHO, düşük riskli tıbbi kürtajların uzaktan gerçekleştirilmesini sağlamak için cinsel sağlık ve üreme hakları kapsamında yayınladığı Sağlıkta Öz Bakım Rehberinde; misepriston ve misoprostol ilaçları kullanılarak, profesyonel danışmanlık ile evde tıbbi düşük uygulanabileceğini açıklamıştır.[10]

Belçika, 18-25 yaş arası kadınlar için her çeşit doğum kontrol haplarını ve bütün kadınlar için de acil kontraseptif haplarını tamamen ücretsiz karşılayacağını açıklanmıştır.[14] İtalya ve Fransa'da Sağlık Bakanlıkları tarafından cinsel ve üreme sağlığı hizmetlerinin aksamayacağına, üreme ve cinsel hakların korunacağına dair açıklamalar yapılmıştır. [13,14,18-19] Fransa'da, COVID-19 enfeksiyonun hem gebe hem de sağlık çalışanları açısından önemli bir risk oluşturması nedeniyle kadınların, kontraseptif ilaç reçetelerini yenilemek zorunda kalmadan veya tele-tıp aracılığıyla reçeteleri sağlanarak acil kontraseptif ilaçlarına ulaşma ve bazı ilaçların ücretsiz hale getirilmesi ile kontrasepsiyona erişimi kolaylaştırıcı hizmetler sunulmaktadır. Bununla birlikte, gebeliğin sonlandırılması için yasal sürenin yedi haftadan on dört haftaya uzatılması konusunda bildiri yayınlamış, evde tıbbi düşük haplarının dokuzuncu haftaya kadar tele-tıp aracılığı ile uzaktan danışmanlıklar dahilinde kullanılması yasallaştırılmıştır. [14,18-19]

Acil kontraseptif ilaç ve danışmanlıkların ücretsiz olduğu İngiltere'de, 30 Mart 2020 itibari ile iki yıl süreliğine, evde tıbbi düşük için gerekli ilaçların ilk dozu da dahil evde alabilmeleri yönünde bir yasal düzenleme getirilmiş ve gebeliği sonlandırmak için yasal süre on haftaya çıkarılmıştır. [20]

Aynı şekilde Galler'de de alınan bu kararla aile hekimlerine veya doğum kontrol kliniklerine telefonla veya tele-tıp uygulamalarıyla ulaşan kadınlara evde tıbbi düşük paketi içerisinde gerekli

malzemelerin (gebelik testi, ağrı kesici, sonlandırma sonrası kullanacağı doğum kontrol hapları) posta aracılığı ile evlere ulaştırılacağı açıklanmıştır. [21,22]

İspanya (Katalonya) ve Almanya'da, kürtaj öncesinde zorunlu danışmanlık oturumunun telefonla veya görüntülü sohbet yoluyla yapılmasını sağlanarak bireylerin cinsel ve üreme sağlığı hizmetlerine erişimlerini kolaylaştırma yönünde adımlar atılmıştır. [14,15] Almanya'da üreme sağlığı hizmetleri salgın sürecinde ertelenmemiş, sunulmaya devam edilmiş, fakat buna rağmen önlemlerin yetersizliği nedeniyle gecikmeler olduğu bildirilmiştir. [14] Türkiye'de ise COVİD-19 salgın döneminde kontraseptiflere erişimin kolaylaştırılmasına yönelik bir gelişme bulunmamasına karşılık evde tıbbi düşük yöntemi ile ilgili Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulunun saha çalışmaları devam etmektedir. [8]

Gebelik sonlandırma, zamana duyarlı bir hizmettir, gecikmeler, erteleme veya reddetme durumları güvenli olmayan düşüklere ve sorunlara yol açabilmektedir. Kanıtlar, kürtajın kısıtlandığı veya güvenli kürtajın mevcut olmadığı durumlarda kadınların, gebeliklerini sonlandırmak için bitkisel karışımları veya bilinmeyen kaynaklardan ilaç almaya veya genellikle güvenli olmayan diğer araçlara yöneldiğini göstermektedir. [10,23]

Kürtaja erişimi COVID-19'a bir müdahale olarak kısıtlamak, devletlerin krizler sırasındaki insan hakları yükümlülüklerini ihlal etmesi demektir. Hükümetler, bireylerin istenmeyen ve yaşamlarını veya sağlıklarını tehdit eden bir gebelikle karşılaştıklarında güvenli olmayan düşük yapmak zorunda kalmamalarını sağlamakla yükümlüdür. Bireyin sağlığını ve refahını garanti etmenin bileşenlerinden biri olan kürtaja erişiminin sağlanamaması veya kısıtlanması, kadınları istenmeyen gebeliklere zorlarken, güvenli olmayan kürtaj oranlarını artırarak kadınların sağlıklarını da riske atmaktadır. Bu nedenlerle, istenmeyen gebeliklerin sağlıklı ve güvenli koşullarda sonlandırılmasına yönelik hizmetler, temel kadın sağlığı hizmetleri olarak düşünülmeli ve bu salgın koşulları altında da kesintisiz sürdürülmelidir. [9,15]

Geçmiş küresel sağlık krizlerindeki başarısızlıkların tekrarlanmamasını sağlamak için, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde COVID-19'a mücadele kapsamında verilen hükümet tepkilerinde, cinsel sağlık ve üreme haklarının önceliklendirilmesi gerekmektedir. [6]

2.1. COVID-19 Pandemisi Süresince Ergenler için Aile Planlaması/Üreme Sağlığı Hizmetleri Neden Devam Etmeli?

Ergenler pandemide öncelikli ve savunmasız gruplardır. Çünkü: [24,25,26-27]

1. Okullara ara verilmesi ve rutin sağlık hizmetlerinin ertelenmesi nedeniyle kontrasepsiyon ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar hakkında güvenli bilgi, danışmanlık ve hizmetlere ulaşamazlar,

2. Plansız gebelik, anne-bebek ölümlerini ve gebelikle ilgili hastalıklar ve diğer sağlık sorunları açısından yüksek risk grubundadırlar,

3. Sosyal izolasyon ve pandemi kısıtlamaları nedeniyle depresyon, anksiyete ve davranış bozukluğu gibi ruhsal sağlık sorunları riskiyle karşı karşıyadırlar,

4. Pandemilerin cinsiyetçi kısıtlamaları nedeniyle ergen kadınlar/kız çocuklarının ev içi sorumluluklarının artması, ev içi şiddete maruz kalma olasılıklarının artmasına ve üreme sağlığı bilgilerine erişimlerinin daha da kısıtlanmasına neden olmaktadır,

5. Pandemi öncesinde de hizmet sunumunun yetersiz olduğu ve riskli olduğu bu grupta, pandemi döneminde bu yetersizlik daha da belirgin hale gelecektir. Bu açıdan ergenlerin ulaşabildiği mecralarda spot bilgiler verilebilir. Bu grubun cinsel sağlık ve üreme sağlığı hizmeti ihtiyacı karşılanmalıdır. Mahremiyet sağlanarak bu grubun kontraseptifere erişimi sağlanmalı ve erişim kolaylaştırlmalıdır.

3. SONUÇ ve ÖNERİLER

Üreme ve cinsel sağlık, bireylerin en temel haklarından birisidir. Kriz dönemlerinde kişilerin bu haklarını kullanmaları ihlal edilmektedir. Bireylere verilen hizmetlerin sınırlandırılması, engellenmesi, ulaşımın zor olması, devlet politikaları gibi birçok faktör yer almaktadır.

Bütün dünyayı tehdit eden COVİD-19 pandemi sürecinde de üreme sağlık hizmetlerinin erişiminde birtakım politika değişikliklere gidilmiştir.

Bireylerin ve toplumun sağlığını uzun vadede etkileyecek olan üreme sağlık hizmetlerinin kontrollü bir şekilde yürütülmesi gerekmektedir.

Aile planlaması, cinsel sağlık ve üreme sağlığı hizmetleri aksatılmadan vermeye devam edilmelidir.

Pandemi sürecinde, bireylerin aile planlama yöntemlerine ulaşımının sağlanması, izole edilen merkezlerde danışmanlık, küretaj gibi hizmetlerin yürütülmesine devam edilmesi, uzaktan eğitim ile danışmanlıkların yapılması gibi uygulamalar uzun vadede oluşabilecek halk sağlığı sorunlarının önüne geçebilmek için önerilmektedir.

KAYNAKÇA

1. World Health Organisation (WHO). (2020, 11 March). WHO Timeline - COVID-19. Erişim tarihi: 5 Haziran 2020, https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-whotimeline---covid-19.
2. World Health Organization (WHO). Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. 2020; Mach 21 [cited 2020 May 12] https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid2019)-and-the-virus-that-causes-it
3. World Health Organization (WHOa). China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020; February 16-24. [cited 2020 May 10] https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf
4. World Health Organization (WHOb). What is a pandemic? 2020 [cited 2020 May 12] https://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/en/
5. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. Int J Infect Dis. 2020;91:264-6.
6. Guttmacher Institute. (2020, 11 March). The COVID-19 Outbreak: Potential Fallout for Sexual and Reproductive Health and Rights. Erişim tarihi: 4 Haziran 2020, https://www.guttmacher.org/article/2020/03/covid-19-outbreak-potential-falloutsexual-and-reproductive-health-and-rights.
7. United Nations Population Fund (UNFPA). (2020, 27 Nisan). COVID-19 Salgınının Toplumsal Cinsiyete Dayalı Şiddeti, Kadın Sünnetini ve Çocuk Yaşta Evliliği Sona Erdirme Çabaları ile Aile Planlaması Üzerindeki Etkisi. Erişim tarihi: 4 Haziran 2020, https://turkey.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/COVID19un_Dunyaya_Etkileri_Arastirma_Raporu.pdf.
8. Halk sağlığı uzmanları derneğinin (HASUDER). (2020, 06 May). Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) salgını ve istenmeyen gebelikler. Erişim tarihi: 4 Haziran 2020, https://www.istabip.org.tr/5807-yeni-koronavirus-hastaligi-covid-19-salgini-veistenmeyen-gebelikler.html.
9. Todd-Gher, J., & Shah, P. K. (2020). Abortion in the context of COVID-19: a human rights imperative. Sexual and Reproductive Health Matters, 28(1), 1758394.
10. World Health Organisation (WHO). (2019). WHO consolidated guidelines on self-care interventions for health: sexual and reproductive health and rights. Geneva: WHO; 2019. Erişim tarihi: 5 Haziran 2020, https://www.who.int/reproductivehealth/publications/self-care-interventions/en/.
11. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2019). 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA). Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TUBİTAK, Ankara, Türkiye.
12. Aly J, Haeger KO, Christy AY, Johnson AM. Contraception access during the COVID-19 pandemic. Contracept Reprod Med. 2020;5(17):1-9
13. Özcan, H., Sezgin, D., (2020) Online International Conference of COVID-19 (CONCOVID) | 12-13-14 Haziran 2020 P r o c e e d i n g B o o k : COVID-19 Pandemi Sürecinde Cinsel ve Üreme Sağlığı Uygulamaları https://concovid.org/dosyalar/TamKitap-CONCOVID-Sagl%C4%B1kBilimleri-proc.pdf#page=175.

14. International Planned Parenthood Federation (IPPF EN), European Parliamentary Forum (EPF) for Sexual and Reptoductive Rights. (2020, 22 April). Sexual and Reproductive Health and Rights during the COVID-19 pandemic. Erişim tarihi: 6 Haziran 2020, https://www.ippfen.org/sites/ippfen/files/2020-04/Sexual%20and%20Reproductive%20Health%20during%20the%20COVID19%20pandemic.pdf.
15. Council of Europe (Commissioner for Human Rights). (2020, 07 May). COVID-19: Ensure women's access to sexual and reproductive health and rights, Statement. Erişim tarihi: 6 Haziran 2020, https://www.coe.int/en/web/commissioner/-/covid-19-ensure-womens-access-to-sexual-and-reproductive-health-and-rights.
16. Marie Stopes International (MSI). (2020, May). Estimated impact of COVID-19 pandemic on sexual and reproductive health services. Erişim tarihi: 5 Haziran 2020, https://www.mariestopes.org/covid-19/.
17. Sochas L., Channon, A. A., Nam, S. (2017). Counting indirect crisis-related deaths in the context of a low-resilience health system: the case of maternal and neonatal health during the Ebola epidemic in Sierra Leone. Health policy and planning, 32(suppl_3), iii32-iii39.
18. Mınıstero Dello Salute of Italy. (2020, 03 March). Chiarimenti: Linee di indirizzo per la rimodulazione dell'attività programmata differibile in corso di emergenza da COVID19. Erişim tarihi: 6 Haziran 2020, http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73775&parte=1%20&serie=null.
19. Le ministre des Solidarités et de la Santé a saisi en urgence la Haute Autorité de Santé, France. (03 April 2020). IVG et COVID-19. Erişim tarihi: 6 Haziran 2020, https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/ivget-covid-19.
20. Department of Health and Social Care of the UK. (2020, 20 March). The Abortion Act 1967-Approval of a Class of Places. London: GOV.UK. Erişim tarihi: 6 Haziran 2020, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/876740/30032020_The_Abortion_Act_1967_-_Approval_of_a_Class_of_Places.pdf.
21. Health and Social Care of Scotland. (2020, 31 March). The Abortion Act 1967- Approval Place for Treatment for the Termination of Pregnancy-Scotland. The Scottish Government. Erişim tarihi: 6 Haziran 2020, https://www.sehd.scot.nhs.uk/cmo/CMO(2020)09.pdf.
22. Minister for Health and Social Services of Wales. (2020, 31 March). The Abortion Act 1967 – Approval of a Class of Place for Treatment for the Termination of Pregnancy. The Wales Government. Erişim tarihi: 6 Haziran 2020, https://gov.wales/sites/default/files/publications/2020-04/approval-of-a-class-of-placefor-treatment-for-the-termination-of-pregnancy-wales-2020.pdf.
23. Gilliam, M. L., Haider, S. (2019). Unsafe abortion. Erişim tarihi: 5 Haziran 2020, https://www.uptodate.com/contents/unsafe-abortion.
24. Chandra-Mouli, V., Camacho, A.V., Michaud, P.A. Commentary: WHO Guidelines on Preventing Early Pregnancy and Poor Reproductive Outcomes Among Adolescents in DevelopingCountries. Journal of AdolescentHealth. 2013; 52(5): 517-22. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23608717 Erişim: 10.09.2020.
25. Dilbaz, B., Yildirim, B.A., Yildirim, D., et all. Do contraceptive choices of Turkish married adolescents difer from those of older women? Eur J Contracept Reprod Health Care. 2008;13(1):71-6.
26. FSRH ClinicalGuidance: Contraceptive Choices for youn gpeople. Clinical Efectiveness Unit 2010 ISSN 1755-1033.
27. Mermer, G. (2021) Pandemi Dönemlerinde Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı (CSÜS) Hizmetleri: Toplum Temelli Hizmetler için Rehber CİSÜ Platformu, Şubat 2021 : Pandemi Döneminde Aile Planlaması https://www.tapv.org.tr/wp-content/uploads/2021/07/CISU_Rehber_Tasarimi_Dijital.pdf.

Presentation ID / Sunum No= 78

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1496-3732

Obez Olmayan Polikistik Over Sendromlu Kadinlarda Kalsiyum ve D Vitamini Takviyesinin Klinik, Hormonal ve Metabolik Profil Üzerine Etkisi

Uzman Dr. Zekiye Soykan Sert[1], Prof. Dr. Setenay Arzu Yılmaz[2], Prof. Dr. Özlem Seçilmiş[2], Doç. Dr. Sedat Abuşoğlu[3], Prof. Dr. Ali Ünlü[3], Prof. Dr. Çetin Çelik[2]

[1]*Aksaray Üniversite Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Akasaray,Türkiye*

[2]*Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya, Türkiye*

[3]*Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya, Türkiye*

Özet

Amaç: Bu çalışmada, calcium and vitamin D (Ca/ Vit.D) takviyesinin klinik, hormonal ve metabolik profili üzerindeki etkisini araştırdık. Ayrıca PCOS' lu hastalarda Ca/ Vit.D suplementasyonun ADMA düzeyi üzerine etkisini araştırdık. Yöntem: Çalışmaya PCOS tanısı alan ve Vit D eksikliği/yetersizliği saptanan, BMI normal, 19-40 yaş arası 75 hasta dahil edildi. Hastalar sekiz hafta boyunca haftada bir kez 50.000 IU D3 vitamini aldı. Daha sonra, idame tedavisi olarak günde bir kez ağızdan 1.000 mg kalsiyum iyonuna eşdeğer 2.500 mg kalsiyum karbonat ve 880 IU vitamin D3'e eşdeğer 9.68 mg kolekalsiferol uygulandı. Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 21.7±3.5 idi. Ca/Vit D takviyesinden sonra, Vit D seviyeleri başlangıç (8.6ng/ml) seviyelerine kıyasla önemli ölçüde arttı. Başlangıca göre birinci ve üçüncü aylarda, SHBG düzeylerinde artış ($p<0,001$), toplam testosteron, FAI ($p=0,042$) ve ADMA düzeylerinde ($p<0,001$) azalma gözlendi. Menstrüel düzensizlik ve medyan mFG skorunda başlangıca kıyasla anlamlı iyileşme gözlendi. Sonuç: Ca/Vit D takviyesi menstrüel disfonksiyon, hirsutizm ve hiperandrojenizm gibi PCOS semptomlarını iyileştirebilir. Endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olan ADMA düzeylerini düşürerek PKOS'lu hastalarda ileriki yaşlarda kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada etkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: PKOS; D vitamin suplementasyonu; ADMA; Kalsiyum

Effect of Calcium and Vitamin D Supplementation On the Clinical, Hormonal, and Metabolic Profile in Non-Obese Women With Polycystic Ovary Syndrome

Abstract

Purpose: In this study, we investigated the effect of calcium and vitamin D (Ca/Vit D) supplementation on the clinical, hormonal, and metabolic profile of patients with low vitamin D levels.

In addition, we investigated the effect of Ca/Vit D supplementation on asymmetric dimethylarginine (ADMA) level in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). Methods: In total, 75 patients aged 19–35 years, with a normal body mass index and a diagnosis of PCOS and Vit D deficiency/insufficiency, were included in the study. Patients received 50,000IU of vitamin D3 once a week for eight weeks. Afterward, 2,500mg calcium carbonate equivalent to 1,000mg calcium ion and 9.68mg cholecalciferol equivalent to 880IU vitamin D3 were administered orally as a maintenance treatment once a day. Results: The mean age of the patients was 21.7±3.5. After Ca/Vit D supplementation, Vit D levels significantly increased compared to baseline (8.6ng/ml) levels. An increase in SHBG levels($p < 0.001$), a decrease in total testosterone, FAI($p=0.042$), and ADMA levels($p<0.001$) were observed in the first and third months compared to the onset. Significant improvement compared to baseline was observed in menstrual irregularity and median mFG score. Conclusion: Ca/Vit D supplementation can improve PCOS symptoms such as menstrual dysfunction, hirsutism, and hyperandrogenism. It may be effective in reducing the risk of cardiovascular disease in patients with PCOS later in life by decreasing ADMA levels, which is an indicator of endothelial dysfunction.

Keywords: PCOS; Vitamin D supplementation; ADMA; Calcium

1. GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en sık karşılaşılan endokrin ve metabolik bozukluktur.[1] PKOS'da hiperandrojenizm ve menstrüel-ovulatuar disfonksiyona ek olarak, çoğu hastada metabolik disfonksiyon görülmektedir. PKOS'lu hastalarda abdominal obezite ve insülin direnci (ID) görülmekte ve bu kadınlarda dislipidemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı riski artmaktadır.[2] Vitamin D (Vit D) reseptörleri over ve endometriyal dokularda bulunur ve steroidogenezisde etkilidir. Vit D eksikliği ile kalsiyum yetmezliğinin PKOS'da foliküler arrest gelişimi ve menstrüel anormalliklerle yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir.[3,4] Uzun süreli Vit D eksikliği paratiroid hormon (PTH) üretimini arttırmaktadır. Artmış PTH düzeyinin PKOS, anovulatuar infertilite ve artmış testosteron seviyeleri ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir.[5]

Plazma Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), endotel hücrelerinde L-argininden nitrik oksit sentezinde rol alan nitrik oksit sentaz enzimini inhibe ederek endotel hasarına neden olmaktadır.[6] PKOS, subklinik ateroskleroz ve endotel fonksiyon bozukluğunun varlığıyla ilişkilendirilmiştir.[7,8] Yapılan çalışmalarda PKOS'lu hastalarda ADMA seviyesi önemli derecede yüksek bulunmuştur.[9,10] Bu çalışmada, calcium and vitamin D (Ca/Vit.D) suplementasyonunun klinik, hormonal ve metabolik profili üzerindeki etkisini araştırdık. Ayrıca PKOS' lu hastalarda Ca/Vit.D suplementasyonun ADMA düzeyi üzerine etkisini araştırdık.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma 3. basamak üniversite hastanesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniğinde Haziran 2015 ile Ocak 2017 tarihleri arasında yapılmış olup, çalışma için yerel etik kurul onayı alındı (Etik kurul numarası: 2015/6). Çalışmaya PKOS tanısı alan ve Vit D eksikliği/yetersizliği saptanan, VKİ normal (BMI:19-24.99 kg/m2), 19-40 yaş arası 75 hasta dahil edildi.

19 yaş altı ve 40 yaş üzeri, sigara içen, gebeliği olan, lipid düzeyi, insülin düzeyi ve over fonksiyonunu etkileyebilecek ilaç kullanan, kalsiyum ve Vit D metabolizma bozukluğu olan, adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümör, hiperprolaktinemi, tiroid disfonksiyonu, diyabeti olan ve çalışmaya başlamadan önceki 3 aylık periyod içerisinde hormonal ilaç tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaşı, BMI, Modifiye Ferriman Gallwey (mFG) skoru, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) indeksi, Serbest androjen indeksi(SAI) ve laboratuar sonuçları kayıt edildi. Tüm hastalara pelvik ultrasonografi yapılarak uterus ve bilateral overler değerlendirildi. PKOS tanısı Rotterdam kritelerine göre konuldu.[2] Buna göre ovulatuar disfonksiyon, klinik ve/veya

biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonografide polikistik overlerin bulunması kriterlerinden ikisine sahip olgular PKOS olarak değerlendirildi. PKOS tanısı konulan tüm hastalardan adetin 2. ile 5. günü arasında 10-12 saatlik açlık sonrası venöz kan örneği alındı. Tedavinin 1. ayında ve 3. Ayında tekrarlandı. Tüm PKOS hastalarında klinik hiperandrojenizm mFG skoru ile değerlendirildi. mFG skorunun 8 ve üzerinde olması hirşutizm olarak tanımlandı. Tüm hastaların suplementasyon öncesi, tedavinin birinci, üçüncü ve altıncı ayında mFG skoru tekrar değerlendirildi ve menstrüel siklusu sorgulandı. HOMA-IR indeksi=([açlık insülini(µU/ml) x açlık glikozu (mg/dl)]/405) ve SAI=Testesteron (nmol/l)/Seks Hormon Bağlayıcı Globulin(SHBG)x100 formülleri kullanılarak hesaplandı.[11]

PKOS tanısı konulan ve Vit D düzeyi 30 ng/ml'nin altında olan hastalara Endokrin Derneği kılavuzunun önerilerine uygun olarak Ca/Vit.D suplemantasyonu yapıldı.[12] Tedaviye adetin 2. ile 5. günü arasında başlandı ve 3 ay devam edildi. Hastalara 50.000 IU D3 vitamini 8 hafta boyunca haftada bir kez verildi. Sonrasında 1000 mg kalsiyum iyonuna eşdeğer 2500 mg kalsiyum karbonat ve 880 IU vitamin D3'e eşdeğer 9,68 mg kolekalsiferol günde 1 kez idame tedavi oral olarak verildi.

PKOS tanısı konulan tüm hastalardan adetin 2. ile 5. günü arasında 10-12 saatlik açlık sonrası venöz kan (10 ml) örnekleri alındı. Folikül Stimulan Hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH), östradiol (E2), tiroid uyarıcı hormonu (TSH), açlık insülini, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO4), total testosteron, 17-OH-Progesteron, PTH, 25 Hidroksi D (25(OH)D) düzeyi, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG), serum ADMA, arjinin ve seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyleri ölçüldü.

Tüm istatistiksel veriler IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programı ile yapılmıştır. Çalışma grubundaki değişkenlerin ilk önce tanımlayıcı istatistikleri (sayı(n), frekanslar (%), ortalama ve standart sapma) hesaplandı. İzlem zamanları arasında klinik ölçümlere ilişkin ortalamalar yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Wilks'in Lambda testi kullanılarak tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile araştırıldı.Normal olmayan dağılımlı verilerin izlem zamanlarına göre klinik ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı ise Friedman testiyle incelendi.Anlamlı olanlar için Wilcoxon İşaret testi kullanıldı. Akne ve mentürasyon düzensizliği görülme sıklıkları açısından takip zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı Cochran'ın Q testiyle değerlendirildi.Anlamlı olanlar için McNemar testi kullanıldı.Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi.Normal olmayan dağılımlı verileri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Testler için $p< 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamıza 75 PKOS hastası dahil edilmiştir. Olguların ortalama yaşı 21.7±3.5 ve ortalama VKİ 22.1±2,16 (kg/m2) olarak saptandı. Başlangıçta Vit D düzeyi ortalama 8,6 (5,2-13,9) idi. Başlangıca göre 1. ve 3.ayda Vit D düzeyi daha yüksek saptandı ($p<0.001$ ve $p<0.001$). SHBG düzeyleri başlangıca göre 1. ay ($p<0.001$) ve 3. ay ($p<0.001$) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme izlendi. Ortalama total testosteron ve SAİ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlendi ($p=0.042$). Başlangıca göre 1.ay ve 3.ay total testosteron ($p=0.005$ ve $p<0.001$) ve SAİ ($p<0.001$ ve $p<0.001$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi. Ortalama LDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim meydana geldi ($p<0.001$), başlangıca göre 1.ay ve 3.ay' da LDL düzeyleri daha düşük olarak izlendi ($p<0.001$ ve $p=0.010$). Ortalama kalsiyum ($p<0.001$), fosfor ($p=0.004$) ve PTH ($p<0.001$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim izlendi. Başlangıca göre 1.ay ve 3.ayda kalsiyum ortalamaları daha yüksek saptandı ($p<0.001$ ve $p<0.001$). Başlangıca göre 1.ay ve 3.ay fosfor ($p<0.001$ ve $p=0.015$) ve PTH düzeylerinde ($p<0.001$ ve $p<0.001$) düşüş izlendi. 1.ay ile 3.ay arasında USG' de PKO görünüm oranlarında değişim saptanmadı. Ortalama ADMA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ($p<0.001$). Ortalama arjinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p=0.527$). 1.aya göre 6.ayda medyan mFG skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptandı ($p=0.010$). Düzenli menstürasyon yönünden istatistiksel olarak anlamlı değişim izlendi ($p<0.001$).

4. TARTIŞMA

Çalışmamız, VKİ normal olan PKOS hastalarında Ca/Vit.D suplementasyonunun hormonal ve metabolik durumlarının iyileştirilmesinde faydalı olduğunu desteklemektedir. Ca/Vit.D

suplementasyonu sonrasında Ca/Vit.D seviyeleri anlamlı bir şekilde yükselirken, PTH düzeylerinde anlamlı bir azalma izlendi. PKOS kliniğini etkileyen menstrüel düzensizlik, testosteron, SAİ, SHBG düzeylerinde anlamlı iyileşme izlendi. Hirsutizm değerlendirilmesi için kullanılan mFG skorunda tedavi sonrası 6.ayda anlamlı iyileşme izlendi. Tedavi sonrasında metabolik sendrom kriterlerinden LDL ve total kolesterol düzeylerinde azalma izlendi. Kardiyovasküler risk ve endotel disfonksiyon göstergesi olan ADMA düzeyinde de anlamlı azalma izlendi.

Literatürde Vit.D eksikliği, ID ve obezitenin birbirleriyle ilişkili olduğuna dair çalışmalar dikkat çekicidir. BMI'i yüksek olan PKOS hastalarında Vit.D suplementasyonunun etkilerini inceleyen 9 çalışmayı içeren metaanalizde, Vit.D'nin glikoz ve insülin düzeylerini etkilemediği görülmüştür.[13] Fazla kilolu PKOS'lu kadınların Vit.D düzeylerinin fazla kilolu kontrol grubundakilere kıyasla düşük olduğunu; PKOS ile vücut yağ yüzdesi, Vit.D düzeyi ile IR arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiler olduğunu bildiren yayınlar mevcutur.[14] Bu çalışmaların aksine Rashidi ve ark. obez olmayan PKOS' lu hastalarda Vit.D düşüklüğü ile ID riskindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır.[15] Yine Bonakdaran ve ark. Vit.D eksikliği saptanan PKOS hastalarını tedavilerine göre 3 gruba (grup1; metformin, grup 2; kalsitriol ve grup 3; plasebo) ayırdılar ve kalsitriol suplementasyonu yapılan VKİ normal hastalarda açlık kan şekeri, HOMA-IR ve insülin seviyesinde anlamlı bir değişiklik olmadığını saptadılar.[16] Bizim çalışmamızda da benzer olarak VKİ normal olan PKOS' lu kadınlarda, Ca/Vit.D suplemantasyonunun açlık glukoz, insülin ve HOMA-IR düzeylerini etkilemediğini tespit ettik. Yapılan çoğu çalışmada Vit.D ve ID arasındaki ilişkinin obez PKOS'lu kadınlarda görülmesi, PKOS'da Vit.D eksikliğinin obeziteyle birlikte insulin reseptor ekspresyonunu azaltarak ya da insulin üretimini/direncini arttırarak glukoz transportunu bozup metabolizmasını değiştirdiğini düşündürmektedir.[17-19] Ayrıca PKOS'un karakteristik özelliği olan ID ve Vit D eksikliğininin obezitenin bir sonucu olduğunu göstermektedir.[15]

Birçok çalışma; infertilite ve hirsutizm gibi PKOS belirtileri ile Vit.D düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur.[3,20] Yapılan bir metaanalizde Vit.D suplementasyonunun hormonal ve metabolik durumlarının iyileştirilmesinde faydalı olmadığı gösterilmiştir.[13] Öte yandan Shojaeian ve ark. yaptıkları metaanalizde; PKOS'da Ca/Vit.D suplementasyonunun uzun vadede adet bozukluklarını ve metabolik parametreleri iyileştirdiğini saptamışlardır.[21] Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PKOS'da Ca/Vit.D suplementasyonu sonrasında menstrüel düzensizlikte iyileşme olduğunu tespit ettik.

BMI'i yüksek olan PKOS'lu hastalara Vit.D suplementasyonun total/serbest testosteron, DHEAS, androstenedion ve SHBG ve SAI düzeylerini etkilemediğini gösteren çalışmalar mevcuttur.[11,22] Diğer yandan BMI'i yüksek olan PKOS'lu hastalara Vit.D suplementasyonun total testosteron ve androstenedion düzeylerinin düştüğünü[23] ve androjenle ilişkili semptomlarda iyileşme görüldüğünü[24] bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Ostadmohammadi ve ark, BMI'i normal olan PKOS'lu kadınlarda 12 hafta boyunca 2 haftada bir 50.000 IU Vit.D ile probiyotik birlikte takviyesinin hirsutizmi ve total testosteron konsantrasyonlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini, ancak SHBG değerlerini etkilemediğini buldular.[25] Bizim çalışmamızda, Ostadmohammadi ve ark' nın yaptığı çalışmadan farklı olarak Ca/Vit.D suplemantasyonu sonrası SHBG düzeyleri anlamlı yükselme meydana gelirken, ortalama total testosteron ve SAİ düzeylerinde benzer olarak anlamlı düşüş izlendi. Ayrıca mFG skorunda anlamlı azalma saptandı. Serum DHEAS, testosteron, SHBG ve SAI hiperandrojenizmin tanısal belirteçleri olarak kullanılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, Ca/Vit.D suplementasyon sonrasında başlangıç değerlerine kıyasla androjenik faktörde önemli iyileşme gözlenmiştir.[23,24] Androjenlerde gözlenen azalma Ca/Vit.D' nin steroidogenez yolağına (over ve/veya adrenal) direkt etkileri ile açıklanabilir.[27] Vit.D'nin, PKOS'lu hastalarda testosteronun östrojene dönüştürülmesinde etkili olan aromataz aktivitesini uyararak, androjen ve östrojen seviyesinde bir dengeye neden olabileceği düşünülebilir.[20]

Uzun süreli Vit.D eksikliği PTH üretimini artırır ve artmış PTH düzeyinin PKOS, anovulatuar infertilite ve artmış testosteron seviyeleri ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir.[5] Asemi ve ark. 6 ay süreyle 4,000 IU/gün Vit.D suplemantasyonunun PKOS'lu hastalarda PTH düzeylerinde belirgin bir azalma olduğunu bildirmişlerdir.[27] Çalışmamızda Ca/Vit.D suplemantasyonu sonrası serum PTH düzeylerinde anlamlı düşüş izlendi. Xue ve ark. tarafından yapılan metaanalizde BMI'i yüksek olan PKOS hastalarına Vit.D suplemantasyonunun, serum PTH, LDL, DHEAS düzeyleri üzerine etkili

olduğu gösterilmiştir.[28] Ayrıca düşük doz Vit.D suplemantasyonunun TG azalması için yeterince iyi olduğunu, yüksek doz Vit.D suplemantasyonunun ise yararlı olmadığını göstermişlerdir.[28] Çalışmamızda LDL'de anlamlı bir düşüş izlenirken TG düzeylerinde izlenen düşüş anlamlı olarak bulunmadı.

PKOS'lu kadınlarda erken yaşta izlenen endotel disfonksiyonu üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır.[29,30] ADMA düzeylerindeki artışın endotel disfonksiyonu ve artmış aterogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PKOS'lu kadınlarda endotel disfonksiyonu göstergelerinden serum ADMA düzeyi ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Charitidou ve ark. PKOS'lu kadınlarda ADMA konsantrasyonlarının kontrollerden daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur.[31] Heutling ve ark. yaptıkları çalışmada PKOS'lu kadınlarda androjen düzeyleri ve ADMA düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir.[10] Bununla birlikte, Demirel ve ark. PKOS'lu hastalarda ADMA düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını bildirmişlerdir.[32] Literatürde PKOS hastalarında Ca/Vit.D suplemantasyonunun ADMA üzerine etkilerini araştıran çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda Ca/Vit.D suplementasyonu sonrasında ADMA düzeyinde anlamlı bir azalma izlendi.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. İlk olarak, bu tek merkezli bir çalışmaydı. İkincisi küçük örneklem büyüklüğünün olmasıdır. Sonuçlarımızı doğrulamak için çok merkezli ve daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. SONUÇ

Ca/Vit.D suplementasyonu menstrual disfonksiyon, hirsutizm, hiperandrojenizm gibi PKOS bulgularını iyileştirebilir. Endotel disfonksiyon göstergesi olan ADMA düzeylerini azaltıcı etkisi ile bu hastalarda yaşamın ileri dönemlerinde kardiovasküler hastalık riskini azaltmada etkili olabilir. Sonuç olarak Ca/Vit.D tedavisi güvenilir, ucuz ve kullanımı kolay bir tedavidir ve özellikle Vit.D eksikliği olan PKOS'lu hastalarda tedavi seçenekleri arasında önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(5):270-84.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004;81(1):19-25.
3. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factorBinding Protein-1 (IGFBP-1) Production in Human Ovarian Cells. Horm Metab Res. 2010;42(10):754-7.
4. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;77(3):343-50.
5. Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Balaris V et al. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. Clin Chem. 2005;51(9):1691-7.
6. Chan JR, Böger RH, Bode-Böger SM, Tangphao O, Tsao PS, Blaschke TF et al. Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(4):1040-6.
7. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(11):5592-6.
8. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Protogerou A, Piperi C, Papamichael C, Aessopos A et al. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2005;152(5):749-56.
9. 9Choi YS, Yang HI, Cho S, Jung JA, Jeon YE, Kim HY et al. Serum asymmetric dimethylarginine, apelin, and tumor necrosis factor-α levels in non-obese women with polycystic ovary syndrome. Steroids. 2012;77(13):1352-8.
10. Heutling D, Schulz H, Nickel I, Kleinstein J, Kaltwasser P, Westphal S et al. Asymmetrical dimethylarginine, inflammatory and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome before and after metformin treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(1): 82-90.

11. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women-a pilot study. Journal of Endocrinological Investigation, 2011;34(10):757-63.
12. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1911–1930.
13. Pergialiotis V, Karampetsou N, Panagopoulos P, Trakakis E, Papantoniou N. The effect of vitamin D supplementation on hormonal and glycaemic profile of patients with PCOS: a meta-analysis of randomised trials. Int J Clin Pract. 2017;71(6):1-8.
14. oham AE, Teede HJ, Cassar S, Stepto NK, Strauss BJ, Harrison CL, et al. Vitamin D in polycystic ovary syndrome: relationship to obesity and insulin resistance. Mol Nutr Food Res 2016;60(1):110-8.
15. Rashidi H, Toolabi M, Najafian M, Sadrian E, Safapoor N, Nazari P. The relationship of serum 25-dihydroxy vitamin D3 concentrations with metabolic parameters in non-obese women with polycystic ovarian syndrome, Middle East Fertil. Soc. J. 21 (4) (2016) 264–268.
16. Bonakdaran S, Mazloom Khorasani Z, Davachi B, Mazloom Khorasani J. The effects of calcitriol on improvement of insulin resistance, ovulation and comparison with metformin therapy in PCOS patients: a randomized placebo- controlled clinical trial. Iran J Reprod Med. 2012 Sep;10(5):465-72.
17. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006;114(10):577-83.
18. Colonese F, Laganà AS, Colonese E, Sofo V, Salmeri FM, Granese R et al. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. Biomed Res Int 2015;2
19. Dabrowski FA, Grzechocinska B, Wielgos M. The role of vitamin D in reproductive health--a trojan horse or the golden fleece? Nutrients 2015;7(6): 4139-53.
20. Ranjzad F, Mahban A, Irani Shemirani,Mahmoudi T, Vahedi M, Nikzamir A et al. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2011;28:225–232
21. Shojaeian Z, Sadeghi R, Latifnejad Roudsari R. Calcium and vitamin D supplementation effects on metabolic factors, menstrual cycles and follicular responses in women with polycystic ocvary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Caspian J Intern Med. 2019 Fall; 10(4):359-369.
22. Tehrani HG, Mostajeran F, Shahsavari S. The effect of calcium and vitamin D supplementation on menstrual cycle, body mass index and hyperandrogenism state of women with poly cystic ovarian syndrome.J Res Med Sci. 2014; 19(9): 875–880.
23. Pal L, Berry A, Coraluzzi L, Kustan E, Danton C, Shaw J et al. Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 2012;28:965-8.
24. Firouzabadi RD, Aflatoonian A, Modarresi S, Sekhavat L, Mohammad Taheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS". Complement Ther Clin Pract. 2012; 18: 85-8.
25. Ostadmohammadi V, Jamilian M, Bahmani F, Asemi Z. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. J Ovarian Res. 2019 21;12(1):5.
26. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. Fertil Steril 2005 83:1454.
27. Asemi Z, Foroozanfard F, Hashemi T, Bahmani F, Jamilian M, Esmaillzadeh A. Calcium plus vitamin D supplementation affects glucose metabolism and lipid concentrations in overweight and obese vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome. Clin Nutr 2015;34(4):586-92.
28. Xue Y, Xu P, Xue K, Duan X, Cao J, Luan T, et al. Effect of vitamin D on biochemical parameters in polycystic ovary syndrome women: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2017;295(2):487-96.
29. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4666–73.

30. Orio F, Palomba S, Cascella T. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:6072–6.
31. Charitidou C, Farmakiotis D, Zournatzi V, Pidonia I, Pegiou T, Karamanis N et al. The administration of estrogens, combined with antiandrogens, has beneficial effects on the hormonal features and asymmetric dimethyl-arginine levels, in women with the polycystic ovary syndrome. Atherosclerosis. 2008;196(2):958-65.
32. Demirel F, Bideci A, Cinaz P, Camurdan MO, Biberoğlu G, Yesilkaya E et al. Serum leptin, oxidized low-density lipoprotein and plasma asymmetric dimethylarginine levels and their relationship with dyslipidemia in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol(Oxf) 2007;67:129–34.

Presentation ID / Sunum No= 182

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3488-3740

COVID-19 Pandemi Sürecinde Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Uyku Kalitesi ve Fiziksel Aktivite Alışkanlıklarındaki Değişiklikler

Dr. Öğretim Üyesi Orkide Palabıyık[1], Öğr. Gör. Nurcan Erdoğan Kurtaran[1], Doç. Dr. Selçuk Korkmaz[2]

[1]*Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Elektronörofizyoloji program. E-mail: orkide_69@hotmail.com*

[2]*Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Elektronörofizyoloji programı*

[3]*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik A.D.*

Özet

Amaç: COVID-19 salgını nedeniyle, 22 Mart 2020 itibariyle Türkiye'de uzaktan eğitim uygulama kararı yürürlüğe girdi. Bu çalışma, uzaktan eğitim sırasında üniversite öğrencilerinin uyku kalitesi ve fiziksel aktivite alışkanlıklarındaki değişiklikleri incelemeyi amaçlamaktadır. Yöntemler: Çalışmaya Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'ndan 463 kız 171 erkek olmak üzere toplam 634 öğrenci katılmıştır. Katılımcıların uyku kalitesi, fiziksel aktivite düzeyleri ve hareketsiz davranışlarını değerlendirmek için Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PSQI) ve Uluslararası Fiziksel Aktivite Kısa Formu (IPAQ-SF) çevrimiçi olarak uygulandı. Bulgular: COVID-19 pandemisi sırasında getirilen kısıtlamalar kapsamında PSQI skorlarında pandemi öncesi döneme göre anlamlı artış gözlendi ($p < 0,001$). Öznel uyku kalitesi puanı kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulundu ($p < 0,001$). Bununla birlikte, COVID-19 pandemisi sırasında her iki cinsiyette de pandemi öncesine kıyasla IPAQ-SF puanlarında anlamlı bir düşüş kaydedildi ($p < 0.001$). Ortalama günlük oturma süresinin pandemiden önceki 7,5 (4,5-10,5) saatten pandemi sırasında 12 (7,5-16,5) saate yükseldiği görüldü. Sonuç: COVID 19 salgını sürecinde öğrencilerin uyku kalitesi ve fiziksel aktivite alışkanlıkları olumsuz etkilendi. Bu bağlamda, öğrencilerde uyku kalitesinin iyileştirilmesi, fiziksel aktivitenin artırılması ve tekrarlanan kısıtlamalar sırasında hareketsizlik davranışının azaltılması için farkındalık artırıcı faaliyetler ve eğitimler düzenlenmeli ve uygulanmalıdır. Ayrıca, bu amacı destekleyen sosyal ağ özellikleri veya giyilebilir teknolojilere sahip mobil uygulamaların kullanılması, fiziksel aktivite için farkındalığın ve motivasyonun artmasına yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Covıd-19, IPAQ-SF, PSQI, Fiziksel Aktivite, Uyku, Hareketsiz Yaşam

Changes in the Sleep Quality and Physical Activity Habits of Vocational School Students During the COVID-19

Abstract

Aims: Due to the COVID-19 pandemic, a decision to implement distance education became effective in Turkey as of March 22, 2020. The present study aims to investigate the changes in the sleep quality and physical activity habits of university students during distance education. Methods: A total of 634 students from Trakya University Health Services Vocational School, consisting of 463 females and 171 males, participated in the study. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and the International Physical Activity Short Form (IPAQ-SF) were applied online to evaluate the sleep quality, physical activity levels, and sedentary behavior of the participants. Results: A significant increase was observed in PSQI scores under the restrictions introduced during the COVID-19 pandemic compared to the pre-pandemic period ($p<0.001$). Subjective sleep quality score was found to be higher in females than in males ($p<0.001$). However, a significant decrease in IPAQ-SF scores was noted in both genders during the COVID-19 pandemic compared to before the pandemic ($p<0.001$). Mean daily sitting time was found to increase from 7.5 (4.5-10.5) hours before the pandemic to 12 (7.5-16.5) hours during the pandemic. Conclusion: Students' sleep quality and physical activity habits were negatively affected during the COVID 19 pandemic. In this regard, awareness-raising activities and training should be organized and implemented to improve sleep quality, increase physical activity and reduce sedentary behavior in students during the repeated lockdowns. Furthermore, the use of mobile applications with social networking features or wearable technologies that support this purpose may help raise awareness and increase motivation for physical activity.

Keywords: COVID-19, IPAQ-SF, PSQI, Physical Activity, Sleep, Sedentary Living

1. INTRODUCTION

Coronavirus Disease 19 (COVID-19) pandemic is currently a major global health issue. The World Health Organization (WHO) declared COVID-19 a pandemic on March 11, 2020 [1]. The rapid spread of the pandemic, threatening all countries affected and the global economy, led to various measures and practices across the globe. Similar actions have been taken in Turkey in order to minimize the spread of the COVID-19 outbreak. With the decisions taken on March 22, 2020, a lockdown until June 25, 2020 has been imposed on individuals aged 65 years or above and those under the age of 20 years.

Following healthcare services, education is one of the fields most affected by the pandemic. The Presidency of the Council of Higher Education announced new decisions to ensure that education and training processes continue in universities without interruption as much as possible given the circumstances. As a result of these decisions, a compulsory break in education came into effect, during which distance learning was initiated for theoretical courses from March 26, 2020 to the end of the spring semester.

Distance education was started for the same period at Trakya University Health Services Vocational School. During the period when the aforementioned lockdown was in effect and voluntary quarantine was encouraged, a significant change may occur in the sleep timing and duration as the time spent on online platforms increased quantitatively among distance education students. When the negative effects of social isolation in young adults are examined, it is seen that this effect leads to a decrease in physical activity and unhealthy eating habits.[2, 3]. Such a situation also results in reduced exposure to natural light and an increased exposure to artificial lighting. This may alter an individual's intrinsic rhythm, disrupting interrelated aspects such as appetite, mood, energy levels, and sleeping hours [4, 5]. Good sleep quality and adequate sleep duration improve quality of life by increasing the physical performance of an individual as well as the mental performance, such as attention, perception and learning [6, 7]. Insufficient sleep or sleep that is sufficient in duration but of poor quality causes daytime sleepiness, slow perception and increased levels of distraction [8]. Daytime sleepiness may have an unfavorable effect on academic success and performance in students [9].

Physical activity is defined as all bodily movements (routine daily activities such as housework, shopping, etc.) that result in energy expenditure [10-12]. Curfews and strict measures taken in order to control the spread of the pandemic continue to be applied meticulously, despite the resulting decrease in physical activity levels of students, the associated inactive state in terms of daily routine and the increasing risk factors for non-communicable diseases.

In this study, we aimed to investigate the changes in the sleep quality and physical activity habits of students from Trakya University Health Services Vocational School, which switched to distance education in line with the strict measures introduced in Turkey in order to control the COVID-19 pandemic.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Participants

The population of the study consisted of 1400 registered students. A total of 634 university students (463 female, 171 male) aged 18-35 years (20.2±1.88 years) participated in this study. All participants were students of Trakya University Health Services Vocational School living in Turkey. All participants were assured confidentiality. The students whose responses were evaluated filled in the form completely. Individuals with orthopedic or neurological conditions interfering with physical activity and those with congenital musculoskeletal deformities were excluded from the study.

2.2. Study Design

This descriptive, cross-sectional study was conducted between 01 June 2020 and 20 June 2020 when a lockdown was in effect. Trakya University granted ethics approval for the study (TUTF-BAEK 2020/209). At the beginning of the survey, participants were asked whether they had voluntary consent. Participants who did not give voluntary consent could not proceed to the steps with other questions in the questionnaire. The design was created in such a way that all questions must be answered in the questionnaire. The questionnaire was distributed to the participants via Whatsapp groups. Only one answer was accepted from each student. All participants were informed about the study and provided their informed consent prior to participation. An online questionnaire survey was conducted among students from Trakya University Health Services Vocational School. All participants were informed about the study and informed consent was obtained. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and the International Physical Activity Short Form (IPAQ-SF) were applied online to evaluate the sleep quality, physical activity levels, and sedentary behavior of all participants. Both questionnaires were completed twice, including assessments before and during the COVID-19 pandemic.

2.2.Measures

2.2.1 Demographics Form And Other Questions

Participants' age, gender, educational status, height, and weight were evaluated with the form created by the researchers.

Anxiety levels related to COVID-19 were questioned between 0-10 points (0: Anxiety level did not change compared to before, 10: Anxiety level increased a lot).

Psychological impacts related to covid-19 also inquired with Likert type scale (none,….,

too much)

2.2.2 Sleep quality

The Pittsburgh sleep quality index (PSQI) was used to assess sleep quality [13]. The Turkish validity and reliability study of PSQI was performed by Ağargün et al. Cronbach's alpha internal consistency coefficient was found to be 0.80 [14]. The study assessed the quality of sleep across seven subscales over the past month: subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleep medication, and daytime drowsiness. Options for answers range from good to bad, with scores from 0 to 3. PSQI uses a cut-off score of 5 points for the different categories of sleep quality. The sum of the scores based on the answers to the components in the questionnaire produces results in the range of 0-24 points (0-5 points: healthy sleep, 6-10 points: poor sleep, >10: severe sleep problem). People with a score above 10 are considered to have advanced sleep problems. Cronbach's

alpha statistics for during COVID 19 and before COVID 19 PSQI scales were 0.88 and 0.83 respectively.

2.2.3. Physical activity levels

The International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF) was used to assess physical activity strength, including vigorous activity, moderate activity and walking, as well as daily sitting time. IPAQ-SF consists of seven self-reported questions, requiring a memory of physical activity in the past week. The questionnaire is used to determine the physical activity levels of adults aged 15-69 years. IPAQ-SF applies a criterion that a given physical activity is performed for no less than 10 minutes at a time. Physical activity is assessed in 4 intensity levels: a) vigorous physical activity, b) moderate physical activity, c) walking and d) sitting. In addition, participants were asked whether there was a change in body weight during the COVID 19 process. A score is obtained by multiplying the minute, day, and metabolic equivalent (MET) unit value. The calculation in the study was as follows: 8 METs for vigorous physical activity, 4 METs for moderate activity and 3.3 MET for walking. Physical activity levels were classified as physically inactive (<600 MET-min/week), low physical activity (600-3000 MET-min/week), and adequate physical activity (>3000 MET-min/week) [15]. Cronbach's alpha statistics for last seven days and before COVID 19 IPAQ-SF scales were 0.70 and 0.65 respectively.

2.3. Statistical analysis

The Shapiro-Wilk's test was used to check normality assumption. For two independent groups; Student's t test was used for normally distributed numerical variables, whereas Mann-Whitney U test was used for non-normally distributed numerical variables. For two dependent groups; paired samples t test was used for normally distributed numerical variables, whereas Wilcoxon test was used for non-normally distributed numerical variables. Descriptive statistics were expressed as mean and standard deviation for normally distributed numerical variables, and median and 25th-75th percentiles for non-normally distributed numerical variables. A p value less than 0.05 considered as statistically significant. All statistical analyses were conducted using R software version 4-0.3 and TURCOSA (Turcosa Analytics Ltd. Co, www.turcosa.com.tr) statistical software.

3. RESULTS

3.1. Demographic data

A total of 634 participants (463 female, 171 male, mean age=20.2±1.88 years) were summarized in Table 1. The incidence of chronic disease was found to be higher in female than boys (p=0.015).

Table 1. Demographic and psychological results

	Gender		
	Male (n=171)	**Female (n=463)**	**p-value**
Age (years)	20.41±1.94	20.13±1.86	0.092
Chronic disease (yes)	4 (2.34%)	35 (7.56%)	0.015*
How psychologically affected you are due to COVID-19			
Not at all	33 (19.30%)	15 (3.24%)	<0.001*
Slightly	61 (35.67%)	114 (24.62%)	
Moderately	46 (26.90%)	181 (39.09%)	
Considerably	19 (11.11%)	96 (20.73%)	
Extremely	12 (7.02%)	57 (12.31%)	
Anxiety level	4 (1-7)	5 (4-8)	<0.001*

Descriptives are expressed as mean±standard deviation, median (25th percentile -75th percentile) and frequency (percent). *Statistically significant at p<0.05.

3.2. Evaluation of Sleep Quality

The PSQI results and its components were summarized in Table 2. The PSQI results before and during COVID-19 suggested that the sleep quality of the students deteriorated during the pandemic (before COVID-19: 5.02±2.45 vs during COVID-19: 6.48±3.04, p<0.001, figure 1-A). Similar deteriorations observed for subjective sleep quality, sleep latency, sleep disturbance and daytime dysfunction COVID-19 pandemic. Furthermore, sleep duration and sleep efficiency scores significantly decreased during COVID-19. Although there was a slight increase in the use of sleep medication during COVID-19, the difference was not significant compared to before COVID-19. Overall PSQI score found to be significantly higher in females compared to males during the COVID-19 pandemic (p<0.001, figure 1-B). Subjective sleep quality score found to be significantly higher in females compared to males during COVID-19 (p<0.001). However, no significant difference found between gender groups in terms of subjective sleep quality score before COVID-19 pandemic. On the other hand, subjective sleep quality score significantly increased during the COVID-19 pandemic in females compared to males (p<0.001). Sleep latency score found to be significantly higher in females compared to males during COVID-19 (p<0.001). In addition, sleep latency score significantly increased during the COVID-19 pandemic in females compared to males (p<0.001). Sleep disturbance score found to be significantly higher in females compared to males during COVID-19 (p<0.001). Daytime dysfunction score found to be significantly higher in females compared to males during COVID-19 (p=0.002). Similarly, daytime dysfunction score was significantly higher in females compared to males before COVID-19 (p=0.013).

Table 2. Comparison of PSQI score and its components during, before and between during and before the COVID-19 pandemic based on genders

	During COVID-19	Before COVID-19	p-value	During COVID-19 **Male**	**Female**	**p-value**
Total	6.48±3.04	5.02±2.45	<0.001*	5.68±3.32 n=166	6.83±2.90 n=452	<0.001*
SSQ	1.78±0.82	1.14±0.66	<0.001*	1.54±0.84 n=171	1.87±0.79 n=463	<0.001*
SL	1.51±0.95	1.00±0.80	<0.001*	1.24±1.62 n=171	1.62±0.90 n=460	<0.001*
SDu	0.36±0.78	0.47±0.77	0.003*	0.46±0.83 n=171	0.33±0.76 n=463	0.052
SE	0.38±0.81	0.54±0.93	<0.001*	0.41±0.82 n=166	0.38±0.81 n=455	0.669
SDi	1.32±0.68	1.04±0.52	<0.001*	1.10±0.66 n=171	1.40±0.67 n=463	<0.001*
USM	0.09±0.47	0.06±0.37	0.077	0.05±0.32 n=171	0.11±0.52 n=463	0.164
DD	1.04±0.98	0.78±0.88	<0.001*	0.84±0.95 n=171	1.12±0.98 n=463	0.002*

Total, PSQI, score;**SSQ**, Subjective sleep quality; **SL**, Sleep latency; **SDu**, Sleep duration; **SE**, Sleep efficiency, **SDi**, Sleep disturbance; **USM**, Use of sleep medication; **DD**, Daytime dysfunction. Descriptives are expressed as mean±standard deviation. *Statistically significant at p<0.05.

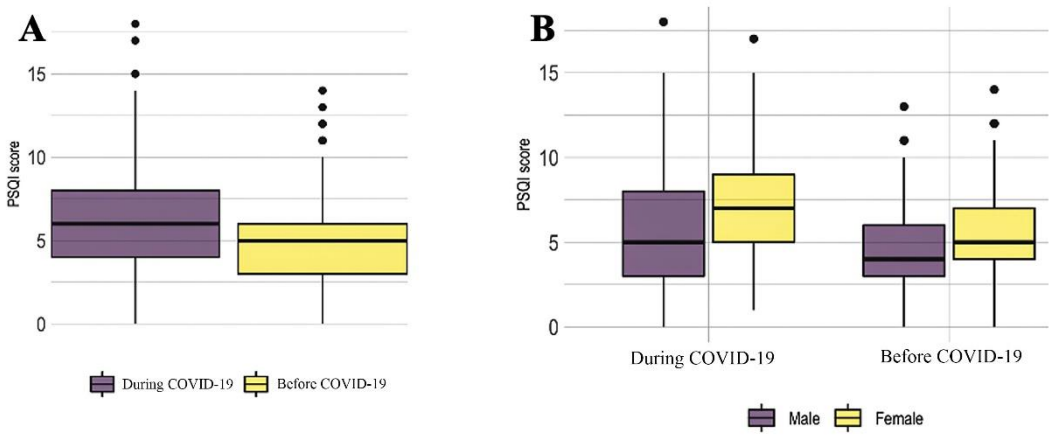


Figure 1. A) Overall PSQI score during and before COVID-19 B) Overall PSQI score during and before COVID-19 based on genders. PSQI, the Pittsburgh Sleep Quality Index.

3.3. International Physical Activity Questionnaires (IPAQ-SF)

IPAQ-SF score expressed as metabolic equivalent minutes per week (MET-min/week) was used as a general indicator of physical activity. We summarized results in Table 3. We found that overall IPAQ-SF score significantly decreased during COVID-19 compared to before COVID-19 (p<0.00, Figure 2-A). In addition, Vigorous physical activity, Intermediate physical activity, Walking Activity decreased significantly during COVID-19 compared to before COVID-19 (p<0.001, p=0.002, p=0.018 and p<0.001 respectively). Furthermore, a significant increase in sitting time was observed among students during COVID-19 compared to before COVID-19 (p<0.001), which is one of the indications of sedentary behavior. We compared also IPAQ-SF score and its components between gender groups. Overall IPAQ-SF score found to be higher in males compared to females in the last 7 days, however this difference was not statistically significant (p=0.096). On the other hand, overall IPAQ-SF score was significantly higher in males compared to females before COVID-19 (p=0.002, figure 2-B). Only, walking activity score was significantly higher in males compared to females during COVID-19 (p<0.001). Moreover, it was observed that walking activity score dramatically decreased in females compared to males (p=0.021) during COVID-19.

Table 3. Comparison of IPAQ-SF score and its components during, before and between during and before the COVID-19 pandemic based on genders

	Last 7 days	Before COVID-19	p-value	Last 7 days			Before COVID-19		
				Male	**Female**	**p-value**	**Male**	**Female**	**p-value**
Total	317.50 (45-862)	900.75 (327.38-1710.50)	<0.001*	448.50 (51.75-1218.25) n=141	308.10 (52.50-834) n=439	0.096	1387.50 (474-2651.50) n=145	860.75 (324.5-1642.5) n=436	0.002*
VPA	1120 (720-1920)	1440 (720-2880)	0.002*	1680 (640-2400) n=46	1120 (720-1600) n=67	0.084	1920 (680-2880) n=69	1120 (720-2400) n=80	0.087
MPA	360 (180-640)	420 (180-800)	0.018*	480 (171-780) n=48	360 (240-600) n=139	0.418	600 (224-1200) n=69	480 (240-720) n=155	0.065
WA	396 (148.5-594)	693 (462-1386)	<0.001*	445.50 (198-792) n=101	297 (132-495) n=284	<0.001*	742.5 (462-1386) n=115	693 (396-1386) n=364	0.331
ST	12 (7.5-16.5)	7.5 (4.5-10.5)	<0.001*	12 (7.5-15) n=148	12 (8.3-18) n=413	0.288	7.5 (4.5-10.5)	7.5 (4.5-10.5)	0.848

n=152 n=403

Total, IPAQ-SF score (n=546); VPA, Vigorous PA (n=70); MPA, Moderate PA (n=121); WA, Walking Activity (n=343); SA, Sitting time, min. (n=545). Descriptives are expressed as median (25th percentile -75th percentile). *Statistically significant at p<0.05.

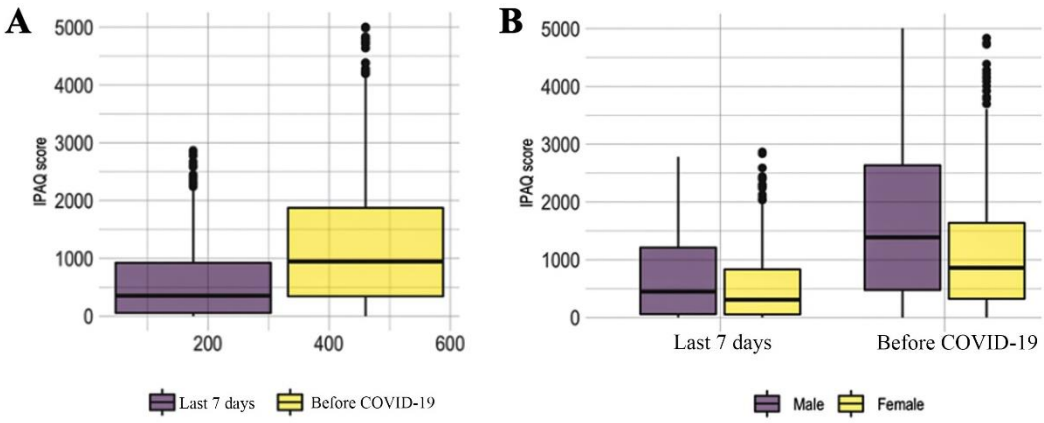


Figure 2. A) Overall IPAQ-SF score for last 7-day and before COVID-19. B) Overall IPAQ-SF score for last 7-day and before COVID-19 based on genders. IPAQ-SF, The International Physical Activity Questionnaire.

4. DISCUSSION

The present study was planned to investigate the changes in the sleep quality and physical activity habits of Trakya University Health Services Vocational School students during the COVID-19 pandemic. The most important findings of the study show that the lockdown applied within the scope of measures to combat the COVID-19 pandemic have caused negative effects on the sleeping and physical activity habits of university students in Turkey. This study collected data on demographics, sleep quality, physical activity and sedentary behavior habits. In this section, we discuss the limitations of our study, present the interpretations of the main findings, and share our recommendations for future policies and practices.

4.1. Changes in the sleep quality of students

Adequate sleep and proper rest are considered among the main factors that improve physiological health and academic success in university students. Sleep deprivation is known to increase daytime sleepiness and inattentive behavior [16, 17]. The advances in technology and the widespread use of smartphones have led to technology addiction among young adults. This increase is known to affect the quality and duration of sleep in students who keep their smartphones or computers nearby at bedtime [18, 19]. Artificial lights, including those emitted by television screens, mobile phones and computers, suppress melatonin secretion, causing delayed sleeping hours [20, 21]. Sleep disturbance and resulting outcomes during the day have negative effects on daily activities of the individual, and also represent an obstacle for an overall healthy lifestyle [22-24]. These studies show that a considerable portion of university students experienced sleep disturbance even before the COVID-19 pandemic. The results of the present study showed that the restrictions and lockdown implemented due to the pandemic increased sleep disturbance among students.

With the restrictions introduced during the pandemic, students started spending more time at home, which led to sleeping at later hours as well as spending more time on smartphones, computers, video games, etc. at bedtime (25). Sleep quality appears to have deteriorated due to these unfavorable habits during the pandemic. In this study, we observed negative effects of the COVID-19 pandemic on subjective sleep quality, sleep duration, efficiency and effectiveness of the participating students. Foreign studies conducted during the COVID-19 pandemic support our findings [25, 26]. However, when we compared the two genders in terms of the PSQI score, subjective sleep quality, sleep duration and daytime dysfunction, we found a greater effect in females compared to males. When the anxiety levels

were compared, higher levels of anxiety were noted in females. Taken together, these findings suggest that the disturbed sleep quality reported by female students may be related to the increased level of anxiety in this group.

Habits of sleeping late and using the bed for purposes other than sleeping (eating, computer games, use of digital media, etc.) can lead to significant problems in the long term. Measures to be taken for such behavior may prevent further problems. Changing the habit of sleeping late at night is the most important measure in this context. In order to achieve this, one may keep record of when they go to sleep and wake up. Soothing activities may be planned for the 30 minutes before going to sleep, avoiding the use of technological devices in bed and at bedtime. By planning daytime activities, the individual can limit the time they remain inactive during the day. Using programs and applications developed for this purpose is another method to use time efficiently and increase overall motivation.

4.2. Physical activity and sedentary behavior

Physical activity and exercise have undisputed positive effects on non-communicable diseases [27, 28]. Unfortunately, modern lifestyle encourages individuals to be physically inactive and leads to sedentary behavior. Such negative behavior is further exacerbated by quarantine measures, lockdown and curfews, which aim to reduce the spread of the COVID-19 virus.

The results of the present study show that all participants have experienced a significant decrease in their physical activity during the COVID-19 pandemic compared to the pre-pandemic period, with an increased duration of physical inactivity. It has been previously predicted that the COVID-19-related restrictions would reduce physical activity [29]. The measures taken and restrictions introduced in Turkey as well as in other countries due to the pandemic have radically changed daily habits of students, leading to an unfavorable impact on physical activity levels in particular. All participants in the study had a significant decrease in their IPAQ-SF scores and a significant increase in physical inactivity compared to the pre-pandemic period. Mean sitting time, which was 7.5 (4.5-10.5) hours/day before the COVID-19 pandemic, increased up to 12 (7.5-16.5) hours/day during the pandemic. A similar increase in sitting time was also observed in a study conducted with medical faculty students in Italy. Increased sitting times of up to 10 [8-12] hours were reported, even in participants with higher physical activity levels [25]. University students are at risk of sedentary behavior and low levels of physical activity in the long-term due to distance education practices [30]. Low levels of physical activity not only deprive the individual of the positive effects of exercise, but also represent an open invitation to several health conditions and diseases. Physical inactivity is recognized as a major health problem worldwide. “Low fitness level” has been determined as the leading factor increasing the risk of all-cause mortality. Currently, we may not be aware of the harmful effects of physical inactivity; however, when these curfews and lockdowns are lifted and our lives return to the normal routine, especially university students may be at an increased risk of several potential disorders associated with prolonged physical inactivity (e.g. obesity, atherosclerosis, hypertension, type II diabetes, osteoporosis, heart failure, skeletal muscle atrophy, respiratory system diseases, reduced gastrointestinal motility, etc.).

Previous epidemiological studies have demonstrated that high levels of physical activity and exercise can mitigate the harmful effects of sedentary behavior [25, 31]. Following the current recommendations concerning physical activity can be a good lifestyle modification for students with low activity levels [27, 32]. Adopting behavioral patterns to shorten daily sitting time (e.g. standing when attending online classes instead of sitting or walking when making phone calls, etc.) would also be very useful for such students [33]. One should bear in mind that there are exercise models that contribute to improving physiological health and thus quality of life in all age groups and in all kinds of health problems. Low-to-medium intensity, high-volume resistance exercise that can be easily practiced in home setting is known to have positive effects, especially when combined with a 15-25% reduction in daily energy intake. This combined regimen appears to be ideal to maintain neuromuscular, metabolic, and cardiovascular health.

4.3. Limitations

The findings of this study should be interpreted considering several limitations. First, determining the quality of sleep and physical activity based on students' self-reports is less reliable than device-based measurements and may have caused these parameters to be under- or overestimated. Second, the IPAQ-SF questionnaire does not distinguish prolonged from intermittent sedentary time.

5. CONCLUSION

University students tend to sleep late at night, adopt sedentary behavior, and have low physical activity levels. Curfews and lockdowns introduced due to the COVID-19 pandemic may worsen this tendency. The results of the present study show that the sleep quality and physical activity levels of students from Trakya University Vocational School have been negatively affected during the COVID-19 pandemic. Sleep latency score and subjective sleep quality found to be significantly higher in females compared to males during the COVID-19 pandemic ($p<0.001$, $p=0.005$, respectively). Our data will help raise awareness to improve sleep quality, increase physical activity, and shorten sitting time among university students. The data obtained in this study will contribute to the literature for the near future, which seems uncertain for the time being. Public health training programs and awareness training for schools aimed at increasing sleep quality and physical activity can be organized to improve these parameters.

Ethics Statement

Trakya University granted ethics approval for the study (TUTF-BAEK 2020/209). Written informed consent was obtained from all participants for publishing of any potentially identifiable images or data included in this article. Our online survey was conducted between 01-20 June 2020 when a lockdown was imposed on individuals under the age of 20 years. Participants were asked to answer a "yes-no question" to confirm their willingness to participate in the study on a voluntary basis. Once a positive answer was given to the question, participants were asked to complete the form that contained the sleep quality and physical activity scales.

Highlights key points

• Among the health services vocational school students participating in the study, females appeared to be psychologically affected by the COVID-19 pandemic to a further extent compared to males.

• A decrease was observed in the sleep quality of all participating students during the restrictions. The decline was higher in females compared to males.

• Walking activities of the students decreased while their sitting time increased during the restrictions. Weight gains were observed in 72% of the participants.

• Encouraging the use of mobile applications with social networking features and wearable technologies that aid in increasing physical activity and improving sleep quality may increase motivation by raising awareness among students.

Çalışma, journal of Health Services and Education dergisinde yayınlanmıştır; 5(2): 39-47 ISSN: 2636-8285 DOI: 10.29228/JOHSE.X-08.2021.

6. REFERENCES

1. Organization WH. Novel Coronavirus.(2019-nCoV) technical guidance: laboratory guidance. *Geneva: WHO. Available via https://www. who. int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance. Accessed.* 2020;3.

2. Martínez-Lezaun I, Santamaría-Vázquez M, Del Líbano M. Influence of Confinement by COVID-19 on the Quality of Sleep and the Interests of University Students. *Nature and Science of Sleep.* 2020;12:1075.

3. Herian M, Desimone J. *Examining Psychosocial Well-being and Performance in Isolated, Confined, and Extreme Environments Final Report*: NASA/TM-2015; 2014.

4. Wright Jr KP, McHill AW, Birks BR, Griffin BR, Rusterholz T, Chinoy ED. Entrainment of the human circadian clock to the natural light-dark cycle. *Current Biology*. 2013;23(16):1554-1558.

5. Aysan E, Karaköse S, Zaybak A, İsmailoğlu EG. Üniversite öğrencilerinde uyku kalitesi ve etkileyen faktörler. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi.* 2014;7(3):193-198.

6. Altena E, Baglioni C, Espie CA, et al. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID- 19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT- I Academy. *Journal of Sleep Research*. 2020:e13052.

7. Önder I, Masal E, Demirhan E, Horzum MB, Besoluk S. Psychometric Properties of Sleep Quality Scale and Sleep Variables Questionnaire in Turkish Student Sample. *International Journal of Psychology and Educational Studies*. 2016;3(3):9-21.

8. Dewald JF, Meijer AM, Oort FJ, Kerkhof GA, Bögels SM. The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: A meta-analytic review. *Sleep medicine reviews*. 2010;14(3):179-189.

9. Meijer AM. Chronic sleep reduction, functioning at school and school achievement in preadolescents. *Journal of sleep research*. 2008;17(4):395-405.

10. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):424-432.

11. Jurak G, Morrison SA, Leskošek B, et al. Physical activity recommendations during the COVID-19 virus outbreak. *Journal of Sport and Health Science*. 2020.

12. Rodríguez MÁ, Crespo I, Olmedillas H. Exercising in times of COVID-19: what do experts recommend doing within four walls? *Revista Espanola De Cardiologia (English Ed.)*. 2020.

13. Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28(2):193-213.

14. Agargun M. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin gecerligi ve guvenirligi. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 1996;7:107-115.

15. Committee IR. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-short and long forms. *http://www. ipaq. ki. se/scoring. pdf*. 2005.

16. Hauser SL, Josephson SA. *Harrison's neurology in clinical medicine*: McGraw-Hill Medical; 2010.

17. Lund HG, Reider BD, Whiting AB, Prichard JR. Sleep patterns and predictors of disturbed sleep in a large population of college students. *Journal of adolescent health*. 2010;46(2):124-132.

18. Mohammadbeigi A, Absari R, Valizadeh F, et al. Sleep quality in medical students; the impact of over-use of mobile cellphone and social networks. *Journal of research in health sciences*. 2016;16(1):46.

19. Koulouglioti C, Cole R, Kitzman H. Inadequate sleep and unintentional injuries in young children. *Public Health Nursing*. 2008;25(2):106-114.

20. Bartel KA, Gradisar M, Williamson P. Protective and risk factors for adolescent sleep: a meta-analytic review. *Sleep medicine reviews*. 2015;21:72-85.

21. Wu X, Tao S, Zhang Y, Zhang S, Tao F. Low physical activity and high screen time can increase the risks of mental health problems and poor sleep quality among Chinese college students. *PloS one*. 2015;10(3):e0119607.

22. Orsal O, Orsal O, Alparslan GB, Unsal A. Evaluation of the relation between quality of sleep and anxiety among university students. *HealthMED*. 2012;6(7):2244-2255.

23. Lovato N, Gradisar M. A meta-analysis and model of the relationship between sleep and depression in adolescents: recommendations for future research and clinical practice. *Sleep medicine reviews*. 2014;18(6):521-529.

24. Kline CE, Irish LA, Krafty RT, et al. Consistently high sports/exercise activity is associated with better sleep quality, continuity and depth in midlife women: the SWAN sleep study. *Sleep*. 2013;36(9):1279-1288.

25. Luciano F, Cenacchi V, Vegro V, Pavei G. COVID-19 lockdown: Physical activity, sedentary behaviour and sleep in Italian medicine students. *European Journal of Sport Science*. 2020:1-10.

26. Maher JP, Hevel DJ, Reifsteck EJ, Drollette ES. Physical activity is positively associated with college students' positive affect regardless of stressful life events during the COVID-19 pandemic. *Psychology of sport and exercise*. 2020;52:101826.

27. Woods J, Hutchinson NT, Powers SK, et al. The COVID-19 pandemic and physical activity: Elsevier; 2020.

28. Anderson E, Durstine JL. Physical activity, exercise, and chronic diseases: A brief review. *Sports Medicine and Health Science*. 2019;1(1):3-10.

29. Narici M, De Vito G, Franchi M, et al. Impact of sedentarism due to the COVID-19 home confinement on neuromuscular, cardiovascular and metabolic health: Physiological and pathophysiological implications and recommendations for physical and nutritional countermeasures. *European journal of sport science*. 2020:1-22.

30. Castro O, Bennie J, Vergeer I, Bosselut G, Biddle SJ. How sedentary are university students? A systematic review and meta-analysis. *Prevention Science*. 2020;21(3):332-343.

31. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *The Lancet*. 2016;388(10051):1302-1310.

32. World Health Organization t. *Global recommendations on physical activity for health*: World Health Organization; 2010.

33. Stamatakis E, Ekelund U, Ding D, Hamer M, Bauman AE, Lee I-M. Is the time right for quantitative public health guidelines on sitting? A narrative review of sedentary behaviour research paradigms and findings. *British Journal of Sports Medicine*. 2019;53(6):377-382.

Presentation ID / Sunum No= 1

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0005-9833 / 0000-0002-0005-9833

Olgu Sunumu- COVID 19 Tanılı Hastada Koroner Stent Sonrasında Tosilizumab Uygulaması

Uzman Dr. Güneş Comba Cebeci[1], Uzman Dr. Halil Cebeci[2]
[1]*İstanbul Eyüpsultan Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü,*
gunescomba@gmail.com
[2]*İstanbul Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,*
halilcebeci55@gmail.com

Özet

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) virüsü pulmoner tutulumun ve hasarın yanı sıra başta kardiyovasküler sistem olmak üzere ekstrapulmoner birçok organ ve sistemi etkileyebilmektedir. Kardiyovasküler sistemi doğrudan veya dolaylı yollardan etkileyerek, hayatı tehdit eden patolojilerin (akut koroner sendrom, miyokart hasarı, miyokardit, venöz tromboemboli, aritmi, vb.) tabloya eklenmesine ve ciddi mortalite- morbidite artışına neden olmaktadır. Bu olgu sunumunda COVID-19 pnömonisi tanılı hastada akut koroner sendrom sonrası tosilizumab kullanım deneyimimizin literatür eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, akut koroner sendrom, tosilizumab

Case Report- Tosilizumab Treatment After Coronary Stent In A Patient Diagnosed With Covid 19

Abstract

SARS-CoV-2 virus can affect many extrapulmonary organs and systems, especially the cardiovascular system, as well as pulmonary involvement and damage. By affecting the cardiovascular system directly or indirectly, it causes life-threatening pathologies (acute coronary syndrome, myocardial damage, myocarditis, venous thromboembolism, arrhythmia, etc.) to be added to the clinical table and to a serious increase in mortality and morbidity. In this case report, it is aimed to present our experience of using tocilizumab after acute coronary syndrome in a patient diagnosed with COVID-19 pneumonia.

Keywords: COVID-19, acute coronary syndrome, tocilizumab

GİRİŞ

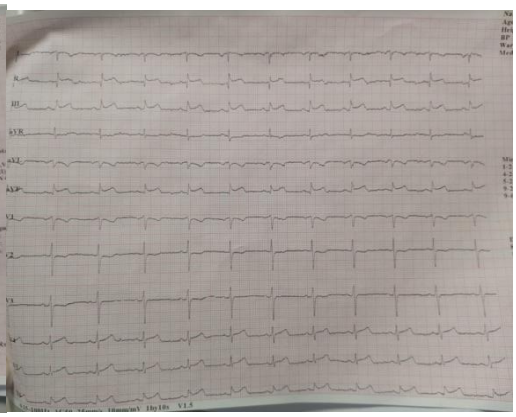
Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu Koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemiye neden olmaktadır [1]. Akut yönetimde zorluklar yaşanan COVID-19 hastalarında pulmoner tutulumun yanında kardiyovasküler komplikasyonlar da sıklıkla görülür[2]. Bu olgu sunumunda COVID-19 pnömonisi tanılı hastada ST elevasyonlu akut koroner sendrom görülmesi sonrası tosilizumab (IL-6 reseptörüne karşı monoklonal antikor) kullanım deneyimimizin literatür eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

OLGU

61 yaşında erkek hasta,2 gündür olan nefes darlığı, öksürük ve ateş şikayetleri ile hastanemiz acil servisine başvurmuştur. İki yıl önce koroner arter anjiyografi sonrası sağ ana koroner arterine (RCA) stent öyküsü olan hastanın çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinin COVID-19 pnömonisi ile uyumlu olması ve semptomlarının şiddetli olması üzerine servise yatışı yapılıp takip edilmeye başlanmıştır. Serviste yatışının 5. gününde semptomlarının daha da kötüleşmesi üzerine (rezervuarlı maske ile 15 lt/dk oksijen tedavisine rağmen) SpO_2: %85, arteryal kan gazında PaO_2 değerinin 43 mmHg olması üzerine yoğun bakım ünitesine yatışı yapıldı. Hastaya CPAP tedavisi başlandı ayrıca medikal tedavisi metilprednizolon 3*80 mg (IV), meropenem 3*1 mg (IV), teikoplanin 1*400 mg (IV) olarak düzenlendi. Tosilizumab tedavisi verilmesi planlandı. Hastanın yoğun bakıma alındıktan yaklaşık 1 saat sonra göğsünün sol tarafında ağrısı olduğunu ifade etmesi üzerine 12 derivasyonlu elektrokardiyografisi (EKG) (Şekil 1) çekildi ve kardiyak markerleri [troponin T ve CK-MB] laboratuvara gönderildi. İlk değerleri normal sınırlarda gözlendi (Tablo-1). Hastanın göğüs ağrısı şikâyeti devam etmesi üzerine 4 saat sonra tekrar 12 derivasyonlu EKG' si çekildi ve kardiyak markerleri görüldü. Çekilen EKG' de DII, DIII, aVF derivasyonlarında ST segmentinde elevasyon olduğu (Şekil 2) ve troponin T değerinin de yükselmekte olduğu görülünce derhal kardiyoloji bölümünün de önerisi ile anjiyografi birimi olan dış merkeze sevki yapıldı.

Şekil 1: İlk çekilen EKG

Şekil 2: Kontrol EKG



Yapılan koroner anjiyografide bir önceki girişimde yerleştirilen RCA' daki stentin subtotal stenotik olması üzerine stent ve balon dilatasyon işlemi komplikasyonsuz uygulanmasının ardından hastanın tekrar hastanemize devri yapıldı. Hastanın kardiyoloji bölümünün önerileri ile tedavisi düzenlendi. Takiplerinde akut faz reaktanlarının yükselme eğiliminde olması (crp, ferritin, fibrinojen), prokalsitonin değerinin normal sınırlarda olması ve solunumsal şikayetlerinin de artarak devam etmesi üzerine tosilizumab uygulanmasına karar verildi. Sağlık Bakanlığı onayı sonrası tosilizumab 400 mg IV tedavisi 24 saat ara ile 2 doz olarak yatışının 3. ve 4. gününde yapıldı. Hastanın tedaviden önceki (tedavi ilk dozu 3. gün uygulanmıştır.) ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri tablo 1 de belirtilmiştir. Hasta, yoğun bakım yatışının 6. gününde oksijenizasyonunun bozulması üzerine orotrakeal entübe edildi. 12

saat ara ile prone pozisyon verildi. Günlük olarak kardiyoloji tarafından değerlendirilen hasta COVID-19 pnömonisine bağlı ARDS nedeniyle yatışının 10. gününde exitus oldu.

Tablo 1:Hastanın günlük laboratuvar takibi

	TROP-T [µg/L]	LDH [U/L]	FERRİTİN [ng/ml]	CK [u/L]	CRP mg/l	PROKALSİTONİN [µg/L]	LENFOSİT [CELL/mm^3]	PAO2/FİO2	SEDİM [mm/saat]	FİBRİNOJEN [g/L]
1.gün	0,003	750	1890	119	10,3	0,048	7,8	52,8/100	39	
	0,013		>2000	890	84	0,116	4,2			6,72
2.gün								95/100		
3.gün	0,248		>2000	690	186	0,249	3,9	67/100		7,46
4.gün			>2000	323	109	0,169	4,9	94/100		5,96
5.gün				162	50,1	0,146	4,2	47/100		5,32
6.gün		823	1614	71	24,5	0,123	2,7	91/90 [entübe]	56	5,09
7.gün			1136	107	10,3	0,103	3,7	96/90		
8.gün								74/90		
9.gün	0,140				2,58	0,075	4,1	57/90		
10.gün		450	670	33	2	0.03		61/90		

TARTIŞMA

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), Aralık 2019' dan beri günlük hayatımızı etkilemektedir. [4]. Hastalarda yaygın semptomlar ateş, öksürük, kas ağrısı veya yorgunluk olmakla birlikte ciddi solunum sıkıntısı, akut solunum yolu hastalıkları, ARDS ve kardiyovasküler problemler dahil ciddi komplikasyonlar izlenmektedir [5]. Çeşitli hipotezler öne sürülse de altta yatan koroner hastalığın olması, geçirilmiş anjioplasti öyküsü COVID-19 pnömonisine bağlı hipoksemi, trombofiliye yatkınlık ve immobilizasyon gibi durumlar miyokart enfarktüsü görülen hasta bildirimindeki artışı açıklayan durumlar arasında yer almaktadır [6]. Ayrıca troponin artışı olan hastalarda daha yüksek lökosit seviyeleri ile birlikte, D-dimer, CRP, ferritin ve IL-6 seviyelerindeki artış miyokart hasarı ile viral enfeksiyon tarafından tetiklenen inflamatuar hiperaktivite arasında önemli bir ilişki olduğunu gösterilmiştir [7]. IL-6 seviyesindeki artış hem COVID-19' a bağlı sitokin fırtınası döneminde hem de miyokardiyal iskemide görülebilmektedir [6]. Bu durum antisitokin tedavi stratejilerini her iki durumda da uygulanabilirliği konusunu gündeme getirmiştir. Tosilizumab, bağışıklık sisteminin işlevini baskılayan İnterlökin-6 reseptörüne (IL-6R) karşı bir monoklonal antikordur. Günümüzde esas olarak romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda uygulanmaktadır ve enfeksiyona bağlı sitokin fırtınası üzerinde terapötik bir etkiye sahiptir. COVID-19 pnömonisi tanılı ağır hastalarda serum IL-6 seviyesi önemli ölçüde artar. Çin' den yapılan klinik araştırmalar, Tosilizumab'ın, yüksek IL-6 seviyelerine sahip, geniş bilateral akciğer lezyonları olan ağır hastaların tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. İlk dozu 4-8 mg/kg olmak üzere önerilen doz, 100 ml'ye seyreltilmiş %0,9 tuzlu su ile 400 mg'dır. İnfüzyon süresi 1 saat olacak şekilde yapılır. İlk dozun etkinliği zayıf olan hastalarda, 12 saat sonra (doz öncekiyle aynıdır), maksimum iki kümülatif dozla ek bir doz uygulanabilir [8]. Literatürde akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda IL-6 tedavisi uygulanan yayınlar bulunsa da bizim olgumuzda olduğu gibi stent trombozu sonrası restent uygulaması yapılan hastada IL-6 antagonisti uygulamasını bildiren yayın yoktur [9].

SONUÇ

Günümüz pandemi koşullarında COVID-19'a bağlı görülen komplikasyonlarda çeşitli tedavi stratejileri aranmaktadır ancak bunların uygulanabilirliği için daha çok kontrollü randomize çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. China medical treatment expert group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease. 2019:1708-1720.

2. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2020;14(3):247-250.

4. Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. Radiography. 2021;27(2):682-687.

5. Azevedo RB, Botelho BG, de Hollanda JVG, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. Journal of human hypertension. 2021;35(1):4-11.

6. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovascular research. 2020;116(10):1666-1687.

7. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA cardiology. 2020;5(7):802-810.

8. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of theCytokine Storm'in COVID-19. Journal of infection. 2020;80(6):607-613.

9. Iuchi A, Harada H, Tanaka T. IL-6 blockade for myocardial infarction. International journal of cardiology. 2018;271:19-20.

Presentation ID / Sunum No= 7

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-9193-4105

Vaka Sunumu: Steroid ile Tedavi Edilebilen Ekstazi İlişkili Toksik Hepatit

Dr. Öğretim Üyesi Zeynep Gök Sargın[1]
[1]*Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Bülent Ecevit University, Zonguldak, Turkey,*
E-mail: drszeynepgok@yahoo.com

Özet

Narkotik ve psikoaktif madde kötüye kullanımı ve komplikasyonları son yıllarda giderek daha fazla görülmektedir. Amfetaminden (3, 4 metilen dioksi-metamfetamin) türetilen sentetik bir psikostimülan ve halüsinojenik ajan olan "Ecstasy"nin, fulminan hipertermi, hipertansiyon, taşikardi, santral sinir sistemi uyarımı, hiponatremi, akut hepatit ve karaciğer yetmezliği birçok yan etkisi ve toksisitesi vardır. 21 yaşında erkek hasta sarılık nedeniyle bölümümüze başvurdu. Hastanın özgeçmişi sorgulandığında haftada bir tablet ekstazi kullanım alışkanlığı olduğu öğrenildi. Biyokimyasal sonuçları kolestatik hepatit ile uyumluydu. Diğer etiyolojik nedenler dışlandı. Karaciğer biyopsisinde otoimmün aracılı hasar tespit edildi. Bir aylık kortikosteroid tedavisinden (prednizolon 40 mg oral/gün) sonra karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeyi tamamen normale döndü. Bu vaka potansiyel olarak mortal vakalarda erken biyopsi ve bir steroid tedavisi denenmesinin faydalı olacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ekstazi, Toksik Hepatit, Steroid

A Case Report: Ecstasy-Induced Toxic Hepatitis Treated With Corticosteroids

Abstract

Narcotic and psychoactive drug abuse and its complications have increasingly been seen in recent years. “Ecstasy,” a synthetic psychostimulant and hallucinogenic agent derived from amphetamine (3, 4 methylen dioxy-methamphetamine), has many side effects and toxicity: fulminant hyperthermia, hypertension, tachycardia, central nervous system stimulation, hyponatremia, acute hepatitis and liver failure. A 21-year old male was admitted to our department because of jaundice. Past medical and drug history included weekly abuse of one tablet of Ecstasy. His biochemical results were compatible with cholestatic hepatitis. Other etiological causes were excluded. Liver biopsy revealed the autoimmune-mediated injury. After one month of corticosteroid therapy (prednisolone 40 mg oral/day) his liver

enzymes and bilirubin level were completely normalized. Early biopsy and a trial of steroid therapy may be warranted in these potentially fatal cases.

Keywords: Ecstasy, Toxic Hepatitis, Steroid

Introduction

Narcotic and psychoactive drug abuse and its complications have increasingly been seen in recent years. "Ecstasy," a synthetic psychostimulant and hallucinogenic agent derived from amphetamine (3, 4 methylen dioxy-methamphetamine, or MDMA), has many side effects and toxicity: fulminant hyperthermia, hypertension, tachycardia, CNS stimulation, hyponatremia, and hepatotoxicity (1). A wide range of hepatotoxicity, from asymptomatic elevation of liver enzymes and persistent icterus to acute liver failure that needs urgent liver transplantation can result from using Ecstasy (2-6). Liver biopsy can help us diagnose the extent of liver injury and resolve suspicious etiology. When liver biopsy reveals autoimmune specificities, corticosteroids can be a useful treatment for Ecstasy-induced hepatotoxicity (7). We presented a rare case of ecstasy induced toxic hepatitis with biopsy-proven autoimmune features.

Case summary

A 21-year-old male patient with elevation of liver enzymes and progressive icterus was referred to our clinic. We found no pathological findings other than icterus in physical exams. Past medical and drug history included weekly abuse of one tablet of Ecstasy. The patient used no other drugs or herbals. First day laboratory test results were as follows: total/direct bilirubin-24/20 mg/dL, alanine aminotransferase (ALT)-1825 IU/L, aspartate aminotransferase (AST) -1268 IU/L, alkaline phosphatase (ALP)-111 IU/L, gamma glutamyl transferase (GGT)-99 IU/L, albumin-4 g/dL. The coagulation profile was normal (INR-1.1). Serum viral markers were negative. Specific antibodies including antinuclear (ANA), antimitochondrial (AMA), anti-smooth muscle (ASMA), and anti-liver/kidney microsome-1

(LKM-1) antibodies were negative. IgG was within normal limits. The patient's ceruloplasmin level was normal (36 mg/dL). There was no abnormality on hepatobiliary ultrasonography. Liver biopsy was performed after elevation of liver enzymes and bilirubinemia persisted for two weeks. Histopathological examination revealed acute hepatitis. There was mild interface hepatitis and mixed portal inflammatory reaction with plasma cells (image 1), although less than 10% and high number of eosinophils were found in the portal tracts (image 1 and image 2).

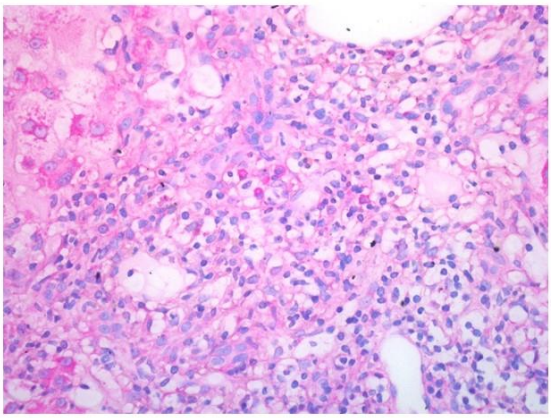


Image 1: Plasma cells in mixed type inflammation MGPx400

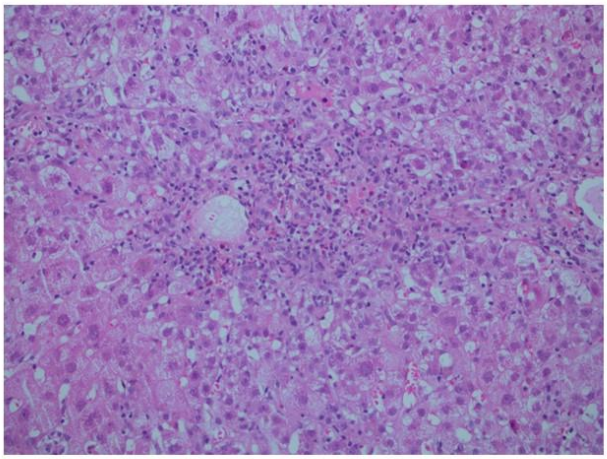


Image 2:Mixed type inflammation in portal areas (plasma cells and eosinophils) H&E x200

According to these pathology findings, drug-induced autoimmune like hepatitis was our initial diagnosis, and we started prednisolone 40 mg/day orally. After two days, we observed significant decrease of bilirubin and liver enzyme levels. After one month, all of the laboratory hepatic tests had normalized. After discharge from hospital, prednisolone was tapered and discontinued after nearly three months. No problems were observed at follow-up.

Discussion

MDMA, or Ecstasy, has been widely abused illegally as a recreational drug, particularly by young people. This substance, which stimulates the central nervous system, was the second cause of toxic hepatitis in patients under the age of 25 in the study by Andreu et al. (6). As a known hepatotoxic agent, MDMA may cause hepatomegaly, icterus, centrilobular necrosis, hepatitis, and fibrosis (8). MDMA is metabolized by P450 cytochrome. The mechanism of hepatocellular damage with Ecstasy is multifactorial; reactive metabolites, immune mechanisms, and hyperthermia-induced hepatic damage can play a role in hepatotoxicity of MDMA (7- 8). Diagnosis of MDMA hepatotoxicity in order to differentiate clinical and pathological presentations should be made when other diagnoses are excluded. We excluded acetaminophen and alcohol toxicity for this patient, as well as hepatitis A, B, and C, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and herpes simplex virus. Serology tests were negative in this case. Wilson's disease was excluded by normal ceruloplasmin plasma level; hepatic and portal vein thrombosis were not proven with Doppler ultrasonography. According to progressively increasing bilirubin levels, liver biopsy was done, and histopathologic study revealed that interface hepatitis, plasma cell infiltration, and increasing eosinophils were suggestive of hepatic injury due to immune-mediated mechanisms. MDMA-induced toxic hepatitis may spontaneously improve in a number of months, but in the face of progressive and persistent cholestasis, treatment choices other than supportive procedures were limited (7). Antioxidants as a protective factor were not proven effective in some studies (9-10). Corticosteroids as a treatment for MDMA hepatotoxicity have not been sufficiently assessed. But in this case, because of histopathologic evidence of immune-mediated hepatitis, we tried prednisolone 40 mg and observed dramatic improvement of clinical symptoms and laboratory tests in a matter of days.

Conclusion

Abuse of Ecstasy presents a significant social and medical problem in our era. The possibility of immune-mediated injury as in this case summary warrants early biopsy and a trial of steroid therapy in these potentially fatal cases.

References :

1. Rogers G, Elston J, Garside R, et al. The harmful health effects of recreational ecstasy: a systematic review of observational evidence. Health Technol Assess. 2009 Jan;13(6):iii-iv, ix-xii, 1-315. doi: 10.3310/hta13050. Review.

2. Ellis AJ, Wendon JA, Portmann B, Williams R. Acute liver damage and ecstasy ingestion. Gut 1996; 38: 454-458.

3. Garbino J, Henry JA, Mentha G, Romand JA. Ecstasy ingestion and fulminant hepatic failure: Liver transplantation to be considered as a last therapeutic option. Vet Human Toxicol 2001; 43: 99–102.

4. Colak Y, Tuncer I, Enc FY, Ozturk O, Kiziltas S, Ulasoglu C. Ecstasy induced fatal hepatic failure. J Gastrointestin Liver Dis. 2011 Jun;20(2):215-6.

5. Atayan Y, Çağın YF, Erdoğan MA, Harputluoglu MM, Bilgic Y. Ecstasy induced acute hepatic failure. Case reports. Acta Gastroenterol Belg. 2015 Jan-Mar;78(1):53-5.

6. Andreu V, Mas A, Bruguera M, et al. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. J Hepatol. 1998;29(3):394.

7. Jones AL, Simpson KJ. Review article: mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications. Aliment Pharmacol Ther. 1999 Feb;13(2):129-33.

8. Carvalho M, Pontes H, Remião F, Bastos ML, Carvalho F. Mechanisms underlying the hepatotoxic effects of ecstasy. Curr Pharm Biotechnol. 2010;11(5):476

9. Carvalho M, Remião F, Milhazes N, et al. The toxicity of N-methyl-alpha-methyldopamine to freshly isolated rat hepatocytes is prevented by ascorbic acid and N-acetylcysteine. Toxicology. 2004 Aug 5;200(2-3):193-203.

10. Sheikh IA, Lukšič M, Ferstenberg R, Culpepper-Morgan JA. Spice/K2 synthetic marijuana-induced toxic hepatitis treated with N-acetylcysteine. Am J Case Rep. 2014 Dec 30;15:584-8. doi: 10.12659/AJCR.891399.

Presentation ID / Sunum No= 14

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7713-4643

2018-2020 Yılları Arasında Kliniğimizde Opere Edilen 7 Far Lateral Disk Hernisi Olan Hastanın Olgu Sunumu

Uzman Dr. Emir Kaan İzci[1], Prof. Dr. Fatih Keskin[2]
[1]Konya Şehir Hastanesi
[2]Meram Tıp Fakültesi
**Corresponding author: Emir Kaan İzci*

Özet

Bel ağrısı beyin ve sinir cerrahisi polikliniklerine en sık başvuru sebeplerinden biridir. Bir çok sebebi olan bel ağrısının en sık nedenlerinden biride lomber disk herniasyonudur.Far lateral disk, diskin sagital düzlemde periferal zondan pedikülün lateraline doğru yer değiştirmesidir.Yaklaşık olarak lomber disk hernilerinin %7-12'si uzak lateral disk olarak raporlanmıştır.En çok L4-5 seviyesinde daha sonra sırasıyla, L3-4, L5-S1 ve L2-3 seviyesinde görülmektedir.Kliniğimizde 2018-2020 yılları arasında opere edilen 7 far lateral disk hernisinin klinik ve radyolojik bulguları sunulmuştur.Far lateral lomber disk hernileri en sık 6. dekatta daha sık görülmekte, bizim çalışmamızda ise ortalama yaş 49,1 bulunmuştur. r. Literatürde kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark bulunmamışken, bizim hastalarımızın 5'i erkek (%70), 2'si kadın (%30) olduğu görülmüştür. Seviyeleri sıklık sırasına göre L4-5, L3-4, L5-S1 ve L2-3'tür. Bizim hasta grubumuzda 2 hasta (%30) L2-3, 2 hasta (%30) L4-5, 2 hasta (%30) L5-S1 ve 1 hasta(%10) L3-4 seviyesinde idi. Far lateral herniasyon direkt olarak sinir kökü ve dorsal kök gangliyonuna basıya bağlı olarak diğer lomber hernilere göre çok daha şiddetli radiküler ağrıya sebep olmaktadır. Hastalarımızın hepsinde şiddetli radiküler ağrı mevcuttu. Hastalarda sıklıkla laseque negatiftir. Bizim hastalarımızda ise 2 hastada(%30) laseque pozitif bulundu. Far lateral disk hernilerinde konservatif tedaviye cevap yaklaşık %10 oranındadır.Çalışmamızdaki tüm hastalar konservatif tedaviye yanıt vermeyen şiddetli ağrı ve muayene bulgularına sahipti. Günümüzde uzak lateral disk hernilerinin tedavisinde mikrodiskektomi altın standarttır. Far lateral disk hernisi tanısı ile operasyon kararı alınan 7 hastaya da mikrodiskektomi yapıldı. 10. ve 30. Gün kontrollerinde ağrılarının tamamen geçtiği gözlendi. Uzak lateral disk hernilerinin cerrahi tedavisinde komplikasyon görülme oranı %2,2-11 arasında değişmektedir. Bizim hastalarımızda peroperatif ve postoperatif dönemde komplikasyon gelişmedi. Uzak lateral disk hernisi yaygın olmayan bir dejeneratif hastalıktır ve tek başına nörolojik muayene ile tanı konulması zordur.Konservatif tedaviye yanıtsız şiddetli radiküler ağrı ve pozitif muayene bulguları olan hastalarda akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Far Lateral, Disk Hernisi

Giriş ve amaç: Bel ağrısı beyin ve sinir cerrahisi polikliniklerine en sık başvuru sebeplerinden biridir. Bir çok sebebi olan bel ağrısının en sık nedenlerinden biride lomber disk herniasyonudur. Klinik çalışmalar, bel ağrısının kaynağının %39'lara varan oranda intervertebral disk patolojilerine bağlı olduğu göstermektedir. İntervertebral disk patolojileri alt grupları göz önüne alındığında, lomber disk hernisi ve dejeneratif disk hastalığı başı çekmektedir.(Phillips et al., 2013) Lomber disk herniasyonu dejenere diskin lomber spinal kökünü sıkıştırmasıyla ortaya çıkan bel ve bacak ağrısı ile karakterize tablodur. Posterior longitudinal ligamentin en güçlü olduğu yer orta hat olduğu için, buna bağlı olarak lomber disk hernilerileri genellikle posterolaterale lokalizedir. Far lateral disk, diskin sagital düzlemde periferal zondan pedikülün lateraline doğru yer değiştirmesidir.(Guvenc et al., 2018) Yaklaşık olarak lomber disk hernilerinin %7-12'si uzak lateral disk olarak raporlanmıştır.(Maroon et al., 1990) Uzak lateral disk en sık 6. dekatta görülür ve kadın erkek oranı eşittir. Yaklaşık %75'i L3-4, L4-5 disk mesafelerinde görülmektedir.En çok L4-5 seviyesinde daha sonra sırasıyla, L3-4, L5-S1 ve L2-3 seviyesinde görülmektedir (Hodges et al., 1999) Kliniğimizde 2018-2020 yılları arasında opere edilen 7 far lateral disk hernisinin klinik ve radyolojik bulguları sunulmuştur.

Gereç ve yöntem: Ocak 2018- Mayıs 2020 tarihleri arası opere edilen 7 far lateral disk hernisi tanılı hasta klinik ve radyolojik olarak retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular:

Yaş	Cinsiyet	Seviye	Muayene
46	E	Sağ L2-3	Sağ bacak ağrısı Sağ uyluk Fleksiyonda %30 güç kaybı Laseque(-)
44	K	Sol L3-4	Sol bacak ağrısı Diz ekstansiyonu motor gücü:4/5 Laseque(+)
60	E	Sol L4-5	Sol bacak ağrısı ABDF : 4/5 Laseque(-)
37	E	Sol L5-S1	Sol bacak ağrısı ABPDF: 4/5 Laseque(-)
47	E	Sol L5-S1	Sol bacak ağrısı ABPDF: 4/5 Laseque(+)
52	K	Sol L4-5	Sol bacak ağrısı ABDF : 4/5 Laseque(-)
58	E	Sol L2-3	Sol bacak ağrısı Motor muayene doğal Laseque(-)

E:Erkek K:Kadın ABDF:ayak bileği dorsofleksiyonu ABPDF:ayak baş parmak dorsofleksiyonu

Tartışma ve Sonuç: Far lateral lomber disk hernileri en sık 6. dekatta daha sık görülmekte, bizim çalışmamızda ise ortalama yaş 49,1 bulunmuştur. r. Literatürde kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark bulunmamışken, bizim hastalarımızın 5'i erkek (%70), 2'si kadın (%30) olduğu görülmüştür. Seviyeleri sıklık sırasına göre L4-5, L3-4, L5-S1 ve L2-3'tür. Bizim hasta grubumuzda 2 hasta (%30) L2-3, 2 hasta (%30) L4-5, 2 hasta (%30) L5-S1 ve 1 hasta(%10) L3-4 seviyesinde idi. Far lateral herniasyon direkt olarak sinir kökü ve dorsal kök gangliyonuna basıya bağlı olarak diğer lomber hernilere göre çok daha şiddetli radiküler ağrıya sebep olmaktadır. Hastalarımızın hepsinde şiddetli radiküler ağrı mevcuttu. Hastalarda sıklıkla laseque negatiftir. Bizim hastalarımızda ise 2 hastada(%30) laseque pozitif bulundu. Far lateral disk hernilerinde konservatif tedaviye cevap yaklaşık %10 oranındadır. (Epstein, 2002)Çalışmamızdaki tüm hastalar konservatif tedaviye yanıt vermeyen şiddetli ağrı ve muayene bulgularına sahipti. Günümüzde uzak lateral disk hernilerinin tedavisinde mikrodiskektomi altın standarttır.(Riesenburger & David, 2006) Far lateral disk hernisi tanısı ile operasyon kararı alınan 7 hastaya da mikrodiskektomi yapıldı. 10. ve 30. Gün kontrollerinde ağrılarının tamamen geçtiği gözlendi. Uzak lateral disk hernilerinin cerrahi tedavisinde komplikasyon görülme oranı %2,2-11 arasında değişmektedir.(Porchet et al., 1999) Bizim hastalarımızda peroperatif ve postoperatif dönemde komplikasyon gelişmedi.

Uzak lateral disk hernisi yaygın olmayan bir dejeneratif hastalıktır ve tek başına nörolojik muayene ile tanı konulması zordur. Konservatif tedaviye yanıtsız şiddetli radiküler ağrı ve pozitif muayene bulguları göz önüne alındığında MRG'de muayene bulguları ile uyuşmayan paramedian, lateral ya da foraminal disk hernisi görülemediğinde akılda tutulması gereken tanı far lateral disk hernisi olup, etkilendiğini düşündüğümüz kökün üst seviye ekstraforaminal bölgesinde disk açısından dikkatli olunmalıdır. Bu hastaların tedavisinde mikrodiskektomi hala altın standarttır.

Epstein, N. E. (2002). Foraminal and far lateral lumbar disc herniations: Surgical alternatives and outcome measures. In *Spinal Cord* (Vol. 40, Issue 10). https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101319

Hodges, S. D., Humphreys, S. C., Jason C, E., & Covington, L. A. (1999). The surgical treatment of far lateral L3-L4 and L4-L5 disc herniations: A modified technique and outcomes analysis of 25 patients. *Spine*, *24*(12). https://doi.org/10.1097/00007632-199906150-00012

Maroon, J. C., Kopitnik, T. A., Schulhof, L. A., Abla, A., & Wilberger, J. E. (1990). Diagnosis and microsurgical approach to far-lateral disc herniation in the lumbar spine. *Journal of Neurosurgery*, *72*(3). https://doi.org/10.3171/jns.1990.72.3.0378

Phillips, F. M., Slosar, P. J., Youssef, J. A., Andersson, G., & Papatheofanis, F. (2013). Lumbar spine fusion for chronic low back pain due to degenerative disc disease: A systematic review. In *Spine* (Vol. 38, Issue 7). https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3182877f11

Porchet, F., Chollet-Bornand, A., & de Tribolet, N. (1999). Long-term follow up of patients surgically treated by the far-lateral approach for foraminal and extraforaminal lumbar disc herniations. *Journal of Neurosurgery*, *90*(1 SUPPL.). https://doi.org/10.3171/spi.1999.90.1.0059

Riesenburger, R. I., & David, C. A. (2006). Lumbar microdiscectomy and microendoscopic discectomy. In *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies* (Vol. 15, Issue 5). https://doi.org/10.1080/13645700600958432

Üniversitesi, M., Fakültesi, T., Ve, B., Cerrahi, S., & Dalı, A. (2018). Türk Nöroşir Uzak Lateral Yerleşimli Lomber Disk Hernilerine Yaklaşım Surgical Approach to Far Lateral Lumbar Disc Herniations Yahya GÜVENÇ, Erkan KAPTANOĞLU. In *Derg* (Vol. 28, Issue 2).

Presentation ID / Sunum No= 17

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0991-7435

Ağız Açıklığı Kısıtlı Hastada Anestezi Yönetimi: Olgu Sunumu

Öğr. Gör. Dr Yonca Özvardar Pekcan[1], Doç. Dr. Bahattin Tuncalı[1]
[1]*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, yncapek@gmail*.com

Özet

Amaç Bu olgu sunumu ile çene ağrısı nedeniyle ağız açıklığı kısıtlı olan hastada anestezi yönetiminin literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır. Olgu sunumu Anestezi muayenesinde ağız açıklığı 1cm olarak ölçülen 65 yaşında erkek hastanın mallampati skoru değerlendirilemedi (Resim 1). Hastanın uyanık entübasyonu reddetmesi üzerine zor entübasyon malzemeleri hazırlandıktan sonra hasta preoksijenize edildi ve intravenöz (IV) 0,02 mg/kg midazolam, 1 µgr/kg fentanyl, 10 mg dozlarla propofol titre edilerek maske ile havalanması ve ağız açıklığı değerlendirildi. Ağrının geçmesi ve kas gevşemesinin sağlanmasıyla ağız açıklığının artabileceği düşünüldü, ancak ağız açıklığı değişmedi (Resim 2). Bunun üzerine serum fizyolojik ile kayganlaştırılan LMA'nın (no:3) dar olan ağız açıklığından geçirildi ve sorunsuz olarak opere edildi. Tartışma Uyanık bir fiberoptik entübasyon, özellikle ağız açıklığı kısıtlı olgularda altın standarttır (2). Fakat uyanık fiberoptik entübasyon istemeyen olgularda bu durum sorun olmaktadır. Literatürde bu hastalarda anestezi yönetimiyle ilgili çalışmalarda çeşitli yöntemler önerilmiştir (2-4). Bullard ™ laringoskopun (Circon ACMI, Stamford, CT, ABD) en az 6 mm ağız açıklığı olan hastalarda bile güvenle kullanılabileceği, laringeal maske (ILMA) ile bu sorunun aşılabileceği bildirilmiştir (3-4). Preoperatif boyun tomografisinin de havayolunun belirlenmesinde faydalı olabileceği belirtilmektedir (5). Sonuç Çene hareketinin ağrılı olması nedeniyle ağız açıklığı kısıtlı olan hastalarda sedasyon ve aneljezi ile ağız açıklığı artmayabilir. Bu olgularda zor entübasyon hazırlıkları yapılması hasta güvenliğinde esastır.

Anahtar Kelimeler: Ağız Açıklığı Kısıtlı, Zor Entübasyon, LMA

Anesthesia Management in a Patient With Restricted Mouth Opening: A Case Report

Abstract

Aim In this case report, it is aimed to discuss anesthesia management in a patient with limited mouth opening due to jaw pain, in the light of literature. Case report The mallampati score of the 65-year-old male patient, whose mouth opening was 1 cm in the anesthesia examination, could not be evaluated (Figure 1). After the patient refused awake intubation, difficult intubation materials were

prepared, the patient was preoxygenated and ventilated with a mask by titration of intravenous (IV) 0.02 mg/kg midazolam, 1 µgr/kg fentanyl, 10 mg propofol doses, and mouth opening was evaluated. It was thought that mouth opening could increase with the relief of pain and muscle relaxation, but mouth opening did not change (Figure 2). Thereupon, it was tried to pass the LMA (no:3), which was lubricated with saline, through the narrow mouth opening. Then, it was passed through the narrow mouth opening of the LMA (no:3), which was lubricated with saline, and was operated without any problems. Discussion An awake fiberoptic intubation is the gold standard for securing a difficult airway (2). However, this situation becomes a problem in patients who do not want awake fiberoptic intubation. In the literature, various methods have been suggested (2-4). It has been reported that the Bullard™ laryngoscope (Circon ACMI, Stamford, CT, USA) can be used safely even in patients with a mouth opening of at least 6 mm, and this problem can be overcome with a laryngeal mask (ILMA) (3-4). It is stated that preoperative neck tomography may also be useful in determining the airway (5). Conclusion In patients with limited mouth opening due to painful jaw movement, sedation and analgesia may not increase mouth opening. In these cases, difficult intubation preparations are essential for patient safety.

Keywords: Restricted Mouth Opening, Difficult Intubation, LMA

1. GİRİŞ

Genel anestezi uygulanacak hastaların preoperatif değerlendirilmesi sırasında havayolu muayenesi önemlidir. Bu yapılan muayene ile zor havayolu öngörülebilir. Çeşitli önlemler alınarak bu sorunun aşılması sağlanabilir. Mallampati testi (orijinal veya değiştirilmiş; oturan bir hastadan ağzını açmasını ve görüşün belirlenebilmesi için dili mümkün olduğunca dışarı çıkarmasını istemek), Wilson risk skoru (hastanın ağırlığı, baş ve boyun hareketi, çene hareketi dahil), tiromental mesafe (çene ile Adem elmasının üst kenarı arasındaki uzunluk), sternomental mesafe (çene ile sternumda çentik arasındaki uzunluk), ağız açma testi, üst dudak ısırma testi veya bu testlerin herhangi bir kombinasyonu bu amaçla kullanılabilmektedir.[1] Fakat hastaların çene hareketi sırasında ağrısı varsa bu testlerin yapılmasında ve değerlendirilmesinde sorun olmaktadır. Bu olgu sunumu ile ağrısı nedeniyle ağız açıklığı kısıtlı olan hastada anestezi yönetiminin literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

2. OLGU

Altmış beş yaşında erkek, 1 aydır sol yüzde şişlik ve ağrı nedeniyle önce diş hekimine sonra da kulak burun boğaz polikliniğine başvurdu. Fizik muayenesinde sol retromolar trigonda şişlik ve ağrı dışında bulgu saptanmadı. Çekilen boyun MR'ında solda infratemporal fossadan mastikator mesafeye parafarengeal bölge ve orofaringse uzanan tümöral kitle ve kistik alanlar saptandı. Anestezi muayenesinde hastanın ağız açıklığı 1cm olarak ölçüldü (Resim 1). Mallampati skoru değerlendirilemedi. Sternomental mesafe , tiromental mesafe normal olarak ölçüldü. Vücut ağırlığı 66 kg, boyu 170 cm'di. Tansiyon ve diyabet ilaçları ile regüle hipertansiyon ve diyabet hastalığı olan hasta ASA II olarak değerlendirildi. Hastaya entübasyon güçlüğü gelişebileceği bu konunun aşılmasında ilk seçeneğin fiberoptik bronkoskop yardımı ile uyanık entübasyon olduğu bilgisi verildi. Hastanın uyanık entübasyonu ve lokal anesteziyle opere olmayı reddetmesi üzerine gerekli bilgilendirme yapılıp onamı alındı. Cerrahi ekip de bilgilendirildi ve acil trakeostomi hazırlığı yapıldı. Laringeal maske (LMA ve ILMA), bronkoskop ve kombi tüp gibi zor entübasyon malzemeleri hazırlandıktan sonra hasta operasyon odasına alındı ve damar yolu açıldı. 6 lt/dk oksijen ile 3 dakika preoksijenize edildi ve intravenöz (IV) 0,02 mg/kg midazolam, 1 µgr/kg fentanyl, 10mg dozlarla propofol titre edilerek maske ile havalanması ve ağız açıklığı değerlendirildi. Ağrının geçmesi ve kas gevşemesinin sağlanmasıyla ağız açıklığının artabileceği ve entübasyonun uygulanabileceği düşünüldü, ancak ağız açıklığı anestezi altında da değişmedi, 1 cm olarak ölçüldü. Bunun üzerine serum fizyolojik ile kayganlaştırılan LMA'nın (no:3) dar olan ağız açıklığından geçirilmesi denendi. Ağız açıklığından geçmesi üzerine subglottik olarak yerleştirildi ve kafı şişirildi. Her iki akciğer havalandığı oskultasyonla ve end-tidal karbondioksitle doğrulandıktan sonra operasyona başlandı. Hasta sorunsuz olarak opere edildi. Yeterli

kas gücü ve uyanıklık sağlandıktan sonra LMA çıkarıldı. Herhangi bir komplikasyon gözlenmedi (Resim 2).

Resim 1: Preoperatif Ağız Açıklığı Ölçümü (1 cm)

Resim 2: Postoperatif Ağız Açıklığı Ölçümü (1 cm)

3. **TARTIŞMA**

Genel anestezi sırasında havayolu yönetiminin sağlanması önemlidir. Anestezi ile ilgili kardiyak arrest olgularının yarısında sorun havayolu/solunumsal problemler olarak tanımlanmıştır. Yaşamsal fonksiyonların devamı için havayolu açıklığının korunması önemlidir. Öncelikle preoperatif anestezi değerlendirilmesinde havayolu muayenesine dikkat edilmelidir. Havayolu zorluğu düşünülen hastaların önceden tespiti, hazırlıkların ve anestezi yönetiminin önceden planlanması gereklidir. Bu amaçla literatürde çeşitli zor havayolu algoritmaları (ASA, DAS) bulunmaktadır. Uyanık bir fiberoptik entübasyon, özellikle ağız açıklığı kısıtlı olgularda, zor hava yolunu güvence altına almak için altın standarttır.[2] Fakat uyanık fiberoptik entübasyon istemeyen olgularda bu durum sorun olmaktadır. Ağız açıklığı kısıtlı olgularda doğrudan laringoskopun yerleştirilmesi zor hatta imkansız olabilir veya bu mümkün olsa bile, vokal kordlar görülemeyebilir. Literatürde ağız açıklığı kısıtlı olan ve uyanık

entübasyon istemeyen hastalarda anestezi yönetimiyle ilgili çalışmalarda çeşitli yöntemler önerilmiştir.[2-4] Tampo ve ark[3] Bullard ™ laringoskop (Circon ACMI, Stamford, CT, ABD) ile ağız açıklığı kısıtlı olan hastada entübasyonu kolaylıkla gerçekleştirdiklerini belirtmişler, en az 6 mm ağız açıklığı olan hastalarda bile güvenle kullanılabileceğini vurgulamışlardır. Kakinonaha ve ark[4] ise ağız açıklığının kısıtlı olduğu 3 olguda ILMA ile başarılı bir şekilde entübasyonu uyguladıklarını belirtmişlerdir. Bu olguda ağız açıklığının 1 cm olması, hastanın uyanık fiberoptik entübasyonu reddetmesi ve Bullard laringoskobun mevcut olmaması nedeniyle (zor entübasyon için gerekli bütün hazırlıklar yapıldıktan sonra) klasik LMA uygulanmasına karar verildi. Ameliyatın süresi ve şekli dikkate alındığında devamında da LMA'nın yeterli olacağı ve hastaya anestezi uygulandıktan sonra ağız açıklığının artabileceği, LMA'nın rahatlıkla yerleştirilebileceği düşünüldü. Fakat hastanın anestezi altında hatta biyopsi sonrasında da ağız açıklığı değişmedi. Literatürde ağız açıklığı kısıtlı olan hastalarda preoperatif 3 boyutlu bilgisayarlı tomografnin güvenilir ve uygulanabilir havayolu programının belirlenmesine yardımcı olacağı belirtilmiştir.[5] Bu hastada bilgisayarlı tomografi de yapılmadı. Ancak hastanın boyun MR'nın incelenmesinde kitle haricinde bir anomaliye rastlanmadı.

4. SONUÇ

Çene hareketinin ağrılı olması nedeniyle ağız açıklığı kısıtlı olan hastalarda sedasyon ve aneljezi ile ağız açıklığı artmayabilir. Bu olgularda zor entübasyon hazırlıkları yapılması hasta güvenliğinde esastır. Ağız açıklığı kısıtlı ve uyanık fiberoptik entübasyon istemeyen hastalarda derin sedasyon ya da anestezi altında LMA uygulanmasının alternatif olabileceği görüşündeyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Roth D, Pace NL, Lee A, et al. Airway physical examination tests for detection of difficult airway management in apparently normal adult patients (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2018 May 15; 5(5): CD008874.
2. Goswami D, Singh S, Bhutia O, Baidya D, Sawhney C. Management of Young Patients with Temporomandibular Joint Ankylosis a Surgical and Anesthetic Challenge. Indian J Surg 2016; 78(6): 482-9.
3. Tampo A, Suzuki A, Matsumoto M, Kunisawa T, Iwasaki H. Nasotracheal intubation by combined use of a BullardTM laryngoscope and a cuff inflation technique in a patient with a severely restricted mouth opening. Can J Anesth/J Can Anesth 2013; 60:85-6.
4. Kakinohana M, Matsuda S, Tamae A, Okuda Y. Use of intubating laryngeal mask airway for three patients with difficult intubation. Masui 2000; 49(4): 410-3.
5. Zheng XH, Zhang CF, Lian SM, Liu SY, Jiang ZM. Extraluminal bronchial blocker placement using both nostrils for lung isolation in a patient with limited mouth opening. Medicine 2020; 99: 32-5.

Presentation ID / Sunum No= 18

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0144-0916

Pediatrik Suprakondiler Humerus Kırıklarında Ultrasonografi Eşliğinde Pinleme Tekniği

Doç. Dr. Seyran Kılınç[1]

[1]*Department of Orthopedic and Traumotology, Sivas Cumhuriyet University, Medicine Faculty, Sivas, Turkey, seyrankilinc@hotmail.com*

Özet

Humerusun suprakondiler kırığı, çocuklarda görülen en sık dirsek kırıklarıdır. Yerdeğiştirmiş kırıklarda perkütan pinleme en yaygın kullanılan yöntemdir. Farklı pinleme teknikleri bulunmakla birlikte birbirlerine üstünlükleri halen tartışma konusu olarak literatürde yer alır. Çalışmamızda ultrasonografi eşliğinde radial sinirin yeri belirlendi. Güvenli alan oluşturarak, lateral pinleme tekniği ile kırık tesbiti yapıldı. Uygulama tekniğinin kolay olması uygulanabilirliğini artırmaktadır. Çalışma literatürde ilk olarak tarafımızca yapılmıştır ve bundan sonraki çalışmalara katkı sağlıyabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik, Suprakondiler Kırık, Perkütan Pinleme, Ultrasonografi.

Ultrasound Guided Lateral Pinning in Pediatric Supracondylar Humerus Fractures

Abstract

Supracondylar fracture of the humerus is the most common elbow fracture in children. Percutaneous pinning is the most widely used method for displaced fractures. Although there are different pinning techniques, their superiority over each other is still a matter of debate in the literature. In our study, the location of the radial nerve was determined by ultrasonography. Fracture fixation was performed with lateral pinning technique by creating a safe area. The ease of application technique increases its applicability. The study was first conducted by us in the literature and it is thought that it can contribute to future studies.

Keywords: Pediatric, Humerus supracondylar fracture, Percutaneous pinning, Ultrasonography.

GİRİŞ

Humerusun suprakondiler kırığı, çocuklarda görülen en sık dirsek kırıklarıdır. Tüm pediatrik kırıkların %16'ünü ve tüm pediatrik dirsek kırıklarının %60'ını oluşturur.[1] Kapalı redüksiyon ve perkütan pinleme, yer değiştirmiş kırıklar için tercih edilen tedavidir.[2] Perkütan pinleme lateral-medial çapraz, lateral diverjans ve lateral çapraz şeklinde yapılmaktadır. Farklı tipte pinleme tekniklerini karşılaştıran birçok çalışma literatürde mevcuttur.[2,3] Bununla birlikte lateral-medial çapraz pinlemede ulnar sinir hasarlanması 4,3 kat arttığını gösteren yayınlar mevcuttur. İyatrojenik ulnar sinir hasarını önlemenin en iyi yolu medial çivilemeden kaçınmaktır. Lateral çapraz lateral pinleme için Dorgan'ın tekniği (proksimal lateralden distal-mediale giden proksimal lateral giriş noktası pimi) ulnar sinir yaralanmasını önlemek için bir alternatif olarak önerilmiştir.[4] Ancak bu teknikte proksimal-lateral gönderilen telin lateral suprakondiler bölgede radial sinir yaralanması riskini artırmaktadır.[5]

Perkütan pinleme bu kırıklarda farklı şekillerde uygulanmakla birlikte, ultrasonografi (USG) eşliğinde lateral perkütan pinleme ilk kez tarafımızca kullanılmıştır. Bu teknik ile radial sinirin humerusu çaprazladığı anatomik bölge belirlenerek güvenli bir zon oluşturma hedeflenmiştir.

CERRAHİ YÖNTEM

Hasta genel anestezi altında supin pozisyonda operasyon kosulları sağlandıktan sonra kırık ekstremitenin USG eşliğinde lineer prop ile radial sinirin lateralde humerusu çaprazladığı bölge belirlenerek işaretlendi (Resim1 A-B). Skopi eşliğinde kapalı redüksiyon kalitesi değerlendirildikten sonra, lateral kondilden cisme doğru bir adet K teli gönderildi. Yine skopi eşliğinde belirlenen radial sinir geçiş hattı güzergahının altında kalmak kaydı ile uygun K teli konfigürasyonu sağlayarak proximal cisimden medial kondile doğru K teli gönderildi (Resim1 C-D-E-F). Redüksiyon kalitesi ve stabilite kontrolü yapıldı. Hasta 70 derecede uzun kol alçısına alınarak operasyon tamamlandı.

TARTIŞMA

Pediatrik humerus suprakondiler kırık tedavisinde sıklıkla kullanılan kapalı redüksiyon ve perkütan pinleme sırasında iyatrojenik sinir hasarının oluşabildiği ve bu durumu önleyebilmek için ortopedistler tarafından farklı yöntemlere başvurulmustur. Çalışmamızda USG yardımı ile güvenli alan oluşturarak pinleme sırasında radial sinir hasarının farklı bir teknikle önlenebilirliği amaçlanmıştır.

Kas iskelet sistemi hastalıklarında USG yaygın olarak kullanılmaktadır. Son dönemlerde ortopedistler tarafından pediatrik hastaların tanı ve hasta takip aşamalarında USG kullanımında bir yatkınlık göze çarpmaktadır.[6,7] USG değerlendirmenin tecrübe gerektirdiği ve konusunda uzman kişiler tarafından yapılması gerektiği aşikar olmakla birlikte, çalışma sırasında yapılan USG tarafımızca yapılması ve değerlendirmenin kolaylığı tekniğin avantajları arasında yer almaktadır. Bu kolaylığın anatomik lokalizasyona bağlı olduğunu kabul etmek gerekir. Ulnar sinir tesbiti yapılan farklı bir çalışmada anatomik bölgeden dolayı teknik zorluktan bahsedilmiştir.[7] Radial sinirin distal humerus çaprazlama yerindeki anatomik bölgenin düz bir zeminde yer alması, yapılan USG'nin kolay ve öğrenme eğrisinin anlaşılabilirliğini artırmaktadır.

Suprakondiler kırıklarda kullanılan perkutan pinleme tekniği lateral-medial capraz, lateral diverjans ve lateral capraz şeklinde yapılmaktadır.[8] Farklı tipte pinleme tekniklerini karşılaştıran birçok çalışma literatürde mevcuttur. Çapraz pin kullanmanın temel avantajı, ikincil yer değiştirmeyi ve yanlış kaynamayı önleyecek daha fazla stabilite sağlamaktır. Bununla birlikte medialden gönderilen çapraz pinlemede ulnar sinir hasarlanması yol açabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur.[2] İyatrojenik ulnar sinir hasarını önlemeye yönelik çalışmalar yapılmakla birlikte lateral çapraz pinleme tekniği (proksimal lateralden distal-mediale giden proksimal lateral giriş noktası pimi) ulnar sinir yaralanmasını önlemek için bir alternatif olarak önerilmiştir.[4,7,9] Ancak bu teknikte proksimal-lateraldeki tel suprakondiler bölgeye girerken radial sinir yaralanması riskini artırmaktadır.[5]

Süperolateral pin gönderimi için alternatif öneriler ve çalışmalar literatürde yer alır. Bu çalışmalar klinik tecrübe ve radyolojik analiz temeline dayanmaktadır.[10-12] Çalışmamızda güvenli zon tesbiti hastanın anestezi işlemleri bitiminde kısa sürede intraoperatif belirlenmekte, bu durum akut değerlendirmeye

imkan vermekle birlikte maliyet ve ciddi zaman kaybına yol açmamaktadır. Ayrıca her hasta için protokolün tekrar yapılması yanılma payının daha az olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamız planlaması her ne kadar teknik özelliklere dayansa da kullanılabilirliği ve kar zarar hesaplamalarını değerlendirilmesinde ileri yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ;

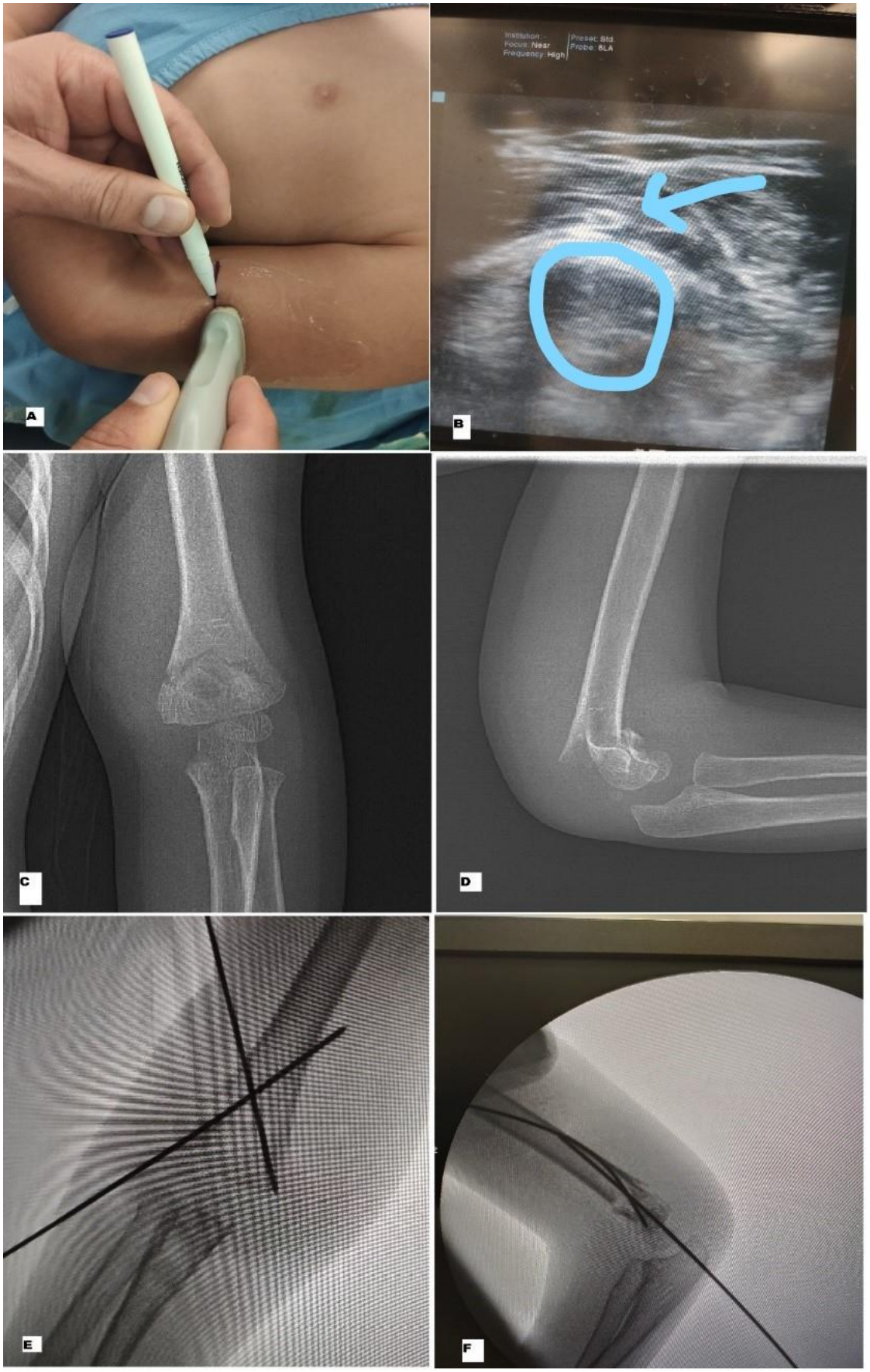
Kliniğimizde kullanılan lateral çapraz pinleme tekniği öncesinde hastalara ultrasonografi eşliğinde, radial sinirin humerusun lateral geçiş bölgesi tesbit edilmekte, böylece proksimal lateralden gönderilen telin radial sinir ile ilişkisi kontrol altına alınması amaçlandı. Bu kapsamda çalışmanın literatürde ilk olması ve bundan sonra yapılacak çalışmaların literatüre değerli katkılar sağlayabileceği ön görülmüştür.

REFERANSLAR

1. Cheng JC, Shen WY. Limb fracture pattern in different pediatric age groups: a study of 3,350 children. J Orthop Trauma. 1993;7(1):15–22.
2. Woratanarat P , Angsanuntsukh C , Rattanasiri Set al. . Meta-analysis of pinning in supracondylar fracture of the humerus in children. J Orthop Trauma 2012;26(1):48-53.
3. Prashant K , Lakhotia D , Bhattacharyya TD , Mahanta AK , Ravoof A . A comparative study of two percutaneous pinning techniques (lateral vs medial-lateral) for Gartland type III pediatric supracondylar fracture of the humerus. J Orthop Traumatol 2016;17(3):223-229.
4. Dekker AE, Krijnen P, Schipper IB. Results of crossed versus lateral entry K-wire fixation of displaced pediatric supracondylar humeral fractures: A systematic review and meta-analysis. Injury. 2016 Nov;47(11):2391-2398. .
5. Brighton B , Abzug JM , Ho CA , Ritzman TF . Current strategies for the management of pediatric supracondylar humerus fractures: tips and techniques for successful closed treatment. Instr Course Lect 2016;65:353-360
6. Vanderhave, Kelly L. MD; Brighton, Brian MD; Casey, Virginia MD; et al. Applications of Musculoskeletal Ultrasonography in Pediatric Patients, Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons: November 2014,22(11): 691-698
7. Soldado F, Knorr J, Haddad S, et al. Ultrasound-guided Percutaneous Medial Pinning of Pediatric Supracondylar Humeral Fractures to avoid Ulnar Nerve Injury. Arch Bone Jt Surg. 2015;3(3):169-172.
8. Feng, Chao MD; Guo, Yuan MD; Zhu, Zhenhua MD; et al. Biomechanical Analysis of Supracondylar Humerus Fracture Pinning for Fractures With Coronal Lateral Obliquity, Journal of Pediatric Orthopaedics: March 2012;32(2): 196-200
9. Rizk AS, Kandil MI. Conventional versus lateral cross-pinning (Dorgan’s technique) for fixation of displaced pediatric supracondylar humeral fractures: a randomized comparative study. Egypt Orthop J. 2018;53:348-58.
10. Bloom T, Zhao C, Mehta A, et al. Safe zone for superolateral entry pin into the distal humerus in children: an MRI analysis. Clin Orthop Relat Res. 2014 Dec;472(12):3779-88.
11. Nielsen E, Andras LM, Skaggs DL. Quantifying the Location of the Radial Nerve in Children for Intraoperative Use. J Pediatr Orthop. 2018 May/Jun;38(5):292-295.
12. Joseph M. Queally, Natasha Paramanathan, James C. Walsh, et al. Dorgan's lateral cross-wiring of supracondylar fractures of the humerus in children: A retrospective review, Injury, 2010;41(6);568-571

Ekler

RESİM1; 5 yaşında kız çocuk, düşme sonucunda sol humerus suprakondiler kırık



RESİM1; 5 yaşında kız çocuk, düşme sonucunda sol humerus suprakondiler kırık

A) USG probu ile radial sinirin humerusu çaprazladığı yer belirleniyor.
B) Radial sinirin USG görüntüsü(mavi ok radial sinir, mavi daire humerus)
C) Ön-arka pre op görüntüsü
D) Lateral pre op görüntüsü
E) Ön-arka post-op görüntüsü
F) Lateral post-op görüntüsü

Presentation ID / Sunum No= 20

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: ORCID: 0000-0002-5366-1510

Tek Koroner Arter Anomalisi; İki Vaka Raporu

Dr. Öğretim Üyesi Tuna Şahin[1]
[1]Tıp Fakültesi/Radyoloji Anabilim Dalı1Adnan Menderes Üniversitesi1Aydın, Türkiye, drtunasahin@hotmail.com

Özet

Giriş Tek koroner arter anomalisi, tüm kalbin kanlanmasını sağlayan arterlerin tek bir ostiumdan çıkması durumudur. Oldukça nadir olup, popülasyonun % 0,024-0,044'ünde görülür ve ani ölüm riski taşımaktadır. Çarpıntı, halsizlik şikayeti ile kardiyoloji polikliniğine başvuran, koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) yapılan iki hastayı sunuyoruz. Vaka sunumu Çarpıntı, halsizlik şikayeti olan ve koroner BTA yapılan iki hastada, sol ana koroner arter izlenmemiştir ve sağ koroner arter (RCA) sağ sinüs valsalvadan çıkmaktadır. İlk hastada, RCA proksimalinden (Resim 1) ve diğer hastada ise daha distalden (Resim 2) ayrılan dallar sol anterior desendan arter (LAD) ve sol sirkümfleks arter(LCx) sulama alanına uzanan dallar vermektedir. Tartışma Koroner arter anomalileri, prevalansı % 1-2'dir. Hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Semptomatik olanların göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı, miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölüme yol açabilme potansiyelleri nedeniyle erken tanısı önemlidir. Konvansiyonel anjiyografik serilerde tek koroner arter anomalisinin görülme oranının % 0,02-0,04 arasında olduğu bildirilmiştir. Koroner arter hastalıklarının tanısında konvansiyonel anjiyografi, uzun yıllar boyunca altın standart olarak kabul edilmiştir. Ancak günümüzde çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile yapılan koroner BTA'ler de koroner arter hastalıklarının ve anomalilerin gösterilmesinde kullanılabilmektedir. Literatürde, koroner arter anomalilerini saptamada koroner BTA'nin konvansiyonel anjiyografiye göre daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Sonuç Tek koroner arter anomalisi oldukça nadir görülür ve genellikle asemptomatiktir. Semptomatik olan hastalarda ani ölüm görülebileceğinden tanıda yüksek doğruluk oranına sahip olan koroner BTA ilk görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tek Koroner Arter, Anomali, BT

Abstract

Introduction Single coronary artery anomaly is a condition in which the arteries that supply blood to the entire heart exit from a single ostium. It is extremely rare, occurs in 0.024-0.044% of the population and carries a risk of sudden death. Case presentation In two patients who complained of palpitations, weakness, and underwent coronary CTA, the left main coronary artery was not observed, and the right coronary artery (RCA) originates from the right sinus valsalva. In the first patient, the branches separated from the proximal RCA (Figure 1) and in the other patient more distal (Figure 2) give branches extending to the left anterior descending artery (LAD) and left cicumflex artery (LCx) irrigation area. Discussion Coronary artery anomalies, the prevalence is 1-2%. Patients are mostly asymptomatic. Early diagnosis of symptomatic patients is important because of their potential to cause chest pain, dyspnea, palpitations, myocardial infarction and sudden cardiac death. The incidence of single coronary artery anomaly in conventional angiographic series has been reported to be between 0.02-0.04%. Conventional angiography has been accepted as the gold standard for many years in the diagnosis of coronary artery diseases. Today, however, coronary CTAs performed with multislice computed tomography can also be used to show coronary artery diseases and anomalies. In the literature, there are studies showing that coronary CTA is superior to conventional angiography in detecting coronary artery anomalies. Conclusion Single coronary artery anomaly is very rare and is usually asymptomatic. Since sudden death can be seen in symptomatic patients, coronary CTA should be preferred as the first imaging method, which has a high accuracy rate in the diagnosis.

Keywords: Single Coronary Artery, Anomaly, CT

Giriş

Tek koroner arter anomalisi , tüm kalbin kanlanmasını sağlayan arterlerin tek bir yerden çıkması durumudur. Oldukça nadir olup, popülasyonun % 0,024-0,044'ünde görülür (1). Bu anomali ilk kez 1903'te tanımlanmış ve birkaç tek koroner arter anomalisi bildirilmiştir. Tek koroner arter anomalisinin yaygın olarak büyük damarların transpozisyonu, koroner fistüller, biküspit aort kapağı ve Fallot tetralojisi gibi diğer konjenital kardiyovasküler anomalilerle ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (2,3).

Bu anomalide iki olasılık mevcuttur. Karşı tarafın arter ve arterleri çıkım sonrasında, bu ana koroner arterden ayrılarak kendi sulama alanına gidebilir veya bu ayrılma olmazsa bu arter tüm kalbi dolaşarak kanlandırır. Bu anomalide iki tip risk vardır. Birincisi aortadan tek bir koroner arter çıktığından, bu kök üzerindeki darlıklarda tüm kalbin kanlanması aynı anda bozulur (4). Diğeri ise, karşı taraftan çıkan koroner arter kendi sulama alanına geçerken aorta ile pulmoner arter arasından geçerse bu durumda ani ölüm riski ortaya çıkar.

Çarpıntı, halsizlik ve çabuk yorulma şikayeti ile kardiyoloji polikliniğine başvuran, efor testi şüpheli bulunan, ve koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) yapılan 47 ve 58 yaşında iki erkek hastayı sunuyoruz.

Vaka sunumu

Çarpıntı, halsizlik ve çabuk yorulma şikayeti olan ve koroner BTA yapılan her iki hastada da, sol ana koroner arter (LMCA) izlenmemiştir ve sağ koroner arter (RCA) sağ sinüs valsalvadan orjin almaktadır. İlk hastada, osteal düzeye yakın seviyede, RCA proksimalinden (Resim 1) ve diğer hastada ise daha distalden (Resim 2) ayrılan dallar anterior interventriküler oluk ve sol atriovanteriküler oluk boyunca sol anterior desendan arter (LAD) ve sol sirkümfleks arter(LCx) sulama alanına uzanan dallar vermektedir. Her iki vakada da beklendiği üzere RCA iyi gelişmiştir. Bunun dışında her iki hastada, İnceleme alanındaki diğer ana vasküler yapılar ve akciğer alanları normal görünümdeydi.

Tartışma

Kardiyovasküler nedenli ölümlerin en sık nedeni koroner arter hastalığıdır.

Bu nedenle, bu arterlerin anatomisinin bilinmesi koroner arter hastalıklarının tanısında oldukça önemlidir. Sağ ve sol ana koroner arterler sağ ve sol sinüs valsalvadan köken almaktadırlar (5).

Koroner arter anomalileri, prevalansının genel popülasyonun %1-2'si olduğu bildirilmiştir (6). Ancak miyokardiyal köprüleşmeler de dahil edilirse koroner arter anomali prevalansı daha yüksektir (7). Hastalar çoğunlukla asemptomatik olup tesadüfen saptanırlar ancak semptomatik olanlar göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı, senkop, kardiyomiyopati, aritmi, miyokard iskemisi ile prezente olabilir. Miyokard enfarktüsü ve ani kardiyak ölüme yol açabilme potansiyelleri nedeniyle erken tanı önemlidir. Gençlerde, nontravmatik ani ölümlerin yaklaşık 2/3'ünde altta yatan sebebin koroner arter anomalisi olduğu bildirilmiştir (8). Ayrıca, cerrahi veya anjiyoplasti sırasında komplikasyonlar oluşabileceğinden, kendi başlarına klinik önemi olmayan varyantları ve anomalileri belirlemek de önemlidir.

Tek koroner arter anomalisinde, tüm koroner arter dalları tek ostiumdan çıkış gösterir ve oldukça nadir bir anomalidir. Tek koroner arter anomalileri sağ veya sol koroner arterden köken aldığı yere, ventrikül yüzeyindeki anatomik dağılıma ve büyük arterle olan ilişkisine göre sınıflandırılmaktadır. Tek koroner arter anomalisinin çok sayıda varyasyonları olup 23 farklı şekil tarif edilmiştir (9). Konvansiyonel anjiyografik serilerde görülme oranının % 0,02-0,04 arasında olduğu bildirilmiştir (10). Konvansiyonel koroner anjiyografi yapılan bir çalışmada yaklaşık 1/2250 oranında görülmüştür (11).

Koroner arter hastalıklarının tanısında invazif ve noninvazif

birçok yöntem mevcuttur. Bu yöntemler arasında konvansiyonel anjiyografi, uzun yıllar boyunca altın standart olarak kabul edilmiştir. Ancak günümüzde teknolojik ilerlemelerin de etkisiyle çok kesitli BT cihazları ile yapılan koroner BTA'ler de koroner arter hastalıklarının, varyasyonlarının ve anomalilerin gösterilmesinde güvenle kullanılabilmektedir (5).Literatürde, koroner arter anomalilerini saptamada koroner BTA'nin konvansiyonel anjiyografiye göre daha üstün olduğunu gösteren birkaç çalışma, mevcuttur. (12,13).

Sonuç

Tek koroner arter anomalisi oldukça nadir görülür ve genellikle asemptomatiktir. Semptomatik olan hastalarda ani ölüm görülebileceğinden tanıda oldukça yüksek doğruluk oranına sahip olan koroner BTA ilk görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Zeina AR, Blinder J, Sharif D, Rosenschein U, Barmeir E. Congenital coronary artery anomalies in adults: non-invasive assessment with multidetector CT. Br J Radiol 2009; 82: 254-61.

2. Yurtdaş M, Gülen O. Anomalous origin of the right coronary artery from the left anterior descending artery: review of the literature. *Cardiol J* 2012; 19: 122-129 [PMID: 22461044 DOI: 10.5603/ CJ.2012.0023]

3. Roberts WC. Major anomalies of coronary arterial origin seen in adulthood. *Am Heart J* 1986; 111: 941-963 [PMID: 3518378 DOI: 10.1016/0002- 703(86)90646-0]

4. Öztürk E. Coronary artery variations. Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics 2011; 4: 13-8.

5.Normal Koroner Anatomi ve Varyasyonlar Ersin Öztürka, Ali Kemal Sivrioğlu Trd Semp 2013; 1:36-56

6. Fujimoto S, Kondo T, Orihara T, Sugiyama J, Kondo M, Kodama T, et al. Prevalence of anomalous origin of coronary artery detected by multi-detector

computed tomography at one center. J Cardiol 2011; 57: 69-76.

7. Cademartiri F, La Grutta L, Malagò R, Alberghina F, Meijboom WB, Pugliese F, et al. Prevalence of anatomical variants and coronary anomalies in 543 consecutive patients studied with 64-slice CT coronary angiography. Eur Radiol 2008; 18: 781-91.

8. Öztürk E. Coronary artery variations. Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics 2011; 4: 13-8.

9. Taylor AJ, Virmani R. Coronary artery anomalies in adults: which are high risk? ACC Curr J Rev 2001;10:92-5.

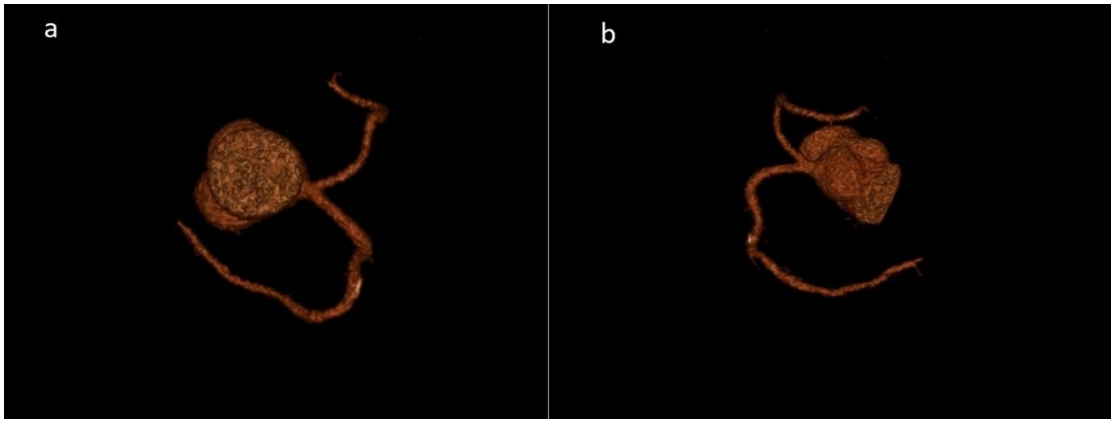
10. Shirani J, Roberts WC. Solitary coronary ostium in the aorta in the absence of other major congenital cardiovascular anomalies. J Am Coll Cardiol 1993;21:137-43

11. Walker Fiona, Webb Gary. Congenital coronary artery anomalies: The adult perspective. Coronary Artery Disease: Vol 12, Dec 2001;12:599-604.

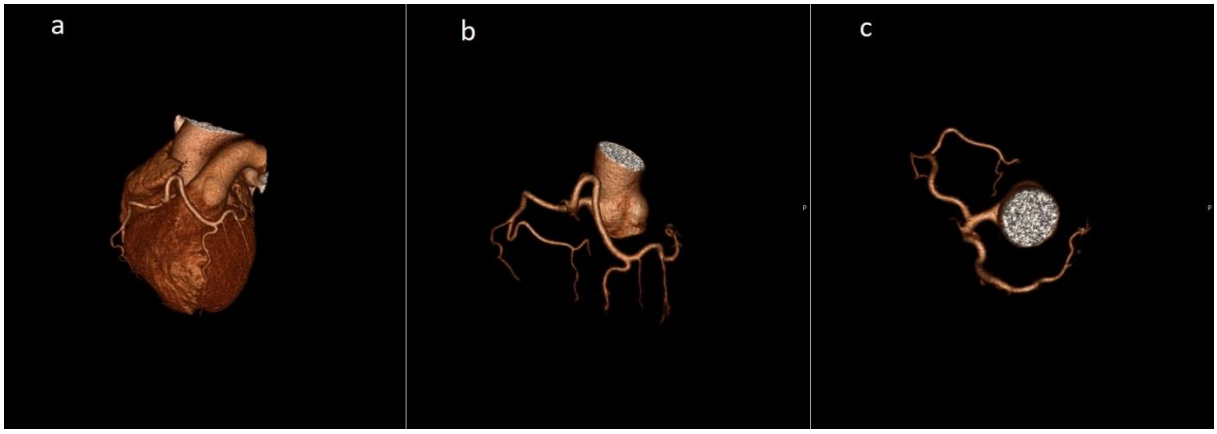
12. Schmitt R, Froehner S, Brunn J, Wagner M, Brunner H, Cherevatyy O, et al. Congenital anomalies of the coronary arteries: imaging with contrast-enhanced, multidetector computed tomography. Eur Radiol 2005; 15: 1110-21.

13. Komatsu S, Sato Y, Ichikawa M, Kunimasa T, Ito S, Takagi T, et al. Anomalous coronary arteries in adults detected by multislice computed tomography: presentation of cases from multicenter registry and review

of the literature. Heart Vessels 2008; 23: 26-34.



Resim 1. Osteal düzeye yakın seviyede RCA proksimalinden ayrılan dal



Resim 2.RCA distalinden ayrılan dal

Presentation ID / Sunum No= 23

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-3778-7786

2010-2012 Yılları ile 2019-2020 Yılları Arasında İki Farklı Yoğun Bakım Ünitesinde Görülen Patojen Psedomonas Aeruginosa, Acinetobacter Baumanni, Klebsiella Türlerinin Dağılımının, Antibiyotik Duyarlılık ve Direnç Özelliklerinin Yıllar İçinde Değişimi

Dr. Aylin Parmaksız[1], Bayazıt DİKMEN, Zafer ÇUKUROVA

[1] *Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi, aylingundogan_84@hotmail.com*

Özet

Hastane infeksiyonları (Hİ), hastaların hastaneye yatışından sonra gelişen ve başvuru anında inkübasyon döneminde olmayan veya hastanede gelişmesine rağmen bazen taburcu olduktan sonra ortaya çıkan enfeksiyonlardır.(2). Bu çalışma da Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki 25 yataklı Anestezi Yoğun bakım ünite (YBÜ)'sinde, Ocak 2010 ve Ocak 2012 tarihleri arasında 2 yıl boyunca yatmış tüm hastalar ile Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesindeki 27 yataklı Anesteziyoloji kliniği YBÜ'nde, Ocak 2019 ve Ocak 2020 tarihleri arasında 2 yıl boyunca yatmış tüm hastalara ait veriler retrospektif karşılaştırılmıştır.Yoğun bakım kayıtlarından YBÜ'ne kabul edildiğinde alınan kültürlerinde üreme olmayan ve ilk 48-72 saatten sonra ateş, sekreksiyon artısı veya karakter değişimi,labaratuvarda beyaz küre ve crp de artış gelişen hastalar belirlenmiştir. Bu hastalar Hİ olarak değerlendirilmiştir.Antibiyotik duyarlılıkları ve dirençleri yıllara göre karşılaştırılmıştır. Antibiyotiklerin kontrolsüz ve yanlış kullanımı direncin artmasına neden olmuş, hastane enfeksiyonlarının tedavisinde seçeneklerimiz giderek azalmıştır.Her yoğun bakımında düzenli aralıklarla sürveyans takibinin yapılması,YBÜ 'lerinde uygun antibiyotik kombinasyonları seçilmesine ve dirençli mikroorganizmaların azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yoğun Bakım, Hastane Enfeksiyonları, Antibiyotik Duyarlılık ve Direnç

Changes in the Distribution, Antibiotic Susceptibility and Resistance Characteristics of Pathogen Pseedomonas Aeruginosa, Acinetobacter Baumanni, Klebsiella Species in Two Different Intensive Care Units Between 2010-2012 and 2019-2020

Abstract

Nosocomial infections (HI) are infections that develop after the hospitalization of the patients and are not in the incubation period at the time of admission, or sometimes occur after discharge despite developing in the hospital(2). In this study, all patients hospitalized for 2 years between January 2010 and January 2012 in the 25-bed Anesthesia Intensive Care Unit (ICU) in Ankara Numune Training and Research Hospital, Bakırköy Dr. The data of all patients hospitalized for 2 years between January 2019 and January 2020 in the 27-bed Anesthesiology clinic ICU at Sadi Konuk Health Sciences University Hospital were retrospectively compared. Then, patients who developed fever, increased secretion or character change, and increased white blood cell and CRP in the laboratory were determined. These patients were evaluated as HI. Antibiotic susceptibility and resistance were compared according to years.Uncontrolled and misuse of antibiotics has led to an increase in resistance, and our options in the treatment of hospital infections have gradually decreased. Regular surveillance monitoring in each intensive care unit will contribute to the selection of appropriate antibiotic combinations in ICUs and the reduction of resistant microorganisms.

Keywords: Intensive Care, Nosocomial Infections, Antibiotic Susceptibility and Resistance

1.GİRİŞ

Hİ, morbidite ve mortalitesinin yüksek olması ve ekonomik kayıplardan dolayı tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu oluşturmaya devam etmektedir.(1).Hİ, hastaların hastaneye yatışından sonra gelişen ve başvuru anında inkübasyon döneminde olmayan veya hastanede gelişmesine rağmen bazen taburcu olduktan sonra ortaya çıkabilmektedir. Genellikle hastaneye yattıktan 48 saat sonra ve taburcu olduktan sonra ilk 10 gün içinde gelişen infeksiyonlardır (2)YBÜ'leri, hastaların genel durum bozukluğu, artmış invaziv işlemler, düşük bağışıklık yanıtı, uzamış yatış ve sık antibiyotik kullanımı sebebiyle Hİ'nin en sık görüldüğü hastane birimleridir(1).

YBÜ'lerinde gelişen hastane infeksiyonlarının etkenleri hastaneden hastaneye hatta YBÜ'leri arasında farklılık gösterdiği gibi kendi ünitesi içinde de zamanla değişiklik gösterebilmektedir(3).YBÜ'lerinde sık ve uygunsuz antibiyotik kullanımı dirençli izolatların seçilmesine ve daha sıklıkla çoğul ilaç dirençli patojenlerce enfeksiyon oluşumuna yol açar.(1) Antibiyotiklere karşı giderek artan direnç, özellikle kritik hastaların ampirik tedavi seçiminde çok önemli bir sorundur(3). Antibiyotiklere dirençli etkenlerin neden olduğu infeksiyonlar sadece morbidite ve mortaliteyi artırmakla kalmayıp, yanı sıra hastanede yatış süresinde uzama, maliyet ve değişik ciddi medikal komplikasyonlarla sonlanmaktadır(3) YBÜ'lerinde sürveyans çalışmaları ile sık rastlanan patojen izolatların bilinmesi, antibiyotik duyarlılıklarının saptanması uygun ve başarılı ampirik tedavide yol göstericidir(1).

Bu çalışmada 2010-2012 yılları ile 2019-2020 yılları arasında iki farklı yoğun bakım ünitesinde görülen patojen Psedomonas aeruginosa, Acinetobacter baumanni, Klebsiella türlerinin dağılımının, antibiyotik duyarlılık ve direnç özelliklerinin yıllar içinde değişiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki 25 yataklı Anestezi YBÜ'sinde, Ocak 2010 ve Ocak 2012 tarihleri arasında 2 yıl boyunca yatmış tüm hastalar ile Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesindeki 27 yataklı Anesteziyoloji kliniği YBÜ'sinde, Ocak

2019 ve Ocak 2020 tarihleri arasında 2 yıl boyunca yatmış tüm hastalara ait verilerin retrospektif karşılaştırma çalışması olarak planlanmaktadır. 2010-2012 yılları arasında yatan hastalara Grup 1, 2019-2020 yılları arasında yatan hastalara Grup 2 diye adlandırıldı. Bu iki YBÜ'ne dahili, nörolojik, cerrahi, travma gibi karma hastalar kabul edilmektedir. Yoğun bakım kayıtlarından YBÜ'ne kabul edildiğinde alınan kültürlerinde üreme olmayan ve ilk 48-72 saatten sonra ateş, sekreksiyon artısı veya karakter değişimi,labaratuvarda beyaz küre ve crp de artış gelişen hastalar belirlendi. Bu hastalar Hİ olarak değerlendirildi.

Hastaların demografik verileri, yatış-çıkış tarihi, yoğun bakım ve servis yatış süresi, yatış tanısı, eşlik eden hastalıkları kaydedildi. Hastaların YBÜ'ne nereden geldiği(acil srvis, yatan hasta servisi,hastane içi diğer YBÜ veya dış merkez) ve taburculuk şekilleri kaydedildi.

İnfeksiyon etkenlerinin belirlenmesi için alınmış olan trakeal aspirat, idrar, kan, yara, kateter, rektal ve boğaz örneklemlerinden elde edilen mikrobiyolojik inceleme sonuçları kaydedildi. Hastanelerin İKK(İnfeksiyon Kontrol Komiteleri) tarafından CDC (Centers for Disease Control and Prevention)ölçütlerine göre YBÜ'mizdeki Hİ'ları günlük değerlendirmelerle oluşturulmuş formlardan belirlendi. Aksi durumlar kolonizasyon olarak kabul edildi. Örneklemenin yapıldığı yerden gelen kültür sonucunda birden fazla mikroorganizma etken olarak belirlendiğinde ve klinik olarak infeksiyon kabul edilmesi halinde bu ikili üreme infeksiyon atağı olarak kabul edildi. İnfeksiyon etkeni olarak en sık izole edilen 3 patojen olan Klebsiella pneumonia, Acinetobacter baumanii, Pseudomonas aeruginosa olmak üzere tüm etkenlerin görülme sıklıkları, görüldükleri yerlere göre dağılımlarının sayı ve yüzdeleri hesaplandı. Ayrıca bu etkenlerin izole edildikleri yerlere göre ayrı ayrı antibiyotik direnç ve duyarlılık profilleri kaydedildi.

Hastane infeksiyon hızı; "(Hastane infeksiyonu sayısı/ Hasta günü) x 1000" ve YBÜ mortalite oranı; ''(mortalite görülen hasta sayısı/ toplam yatan hasta sayısı) x100'' formülleri kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, minumum, maksimum, median, çeyrekler arası aralık olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlanmadığından bağımsız iki grupta karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.BULGULAR

Grup 1'ın hasta sayısı 817 iken Grup 2'nın hasta sayısı 2511 idi. Demografik veriler incelendiğinde Grup 1'de 447(%54,7) erkek , 370 (%45,3) kadın Grup 2'de 1420 (%56,6) erkek,1091 (%43,4)kadın hasta mevcuttur. Yoğun bakıma yatan tüm hastaların yaş ortalaması 60.9±19.3 yı l, 2010-2012 yılları arası 63,8±19,6 yıl, 2019-2020 yılları arası59,9±19,1 yıl idi.

Grup 1 'de 361 (%44,2) hasta acil servis, 37 (%4,5) hasta ameliyathaneden, 361 (%44,2) servisten , 10 (%1,2) dış merkez acillerden ,48 (%5,9) dış merkez servis ve yoğun bakımlardan yatış olmuştur. Grup 2'de 835 (%33,3) acil servisten , 564 (%22,5) ameliyathaneden ,617 (%24,6) servisten ,185 (%7,4) dış merkez acillerden ve 310 (%12,3) hasta dış merkez servis ve yoğun bakımlardan yatış olmuştur. 2010-2012 yılları arasında hastaların 385(%47,2) exutus, 384 (%47,1) servise taburcu, 26 (%3,2) sevk, 20(%2,5) eve taburcu olmuştur. 2019 -2020 yılları arasında 679 (% 27,0) vefat etmiş, 1156 (%46,0) servise taburcu, 495 (%19,7) sevk, 181 (%7,2) eve taburcu olmuştur.

Grup 1'de 436 (%53,4),grup 2'de ise 586 (%23,3) hasta ile birinci sırada yatış sebebi solunum sistemi hastalıkları olmuştur. İkinci sırada grup 1'de 139 (%17,0) hastada dahili sebepler gözlenirken, grup2'de ikinci sırada 531 (%21,1) hasta ile postoperatif sebepler görülmüştür. YBÜ mortalite oranı grup 1 de 47.1 iken ,grup 2 de ise 33.2 olarak hesaplandı. Grupların demografik verileri ve genel özellikerl Tablo 1'de gösterilmiştir.

Yıllara göre yaş ortalaması gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklı gözlenmiştir. Grup 1 de yaş ortalaması daha yüksek olarak saptanmıştır.Hastaların nereden geldiklerine göre karşılaştırma yaptığımızda her iki grupta hasta dağılımı birbirlerine göre istatiksel olarak anlamlı farklı görülmüştür. Grup 1 de acil ve servisten eşit miktarda ve ilk sırada yatış olarak gözlemlenmişti. Grup 2 de birinci

sırada yatış acil servisden olmuştur.Servis ve ameliyathane ikinci ve üçüncü sırada gözlenmiştir.Hastaların sonuç durumları gruplar arasında karşılaştırıldığında vefat , sevk ve eve taburculuk her iki grupta istatiksel olarak anlamlı farklı gözlenmıştir.Grup 1 de vefat oranı anlamlı yüksek iken grup 2 de sevk ve eve taburcu yüksek gözlenmiştir. Yatış tanılarına göre hasta dağılımına baktığımızda grup 1 de solunum sistemi hastalıkları ve serebrovasküler olaylar anlamlı yüksek iken grup 2 de postoperatif hastalar renal sistem hastalıkları ve maligniteler anlamlı yüksek gözlenmiştir.

Tablo 1 :Grupların Demografik Verileri

		Total (n=3328)	**Grup1 (n=817)**	**Grup2 (n=2511)***	
		n	n	n	p
Cinsiyet	Erkek	1867 (56,1)	447 (54,7)	1420 (56,6)	0,358
	Kadın	1461 (43,9)	370 (45,3)	1091 (43,4)	
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)		60,9±19,3 (15-111)	63,8±19,6 (15-111)	59,9±19,1 (16-100)	<0,001
Nereden	Acil	1196 (35,9)	361 (44,2)	835 (33,3)	<0,001
	Ameliyathane	574 (17,2)	37 (4,5)	564 (22,5)	<0,001
	Servis	978 (29,4)	361 (44,2)	617 (24,6)	<0,001
	Dış Merkez Acil	222 (6,7)	10 (1,2)	185 (7,4)	<0,001
	Dış Merkez Servis ve Yoğun Bakım	358 (10,8)	48 (5,9)	310 (12,3)	<0,001
Durum	Vefat	1064 (31,90)	385(47,2)	679 (27,0)	<0,001
	Servis	1540 (46,3)	384 (47,1)	1156 (46,0)	0,223
	Sevk	521 (15,7)	26 (3,2)	495 (19,7)	<0,001
	Eve	201 (6,10)	20(2,5)	181 (7,2)	<0,001
Ön tanı	Solunm Sistemi	1022 (30,7)	436 (53,4)	586 (23,3)	<0,001
	Postoperatif	670 (20,1)	73(8,9)	531 (21,1)	0,010
	Serebrovaskuler	273 (8,2)	122 (14,9)	151 (6,0)	<0,001
	Dahili Hastalık	507 (15,2)	139 (17,0)	434 (17,3)	0,354
	İntoksikasyon	168 (5,0)	48 (5,9)	120 (4,8)	0,214
	Renal Sistem	392 (11,8)	38 (4,7)	354 (14,1)	<0,001
	Gis Sistem	82 (2,5)	24 (2,9)	58 (2,3)	0,315
	Malignite	133 (4,0)	16 (2,0)	117 (4,7)	0,001
	Hematolojik	32 (1,0)	14 (1,7)	18 (0,7)	0,011
	Diğer	243 (7,3)	131 (16,0)	112 (4,5)	<0,001

Grup 1 de yoğun bakımda gelişen toplam infeksiyon atak sayısı 518 olarak tespit edilmiştir. Yoğun bakım infeksiyon hızı oranı %25.9 olarak hesaplanmıştır. Bu infeksiyon ataklarının 215(%41.5)' i trakeal aspirat, 165(%31.8)' si idrar, 106 (%20.4)' sı kan, 22(%4.2)' si yara yeri infeksiyonu ve 10 (%1.9)' u kateter olduğu tespit edilmiştir. Yoğun bakıma yatan hastalarda en sık görülen infeksiyon atağının NKP (Nazokomiyal Pnömöni) , ikinci sıklıkta NÜSİ(Nazokomiyal üriner sistem infeksiyon) ve 3. sıklıkta ise KDİ(kan dolaşım enfeksiyonu)'larının olduğu saptanmıştır. Grup 1 de yoğun bakımda görülen 518 enfeksiyon atağından en sık sorumlu patojenler 153 hastada (%29.5) *Acinetobacter baumanii* ve 85 hastada *Pseudomonas aeroginosa* (%16.4) olarak tespit edilmiştir. Üçüncü sırada ise 71 hastada *Klebsiella pneumonia* (%13.7) yer almaktadır.*Acinetobacter baumanii* ve *Pseudomonas aeroginosa*gibi mikroorganizmaların daha çok NKP (nazokomial pnömoni) infeksiyonlarına yol açtıkları gözlemlenirken, *Klebsiellapneumonianın* ise sıklıkla üriner sistem(ÜSİ) infeksiyonlarına neden olduğu saptanmıştır. Yara yeri ve kateter infeksiyonlarına en sık neden olan etken *Acinetobacterbaumanii* olarak tespit edilmiştir.(tablo 2)

Grup 2 de yoğun bakımda gelişen toplam infeksiyon atak sayısı 420 olarak tespit edilmiştir. Yoğun bakım infeksiyon hızı oranı 16,7 olarak hesaplanmıştır. Bu infeksiyon ataklarının 210 %50,0)' i trakeal aspirat, 110(%26,2)' si idrar, 178(%18,6)' sı kan, 15(%3,6)' si kateter ve 7(%1.6)' sı yara yeri infeksiyonu olduğu tespit edilmiştir. Yoğun bakıma yatan hastalarda en sık görülen infeksiyon atağının NKP, ikinci sıklıkta KDİ ve 3. sıklıkta ise NÜSİ olduğu saptanmıştır.Grup 2 de yoğun bakımda 216 enfeksiyon atağını gözlenmiştir. En sık sorumlu patojenler 97 hasta da -(%44.9) *Acinetobacter baumanii* ve 91 hastada*Klebsiella pneumonia*(%42.1) olarak tespit edilmiştir. Üçüncü sırada ise 35 hasta *Pseudomonas aeroginosa* (%16.2) yer almaktadır.Her üç mikroorganizmanında en çok nazokomial pnömoni infeksiyonlarına yol açtıkları gözlemlenirken, yara yeri ve kateter infeksiyonlarına daha az rastlanıldığı görülmüştür. (tablo2)

Tablo 2: Grupların Odak ve Mikroorganizma Oranları

	Kan	İdrar	Trakeal Aspirat	Yara	Kateter	Toplam, n (%)
Grup 1(n:309)						
Acinetobacter Baumanii	20	13	109	8	3	153 (49.5)
Pseudomonas Aeroginosa	12	18	51	3	1	85(27.5)
Klebsiella Pneumonia	14	32	18	5	2	71(22.9)
Grup 2 (n:216)						
Acinetobacter Baumanii	29	2	62	-	4	97 (44,9)
Pseudomonas Aeroginosa	7	6	22	-	-	35 (16,2)
Klebsiella Pneumonia	26	15	46	1	3	91 (42,1)

Grup 1 TAK örneklemelerinden izole edilen *Acinetobacter baumanii* suşlarının antibiyotik duyarlılık profilleri incelendiğinde; amikasine %28.4, kolistine %28.4,gentamisine %19.3, tigesikline %7.3 ve seftazidime %6.4 oranında duyarlılık saptanmıştır. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarındapiperasilin/tazobaktama %23.5,piperasiline %13.7,seftazidime %9.8,amikasine%7.8,aztreon oma %7.8, kolistine %7.8, tigesikline %5.9, imipenem ve meropeneme %3.9 oranında duyarlılık saptanırken; *Klebsiella pneumonia*suşlarında, gentamisine %27.8,imipeneme %16.7, piperasilin/tazobaktama %16.7, sefuroksime %11.1, amikasin, aztreonom ve dikloksasiline %5.6 oranında duyarlılık saptanmıştır.

Ayrıca NKP'lerde etken olarak belirlenen *Acinetobacter baumanii*suşlarının antibiyotik direnç profilleri incelendiğinde; ampisilin/sulbaktama %67, seftazidime %11.9, ampisiline %7.3 ve

piperasiline %3.7 oranında direnç gözlemlenmiştir. Ayrıca NKP etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında ampisilin/sulbaktama %41.2, ampisiline %15.7, imipeneme %5.9, aztreonoma %5.9, piperasilin/tazobaktama %5.9 ve piperasiline %3.9 oranında direnç saptanırken; *Klebsiella pneumonia*suşlarındaampisiline %88.9, ampisilin/sulbaktama %5.6 ve sefazoline %5.6 oranında direnç gözlemlenmiştir. Genel olarak en çok duyarlılık amikasin (%20.2)' de, en fazla direnç ise ampisilin (%53.4)' de gözlemlenmiştir.

Grup 2 TAK örneklemelerinden izole edilen *Acinetobacter baumanii* suşlarının antibiyotik duyarlılık profilleri incelendiğinde; kolistine %68.6,imipeneme %10.5, amikasine %7 ve gentamisine %7 oranında duyarlılık saptanmıştır. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında cefepim %33,3 kolistine %27,3, amikasin ve ciprofloksasine %15,2 oranında duyarlılık saptanırken; *Klebsiellapneumonia colistine % 30,amikasine %20 ,ciprofloksasine % 10* oranında duyarlılık saptanmıştır.

Ayrıca NKP'lerde etken olarak belirlenen *Acinetobacter baumanii* suşlarının antibiyotik direnç profilleri incelendiğinde amikasine %84,3 oranında direnç gözlemlenmiştir. Ayrıca NKP etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında amikasine %41.2, seftazidime %32,4 oranında direnç saptanırken; *Klebsiella pneumonia* suşlarında amikasine 71,8 oranında direnç gözlemlenmiştir. Genel olarak en çok duyarlılık colistin (% 49.1)' de, en fazla direnç ise amikasin (%72.9)' de gözlemlenmiştir.

Grup 1 de kan örneklemelerinden izole edilen *Acinetobacter baumanii* suşlarının antibiyotik duyarlılık profilleri incelendiğinde; amikasine %30, kolistine %20, tobromisine %15 ve gentamisine %15 oranında duyarlılık saptanmıştır. *Pseudomona saeruginosa* suşlarında piperasiline %33.3, amikasine %25, imipeneme %16.7, piperasilin/tazobaktama %8.3, gentamisine %8.3 ve dikloksasiline %8.3 oranında duyarlılık saptanırken; *Klebsiella pneumonia* suşlarında imipeneme %35.7, piperasilin/tazobaktama %21.4 ve seftazidime %14.3 oranında duyarlılık saptanmıştır.

Ayrıca KDİ' larında etken olarak belirlenen *Acinetobacter baumanii* suşlarının antibiyotik direnç profilleri incelendiğinde; ampisiline %20, seftazidime %20 ve ampisilin/sulbaktama %55 oranında direnç gözlemlenmiştir. Ayrıca KDİ etkeni *Pseudomona saeruginosa* suşlarında ampisiline %16.7, ampisilin/sulbaktama %16.7, piperasiline %8.3, piperasilin/tazobaktama %8.3, sefazoline %8.3, sefepime %8.3 oranında direnç saptanırken; *Klebsiella pneumonia* suşlarında ampisiline %78.6, ampisilin/sulbaktam, sefazolin, sefepim ve seftazidime ise %0 oranında direnç gözlemlenmiştir. Genel olarak bakıldığında en fazla duyarlılığın amikasine (%21.7), en fazla direncin ise ampisiline karşı geliştiği saptanmıştır.

Grup 2 de kan örneklemelerinden izole edilen *Acinetobacter baumanii* suşlarının antibiyotik duyarlılık profilleri incelendiğinde; colistine 72.9 oranında duyarlılık saptanmıştır. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında cefepim %60 gentamisine % 20 oranında duyarlılık saptanırken; *Klebsiella pneumonia* suşlarında kolistine %39.4 amikasine % 20.2 oranında duyarlılık saptanmıştır.

Ayrıca KDİ' larında etken olarak belirlenen *Acinetobacter baumanii* suşlarının antibiyotik direnç profilleri incelendiğinde; amikasine %74.2 oranında direnç gözlemlenmiştir. Ayrıca KDİ etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında aseftazidime %44,4 oranında direnç saptanırken; *Klebsiella pneumonia* suşlarında amikasine %69.4 oranında direnç gözlemlenmiştir. Genel olarak bakıldığında en fazla duyarlılığın colistin (%49.1), en fazla direncin ise amikasin(67.6) karşı geliştiği saptanmıştır.

Grup 1 de idrar örneklemelerinden izole edilen *Acinetobacter baumanii* suşlarının antibiyotik duyarlılık profilleri incelendiğinde; amikasine %30.8, kolistine %15.4, trimetoprim/sulfometoksozole %15.4, gentamisin, seftazidim, levofloksasin, linezolid ve klindamisine %7.7 oranında duyarlılık saptanmıştır. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında dikloksasiline %22.2, piperasilin/tazobaktam, piperasilin ve imipeneme %11.1 oranında duyarlılık saptanırken; *Klebsiella pneumonia* suşlarındaimipeneme %46.9, amikasine %12.5, piperasiline %9.4ve seftazidime %6.3 oranında duyarlılık saptanmıştır.

Ayrıca NÜSİ'larında etken olarak belirlenen *Acinetobacter baumanii* suşlarının antibiyotik direnç profilleri incelendiğinde; ampisilin/sulbaktama %46.2, seftazidim, ampisilin, piperasilin, penisilin, tigesiklin, levofloksasin ve piperasilin/tazobaktama %7.7 oranında direnç gözlemlenmiştir. Ayrıca NÜSİ etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında ampisilin/sulbaktama %38.9, ampisiline %16.7, piperasilin/tazobaktam, piperasilin, seftazidim, tigesiklin ve ciprofloksasine %5.6 oranında

direnç saptanırken; *Klebsiella pneumonia* suşlarında ampisiline %81.3, ampisilin/sulbaktama %9.4, levofloksasin ve trimetoprim/sulfometoksozole %3.1 oranında direnç gözlemlenmiştir. Genel olarak en çok duyarlılıkimipenem (%27)' de, en fazla direnç ise ampisilin(%47.6)' de gözlemlenmiştir.

Grup 2 de idrar örneklemelerinden izole edilen *Acinetobacterbaumanii* suşlarının antibiyotik duyarlılık profilleri incelendiğinde;sefuroksime %75 oranında duyarlılık saptanmıştır. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında sefazolin %42.9 oranında duyarlılık saptanırken; *Klebsiellap neumonia* suşlarında amikasine % 25 oranında duyarlılık saptanmıştır.

Ayrıca NÜSİ'larında etken olarak belirlenen *Acinetobacter baumanii* suşlarının antibiyotik direnç profilleri incelendiğinde; amikasine %100 oranında direnç gözlemlenmiştir. Ayrıca NÜSİ etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında sefepime %100 oranında direnç saptanırken; *Klebsiella pneumonia* suşlarındaamikasine %61.9 oranında direnç gözlemlenmiştir. Genel olarak en çok duyarlılık %14.8 ile amikasin ,ceftriaksone ve eritromisine iken, en fazla direnç ise amikasine %58.1 olarak gözlemlenmiştir.

4.TARTIŞMA

Hastane enfeksiyonları, hem dünyada hem de ülkemizde tedavi başarısını olumsuz yönde etkileyen sebepler arasında ilk sıralarda yer almaktadır.YBÜ'lerinde hastalarının konak savunma faktörlerinin ileri derecede bozuk olması, tanı ve tedavi amaçlı yapılan girişimler normalde virülansı çok düşük mikroorganizmalarla bile kolonizasyon ve ardından infeksiyon gelişmesini kolaylaştırmaktadır.Yoğun bakım ünitelerinde Hİ gelişme riski, hastanelerin diğer birimlerinden 5-7 kat daha fazladır ve gelişen enfeksiyonların % 60'ını NKP, NÜSİ ve KDİ oluşturmaktadır (4, 5) Çalışmamızda her iki grupta da en sık görülen infeksiyon atağının NKP lduğu gözlendi .Grup 1de ikinci sıklıkta NÜSİ ve 3. sıklıkta ise KDİ 'larının olduğu saptandırken grup 2 de ikinci sıklıkta KDİ ve 3. sıklıkta ise NÜSİ olduğu saptandı.

Ülkemizde Hİ hızlarının, sürveyans yöntemleri ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyum ile ilişkili olarak %5.3 ve %88.9 arasında değişebildiği bildirilmiştir(6) Çalışmamızda iki yoğun bakım ünitesindeki Hİ oranları %25.9 ile %16.7 olarak bulunmuştur. İnfeksiyon oranının her iki ünitede de yüksek bulunmasının en önemli nedenleri; kliniğe yatırılan hastaların post CPR, travma ve solunum desteği gerektiren hastalar oluşu ve izlem sırasında hastalara yapılması gereken invaziv girişimlerin diğer ünitelerden daha fazla olması gösterilebilir. Yurtdışı kaynaklı çalışmalarda da infeksiyon sıklıkları değişik oranlarda rapor edilmiştir. 17 Avrupa ülkesinden 1417 YBÜ'de yapılan çok merkezli diğer çalışmada ise Hİ oranı %20,6 olarak bildirilmiştir (7).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda YBÜ'lerinde Hİ'larından izole edilen gram negatif bakteriler içerisinde değişen oranlarda en sık Pseudomonas spp, K. pneumoniae, E. coli ve Acinetobacter spp izole edildiği bildirilmiştir (8,9,10). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde her iki gruptada en sık izole edilen gram-negatif bakteri Acinetobacter baumanii olup bunu Pseudomonas aeruginosa, K. pneumoniae izlemiştir.

Yoğun bakım ünitelerinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, bu bakterilerin direnç kazanmasına ve hastaların tedavisinde başarısızlığa yol açmaktadır (11).Yoğun bakım ünitelerinde etken mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılıklarını belirlemek, hem tedavi seçiminde yol göstermek hem de mortalite ve morbiditeyi azaltmak için önemlidir(4, 12).

Altay ve ark.(13) 2018 yılında Adana'da yaptıkları çalışmada, yatarak tedavi gören hastalardan gönderilen alt solunum yolu örneklerinde saptanan Pseudomonas türlerinde kolistin duyarlılığını %100, amikasin duyarlılığını %83,7, gentamisin duyarlılığını %88,9, siprofloksasin duyarlılığını %75, seftazidim duyarlılığını %80,8, imipenem duyarlılığını %73,1 olarak bildirmişlerdir. Genç ve ark.(14) 2012 yılında Ankara'da yaptıkları çalışmada, yoğun bakım ünitesindeki hastalardan gönderilen alt solunum yolu örneklerinde bu oranları sırasıyla %98,1, %87, %75,9, %83, %64,8, %48,1; Küme ve Demirci(15) 2010 yılında İzmir'de yaptıkları çalışmalarında kolistinin yer almadığı bu oranları amikasinden başlayarak sırasıyla %72,7, %56,4, %49,1, %34,5, %60 olarak saptamışlardır. Tran ve ark.(16) ise 2015 yılında Vietnam'da aynı oranları %96,6, %34,4, %20, %20, %27,6, %20,7 olarak bildirmişlerdir. Siprofloksasin, imipenem ve seftazidim duyarlılığı ise çalışmaların yapıldığı merkezlere

ve yıllara göre değişiklik göstermektedir. Çalışmamızdaki NKP etkeni Acinetobacter baumanii suşlarının grup 1 de en fazla amikasin (%28.4)'e ve kolistin (%28.4)'e duyarlı; Pseudomonas aeruginosa suşlarının en fazla piperasilin/tazobaktam (%23.5)'a duyarlı; Klebsiella pneumonia suşlarının ise en fazla gentamisin (%27.8)'e duyarlı olduğu saptanmıştır. Grup 2 NKP etkeni Acinetobacter baumanii suşlarının antibiyotik duyarlılık profilleri incelendiğinde; %68.6 kolistine duyarlı , Pseudomonas aeruginosa suşlarında cefepim %33,3 kolistine %27,3 duyarlılık saptanırken; Klebsiella pneumonia suşlarının *% 30* colistine duyarlı olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda bu üç etkenin antibiyotik direnç profilleri incelendiğinde; grup 1 de Acinetobacter baumanii ve Pseudomonas aeruginosa suşlarının ampisilin/sulbaktama ve Klebsiella pneumonia suşlarının ise en çok ampisilin (%88.9)'e dirençli olduğu gözlenmiştir. Genel olarak en çok duyarlılık amikasin (%20.2)'de, en fazla direnç ise ampisilin (%53.4)' de gözlenmiştir. Grup 2 de NKP'lerde etken olarak belirlenen Acinetobacterbaumanii suşlarının antibiyotik direnç profilleri incelendiğinde amikasine %84,3 oranında direnç gözlemlenmiştir. Ayrıca NKP etkeni Pseudomonasaeruginosa suşlarında amikasine %41.2, seftazidime %32,4 oranında direnç saptanırken; Klebsiellapneumonia suşlarında amikasine 71,8 oranında direnç gözlemlenmiştir. Genel olarak en çok duyarlılık colistin (% 49.1)' de, en fazla direnç ise amikasin (%72.9)' de gözlemlenmiştir.

Kan dolaşımı enfeksiyonları invazif enfeksiyonların en sık nedenlerinden biridir. Yüksek mortalite ve morbiditeye sebebidir.r. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre; farklı ülkeler arasında şüpheli kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastaların, en sık kullanılan antibiyotiklerden en az birine karşı direnç oranı; %0-82 olarak büyük oranda değişiklik göstermektedir (WHO, 2019). Dolayısıyla ampirik tedaviye yön vermesi açısından ortaya çıkan direnç paterninin her merkezin sürekli olarak belirlemesi ve değişiklikleri takip etmesi gerekmektedir (17). Bu çalışmada yoğun bakımda yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç profilleri çıkarılarak ampirik tedavinin belirlenmesinde klinisyenlere yol gösterici olması hedeflenmiştir. Yaptığımız çalışmada,grup 1 kan örneklemelerinden izole edilen Acinetobacter baumanii suşlarına en duyarlı antibiyotiğin amikasin (%30) olduğu ve kolistin duyarlılığının %20 oranında olduğu belirtilmiştir. Pseudomonas aeruginosa suşlarının en çok piperasilin (%33.3) duyarlı olduğu saptanırken; Klebsiella pneumonia suşlarının ise en fazla imipenem (%35.7)'e duyarlı olduğu saptanmıştır.Grup 2 de kan örneklemelerinden izole edilen Acinetobacterbaumanii suşlarının antibiyotik duyarlılık profilleri incelendiğinde; colistine 72.9 oranında duyarlılık saptanmıştır. Pseudomonasaeruginosa suşlarında cefepim %60 gentamisine % 20 oranında duyarlılık saptanırken; Klebsiellapneumonia suşlarında kolistine %39.4 amikasine % 20.2 oranında duyarlılık saptanmıştır.

Duman ve ark.(18) yaptığı çalışmada kan kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerde aminoglikozid direnci hiç gözlenmezken ,Şay Coşkun(19) nın yaptığı başka bir çalışmada E.coli'de %3.8, Klebsiella'da %9,6, Pseudomonas'da %2.5, Acinetobacter'de %75 oranında direnç bildirilmiştir .Diğer bir çalışmada da karbapenem direnci P. aeruginosa'da %18, %70,6 ve A. baumanni'de %86 ve %96,7 olarak bulunmuştur (20) Bizim çalışmamızda antibiyotik direnç profilleri incelendiğinde;grup 1 de Acinetobacter baumanii'nin en çok ampisilin/sulbaktam (%55)'a, Pseudomonas aeruginosa suşlarının en çok ampisilin (%16.7)'e ve ampisilin/sulbaktam (%16.7)'a, Klebsiella pneumonia suşlarının ise en fazla ampisilin (%78.6)'e dirençli olduğu gözlenmiştir. Genel olarak bakıldığında KDİ'larında en sık görülen gram negatif mikroorganizmalarda en fazla duyarlılığın amikasine (%21.7), en fazla direncin ise ampisiline karşı geliştiği saptanmıştır.Grup 2 KDİ' larında etken olarak belirlenen Acinetobacterbaumanii suşlarının antibiyotik direnç profilleri incelendiğinde; amikasine %74.2 oranında direnç gözlemlenmiştir. Ayrıca KDİ etkeni Pseudomonasaeruginosa suşlarında aseftazidime %44,4 oranında direnç saptanırken; Klebsiellapneumonia suşlarında amikasine %69.4 oranında direnç gözlemlenmiştir. Genel olarak bakıldığında en fazla duyarlılığın colistin (%49.1), en fazla direncin ise amikasin(67.6) karşı geliştiği saptanmıştır.

Üriner sistem enfeksiyonları yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalar arasında en sık karşılaşılan enfeksiyonlardandır (21). Yoğun bakım hastalarında yaygın olarak üriner kateter kullanılması bakteriüri gelişimine neden olmaktadır . Klebsiella suşlarında görülen beta laktamaz enzimi üretimi penisilinleri, sefalosporinleri ve monobaktamları hidrolize ederek antibiyotiklerini inaktive ederek tedaviyi zorlaştırmaktadır.(22). Hakan İgan ve ark yaptığı çalışmada K.pneumoniae (%46.4) suşunun beta laktamazlara geniş spektrumlu betalaktamazlar (GSBL) enzimi ürettiği tespit

edilmiştir(22). Gözütok ve ark. dahiliye yoğun bakım ünitesinde 2013 yılında gelişen hastane enfeksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında GSBL oranını K.pneumoniae'larda %83 olarak tespit etmişlerdir(23). Farklı çalışmalarda ise daha düşük oranlarda GSBL pozitifliğine rastlanmıştır (24,25). GSBL oranlarının sadece ülkeler ve bölgeler bazında değil aynı hastanenin farklı servislerinde dahi görülme oranının farklı olduğu bildirilmektedir (26). Bizim çalışmalarımızda Grup 1 de İdrar örneklemelerinden izole ettiğimiz Acinetobacter baumanii suşlarında maksimum duyarlılık amikasin (%30.8)'de, Pseudomonas aeruginosa suşlarında en fazla dikloksasilin (%22.2)'de ve Klebsiella pneumonia suşlarında ise en fazla imipenem (%46.9)'de duyarlılık saptanmıştır. Grup 2 de idrar örneklemelerinden izole edilen Acinetobacterbaumanii suşlarının antibiyotik duyarlılık profilleri incelendiğinde;sefuroksime %75 oranında duyarlılık saptanmıştır. Pseudomonas aeruginosa suşlarında sefazolin %42.9 oranında duyarlılık saptanırken; Klebsiella pneumonia suşlarında amikasine % 25 oranında duyarlılık saptanmıştır.

Grup 1 de Acinetobacter baumanii ve Pseudomonas aeruginosa'nın en çok ampisilin/sulbaktama, Klebsiella pneumonia'nin ise en çok ampisiline dirençli olduğu gözlenmiştir. Genel olarak en çok duyarlılık imipenem (%27)' de, en fazla direnç ise ampisilin (%47.6)' de saptanmıştır. Grup 2 de ise NÜSİ'larında etken olarak belirlenen Acinetobacter baumanii suşlarının antibiyotik direnç profilleri incelendiğinde; amikasine %100 oranında direnç gözlemlenmiştir. Ayrıca NÜSİ etkeni Pseudomonas aeruginosa suşlarında sefepime %100 oranında direnç saptanırken; Klebsiella pneumonia suşlarında amikasıne %61.9 oranında direnç gözlemlenmiştir. Genel olarak en çok duyarlılık %14.8 ile amikasin ,ceftriaksone ve eritromisine iken, en fazla direnç ise amikasine %58.1 olarak gözlemlenmiştir.

5.SONUÇ

Antibiyotiklerin kontrolsüz ve yanlış kullanımı direncin artmasına neden olabilir. Hİ enfeksiyonlarının tedavisinde seçeneklerimiz kısıtlanabilir.bu sebeple yoğun bakımlarda antibiyotik tedavilerinin duyarlılık ve direnç profilleri takip edilerek düzenlenmelidir. Bu çalışmada farklı yıllarda ve farklı yoğun bakımlardaki antibiyotik duyarlılık ve dirençlerinin değiştiğini gözlemlenmiştir. Yıllar içinde genel olarak kolistin direnci artmamıştır.grup 1de ampisilin direnci yüksek gözlenirken grup ikide amikasin direnci yüksek gözlenmiştir.

Her yoğun bakımında düzenli aralıklarla sürveyans takibinin yapılması, YBÜ'lerinde uygun antibiyotik kombinasyonları seçilmesine ve dirençli mikroorganizmaların azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1.Haznedaroğlu T, Özgüven V, Pekcan M. Hastane İnfeksiyonları. GATA Basımevi. Ankara. 2001;15-25.

2.Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988; 3:128-140

3.Ponce-de-Leon-Rosales S, Macias AE. Global perspectives of infection control. In:Wenzel RP,editörs. Prevention and Control of Nosocomial Infections. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2003.p.14-32.

4.Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2007; 14(2): 69-73.

5.Köksal İ. Yoğun bakımda gram pozitif bakteri sorunu. ANKEM Dergisi. 2009; 23(2): 143-7.

6.Yılmaz GR, Çevik MA, Erdinç FŞ, Tüfek N. Nöroloji Yoğun bakım ünitesinde gelişen nozokomiyal infeksiyon risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 2002; 6(1): 24-31.

7.Şardan Çetinkaya Y. Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Kontrolü. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000;4:205-217.

8.Akalın H. Yoğun bakım ünitesi infeksiyonları: Risk faktörleri ve Epidemiyoloji. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2001; 5:5-16.

9.Saltoğlu N. Streptograminler. Ed: Eraksoy H, Yenen OS. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji. 2000, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2000: 254-257

10.Aksaray S, Dokuzoğuz B, Güvener E, et al. Surveillance of Antimicrobial Resistance Among Gram-negatif Isolates from Intensive Care Units in Eight Hospitals in Turkey. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2000;45:695-699

11. Cikman A, Gundem NS, Karakeçili F, Korkmaz E, Cikman O. Microorganisms Isolated from Various Clinical Samples of Intensive Care Unit Patients and their Antibiotic Susceptibilities. ANKEM Derg. 2012;26(3):131-136. doi:10.5222/ankem.2012.131

12. ;Köksaldı MV, Evirgen Ö, Yula E. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun bakım ünitesi'nde 2011 yılında sağlık hizmeti ile ilişkili infeksiyonların değerlendirilmesi. ANKEM Dergisi.

2012; 26(3): 137-42

13.Altay Koçak A, Yayla B, Üsküdar Güçlü A, et al. Evaluation of Respiratory Pathogens Isolated in a University Hospital in Adana and Their Antibiotic Resistance Profiles. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2019;49(4):226-232. doi:10.5222/tmcd.2019.226

14.. Genc Y, Gurkan Y, Mumcuoglu I, Kanylmaz D, Aksoy A, Aksu N. Evaluation of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients and investigation of antimicrobial resistance of frequently encountered bacterial isolates. Turk Hij Den Biyol Derg, 2016; 73(4): 355 - 364. doi:10.5505/TurkHijyen.2016.84755

15.Küme G, Demirci M. Antimicrobial susceptibilities of nonfermantative gram-negative bacilli isolated from lower respiratory tracts specimens of intensive care units patients and associated risc factors of lower repiratort tract infections. Deu Med J. 2012;26(1):37-44. https://dergipark.org.tr/tr/pub/deutip/issue/4662/63519 15 Ocak 2021' de ulaşıldı

16.. Tran GM, Ho-Le TP, Ha DT, et al. Patterns of antimicrobial resistance in intensive care unit patients: A study in Vietnam. BMC Infect Dis. 2017;17(1). doi:10.1186/s12879-017-2529-z

17.Öksüz Ş, Yavuz T, Şahin İ ve ark. Kan Kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2008; 38 (3-4) : 117-21.

18.Duman Y, Kuzucu Ç, Semiha Çuğlan S. Bacterial isolated from blood cultures and their antimicrobial susceptibility. Erciyes Tıp Dergisi 2011;33(3):189-96.

19.Şay Coşkun U. Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Ankem Derg 2018; 32(2): 45-52

20.Uzun B, Güngör S, Yurtsever S, Afşar İ, Demirci M. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen pseudomonas aeruginosa ve acinetobacter baumannii suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. Ankem Derg, 2012; 26(2): 55-60.

21.MacVane SH. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: A Focus on gram-negative bacterial infections. J Intensive Care Med 2017;32:25-37

22.Dört Yıllık Süreçte Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların İdrar Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı ve İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Dirençleri ;Hakan İgan,Turk J Intensive Care DOI: 10.4274/tybd.galenos.2020.33154

23.Gözütok F, Mutlu Sarıgüzel F, Aydın B, Kamalak Güzel D, Kılıç İ, Gençaslan S, et al. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2013 yılında gelişen hastane infeksiyonlarının değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2014;28:86-93

24.Gözütok F, Mutlu Sarıgüzel F, Aydın B, Kamalak Güzel D, Kılıç İ, Gençaslan S, et al. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2013 yılında gelişen hastane infeksiyonlarının değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2014;28:86-93

25.Çalgın MK, Çetinkol Y, Altunçekiç Yıldırım A. İdrar örneklerinden izole edilen Escherichia coli suşlarında genişlemiş spektrumlu betalaktamaz üretimi ve antibiyotiklere direnç oranları. Odu Tıp Derg 2014;2:36-40

26.Mızrakçı Oğuz S, Arda B, Erdem HA, Uyar M, Tünger A, Sipahi OR, Ulusoy S. Anesteziyoloji ve Reanimasyon yoğun bakım ünitesinde GSBL üreten Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli kolonizasyonu için risk faktörleri. Mikrobiyol Bul 2013;47:223-9

Presentation ID / Sunum No= 26

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0807-6715

Osteotomy Variations According to Insall-Salvati Patella Index Which Under Going Open Wedge High Tibial Osteotomy Patient: Short Term Results

Uzman Dr. Bilal Türker[1], Dr. Öğretim Üyesi Zafer Şen[1]
[1]*Kızılay Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji, Konya*

Purpose: Open wedge high tibial osteotomy (HTO) is an alternative treatment for arthroplasty in a young active individuals with medial compartment arthrosis. In our study we evaluated the possible anterior knee pain compared to osteotomy level.

Method: Study includes 12 patients wich diagnosed with osteoarthritis between 2014-2018 (3 m, 9 w, Mean age 43, distribution 39-61). We performed high tibial osteotomy wich patients diagnosed osteoarthritis in between 2014-2018. Kellegren-Lawrence class 2-3 osteoarthritic patients included this study. Insall-Salvati index measured on the preoperative and postoperative lateral X-RAY. Index consist of the raito between patellar ligament lenght and diagonal lenght of patella itself and normal range is 0,8-1,2. Below this range is assumed patella baja, and above this range is patella alta. Open wedge osteotomy performed was not included tuberositas tibia (TT) as shown by the figure 1, if the Insall-Salvati index less than or equal to 1. Otherwise osteotomy was included tuberositas tibia. Sum of total patients with open wedge osteotomy wich not included tuberositas tibia was seven (2 M, 5 W) and tuberositas tibia included osteotomy, was performed the rest of the patients (1 M, 5 W).

Findings: On the pre and postoperative lateral X-RAY, Insall-Salvati index of all patients was measured. Caton Deschamps measurement was 0,8-1,1 (average 0,84) preoperatively, postoperatively 0,65-0,9 was find and there is no significant difference between Preoperative and postoperative Insall-Salvati index of all patients respectively. Results were found statistically significant in this manner and additionally none of patients have anterior knee pain.

Results: Although further studies are needed on a larger number of patients, in the manner of patellar hight measurement Caton Deschamps index have more significant results, which have performed high tibial osteotomy than the İnsall Salvati ratio. We concluded that it reduces the pressure between the patella and the femoral condyles and thus there is no anterior knee pain if the osteotomy performed

below the TT when İnsall-Salvati index above the 1 and above the TT when index over the 1 respectively.

Fig 1: Osteotomy line with Insall-Salvati index 1≤

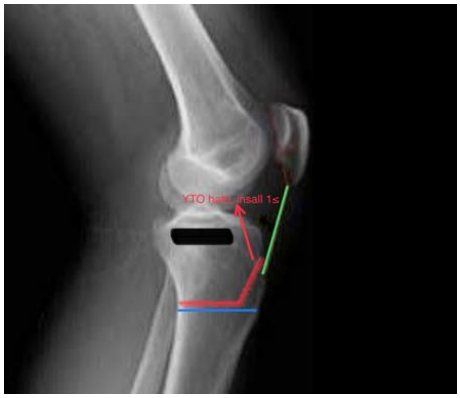


Fig 2: Osteotomy line with Insall

Presentation ID / Sunum No= 31

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5114-0121

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Hastalarda Evde Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uyumunu Etkileyen Faktörler

Uzman Zeynep Türe [1]

[1]*Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları*

Özet

Amaç: Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV), endotrakeal tüp kullanılmaksızın bir maske aracılığıyla basınçlı solunum desteği sağlayan bir yöntemdir. Evde uzun süreli noninvaziv mekanik ventilasyon hasta uyumu gerektiren, maliyetli bir tedavi olup hasta uyumu iyi olduğu takdirde NIMV'den daha fazla yarar sağlanabilir. Ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) ve diğer solunumsal bozukluğu olan hastaların tedavi maliyeti de oldukça azaltılabilir. Bu çalışmada NIMV'den daha iyi sonuçlar alınabilmesi için hasta uyumunu etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlandı. Gereç ve Yöntemler: Ocak 2014 ve Aralık 2016 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğince tedavi edilen ve uzun süreli "Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV)" cihazı kullanması uygun görülen toplam 111 hastanın retrospektif olarak kayıtlarına ulaşıldı, hastalarla görüşüldü ve hazırlanmış olan anket verileri de eklenerek değerlendirme yapıldı. Bulgular: Hastaların 37'si KOAH, 74'ü OSAS hastası idi. OSAS hastaları Grup I ve KOAH hastaları Grup II olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 14.0 (Statistical Package for Social Sciences, for Windows, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizde %95 güven aralığında $p< 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Uyum değerlendirmesi için hastaların NIMV kullanım süresi (saat/gün), NIMV kullanım durumu (kullanıyor, bırakmış) ve memnuniyet dereceleri esas alındı. Sonuç: Çalışmamızda NIMV kullanımı öncesi pH ve PCO2 değeri, acile başvuru sayısı, hastaneye yatış sayısı, NIMV'nin ne kadar zamandır kullanıldığı, günlük uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) kullanım süresi, eğitim durumu, sağlık güvencesi, BMI ve EPAP değerlerinin NIMV uyumunu etkileyen faktörler olduğunu belirledik.

Anahtar Kelimeler: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon, Uyumu Etkileyen Faktörler, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Factors Affecting Noninvasive Home Mechanical Ventilation Coherency at Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Abstract

Objective: Noninvasive mechanical ventilation (NIMV) is a method of providing pressurized respiratory support through a mask without the use of an endotracheal tube. Long-term home non-invasive mechanical ventilation is an expensive treatment which requires patient compliance, and if patient compliance is improved, NIMV may be more useful and treatment costs for patients with COPD, OSAS and other respiratory disorders may be significantly reduced. In this study, we aimed to investigate the factors affecting patient compliance in order to obtain better results for NIMV. Material and Methods: Between January 2014 and December 2016, retrospective records of 111 patients who were treated at the Dicle University Medical Faculty Chest Diseases Clinic and eligible for long-term use of 'Non Invasive Mechanical Ventilation (NIMV)' were obtained, patients were interviewed and evaluation was made by the questionnaire form. Results: Of the patients, 37 were COPD patients and 74 were OSAS patients. OSAS patients were accepted as Group I and COPD patients as Group II.Statistical analyzes was performed by using SPSS version 14.0 (Statistical Package for Social Sciences, USA) software. Statistical analysis was accepted as significiant at 95% confidence interval, a $p < 0.05$ value. NIMV use time (hours / day), NIMV use status (use, discontinued), and satisfaction ratings were used for compliance assessment. Conclusion: We identified the values of pH and PCO2 before use of NIMV, the number of emergency serivices referrals, the number of hospitalizations, the time NIMV was used, the duration of daily USOT use, educational status, health assurance, BMI and EPAP values are factors affecting compliance in this study.

Keywords: Noninvasive Mechanical Ventilation, Factors Affecting Compliance, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Obstructive Sleep Apnea Syndrome

GİRİŞ

Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV), endotrakeal kateter kullanılmaksızın bir maske aracılığıyla basınçlı solunum desteği sağlayan bir yöntemdir (1-3). Sedasyon ve entübasyona ihtiyaç duyulmaması, yoğun bakım şartları gerektirmemesi, göreceli olarak maliyetinin düşük olması, komplikasyonlarının az olması ve erken mobilizasyon imkanı sağlayabilmesi gibi bazı nedenlerle invaziv mekanik ventilasyondan daha üstün bir tekniktir (4). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) stabil dönemi, nöromusküler hastalıklar, Obstruktif uyku apne sendromu (OSAS) gibi bazı kronik durumlar ve kardiyojenik pulmoner ödem, KOAH akut atağı gibi bazı akut durumlar NIMV'nin kullanım alanlarından bazılarıdır (5). Çoğu randomize kontrollü çalışma hiperkapnik solunum yetmezliği olan KOAH hastalarının alevlenme durumunda ilk basamak olarak NIMV'yi uygun görmektedir (6,7).

NIMV uzun süreli ev tedavisi ile de hiperkapnik stabil KOAH hastalarında ve OSAS'ı olan hastalarda çeşitli mekanizmalarla fayda sağlayabilir. Yapılan çalışmalar, NIMV'nin hiperkapnik stabil KOAH hastalarında akciğer fonksiyonları üzerinde olumlu etkiler gösterdiğini, alevlenme ve hastaneye yatış sıklığını azaltarak yaşam kalitesini arttırdığını, yaşam süresini uzattığını ve tedavi maliyetini de azalttığını göstermiştir (8,9). Ancak tüm bu sonuçların alınabilmesi için gereken hasta uyumunu ve bu uyumu etkileyen faktörleri değerlendiren oldukça az sayıda çalışma vardır (8,9).

Biz bu çalışmada 2014 - 2016 yılları arasında uzun süreli Non invaziv mekanik ventilatör kullanmasına karar verilen KOAH yada OSAS'ı olan 196 hastadan retrospektif olarak verilerine ulaştığımız ve görüşmeyi kabul eden 111 hastanın demografik ve klinik özelliklerini, tedaviye uyumunu ve bu uyumu etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmanın Şekli

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamız için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 13.02.2017 tarihli kurul kararı ile izin alınmıştır.

Olgu Seçimi ve Hastalar

Ocak 2014 ve Aralık 2016 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğince tedavi edilen ve uzun süreli Noninvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV) kullanması uygun bulunan, kronik solunum yetmezliği olan 62 KOAH ve 134 OSAS hastasının sağlık kurulu kayıtlarına ulaşıldı. Ancak bu hastalardan sadece 39 KOAH ve 81 OSAS hastası ile görüşülebildi. Yine KOAH hastalarının 2 tanesi ve OSAS hastalarının da 7 tanesinin verileri tam olmadığı için çalışma dışı bırakıldığından toplam 37 KOAH, 74 de OSAS hastası çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1-Kronik solunum yetmezliğinde olup NIMV önerilen KOAH hastaları ve uyku bozukluğu nedeniyle NIMV önerilen hastalar

Çalışmaya alınmama kriterleri:

1-Görüşmeyi kabul etmeyen hastalar

2-NIMV önerilmesinin üzerinden en az 6 ay sonrasında poliklinik kontrolü olan ancak kayıtlı verilerine ulaşılamayan hastalar

3-NIMV önerildiği halde hiç kullanmayan hastalar

Çalışmaya alınan hastalar aşağıdaki şekilde iki gruba ayrıldı:
Grup I: OSAS nedeniyle NIMV kullanan hastalar

Grup II: KOAH nedeniyle NIMV kullanan hastalar

Laboratuvar Testleri

KOAH hastalarının NIMV raporu çıkarılacağı andaki arter kan gazı, White Blood Cell (WBC), C-Reaktif Protein (CRP) gibi enfeksiyon parametreleri, hemoglobin,hematokrit gibi tam kan parametreleri ve Karaciğer Fonksiyon Testi(KCFT), Böbrek Fonksiyon Testi(BFT) gibi biyokimya parametreleri, Solunum Fonksiyon Testi (SFT) ve Ekokardiyografik (EKO) bulguları dosyalarından incelenerek kaydedildi. Bu testlerin bazılarının NIMV kullandıktan en az 6 ay (6 ay-3 yıl) sonraki değerleri de kaydedildi. OSAS hastalarının kayıtlarda yeterli verileri olmadığından bu hastalar yalnızca yapılan anket üzerinden değerlendirildi.

Noninvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV)

Hastaların NIMV olarak, nazal ya da oro-nazal maske yolu ile, hem inspiryumda hem de ekspiryumda ayrı ayrı basınç (IPAP ve EPAP) uygulayabilen BIPAP (Good night, Moritz Bilevel ve Devilbiss) cihazları mevcuttu. CIPAP kullanan hastaların IPAP ve EPAP değerleri birbirine eşit olarak alındı.

Performans Durumu ve Dispne derecesi

Hastaların performans durumunu ve dispne derecelerini skorlamak için Modifiye Medical Research Council (mMRC) dispne skalası kullanıldı.

0: Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor

1: Düz yolda hızlı yürüdüğümde yada hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor

2: Nefes darlığım nedeniyle düz yolda yaşıtlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum

3: Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum

4: Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

Vücut Kitle İndeksi

Hastalarımızın BMI (Body Mass Index) hesaplanırken;0-18,4: Zayıf, 18,5-24,9: Normal,25,0-29,9: Hafif kilolu, 30,0-34,9: Obez, >35: Morbid obez olarak kabul edildi.

Uyum

Hastaların uyumunu değerlendirirken;

- NIMV kullanıyor yada bırakmış olması

- Memnuniyet durumları

- NIMV kullanım süresi saat/gün (>3,5 saat kullanan hastalar uyumlu kabul edildi) faktörleri esas alındı.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 14.0 (Statistical Package for Social Sciences, for Windows, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve stndart sapmalar kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uygun verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student T testi, ikiden fazla grup analizinde One Way Anova, normal dağılıma uygun olmayan numerik değişkenlerin bağımsız grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, bağımlı iki grup ortalamalarını karşılaştırılmasında Wilcoxon testi ve nominal değişkenlerin karşılaştırılmasındaki kare testi uyguladı. NIMV uyumunu etkileyen olası bağımsız değişkenleri bulmada regresyon analizi kullanıldı. %95 güven aralığında $p< 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2014 ve Aralık 2016 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğince tedavi edilen ve uzun süreli Non Invaziv Mekanik Ventilatör (NIMV) kullanması uygun bulunan, kronik solunum yetmezliği olan 62 KOAH ve 134 OSAS hastasının sağlık kurulu kayıtlarına ulaşılmıştı. Ancak bire bir görüşülebilen ve verileri tam olan 37 KOAH, 74 de OSAS hastası çalışmaya alındı. OSAS'lı hastalar Grup I, KOAH'lı hastalar Grup II olarak kabul edildi. OSAS grubundaki 74 hastanın yaş ortalaması 49,6±11 yıl ve 52'si (%70,3) erkekti. KOAH grubundaki 37 hastanın yaş ortalaması 69,3±11,5 yıl ve 22'si (%59,5) erkek populasyandan oluşuyordu. OSAS grubundaki 74 hastadan 1'i, KOAH grubundaki 37 hastadan 19'u NIMV önerildikten sonraki üç yıl içerisinde ölmüş olup KOAH grubunda mortalite anlamlı derecede yüksekti ($p<0,01$).

Hastaların eğitim durumlarına bakıldığında OSAS grubundaki hastaların 20'si (%27) okur-yazar olmayan, 13'ü (%17,6) ilkokul, 4'ü (%5,4) ortaokul, 15'i (%20,3) lise, 22'si (%29,7) üniversite mezunuydu. KOAH grubundaki hastaların ise 26'sı (%70,3) okur-yazar olmayan, 4'ü (%10,8) ilkokul, 3'ü (%8,1) ortaokul, 2'si(%5,4) lise, 2'si (%5,4) üniversite mezunuydu. OSAS grubu hastaların eğitim düzeyi KOAH grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p<0,01$).

Sosyal güvenceleri açısından karşılaştırıldığında OSAS grubundaki hastaların 9'unun (%12,2) yeşil kart, 10'unun (%13,5) bağ kur, 27'sinin (%36,5) SSK, 6'sının (%8,1) emekli sandığı, 22'sinin (%29,7) ise kamu personeli olduğu görüldü. KOAH grubundaki hastaların da 10'unun (%27) yeşil kart, 6'sının (%16,2) bağ kur, 15'inin (%40,5) SSK, 5'inin (%13,5) emekli sandığı, 1'inin (%2,7) ise kamu personeli olduğu görüldü. KOAH grubunda yeşil kart oranı yüksek ve kamu personeli oranı düşük olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,012$).

OSAS grubundaki 74 hastadan 34'ünde (%46), KOAH grubundaki 37 hastadan 25'inde (%67,5) sigara içme öyküsü vardı. OSAS grubunda ortalama 24 paket/yıl, KOAH grubundaysa 59,2 paket/yıl sigara kullanma öyküsü vardı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,088$).

OSAS hastalarımızın ortalama BMI (Body Mass İndeksi) 40,44 ve KOAH hastalarımızın ortalama BMI 27,65 olup BMI, OSAS grubunda anlamlı derecede yüksekti ($p<0,01$).

Tablo 1'de hastaların demografik özellikleri karşılaştırılmıştır. Hastaların günlük ortalama NIMV kullanım süreleri OSAS grubunda 7,4±2 saat ve KOAH grubundaysa 7±3,6 saat idi. OSAS'lı hastaların % 89,2'si, KOAH'lı hastaların % 70,3'ü günde 3,5 saatin üzerinde NIMV kullanmış olup aradaki süre farkı OSAS grubu lehine anlamlı derecede fazlaydı (p=0,013)(Tablo 2).

KOAH hastalarımızın demografik ve klinik verileri ile NIMV kullanım durumları karşılaştırıldı ve eğitim durumu ile NIMV kullanım durumu arasında anlamlı ilişki tespit edildi (p:0,002).

OSAS hastalarımızın klinik ve demografik özellikleri ile memnuniyet durumları karşılaştırıldı ve BMI (p:0,002), NIMV kullanım durumu (p:0,005), NIMV'yi bırakma nedeni (p:0,048), NIMV sonrası uyku süresinin uzaması(p <0.01) ve NIMV modu (p:0,002) ile memnuniyet durumu arasında anlamlı ilişki tespit edildi.

KOAH hastalarımızın Demografik ve klinik özellikleri ile memnuniyet durumları karşılaştırıldı ve DM (p:0,028), renal hastalık durumu (p:0,009), NIMV yan etkisi (p:0,039), NIMV öncesi mMRC (p:0,02), KOAH evresi (p:0,021) ve PAP değeri (p:0,043) ile memnuniyet durumu arasında anlamlı ilişki tespit edildi.

Hastalarımızın NIMV kullanım sürelerine bakıldığında ay olarak daha uzun zamandır NIMV kullanan hastaların günlük kullanım sürelerinin de daha fazla olduğunu ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk (p<0,01). Ayrıca BMI (p<0,01) ve EPAP değerlerinin de (p=0,03) günlük NIMV kullanım süresi ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu tespit ettik (Tablo 3) .

KOAH hastalarımızın sayısal değişkenleri ile NIMV kullanım süresi (saat/gün) arasında korelasyon analizi yapıldı. NIMV kullanımı öncesi acil başvuru sayısı (p:0,027), NIMV kullanımı öncesi hastaneye yatış sayısı (p:0,029), NIMV kullanım süresi (ay) (p:0,022), NIMV öncesi $PaCO_2$ (p:0,03) ve NIMV sonrası HCO_3 değeri (p:0,039) ile gün içi NIMV kullanım süresi arasında korelasyon saptandı.

NIMV öncesi ortalama PCO2 değeri 64,03 olan KOAH hastalarımızın PCO2 değerleri arttıkça günlük NIMV kullanım saatlerinin azaldığını (p=0,03), NIMV kullanım süresi arttıkça da NIMV sonrası HCO3'ün azaldığını belirledik (p=0,039) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Son yıllarda NIMV uygulaması hem akut solunum yetmezliği (ASY) tedavisinde, hem de kronik solunum yetmezliği olan hastalarda daha da önem kazanmıştır. İnvaziv mekanik ventilasyona (IMV) göre en büyük avantaj, yoğun bakım ünitesinin dışında ve kısa dönem eğitilmiş personel tarafından kullanılabilmesidir (10).

Kronik solunum yetmezlikli hastalar ve OSAS hastalarında uzun süreli NIMV'nin amacı, hastaların günlük aktivitelerine devam etmelerini sağlamak, yaşam kalitesini arttırmak, akciğer fonksiyonlarını stabil halde tutmak, yaşam süresini uzatmak ve tedavi maliyetini düşürmektir (11).

Bunları sağlayabilmek için öncelikle hastaların tedaviye uyumu ve takiplerinin de düzenli olarak yapılması gerekir. Uzun süreli NIMV tedavisinde en önemli problemlerden biri hastaların tedaviye uyumundaki yetersizliklerdir. KOAH hastalarında restriktif akciğer hastalıklarına oranla tedaviye uyumun daha kötü olduğu görülmüştür (12). Tedaviye uyumdaki bu sıkıntı KOAH hastalarında NIMV'nin uzun dönem etkilerini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmasına neden olmuştur (9,13).

Biz de çalışmamızda OSAS ve KOAH hastalarının tedaviye uyumunu etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

Hastalarımızı Grup I OSAS (74 hasta) ve Grup II KOAH (37 hasta) olmak üzere 2 gruba ayırdık. OSAS grubumuz daha genç, daha eğitimli ve sosyo ekonomik düzeyleri daha yüksek hastalardan oluşuyordu. Ayrıca KOAH hastalarına göre daha fazla sayıda hasta NIMV kullanmayı bırakmış ve son üç yıl içerisindeki ölüm oranı da OSAS hastalarında daha azdı (ölen hastaların bilgileri yakınları ile görüşülerek kaydedildi).

İsviçre'de uzun süreli NIMV uygulanan hastaların en sık iki endikasyonu KOAH ve Obesite-hipoventilasyon sendromu (OHS)'dur (14). Meecham-Jones ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak OSAS olan hastalar da bulunmaktadır. Ülkemizde Gürkan ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada BIPAP önerilen hastaların çoğu KOAH'lılardan oluşmuştur (12). Bizim çalışmamızda ise hastaların % 66,7'si OSAS % 33,3'ü ise KOAH tanılı olup OSAS hastaları çoğunlukta idi.

Bilindiği gibi OSAS erkeklerde daha sık görülmekte olup Young ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erkek/kadın oranı 2.5/1 olarak bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda OSAS olan 74 hastanın 52 'si erkek olup bu oran literatürde bildirilen orana benzer şekilde tespit edilmiştir.

Mahboub ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada Dubai populasyonunda OSAS hem kadın hem erkeklerde en sık 51-60 yaşları arasında görülmüştür. Bizim çalışmamızdaki yaşlar da benzer olup ortalama yaş 50 idi. NIMV etkinliğinde hastanın uyumu ve kooperasyonu çok önemlidir. Yaşlılarda kooperasyon zor olduğundan tedavinin başarısız olması daha olasıdır (16) ancak bizim çalışmamızda hasta yaşı ile uyum arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Windisch ve arkadaşları tarafından yapılan ve stabil hiperkapnik KOAH hastalarında NIMV'nin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada eşlik eden hastalıkları olan hastalar da çalışmaya alınmış (11). Bizim çalışmamızda da ek hastalığı (diabetes mellitus, hipertansiyon, renal hastalık gibi) olan KOAH' lı hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastalarımızın 22 'sinde (% 59,5) çeşitli kronik hastalılar KOAH 'a eşlik ediyordu. Moretti ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada hastaların komorbid durumları ile birlikte günlük aktivitelerindeki yetersizliğin NIMV' nin başarısızlığında önemli bir faktör olduğunu ortaya koymuşlardır (17). Bizim çalışmamızda komorbid durumların hasta uyumuna etkisi tespit edilmedi. Yapılan bir çalışma evlerinde NIMV kullanan hastaların yaklaşık yarısında, eşlik eden kardiyak hastalığının varlığının NIMV'nin başarısına katkıda bulunabileceğini göstermiştir (18). Bizim çalışmamızda kardiyak hastalık varlığının NIMV uyumunu etkilemediği görüldü ve biz bunun kardiyak hastalığı olan hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşündük.

OSAS hastalarında BIPAP tedavisi CPAP ile karşılaştırıldığında etkinliği arttırdığına dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır ancak güncel yönergeler OSAS kontrolü için yüksek basınç gerektiren veya yüksek sabit CPAP basıncına karşı nefes uyumu olmayan hastalarda seçenek olarak BIPAP tedavisini önermektedir (19). Bizim 74 OSAS hastamızın 34'ü (%46) CPAP, 40'ı (%54) BIPAP kullanıyordu. BIPAP kullanan hastalarımızın CPAP kullananlara göre daha memnun olduklarını tespit ettik.

Budweiser ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada NIMV'nin kan gazları, akciğer fonksiyonları ve yaşam kalitesi üzerine olumlu sonuçları gözlenmiş. Ancak bu yüksek basınçlarda (IPAP 21 cm H_2O) sağlanmıştır (20). Düşük basınç uygulayan (Ortalama IPAP 10-12 cm H_2O) bazı çalışmaların sonuçları olumsuz bulunmuştur (21,22). Bizim çalışmamızda ortalama IPAP 16.72±7,86 cm H_2O, ortalama EPAP 7.1±1,13 cm H_2O olup hastalarımızın EPAP değeri ile NIMV kullanım (saat/gün) süreleri pozitif korele olarak tespit edildi. Yani EPAP değeri arttıkça hasta uyumu da artıyordu. EPAP ile KOAH hastalarında artmış olan oto-peep dengelendiğinden hastaların rahatlamış olabileceğini düşündük.

Uzun süreli NIMV kullanımı sırasında hastalarda birtakım istenmeyen yan etkiler de meydana gelmektedir. Perrin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmaya alınan hastaların yarısından fazlasında (32 hastadan 17'sinde) NIMV kullanımı sırasında hava yutmaya bağlı dispeptik (özellikle karında şişkinlik) şikayetler geliştiği belirtilmiştir (23). Daha önce yayınlanmış çalışmaların çoğunda da bu yan etkinin ortaya çıktığı bildirilmiştir ve genellikle geçici bir durum olup, hastaların çoğu karın şişkinliğini tolere etmektedir (23,24). Hastalarda sıklıkla karşılaşılan bir diğer yan etki de maske ile ilgili problemlerdir. Maskeye bağlı en sık görülen yan etkiler; hava kaçakları (özellikle göz altı bölgesinden olup gözde irritasyon yapar) ve burun sırtındaki basıya bağlı deri tahrişidir (25). Jones ve arkadaşları maskeye bağlı en sık yan etki olarak burun sırtında ülserasyon tespit etmişlerdir (26). Criner ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; maske kaçakları %43, maskeye bağlı cilt tahrişi %23, rinit %17, hava yutma %12 ve rahatsızlık hissi %8 oranında bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda da, BIPAP kullanımı sırasında en sık bildirilen yan etkiler; burun sırtında ülserasyon (%29) ve boğulma hissiydi (%20). Dispeptik şikayetlerin görülme sıklığı literatürle uyumluydu. Karın şişkinliği %12 ve ağız kuruluğu tarifleyen % 14 oranında hastamız vardı.

Evde NIMV kullanımının hedeflerinden biri de hastaların günlük yaşamlarında kendi kendilerine yetebilmelerini sağlayarak atak sayısını azaltmak ve dolayısıyla da yaşam kalitelerini arttırmaktır (11,27). Clini ve arkadaşlarının evde NIMV kullanan hastaların takiplerini içeren üç yıllık çalışmaları sonucu YBÜ'ne yatış sayısının azaldığı, endotrakeal entübasyon ve hayatı tehdit eden durumların azaldığı gösterilmiştir (12). Clini ve arkadaşlarının yaptığı diğer iki yıllık çok merkezli çalışmada USOT ile USOT+NIMV alan iki grup karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da istirahat dispnesi ve yaşam kalitesinde iyileşme gözlenmiş. Geçmişteki hastaneye yatış sayıları karşılaştırıldığında NIMV+USOT grubunda % 45 azalma izlenirken sadece USOT alan grupta % 27 artma saptanmıştır (28).

Bizim çalışmamızda da NIMV kullanımı saat/gün ile USOT kullanımı saat/gün pozitif korele olarak değerlendirildi. Yani O_2'yi günlük daha uzun süre kullanan hastalarımızın günlük NIMV kullanım süreleri de daha fazlaydı. Sadece USOT ile USOT+ev tipi mekanik ventilatör kullanan hastaların karşılaştırıldığı bir başka çalışmada hastaneye başvuru sayısı ve kalış sürelerinde tedavi öncesine göre belirgin azalma tespit edilmiştir (29).

Ülkemizden yapılan çalışmalar incelendiğinde, Karakurt ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada evde BIPAP kullanan hastaların hastaneye yatış ve yoğun bakım ihtiyacının kullanmayan hastalardan belirgin olarak daha az olduğu saptanmış ve bu durumda hasta uyumunun önemli ölçüde etkili olduğu ileri sürülmüştür (30). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların NIMV öncesi acil başvurusu ve hastaneye yatış sayısında NIMV sonrası anlamlı azalma tespit edildi ayrıca NIMV öncesi hastaneye yatış ve acil başvuru sayısı daha çok olan hastaların uyumlarının da daha fazla olduğunu tespit ettik. Biz bunu hastaneye başvuru sayısı arttıkça hastanın cihaz kullanımı hakkında daha fazla bilgi sahibi olmasına bağladık.

NIMV' nin başarıyla uygulanması için maske, ventilatör devresi ve ventilatör seçimi hastaya uygun şekilde yapılmalıdır. Başarının en önemli öğesi belki de uygun maske seçimidir. Kwok ve arkadaşları 70 hastada oro nazal maskeyle nazal maskeyi karşılaştırmış ve her ikisinin etkinliğinin benzer şekilde olduğunu ancak oro nazal maskenin tolere edilebilirliğinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (31). Schettino ve arkadaşları ekshalasyon valvi olan oro nazal maskelerin CO_2'nin tekrar solunmasına daha az neden olduklarını tespit etmişlerdir. Antonelli ve arkadaşları da KOAH hastalarında yüz maskesi ve helmet tipi maskeyi karşılaştırmış ve ikisinin etkinliğinin benzer olduğunu ancak yüz maskesinin CO_2 eliminasyonunda daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Bizim hastalarımızın 47' si (%42,3) oro nazal, 64 'ü (%57,7) nazal maske kullanıyor olup anlamlı bir şekilde exitus (ex) olan hastalarımızın çoğunun oro nazal maske kullandığını tespit ettik. Bunun da ex olan hastaların çoğunun KOAH hastalarından oluşması ve KOAH hastalarının da hemen hepsinin oro nazal maske kullanıyor olmasından kaynaklandığını düşündük.

Criner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı olan iki grup karşılaştırılmış ve bu olguların cihaz sayaçlarının incelenmesiyle obstrüktif hastalığı olanların tedaviyi ifade ettiklerinden %45 daha az süre kullandıkları tespit edilmiştir. Restriktif akciğer hastalığı olanlarda %80'lere varan uyum oranının KOAH hastalarında %50'lere kadar düştüğü tespit edilmiştir. KOAH'lı grupta uyumun çok iyi olmamasının nedeni ciddi bir obstrüksiyonun olması ve hiperinflasyon ile açıklanmaktadır (9).

Budweiser ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile birlikte birçok çalışmada hastaların BIPAP cihazlarını günde en az 5 saat kullandıkları saptanmıştır (20). Bizim hastalarımızın ortalama olarak günlük NIMV kullanım süresi sözel ifadelerine göre 7 saat/gündü. Bu da hastalara günlük önerdiğimiz süreyle uyumluydu. Jansens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastaların %19'unun 3.5 saatten (çalışmada uyumun tanımı olarak kullanılmış) az NIMV kullandığı tespit edilmiştir (32). Yine Budweiser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %6'sı NIMV'yi günde 3 saaten az kullanmıştır (20). Bizim çalışmamızda genel olarak hastaların çoğunluğu OSAS tanılı olup hasta uyumunun Jansens ve arkadaşlarının aldığı uyum kriterine göre değerlendirildiğinde yüksek olduğunu gözlemledik. Bizim çalışmamızdaki OSAS hastalarının %89 'u, KOAH hastalarının ise % 70 'i günde 3.5 satten fazla NIMV kullanmıştır.

Gürkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çoğunluğu KOAH bir kısmı da restriktif akciğer hastalığından oluşan grupta bir yıllık BIPAP tedavisi sonrası PaO_2'de değişme olmamakla beraber,

$PaCO_2$'de anlamlı düzelme gözlenmiştir (12). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın NIMV öncesi PaO_2 değerleri ortalama 64.97±13.51 iken NIMV sonrası ortalama PaO_2 değeri 66.16±12.52 olup aradaki fark anlamlı değilken NIMV öncesi $PaCO_2$ değerleri ortalama 64.03±10.88 iken NIMV sonrası ortalama $PaCO_2$ değeri 55.14±9.21 olup NIMV sonrası $PaCO_2$ düzeylerinde anlamlı bir düşüş tespit edildi. Stabil hiperkapnik KOAH'da hastalığın ciddiyetinden bağımsız olarak $PaCO_2$ yükselmemiş ya da az yükselmiş hastalar noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV)'dan yararlanamamaktadır (11,21,33). Benzer $PaCO_2$ değerleri ile yapılmış birkaç çalışmada da aynı sonuçlar alınmıştır (34,35). $PaCO_2$ düzeyi yükseldikçe NIMV'den yararlanan hasta sayısı artmaktadır. Jones ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 55,8 mmHg gibi yüksek $PaCO_2$'li hastalar çalışmaya alınmış ve PaO_2 ve $PaCO_2$ değerlerinde anlamlı düzelme gözlenmiştir (36). Gonzalez ve ark. yaptığı çalışmada 63,3 mmHg gibi yüksek $PaCO_2$'li hastalar çalışmaya alınmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (37). Literatür incelendiğinde yüksek $PaCO_2$ düzeylerine sahip hastalarla yapılmış çalışmalarda arter kan gazları, egzersiz toleransı ve yaşam kalitesinde olumlu sonuçlar alındığı tespit edilmiştir (38,39). Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak hastaların NIMV kullanmadan önceki $PaCO_2$ değerleri ile NIMV kulanım süresi saat/gün arasında negatif korelasyon saptandı. Yani NIMV öncesi $PaCO_2$ değerleri düşük olan hastalarımız daha uyumlu olup NIMV'yi günlük daha fazla kullanmışlardır. Bu durumun $PaCO_2$ değerleri yüksek olan hastaların daha fazla ajite ve daha az koopere olmasına bağlı olduğunu düşündük. Ayrıca hastalarımızın NIMV kullandıktan sonraki HCO_3 değerleri ile NIMV kulanım süresi saat/gün arasında da negatif korelasyon saptandı.

Bunu da uyumu yüksek olan hastalarda NIMV nin yeterince faydası olduğu için HCO_3 kompanzasyonuna ihtiyaç kalmadığı gerekçesine bağladık. Plant ve arkadaşlarının yapmış olduğu kapsamlı bir çalışmada hafif ve orta derecede asidozu olan KOAH hastalarında (pH>7.25) NIMV kullanımının pH ve diğer kan gazı parametrelerinde iyileşme olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40). Bizim çalışmamızda NIMV öncesi ve sonrası pH değerleri arasındaki fark anlamlı değildi çünkü hastalarımız stabil ve ayaktan hastalardı.

Yapılan bazı çalışmalarda CRP ve diğer enfeksiyon belirteçleri karşılaştırılmış ve CRP'nin KOAH alevlenme, hastaneye yatış, tedavi yanıtı veya mortalitenin belirlenmesinde etkisiz olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte CRP' nin bazı olumsuz durumlar için de (hastane ölümü, NIMV başarısızlığı vb.) iyi bir gösterge olduğu tespit edilmiştir (41-43). Bizim çalışmamızda CRP' si yüksek olan hastalarda mortalite daha yüksekti ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda başka çalışmalarda değerlendirilmeyen ve hastalara yönelttiğimiz anketlerde yer alan hasta memnuniyet durumu ile hastalarımızın verilerini karşılaştırdık.

OSAS grubunda; BMI yüksek, NIMV kullanımı sonrası uyku süresi uzamış, BIPAP ST kullanan hastaların(CPAP kullananlara göre) daha memnun olduğunu ve memnuniyet düzeyi daha yüksek olan hastaların da NIMV kullanımını bırakma oranlarının daha düşük olduğunu saptadık.

KOAH grubunda NIMV yan etkisi olmayan yada daha az olan, NIMV kullanmadan önceki mMRC değerleri yüksek olan, PAP değerleri 40-60 mmHg arası olan ve D grubu hastaların daha memnun olduklarını saptadık.

Çalışmamızda, tedaviye uyumun önemli bir göstergesi olan, BIPAP ve USOT kullanma sürelerini hasta ve/veya hasta yakınlarına sorarak kaydettik. Ancak ventilatör cihazlarının üzerindeki sayaçlardan bakılarak hastanın cihazı ne kadar süre kullandığının tespiti ile daha objektif bilgiler elde edilebilir. Ayrıca retrospektif olması, OSAS hastalarının laboratuar kayıtlarının olmaması, hasta sayısının az olması ve kısmen sınırlı bir bölgede yapılmış olması çalışmamızın diğer kısıtlayıcı yönleridir. NIMV'ye hasta uyumunu etkileyen faktörleri değerlendirecek daha fazla sayıda hasta,daha uzun süre izlem,prospektif,randomize ve çok merkezli çalışmaların olması gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, KOAH ve OSAS'lı hastalarda NIMV kullanımının bazı önemli ve anlamlı yararlarının olduğunu ve hasta uyumunu etkileyen NIMV kullanımı öncesi pH ve PCO_2 değeri, acile başvuru sayısı, hastaneye yatış sayısı, NIMV'nin ne kadar zamandır kullanıldığı, günlük uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) kullanım süresi, eğitim durumu, sağlık güvencesi, BMI ve EPAP gibi bazı faktörlerin olduğunu göstermiştir.

NIMV'nin hiperkapniyi azalttığını, ayrıca günlük aktiviteleri ve semptomları iyileştirip hastanede yatış sıklığını ve atak sayısını azaltarak yaşam kalitesinde olumlu etkiler yaptığı sonucuna vardık. NIMV öncesi mMRC skoru yüksek , arter kan gazında $PaCO_2$ değeri yüksek olan hastaların ve eğitim seviyesi düşük olan hastaların tedaviye uyumları daha az olduğundan bu hastaların bilinçlendirilmesi, daha sık takip edilmesi gerektiğini ve gerekirse ev ziyaretleri düzenlenerek hastaların cihaz kullanımları kontrol edilip hasta ve hasta yakınları bilgilendirilirek hasta uyumunun dolayısıyla NIMV'nin etkinliğinin arttırılabileceğini düşünmekteyiz.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

		OSAS (Grup I)		KOAH (Grup II)		p
		n (74)	**%**	**n (37)**	**%**	
Cinsiyet	Kadın	22	29,7	15	40,5	0,25
	Erkek	52	70,3	22	59,5	
Yaşam durumu (NIMV önerildikten sonraki 3 yıl)	Yaşıyor	73	98,6	18	48,6	<0,01*
	Ölmüş	1	1,4	19	51,4	
Eğitim durumu	Okur yazar değil	20	27,0	26	70,3	<0,01*
	İlkokul	13	17,6	4	10,8	
	Ortaokul	4	5,4	3	8,1	
	Lise	15	20,3	2	5,4	
	Üniversite	22	29,7	2	5,4	
Sosyal güvence	Yeşilkart	9	12,2	10	27,0	0,012*
	Bağkur	10	13,5	6	16,2	
	SSK	27	36,5	15	40,5	
	Emekli sandığı	6	8,1	5	13,5	
	Kamu personeli	22	29,7	1	2,7	
Sigara	Kullanıyor	21	28,4	14	37,8	0,088
	Hiç kullanmamış	40	54,1	12	32,4	
	Bırakmış	13	17,6	11	29,7	
BMI	Zayıf	0	,0	1	2,7	<0,01*
	Normal	4	5,4	17	45,9	
	Hafif kilolu	25	33,8	12	32,4	
	Obez	14	18,9	3	8,1	
	Morbid obez	31	41,9	4	10,8	

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

n: Hasta Sayısı, OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, BMI: Body Mass Index

Tablo 2: NIMV kullanım süresi, IPAP, EPAP basınçları ve komorbidite

		OSAS (Grup I)		KOAH (Grup II)		p
		n(74)	%	n(37)	%	
Komorbidite	Yok	37	50,0	15	40,5	0,346
	Var	37	50,0	22	59,5	
IPAP	IPAP<12	60	81,1	0	,0	<0,01*
	12-24	14	18,9	15	40,5	
	>24	0	0	22	59,5	
EPAP	EPAP<7	25	33,8	36	97,3	<0,01*
	EPAP>7	49	66,2	1	2,7	
NIMV saat/gün	<3,5 saat	8	10,8	11	29,7	0,013*
	>3,5 saat	66	89,2	26	70,3	

*p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı

n: Hasta Sayısı, OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon, IPAP: Inspiratory Positive Airway Pressure, EPAP: Expiratory Positive Airway Pressure

Tablo 3: NIMV kullanım süresi (saat/gün) ile pozitif korelasyon gösteren veriler

TÜM HASTALAR	NIMV kullanım süresi (saat/gün)		
	n	C	p
NIMV kullanım süresi (Ay)	111	0,319	<0,01*
BMI	111	0,302	<0,01*
EPAP	111	0,207	0,03*

*p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı

C: Correlation, n: Hasta Sayısı, NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon, BMI: Body Mass Index, EPAP: Expiratory Positive Airway Pressure

Tablo 4: KOAH Hastalarında NIMV kullanım süresi (saat/gün) ile negatif korelasyon gösteren veriler

KOAH HASTALARI	NIMV kullanım süresi (saat/gün)		
	n	C	p
NIMV Öncesi PCO2	37	-0,357	0,030*
NIMV Sonrası HCO3	37	-0,341	0,039*

*p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı

C: Correlation, n: Hasta Sayısı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon

KAYNAKLAR

1. Ferrer M, Torres A. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Curr Opin Crit Care 2015;21(1):1-6.
2. Mas A, Masip J. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014;9:837-52.
3. Pisani L, Nava S. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. Semin Respir Crit Care Med 2014;35(4):501-6.
4. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. Respir Care Clin North Am 1996;2:267-91.
5. British Thoracic Society Standarts of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Thorax 2002;57:192-211.
6. Brochard l, Mancebo J, Wysocki M, et al.Non invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.N Engl J Med 1995; 333:817-22
7. Hill NS: Noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. Respir Care 2004; 49:72-89
8. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, Casanova C, Gay PC, Jones MJ, Goldstein RS. A metaanalysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD: Chest 2003; 124: 337-43
9. Criner GJ, Brennan K, Travaline JM. Efficacy and compliance with noninvasive positive pressure ventilation in patients with chronic respiratory failure. Chest 1999; 116:667-75
10. Goodacre S, Stevens J, Pandor A, *et al*. Prehospital noninvasive ventilation for acute respiratory failure: systematic review, network meta-analysis, and individual patient data meta-analysis. Acad Emerg Med 2014; 21: 960-70.
11. Windisch W, Kostic S, Dreher M, Virchow JC, Sorichter S. Outcome of Patients with stable COPD receiving controlled Noninvasive Positive Pressure Ventilation Aimed at a Maximal Reduction of PaCO2. Chest 2005;128;657-62.
12. Ural Gürkan Ö, Çelik G, Kaya A, Kumbasar Ö, Acıcan T, Saryal S. Kronik Solunum Yetmezlikli Olgularda Nazal İntermittan Pozitif Basınçlı Ventilasyon Etkinliği ve Takipte Karşılaşılan Sorunlar. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2000;48:325-32.
13. Leger P, Muir JF. Selection of patients for long term nasal intermittent positive pressure ventilaton: Practical aspects. In: Roussos C (ed). Mechanical ventilation from intensive care to home care. Eur Respir J 1998:328-47.
14. Karakurt S. Solunum Yetersizliği. Türk Toraks Derneği VI. Kış Okulu, Ocak 2007; 369-82
15. Young T, Patla M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurence of sleep disordered breathing among middle aged adults. N England J Med 1993;328:1230-35.
16. Klein BEK, Klein R, Knudtson MD, Lee KE. Frailty, morbidity and survival. Arch Gerontol Geriatr. 2005 Oct; 41(2):141–9. PMID: 16085065
17. Confalonieri M, Garuti G, CattaruzzaMS, Osborn JF, Antonelli M, Conti G, et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilationin patients with COPD exacerbation. Eur Respir j 2005; 25:348-55.
18. Can patients with moderate to severe acute respiratory failure from COPD be treated safely with noninvasive mechanical ventilation on the ward? International Journal of COPD 2016:11 1151–1160
19. Kushida, CA, Littner MR Hirshkowitz M ; American Academy of Sleep Medicine 2006; 29: 375-80

20. S. Budweiser, A. P. Hitzl, R. A. Jörnes et al. Impact of noninvasive home ventilation on long-term survival in chronic hypercapnic COPD: a prospective observational study. Clinical Practice 2007;61:1516-22

21. Lin CC. Comparison between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen monotherapy in patients with severe COPD. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:353-8

22. Gay PC, Hubmayer RD, Stroetz RW. Efficacy of nocturnal nasal ventilation instable severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. Mayo Clin Proc 1996;71:533-42

23. Perin C, El Far Y, Vandenbos F, Tamisier R, Duman MC, Lemoigne F, Maunoux J, Blaive B. Domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in severe COPD: effects on lung function and quality of life. Eur Respir J 1997; 10: 2835-9.

24. Leger P. Noninvasive positive pressure ventilation at home. Respiratory Care 1994; 39:501-10.

25. Carrol N, Branthwaite M. Control of nocturnal hypoventilation by nasal intermittent positive pressure ventilation. Thorax 1988;43:349-53.

26. Jones SE, Packham S, Hebden M, Smith AP. Domiciliary nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with respiratory failure due do severe COPD: Long-term follow of and effect on survival. Thorax 1998;53:495-8.

27. İnal İnce D, Savcı S, Çöplü S, Arıkan H. KOAH'da günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesi. Hacetepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Toraks dergisi, Ankara, Nisan-2005; 6 (1): 031-036.

28. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner C.F, Ambrosino N.The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur Respir J 2002; 20: 529-38.

29. Clini E, Vitacca M, Foglio K, Simoni P, Ambrosino N. Long-term home care programmes may reduce hospital admissions in COPD with chronic hypercapnia.Eur Respir J 1996; 9: 1605-10.

30. Karakurt Z, Yarkın T. Evde Uzun Süreli Nazal BİPAP Uygulaması: Dokuz Hasta serisi. SSK Süreyyapaşa Göğüs, Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesi, LABS Medikal Elektronik San. ve Tic. LTD. ŞTİ. İstanbul-2005.

31. Kwok H, McCormack J, Cece R, et al. Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. Crit Care Med 2003;31:468-73.

32. Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E, Muralt B, Fitting JW, Chevrolet JC, Rochat T. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation. A 7-Year Prospective Study in The Geneva Lake Area. Chest 2003; 123:67-9

33. Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, Grattan LM, Ryan SM, Erickson AD. Nocturnal positive pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1991;144:1234-1239.68

34. Celi B, Lee H, Criner G, Bermudez M, Rassullo J, Gilmartin M, Miller G, Make M. Controlled trial of external negative pressure ventilation in patients with COPD. Am Rev Respir Dis 1989; 140:1251-6

35. Zibrak D, Hill NS, Federman EC, Kwa SL, O'Dannall C. Evaluation of longterm negative pressure ventilation in patients with severe COPD. Am Rev Respir Dis 1988; 138:1515-8

36. Jones JM, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152;538-44

37. C. I. Gonzalez, T.Rubio, S.Godia et al. Noninvasive home mecanical ventilation in the COPD. An. Sist. Sanit. Novar 2005. Vol; 28:345-50

38. G Scano, F Gigliotti, R Duranti, A Spinelli, M Gorini, and M Schiavina Changes in ventilatory muscle function with negative pressure ventilation in patients with severe COPD. Chest 1990; 97: 322-7

39. Ambrosino N, Montagna T, Nava S, Negri A, Brega S, Fracchia C, Zacchi L, Rampulla C. Short term effect of intermittent negative pressure ventilation in COPD patients with respiratory failure. Eur Respir J 1990;3: 502-8

40. Plant PK, Owen JL, Elliott MV. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of COPD:long term survival and predictors of in-hospital outcome.Lancet 2001;56:708-12.

41. Tofan F, Rahimi-Rad MH, Rasmi Y, Rahimirad S. High sensitive C-reactive protein for prediction of adverse outcome in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumologia*. 2012;61(3):160–2.

42. Karadeniz G, Polat G, Senol G, Buyuksirin M. C-reactive protein measurements as a marker of the severity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Inflammation. 2013;36(4):948–53.

43. Ruiz-González A, Lacasta D, Ibarz M, Martínez-Alonso M, Falguera M, Porcel JM. C-reactive protein and other predictors of poor outcome in patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2008;13(7):1028–33.

Presentation ID / Sunum No= 32

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-8276-0174 / 0000-0003-1520-8464

Huzursuz Bacaklar Sendromunda Etiyolojik Faktörlerin Sıklığı

Dr. Öğretim Üyesi Özgül Ocak[1], Prof. Dr. Erkan Melih Şahin[2]
[1]*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, dr_ozgul@hotmail.com*
[2]*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD, emsahin@yahoo.com*
**Corresponding author: Özgül Ocak*

Özet

Giriş Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) bacaklarda hareket etme dürtüsüne sebep olan bir hastalıktır. Özellikle geceleri ve istirahatte şikayetlerin arttığı, hareket etmek ile rahatladığı duyusal-motor bir hastalıktır. Hastalığın primer (idiyopatik) HBS ve sekonder (semptomatik) HBS olmak üzere iki formu vardır. Huzursuz bacaklar sendromunun patogenezi halen netlik kazanamamıştır. Bu çalışmada HBS hastalarında etiyolojik faktörler arasında sayılan demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği, hipotiroidi ve hiperglisemi görülme sıklıkları incelenmiştir. Yöntem 01/01/2018 ve 14/10/2021 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji kliniğinde Huzursuz bacaklar tanısı ile görülenler arasından serum glukoz, vitamin B12, serbest T4, TSH veya ferritin düzeyleri ölçülmüş olanlar çalışmaya dahil edildi. Bulgular Çalışmaya ortalama 52,2±14,1 (29-85) yaşında, 18 erkek, 55 kadın toplam 73 hastaya ait kayıtlar dahil edildi. Ferritin değeri bulunan 62 hastada ortalama 49,92±51,03ng/ml, glukoz değeri bulunan 40 hastada ortalama 98,38±19,85 mg/dl, vitamin B12 değeri bulunan 61 hastada ortalama 430,99±253,77pg/ml, serbest T4 değeri bulunan 28 hastada ortalama 1,26±0,24 ng/dl, TSH değeri bulunan 53 hastada ortalama 2,01±1,26 uIU/ml idi. 40 hastadan 6'sında (%15) hiperglisemi, 62 hastadan 15'inde (%24,2) ferritin düşüklüğü, 53 hastadan 4'ünde (%7,5) TSH yüksekliği saptandı. Vitamin B12 veya serbest T4 düzeyi düşük hasta yoktu. Tartışma ve Sonuç Kişinin yaşam kalitesinde bozulmaya sebep olan HBS tanısı herhangi bir laboratuar testi olmadan anamnez ve detaylı fizik ve nörolojik muayene ile konabilir. Etiolojik nedenlerin de tedavi edilmesi ile kişilerin yaşam kalitesi düzeltilebilir. Biz çalışmamızda, HBS için etiyolojik faktörler arasında sayılan hiperglisemi, tiroid fonksiyon bozukluğu, demir eksikliği ve vitamin B12 düşüklüğünü hastalar arasındaki oranlarını karşılaştırdık. İncelenenler arasında en sık demir eksikliği (%24) ve hiperglisemiye (%15) rastlanırken vitamin B12 düşük hasta bulunmuyordu.

Anahtar Kelimeler: Huzursuz Bacaklar Sendromu, Demir Eksikliği, Vitamin B12 Eksikliği, Tiroid Fonksiyon Bozukluğu, Hiperglisemi

Abstract

Aim: Restless legs syndrome (RLS) is a disease that causes the urge to move in the legs. It is a sensory-motor disorder where complaints increase especially at night and at rest, and are relieved by moving. There are two forms of the disease: primary (idiopathic) and secondary (symptomatic). In this study, the frequency of iron deficiency, vitamin B12 deficiency, hypothyroidism and hyperglycemia, which are among the etiological factors, were investigated in RLS patients Methods: Among those diagnosed with restless legs in the Neurology Clinic of Çanakkale Onsekiz Mart University Hospital between 01/01/2018 and 14/10/2021, those whose serum glucose, vitamin B12, free T4, TSH or ferritin levels were measured were included in the study. Results: The records of 73 patients, 18 males and 55 females, with a mean age of 52.2±14.1 (29-85) years were included in the study. Mean ferritin level was 49.92±51.03 ng/ml in 62 patients, mean glucose level was 98.38±19.85 mg/dl in 40 patients, mean vitamin B12 level was 430.99±253.77 pg/ml in 61 patients, mean free T4 level was 1.26±0.24 ng/dl in 28 patients, mean TSH level was 2.01±1.26 uIU/ml in 53 patients. Hyperglycemia was found in 6 (15%) of 40 patients, low ferritin levels in 15 (24.2%) of 62 patients, and elevated TSH in 4 (7.5%) of 53 patients. There were no patients with low vitamin B12 or free T4 levels. Conclusions: RLS can causes deterioration in one's quality of life. By treating the etiological causes, the quality of life of the people can be improved. In our study, we compared the rates of hyperglycemia, thyroid dysfunction, iron deficiency and low vitamin B12 among patients, which are considered as etiological factors for RLS. While iron deficiency (24%) and hyperglycemia (15%) were the most common among those examined, there were no patients with low vitamin B12 levels.

Keywords: Restless Legs Syndrome, Iron Deficiency, Vitamin B12 Deficiency, Thyroid Dysfunction, Hyperglycemia

1. GİRİŞ

Huzursuz Bacak Sendromu (HBS), Willis-Ekbom hastalığı olarak da bilinen, bacakları hareket ettirme dürtüsü ile karakterize, genellikle rahatsız edici duyular ve uyku bozukluğunun eşlik ettiği kronik bir hareket bozukluğudur.Hastalık için Dr. Karl-Axem Ekbom 1945'te "irritable legs'' ve "restless legs'' tanımlarını kullanmıştır.Özellikle geceleri ve istirahatte şikayetlerin arttığı, hareket etmek ile rahatladığı duyusal-motor bir hastalıktır. Hastalığın prevalansı genel popülasyonda %1-15 arasında değişmektedir.[1]

Semptomların tarifi zor olmakla birlikte çoğunlukla bacaklarda engel olunamayan hareket ettirme isteği, acı-yanma-karıncalanma şeklinde çok ağrılı olmayan, fakat oldukça rahatsız edici bir his şeklinde ifade edilmektedir.[2]

HBS tanısı klinik sorgulama ve değerlendirmeye dayansa da gerekli durumlarda laboratuar ve görüntüleme yöntemlerinden de faydalanmak mümkündür. Nörolojik muayene genellikle normal olup HBS'nin kesin tanısı için, Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından geliştirilen beş kriterin bulunması gerekmektedir.

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak ortaya konulamamış olsa da, hastaların dopaminerjik tedaviye olumlu cevap vermesi hastalığın santral sinir sistemi kökenli dopamin ve demir azlığına bağlı olabileceğini düşündürmüştür.[3]

Çalışmamızda HBS hastalarında, etyolojide suçlanan risk faktörlerinin sıklığını belirlemek amaçlanmıştır. Bunun için etiyolojik faktörler arasında sayılan demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği, tiroid fonksiyon bozukluğu ve hiperglisemi görülme sıklıkları incelenmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

01/01/2018 ve 14/10/2021 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji kliniğinde HBS tanısı ile görülen hastalara ait hasta hastane kayıtları derlenmiş; serum glukoz, vitamin B12, serbest T4, TSH veya ferritin düzeyleri ölçülmüş olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ilk başvurularındaki kan değerleri analiz edilmiştir

2.1 Tanı

Hastalarda tanı için Huzursuz Bacaklar Sendromu tanı formu kullanılmıştır. Beş temel tanı kriterini taşıyanlara HBS tanısı konulmuştur. HBS Tanı Formu Uluslar Arası Huzursuz Bacaklar Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından 1995'de geliştirilmiştir[4] ve 2014 yılında aynı grup tarafından revize edilmiştir.[5] Daha önce 4 olan tanı kriterleri revizyonda 5'e çıkarılmış, kesin olmayan olgular için 4 destekleyici özellik, klinik seyir ve anlamlılık ile ilişkili belirteçler tanımlanmıştır. Destekleyici özellikler tanı için gerekli değildir, fakat kesin olmayan olgularda yardımcıdır.

2.2 Sınıflama

HBS, etiyolojiye göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Primer ya da idyopatik HBS, sekonder forma yol açtığı bilinen tüm klinik durumların olmadığı formdur. Laboratuvar, nörolojik, nörofizyolojik, nöroradyolojik testler normal olmalıdır. İdiyopatik form tüm HBS olgularının %70-80'ini oluşturmaktadır. Sekonder HBS, çeşitli klinik durumların yol açtığı HBS hastalarını kapsamıştır.[1]

2.3 İstatistik

Analizler SPSS paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, en düşük ve yüksek frekans oran değerleri kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Çalışmaya 18 erkek, 55 kadın toplam 73 hastaya ait kayıtlar dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 52,2±14,1 (29-85) olarak saptanmıştır.

Kayıtlarda ölçülmüş değeri bulunan 62 hastada ortalama Ferritin düzeyi 49,92±51,03 ng/ml, 40 hastada ortalama serum Glukoz düzeyi 98,38±19,85 mg/dl,61 hastada ortalama Vitamin B12 düzeyi 430,99±253,77 pg/ml, 28 hastada ortalama Serbest T4 düzeyi 1,26±0,24 ng/dl ve 53 hastada ortalama TSH düzeyi 2,01±1,26 uIU/ml olarak bulunmuştur.

40 hastadan 6'sında (%15) hiperglisemi, 62 hastadan 15'inde (%24,2) ferritin düşüklüğü, 53 hastadan 4'ünde (%7,5) TSH yüksekliği saptanmıştır.

Vitamin B12 veya serbest T4 düzeyi düşük hasta saptanmamıştır.

4. TARTIŞMA

HBS yaygın, tedavi edilebilir, fakat semptom şiddetlerinin geniş bir varyasyon göstermesi nedeniyle olduğundan daha az tanı konulan bir hastalıktır.

Nedeni halen tam olarak anlaşılamamakla birlikte patofizyolojisinde dopamin ve demir regülasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Son yapılan çalışmalar dopaminerjik hipofonksiyonda demirin önemli role sahip olduğunu göstermektedir. Düşük demir düzeylerinin neden HBS'ye yol açtığı demirin dopamin yolağındaki göreviyle açıklanmaktadır. Demir, dopamin sentezindeki hız belirleyici enzim olan tirozinkinazın kofaktörü olup, tirozinin levodepoya dönüşmesi için gereklidir. Levodopa ve dopamin agonistleri ile HBS tedavisinin sağlanması dopamin düzeyinin HBS'de ne kadar önemli role sahip olduğunun bir kanıtıdır.[6]

Bir çalışmada hastaların %62,5'inde serum demir düzeyleri düşükken, sadece %21'inde anemi ve %25'inde düşük ferritin düzeyi tespit edilmiş, normal sınırlarda olsa bile, serum ferritin konsantrasyonu 50 ng/ml altında olan hastalarda semptom şiddetinde artma, insomnia ve paresteziler anlamlı derecede daha sık izlenmiştir.[7] Huzursuz Bacak Sendromu olan hastaların beyin omurilik sıvılarında da ferritin

ve transferrin değerlerinin düşük olduğu görülmüş ve bunun düşük beyin demirinin indirekt bulgusu olduğu öne sürülmüştür.[8]

Machtey ve ark. yaptıkları çalışmada HBS olan romatoloji hastalarında DM prevalansında artış olduğunu bulmuşlardır.[9] Merlino ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise HBS'li diyabetiklerde %27 polinöropati olduğunu saptamışlardır ve diyabeti olanlarda HBS'nin gelişmesinde polinöropatinin asıl risk faktörü olduğu söylemişlerdir.[10] Skomro'nun yaptığı çalışmada58 tip 2 diyabetik hastada HBS'si olan diyabetiklerin %43'ünde polinöropati olduğu ve HBS'si olmayan diyabetik grupta polinöropati sıklığını %34 olarak daha düşük olduğunu gösterilmiştir.[11]

Tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeylerinin günlük profili HBS hastasının semptomlarının günlük sirkadiyen profiline benzer. HBS semptomlarının şiddeti gibi, TSH seviyeleri de akşamları yükselir. Bugüne kadar, dopamin agonistleri HBS için en iyi tedavi olmuştur. Dopaminin, tiroid hormonlarını modüle ettiği bilinmektedir.[12]

Yapılan bir çalışmada biyokimyasal olarak doğrulanmış tiroid bozukluğu olan 146 hastayı ve tiroid bozukluğu olmayan 434 kontrol hastası değerlendirilmiş, tiroid bozukluğu olan 12 hastada (%8,2) HBS benzeri semptomlar görülürken, sadece 4 kontrol hastasında (%0,9) HBS gözlenmiştir. Ayrıca, tiroid bozuklukları ve HBS benzeri semptomları olan 12 hastanın 4'ünde (%33) yeterli tiroid tedavisi ile HBS semptomlarının tamamen düzeldiği görülmüştür. Bu bulgular, hipertiroidizm ve hipotiroidizmin, bozukluğun birincil nedenleri olmasalar bile HBS semptomlarını şiddetlendirebileceği fikrinin altını çizmektedir. Özellikle, tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında HBS prevalansında anlamlı bir fark göülmemiştir.[13]

Vitamin B12 seviyesi bakılan, 40'ı levodopa tedavisi altında 97 idiyopatik HBS hastasının, 25'i levodopa tedavisi altında 39 Parkinson hastasının ve 92 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada; plazma folat, B6 vitamini ve B12 vitamini konsantrasyonları üç grup arasında önemli bir fark göstermemiştir.[14]

5. SONUÇ

Kişinin yaşam kalitesinde bozulmaya sebep olan HBS tanısı herhangi bir laboratuar testi olmadan anamnez ve detaylı fizik ve nörolojik muayene ile koyulabilir. Etiyolojik nedenlerin de tedavi edilmesi ile kişilerin yaşam kalitesi düzeltilebilir. Biz çalışmamızda, HBS için etiyolojik faktörler arasında sayılan hiperglisemi, tiroid fonksiyon bozukluğu, demir eksikliği ve vitamin B12 düşüklüğün hastalar arasındaki sıklıklarını araştırdık.

Diğer çalışmalar ve litaretür ile uyumlu olarak araştırmaya dahil edilen HBS hastalarında en sık demir eksikliği (%24) ve hiperglisemi (%15) saptanmıştır. Vitamin B12 düşüklüğü saptanan hasta bulunmamaktadır.

5.1 Kısıtlılıklar

Çalışmanın temel kısıtlılıkları olarak retrospektif olarak hastane kayıtlarında yürütülmüş olması, hasta sayısının düşük olması, toplumda kullanımı yaygın olan vitamin B12 replasman tedavisinin sorgulanamamış olması belirtilebilir.

KAYNAKLAR

1. Filiz MB, Çakır T. Güncel Tanı Kriterleri ile Huzursuz Bacak Sendromu. Türk Osteoporoz Dergisi. 2015;21(2):87-95

2. Can Akman T, Tekin F. Bel Ağrısı Olan Hastalarda Huzursuz Bacak Sendromunun Risk Faktörleri ve Denge Üzerine Etkisi: Karşılaştırmalı Bir Çalışma. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2021;8(4):673-678.

3. Rye DB. Parkinson's disease and RLS: the dopaminergic bridge. Sleep Med. 2004;5:317-28.

4. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med. 2003;4(2):101-119.

5. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. Sleep Med. 2014;15(8):860-873.

6. Berger K, von Eckardstein A, Trenkwalder C, Rothdach A, Junker R, Weiland SK. Iron metabolism and the risk of restless legs syndrome in an elderly general population--the MEMO-Study. J Neurol. 2002; 249:1195-1199.

7. Patrick L. Restless legs syndrome. Pathophysiology and the role of iron and folate. Altern Med Rev. 2007;12:101-111.

8. Earley CJ, Connor JR, Beard JL. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. Neurology. 2000;54:1698- 1700.

9. Machtey I, Tiqwa P. Restless legs syndrome: a metabolic disorder? Arch Intern Med. 1996;156:2386.

10. Merlino G, Fratticci L, Valente M. Association of restless legs syndrome in type 2 diabetes: a case-control study. Sleep. 2007;30:866-871.

11. Skomro RP, Ludwig S, Salamon E, Kryger MH. Sleep complaints and restless legs syndrome in adult type 2 diabetics. Sleep Med. 2001;2:417-422.

12. Pereira JC Jr, Pradella-Hallinan M, Lins Pessoa Hd. Imbalance between thyroid hormones and the dopaminergic system might be central to the pathophysiology of restless legs syndrome: a hypothesis. Clinics (Sao Paulo). 2010;65(5):548-554.

13. Tan EK, Ho SC, Eng P, et al. Restless legs symptoms in thyroid disorders. Parkinsonism Relat Disord. 2004;10(3):149-151.

14. Bachmann CG, Guth N, Helmschmied K, Armstrong VW, Paulus W, Happe S. Homocysteine in restless legs syndrome. Sleep Med. 2008;9(4):388-92.

Presentation ID / Sunum No= 34

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0807-6715

Epidural Bloodpatch Under Fluoroscopic Guidance for Incidental Durotomy Related to Endoscopic Spine Surgery: Case Report

Uzman Bilal Türker[1], Dr. Öğretim Üyesi Zafer Şen[1]
[1]*Kızılay Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji, Konya*

Abstract

Incidental durotomy (ID) is one of the most common complication in spinal surgery. It's incidences is up to 15.9 % in various publications(1) and usually managed conservatively(2). Compared to the transforaminal approac, its more common in interlaminar one. Dural tear can be identified either during the surgery or after. Treatment varying when identified after surgery. Detection of ID in postoperative period depends on various symptoms related to the cerebrospinal fluid leakage or neurological symptoms because of the irritated rootlet. Because of low cost(3), less morbidity and easy applicablity, epidural blood patch should be consider treatment of dural tears which detected in postoperative period when conservative treatment fails.

Keywords: Duratomy, Epidural, Semptomatic

Introduction: Occult Cerebro spinal fluid (CSF) leakage prevelance is about 0,28%(4) and most commonly assosiated with positional headaches and can be managed conservatively such as hydration, bed rest. Surgical exploration and repair, drainage, and epidural blood patch (EBP) remains when conservative treatment fails. The EBP effective treatment for postural headache related to spinal anesthesia or other spinal procedure. There is some reports in the literature that EBP was also used for postsurgical CSF leakage treatment(5) but not well studied however. In this case we describe our experience of epidural blood patch for one patient with persistent CSF leakage followin endoscopic spinal surgery.

Case Description: This case had disc herniation at L3-L4 level and did not respond to symptomatic treatment and went endoscopic inter laminar disc decompression. Because of the patient's BMI has 41 we chose interlaminar technique. Patient mobilized two hours after operation. Pain score was monitored visual analogue scale (VAS) and modified McNab criteria. Immidiate pain reliefe obtained and discharged same day. There is no problem noted at this stage. Patient came with CSF fistula after one week of surgery and there is still no additional symptoms has detected, related to CSF fistula. Not responded to attemp the conservative management such as bed rest and drainage. Nausea, postural headache developed slightly during the conservative treatment. Pseudomeningocel formation not detected in the MRI imaging study thanks to the endoscopic surgery(6).

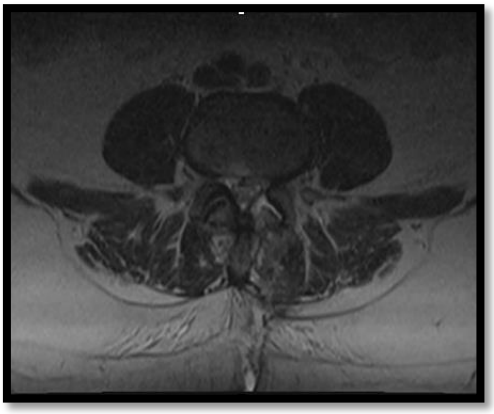
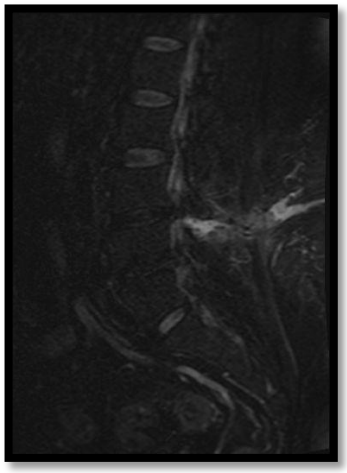
A   B

Figure A, B one week after surgery.

We decided epidural blood patch for leakage. Under sedation 18 gauge spinal needle redirected L3-L4 level under fluoroscopic guidance. 20 ml otologous blood transferred to the epidural space. there is no complication occured during the transfer. Patient discharged 24 hour after the procedure with one week bed rest.

Patient has no symptoms related to the CSF leakage after one year.

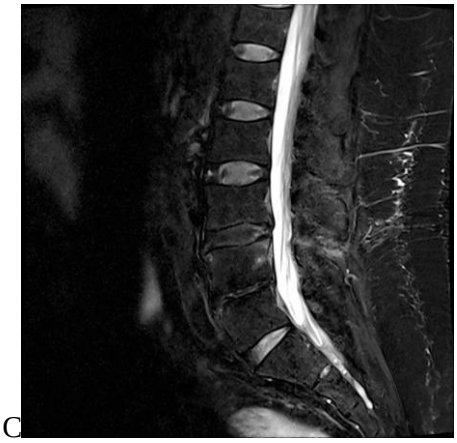
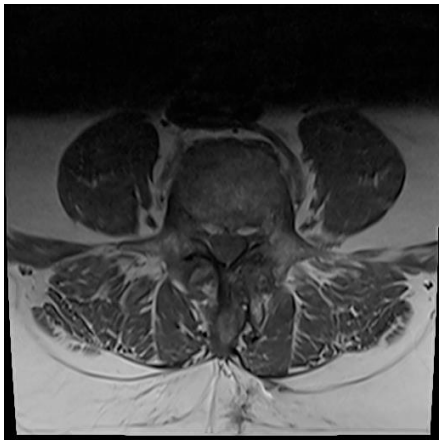
C   D

Figure C, D one year after surgery.

Conclusion: Best treatment of incidental durotomy is prevention. Especially upper segments(7) and interlaminar aprroach. Adhesions should be inspected rigorously and avoid for excessive ekartation. It’s helpful that end expiratory pressure increase for inspecting the dural tension before finishing the operation.

1. Khan MH, Rihn J, Steele G, Davis R, Donaldson WF, 3rd, Kang JD, et al. Postoperative management protocol for incidental dural tears during degenerative lumbar spine surgery: a review of 3,183 consecutive degenerative lumbar cases. Spine (Phila Pa 1976). 2006;31(22):2609-13.

2. Wong AK, Rasouli MR, Ng A, Wang D. Targeted Epidural Blood Patches Under Fluoroscopic Guidance For Incidental Durotomies Related To Spine Surgeries: A Case Series. J Pain Res. 2019;12:2825-33.

3. Nandyala SV, Elboghdady IM, Marquez-Lara A, Noureldin MN, Sankaranarayanan S, Singh K. Cost analysis of incidental durotomy in spine surgery. Spine. 2014;39(17):E1042-E51.

4. Cammisa Jr FP, Girardi FP, Sangani PK, Parvataneni HK, Cadag S, Sandhu HS. Incidental durotomy in spine surgery. Spine. 2000;25(20):2663-7.

5. Kwon SY, Kim YS, Han SM. Spontaneous C1-2 cerebrospinal fluid leak treated with a targeted cervical epidural blood patch using a cervical epidural Racz catheter. Pain Physician. 2014;17(3):E381-4.

6. Ruban D, O'Toole JE. Management of incidental durotomy in minimally invasive spine surgery. Neurosurgical focus. 2011;31(4):E15.

7. Kim HS, Raorane HD, Wu PH, Heo DH, Sharma SB, Jang I-T. Incidental durotomy during endoscopic stenosis lumbar decompression: incidence, classification, and proposed management strategies. World Neurosurgery. 2020;139:e13-e22.

Presentation ID / Sunum No= 39

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-6514-6789

Sirozu Olmayan Erişkin Hastalarda Oluşan Portal Ven Trombozunun Etyolojik Dağılımı

Uzman Dr. Yusuf Samir Hasanlı[1]
[1] *Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine*
dryusufsmrh@gmail.com

Özet

Amaç: Portal ven trombozu (PVT), portal hipertansiyonun kronik karaciğer hastalığı yokluğunda farklı klinik seyir ve tedavisi olan nadir sebeplerinden birisidir. Hastalığın yaş, cins ve etyolojik dağılımının iyi bilinmesi izlem ve tedavide çok önemlidir. Çalışmanın amacı sirozu olmayan kronik portal ven trombozlu hastaların etyolojilerine göre dağılımını belirlemektir. Yöntemler: Bu çalışma tanımlayıcı, retrospektif olarak tasarlandı. Hacettepe Tıp Fakültesi Gastroentereloji bölümünde kronik portal ven trombozu tanısıyla izlenen hastalar geriye dönük olarak tarandı. Kronik karaciğer hastalığı, siroz ve portal vene bası yapan herhangi tümoral oluşumlara bağlı portal ven obstruksiyonu dışlandıktan sonra toplam 119 hasta seçildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, hemogram, biyokimya, trombofili testleri, endoskopi ve görüntüleme sonuçları toplandı. Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 45.5±15.3, ortalama tanı yaşları ise 36.0±16.4 idi. Kadın hasta sayısı daha fazlaydı (kadın/erkek=62/57). Ortalama takip süreleri 106.1±93.4 aydı. En sık karın ağrısı, karında şişkinlik, çabuk yorulma gibi nonspesifik şikayetlerle başvuran hastalarda başlıca fizik muayene bulgusu splenomegali idi. Hastaların büyük çoğunluğunun etyolojisinde bir veya birden fazla trombofilik faktör olduğu (sırasıyla, %10.0/12 hasta, %31.9/38 hasta), 25 hastada (%21.0) ise myeloproliferatif hastalık olduğu görüldü. On dört hasta (%12.0) idyopatik, 4 hasta (%3.4) Antifosfolipid sendromu, 3 hasta (%2.5) ise Behçet hastasıydı. On bir hastada (%9.2) tanısal değerlendirme yapılmamıştı. Trombofili faktörleri arasında en sık görülen protein C ve S eksikliği idi (sırasıyla, %27.7/33 hasta, %19.3/23 hasta). Sonuçlar: Sonuç olarak masif splenomegali, varis kanaması, karın ağrısı, pansitopeni ile gelen her bir hastada siroz dışı PVT düşünülmeli ve bu hastalar trombofili, myeloproliferatif hastalık açısından araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Portal Ven Trombozu, Trombofili, Myeloproliferatif, Siroz, Splenomegali

Abstract

Objective: Portal vein thrombosis (PVT) is one of the rare causes of portal hypertension not related to chronic liver disease (CLD), which differs with its clinical course and treatment. Knowing age, gender and etiological distribution of the disease is very important in follow-up and treatment. With this study, we wanted to review the etiological distribution of the disease. Material and Methods: This study designed as a descriptive, retrospective. Patients who were followed up with the diagnosis of PVT in the Gastroenterology department of Hacettepe Faculty of Medicine in the last 40 years were retrospectively screened. A total of 119 patients were selected after excluding CLD, cirrhosis, and portal vein obstruction due to any tumoral formations compressing the portal vein. Sociodemographic characteristics, laboratory, endoscopy and imaging results of the patients were analyzed. Results: Mean age of the patients was 45.5±15.3, and mean age at diagnosis was 36.0±16.4. The number of female patients was slightly higher (female/male=62/57). Main physical examination finding was splenomegaly in patients who applied with nonspecific complaints such as abdominal pain, distension, and fatigue. It was observed that the majority of the patients had one or more thrombophilic factors in the etiology (10.0%/12 patients, 31.9%/38 patients, respectively). Myeloproliferative disease was detected in 25 patients (21.0%). Fourteen patients (12.0%) were idiopathic, 4 patients (3.4%) had Antiphospholipid syndrome, and 3 patients (2.5%) had Behçet's disease. Diagnostic evaluation was not performed in 11 patients (9.2%). Protein C and S deficiency was the most common among thrombophilia factors (27.7%/33 patients, 19.3%/23 patients, respectively). Conclusion: In conclusion, non-cirrhotic PVT should be considered in every patient presenting with massive splenomegaly, variceal bleeding, abdominal pain, and pancytopenia, and these patients should be investigated for thrombophilia and myeloproliferative disease.

Keywords: Portal Vein Thrombosis, Thrombophilia, Myeloproliferative, Cirrhosis, Splenomegaly

This study was produced from my Internal Medicine Specialization Thesis (2011, Yöksis Thesis no: 282140).

Introduction

The portal venous system formed by the venous vessels draining the intraperitoneal organs is characterized by low pressure. An increase in this pressure for any reason is defined as portal hypertension. The increased portal pressure gradient is determined by the pressure difference between the portal vein and the inferior vena cava or hepatic vein. This pressure gradient is normally less than or equal to 5 mm Hg. A gradient of 6 mm Hg or more suggests the presence of portal hypertension in most cases. If the gradient rises above 10 mm Hg, portal hypertension becomes clinically significant [1]. This pressure is caused by obstruction or resistance to flow in the vascular bed. The most common causes of portal hypertension are cirrhosis and chronic parenchymal liver disease, but it also occurs when the liver parenchyma is normal. The most important cause of prehepatic non-cirrhotic portal hypertension is portal vein thrombosis (PVT) [2]. PVT occurs as a result of occlusion of the main, right, or left portal vein. According to autopsy reports, its incidence in the general population is 1%. It is divided into acute and chronic. There are many local, hereditary and acquired causes. If the vessel wall occurs as a result of injury from the inside of the lumen, it is called primary, and if it is caused by external pressure (tumor, cyst, etc.), it is called secondary. It is generally multifactorial. There are focal inflammatory causes such as diverticulitis, appendicitis, inflammatory bowel diseases, cholecystitis, as well as causes that may cause local damage to the portal vein such as colectomy and appendectomy [3,4]. As thrombophilia tests and diagnosis of myeloproliferative diseases progressed, diagnoses labeled as “idiopathic” decreased. For example, with the identification of the Janus kinase 2 (JAK 2) V617F gene mutation, the diagnosis of myeloproliferative disorders (such as polycythemia vera, essential thrombocythemia) known as the

cause of PVT has increased by 20%. The most important etiological causes of PVT are myeloproliferative diseases and systemic causes including prothrombic events [5]. Systemic inherited causes include factor 5 Leiden mutation, prothrombin mutation, MTHFR gene mutation, protein C and S deficiency, and acquired causes include myeloproliferative diseases, antiphospholipid syndrome, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, and hyperhomocysteinemia. Thrombophilic factors may vary depending on the functional state of the liver. Therefore, it is important to exclude cirrhosis or liver failure in causality assessments [6]. Much rarer microbial causes of PVT such as cytomegalovirus, bacteroides fragilis and novel coronavirus (COVID19) have also been reported [7].

Knowing the etiology of non-cirrhotic portal vein thrombosis is important in terms of treatment and follow-up. In this study, we aimed to determine the etiological distribution of noncirrhotic portal vein thrombosis.

Material and Methods

Datasource and study population

This study was produced from my Internal Medicine Specialization Thesis (2011, Yöksis Thesis no: 282140). The study was in compliance with the Declaration of Helsinki. The population of the study was the patients who were followed up with the diagnosis of portal vein thrombosis, who applied to Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology between 1970 and 2011. Patients' complaints, examination findings, risk factors, age, age at diagnosis, radiological imaging (Abdominal ultrasonography, Doppler USG, CT or MR-angiography), endoscopy results, thrombophilia factors, liver function tests, prothrombin levels were recorded in the data warehouse. After excluding patients with cirrhosis and/or tumor compressing the portal vein, the remaining 119 patients were included.

Statistical Analysis

IBM SPSS Statistics 24 program was used in the analysis of the data. Categorical variables were expressed in crosstabs and numerical variables were expressed as mean, median, standard deviation, minimum and maximum.

Results

The number of female patients (62 women / 52.1%) was slightly higher than men (57 men / 47.9%). The mean age of the patients was 45.5±15.3, and the mean age at diagnosis was 36.0±16.4. The mean follow-up period was 106.1±93.4 months (Table 1).

Considering the complaints at the first admission, it was seen that 12 patients were diagnosed incidentally (without any active finding). It was observed that most of the patients applied with nonspecific complaints (abdominal pain, distension, and fatigue). Twenty of 119 patients (5+15 patients/16.8%) presented with the complaint of gastrointestinal bleeding. When we investigated the physical examination findings at the time of admission, we found that splenomegaly and Traube area were closed in the majority of the patients. It was observed that 9.2% of the patients had no significant physical examination findings (Table 2).

The most common comorbid systemic diseases were diabetes mellitus and hypertension (12 patients/10.1% and 8 patients/6.7%, respectively). The most common vessels accompanying the main portal vein involvement were the splenic vein and superior mesenteric vein (SMV) (40 patients/33.6% and 34 patients/28.5%, respectively). Esophageal varices were found to be prominent in the endoscopic evaluations of the patients when they were diagnosed (73 patients/61.3%). Upper endoscopy of 24 (20.2%) patients was normal. Endoscopy was performed in 99 of the patients at the time of diagnosis, and portal gastropathy was observed in approximately 1/3 of them (29 patients/24.4%). The patients were examined with various imaging methods (such as ultrasound, magnetic resonance). It was reported that 63 (53%) patients had mild chronic changes in the liver parenchyma, and the liver parenchyma image was normal in 56 (47%) patients (Table 2).

It was concluded that no diagnostic research was conducted in 11 patients. Twenty-five patients had myeloproliferative disease [Polycytemia Vera (16 patients), Essential Thrombocytosis (6 patients), Myelofibrosis (3 patients)]. Three patients had Behçet's disease and four patients had Antiphospholipid syndrome. Thrombophilia factor disorder was observed in the vast majority of patients. Many had more than one factor deficiency (Table 3). The most common thrombophilia factor deficiency was protein C and S deficiency (Table 4).

Discussion

As a result of the study, we observed that the mean age of the patients was 45.5±15.3, the number of women was slightly higher, and thrombophilic factor abnormalities and myeloproliferative diseases were prominent in their etiology.

The most important factor in determining the etiology in chronic PVT is the exclusion of local causes such as cirrhosis, primary or metastatic cancers of the liver, liver cysts and other vascular anomalies (web, aneurysm). At this stage, imaging methods are very helpful in diagnosis. After excluding these causes, possible thrombophilic status and some special investigations are directive (eg JAK2 mutation, bone marrow analysis) [8].

In order to determine the etiology of PVT, it is necessary to understand its pathophysiology well. The Virchow triad, that is, decreased portal blood flow, hypercoagulable state, and vascular endothelial damage constitute the pathophysiology. Highly regulated proteins take an active part in the coagulation cascade. These proteins circulate in their inactive form. Coagulation is initiated when factor VIIa binds to tissue factor on the surface of endothelial cells or monocytes at the site of vascular injury. Factor VII is the only factor that circulates in significant amounts in its active form and constitutes factors Xa and IXa. These activated coagulation components bind to specific platelet receptors to activate prothrombin to form prothrombinase complex and produce small amounts of thrombin. Antithrombin III and protein C and protein S systems oppose thrombin formation. Prothrombin is brought into close contact with the prothrombinase complex on the platelet surface. Thus, significant amounts of thrombin can be produced, which can convert soluble fibrinogen to insoluble fibrin [9,10].

When the studies conducted between 1979-1997 are evaluated, the etiology of chronic PVT is trauma (5-17%), intra-abdominal sepsis (5-36%), umbilical sepsis (5-12%) (it is an important cause in children), pancreatitis (4-5%).) and prothrombotic diseases (2-28%), but the etiology could not be determined in approximately 50% of the patients. However, improving medical care, potent antibiotic therapy, improved medical technology, research and discovery of genetic thrombophilia factors, and the thought that myeloproliferative diseases may be among the underlying causes have changed the profile in the etiology [11]. In the study conducted by Rajani et al. on the etiology of PVT, thrombophilic status was found to be 22%, and myeloproliferative disease was found to be 11%. They found that more than one risk factor played a role in the etiology of 37% of patients with noncirrhotic PVT [12].

Denninger et al. suggested that 72% of patients with chronic PVT have an underlying prothrombic state. In a study of 36 patients, it was determined that 26 cases had one or more prothrombic conditions, and 30% of the patients had myeloproliferative disease [13]. In the study conducted by Janssen et al. on the etiology of 92 patients with chronic PVT, factor 5 Leiden mutation was found in 7 patients (7.6%) and protein C deficiency was found in 6 patients (6.5%) [14].

One of the interesting discoveries of medicine, JAK2 mutation (V617F activating tyrosine kinase mutation, JAK2) is held responsible for the development of Philadelphia chromosome negative myeloproliferative diseases (MPD). This finding can be considered as a milestone in the early detection of overt or latent MPD [15,16]. In the study of the prevalence of JAK2 in patients with chronic PVT, the mutation was found in 17.2%-35.6% of the patients [11].

In fact, it would be more accurate to think that there is more than one disease and factor in the etiology of chronic PVT. For example, someone with myeloproliferative disease may have decreased liver function and decreased synthesis of prothrombotic factors. From this point of view, most of the chronic PVTs are multifactorial.

In this study, we discussed the etiological distribution of 119 patients with PVT who were not cirrhotic and had no compressive malignancy. One or more thrombophilic factor deficiencies and myeloproliferative diseases were the most common causes. One of the points to be considered is that most of these patients present with nonspecific complaints; such as abdominal pain, distension, weakness, fatigue. These patients may not have thrombocytopenia or anemia in the laboratory evaluation when they apply. This is because most of the patients have myeloproliferative disease and the complete blood count may be masked due to hypersplenism. On abdominal imaging, we observed that the basic structure of the liver was preserved. Finding esophageal varices and portal gastropathy on endoscopy in most of the patients may suggest chronic liver disease or cirrhosis in the differential diagnosis. If we put all these into a conclusion, chronic non-cirrhotic PVT should be considered in the differential diagnosis of a patient presenting with abdominal pain, abdominal distension, weakness, gastrointestinal bleeding, anemia findings, massive splenomegaly or hypersplenism in the 4th and 5th decades. Such patients should be evaluated for thrombophilic factor, myeloproliferative disease, Behçet's disease, etc.

Acknowledgments

I would like to thank my esteemed teacher (Prof. Dr. Yusuf BAYRAKTAR) who supported me in this process.

References

[1]. Rajekar H, Vasishta RK, Chawla YK, Dhiman RK. Noncirrhotic portal hypertension. J Clin Exp Hepatol. 2011;1(2):94-108. doi: 10.1016/S0973-6883(11)60128-X.

[2]. Oliver TI, Sharma B, John S. Portal Hypertension. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021; 1-12. PMID: 29939540 Bookshelf ID: NBK507718.

[3]. Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. World J Gastroenterol 2006; 12: 2115-2119. doi: 10.3748/wjg.v12.i13.2115.

[4]. Condat B, Valla D. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006; 3: 505-515. doi: 10.1038/ncpgasthep0577.

[5]. Chawla Y, Duseja A, Dhiman RK. The modern management of portal vein thrombosis. Aliment Pharmacol Ther. 2009; 30: 881–894. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04116.x.

[6]. Harris M and Thachil J. Portal vein thrombosis – a primer for the general physician. Clinical Medicine. 2017; 17 (3): 212–219. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-212.

[7]. Ofosu A, Ramai D, Novikov A, Sushma V. Portal Vein Thrombosis in a Patient With COVID-19. Am J Gastroenterol. 2020; 20:1-2. doi: 10.14309/ajg.0000000000000781.

[8]. Chawla YK and Bodh V. Portal Vein Thrombosis. J Clin Exp Hepatol. 2015; 5(1): 22–40. doi: 10.1016/j.jceh.2014.12.008.

[9]. Lawler C, King B, Milliron ML. Portomesenteric Venous Thrombosis in an Emergency Department Patient After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. Cureus. 2021:24;13(11):e19872. doi: 10.7759/cureus.19872.

[10]. Pinjala RK, Reddy LRC, Nihar RP, Praveen GVA, Sandeep M. Thrombophilia – How Far and How Much to Investigate? Indian J Surg. 2012; 74(2): 157–162. doi: 10.1007/s12262-011-0407-2.

[11]. Harmanci O, Bayraktar Y. Portal hypertension due to portal venous thrombosis: Etiology, clinical outcomes. R World J Gastroenterol. 2007;13(18): 2535-2540. doi: 10.3748/wjg.v13.i18.2535.

[12]. Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, et al., The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(9):1154-62. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04454.x.

[13]. Denninger MH, Chaït Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al., Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. Hepatology. 2000; 31:587–591. doi: 10.1002/hep.510310307.

[14]. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van Der Meer FJ, et al., Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: Results of a case-control study. Blood 2000; 96:2364-2368. PMID: 11001884.

[15]. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, et al., Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005; 365: 1054-1061. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71142-9.

[16]. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al., A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2005; 352: 1779-1790. doi: 10.1056/NEJMoa051113.

Table 1. Sociodemographic characteristics of the patients.

Variables	***n***	**Mean±sd**	**Min**	**Max**
Age (years)	119	45.5±15.3	15	82
Age of diagnosis (years)	119	36.0±16.4	1	75
Follow-up time (months)	119	106.1±93.4	2	495

n: number of patients

sd: standart deviation

Table 2. The patients' complaints at admission, physical examination findings, comorbidities and associated vein involvement in the main portal vein.

	N=119 (%100)					
Complaints	Nonspecific 46(38.7)	Signs of anemia 6(5.0)	GI bleeding findings 5(4.2)	Asymptomatic 12(10)	Ns+Sa 35(29.4)	Ns+GI bf 15(12.6)
˟Physical examination	Splenomegaly 72(60.5)	Traube closed 66 (55.4)	Hepatosplenomegaly 16(13.4)	No finding 11(9.2)	Splenectomy 7(5.9)	-
Additional illness	No 73(61.3)	Diabetes mellitus 12(10.1)	Hypertension 8(6.7)	Heart disease 5(4.2)	Thyroid disease 3(2.5)	-
˟Affected additional vein	No 60(50.4)	Splenic vein 40(33.6)	Superior mesenteric vein 34(28.5)	Hepatic vein 6(5.0)	-	-
˟ Endoscopy	Esophageal varices 73(61.3)	Portal gastropathy 29(24.4)	Normal 24(20.2)	No data 20(16.8)	-	-
Hepatic imaging	Mild chronic changes 63(53)	Normal 56(47)	-	-	-	-

N: number of patients ˟It may be accompanied by more than one in the same patient

Ns (Nonspecific): abdominal pain, distension

Sa (Signs of anemia): weakness, fatigue, tiredness

GI bf (GI bleeding findings): melena, hematochezia, hematemesis

Table 3. Etiological distribution of the patients.

Disease	***N (%)***
Multiple thrombophilia factor disorders	*38 (31.9)*
Myeloproliferative disease	*25 (21.0)*
Idiopathic	*14 (12.0)*
Single thrombophilia factor disorder	*12 (10.0)*
Antiphospholipid syndrome	*4 (3.4)*
Behcet 's disease	*3 (2.5)*
Others	*12 (10)*
No diagnostic evaluation	*11 (9.2)*
Total	***119 (100)***

Table 4. Thrombophilia factor distribution.

Thrombophilia factors	**N (%)**
Protein C deficiency	33 (27.7)
Protein S deficiency	23 (19.3)
MTHFR gene mutation	14 (11.7)
Hyperhomocysteinemia	12 (10.0)
Factor Leiden 5 mutation or activated protein C resistance	7 (5.9)
Antithrombin 3 deficiency	6 (5.0)
Factor 8 or 9 elevation	6 (5.0)
PT 20210 mutation	2 (1.7)
Lipoprotein elevation	1 (0.8)
Total	**119 (100)**

Presentation ID / Sunum No= 41

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1875-6685 / 0000-0002-0005-9833

COVID 19 Pnomonisi Tanılı Hastada Tansiyon Pnömotoraks-Olgu Sunumu

Uzman Dr. Halil Cebeci[1], Uzman Dr. Güneş Comba Cebeci[2]

[1]*İstanbul Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, halilcebeci55@gmail.com*

[2]*İstanbul Eyüpsultan Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, gunescomba@gmail.com*

Özet

COVID-19 pandemisi ile birlikte mekanik ventilasyona bağlı barotravma ve volutravma komplikasyonlarında artış bildirilmiştir. COVID-19 tanılı bir hastada hızlı oksijen desatürasyonu ile klinik durumda akut bozulma veya toraks ve boyun üzerinde krepitasyon palpasyonu olduğunda pnömotoraks mutlaka akla gelmelidir. Klinisyenler bu komplikasyonun tanı ve tedavisi konusunda dikkatli olmalı ve ventilasyon stratejileri belirlemelidirler. Bu olgu sunumunda yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) mekanik ventilatör ile takip ettiğimiz 65 yaşındaki kadın hastada gelişen tansiyon pnömotoraks olgusunun literatür eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, ARDS, Pnömotoraks, Mekanik Ventilasyon

Abstract

An increase in the complications of barotrauma and volutrauma due to mechanical ventilation with the COVID-19 pandemic has been reported. Pneumothorax should be considered when rapid oxygen desaturation and acute deterioration in clinical status or crepitation palpation on the thorax and neck occur in a patient with COVID-19. Clinicians should be careful about the diagnosis and treatment of this complication and should determine ventilation strategies. In this case report, it is aimed to present a case of tension pneumothorax that developed in a 65-year-old female patient who was followed up with a mechanical ventilator in the intensive care unit (ICU).

Keywords: COVID-19, ARDS, Pneumothorax, Mechanical Ventilation

GİRİŞ

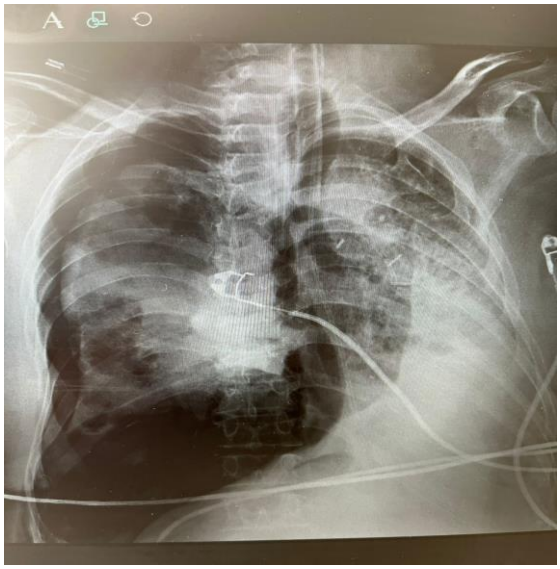
SARS-CoV2 enfeksiyonunun sebep olduğu ve kısaca COVID-19 olarak tanımlanan hastalık Aralık 2019' dan başlayıp günümüzde de devam eden pandemiden sorumludur[1]. COVID-19 pnömonisi nedeniyle mekanik ventilatörde takipli hastalarda pnömotoraks gelişimi ciddi bir risk faktörüdür[2] ve farklı klinik özelliklere sahiptir[3]. Bu olgu sunumunda yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) mekanik ventilatör ile takip ettiğimiz hastada gelişen tansiyon pnömotoraks olgusunun literatür eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

OLGU

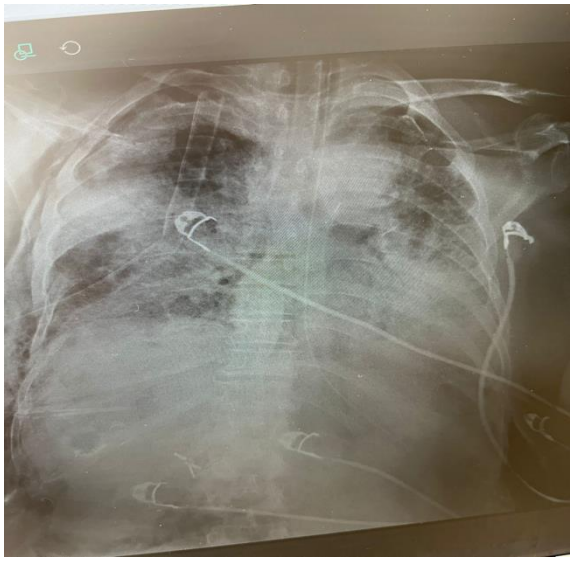
65 yaşında kadın hasta, öksürük ve halsizlik şikayetleriyle hastanemize başvurmuş. Tanısı belli olmayan bir kitle nedeniyle 5 yıl önce sol akciğer üst lobektomi operasyonu geçirmiş. Başka bilinen bir sistemik hastalığı, alerjisi ya da ilaç kullanım öyküsü olmayan hasta hastanemizde COVID-19 PCR (+) olması ve toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) her iki akciğer tüm loblarda yaygın buzlu cam görünümü olması üzerine servise yatırılarak tedavisi planlanmış. COVID-19 pnömonisi tanısıyla nazal kanül ile oksijen desteği alırken klinik durumunun iyileşmemesi ve oksijen ihtiyacının artması nedeniyle çekilen toraks BT anjiografisinde segmenter pulmoner emboli görülmesi nedeniyle DMAH tedavisi başlanmış. Takibi sırasında klinik durumunda kötüleşme olması nedeniyle yoğun bakım ünitesine devralınarak tedavisine devam edildi.

Yoğun bakım ünitesinde genel durumu orta, bilinci açık, yüksek akımlı nazal oksijen (HFNO) (FiO2: 0.9 akış:50 lt/dk) ve rezervuarlı maske 15 lt ile aralıklı sağ, sol lateral ve pron pozisyonda takip edilen hastada serviste başlanan pulse steroid tedavisine devam edildi, düşük molekül ağırlıklı heparin (clexane 2*0.6 cc subkutan), piperasilin/tazobaktam 3*4.5 mg başlandı. Yoğun bakım ünitesinde yatışının 12. gününde oksijenizasyonunun düzelmemesi üzerine elektif olarak orotrakeal entübe edildi, mekanik ventilatör desteği başlandı. Entübe ve sedatize iken de aralıklı pron pozisyon verilmeye devam edildi. Kültür sonuçlarıyla antibiyoterapisi meropenem 3*1 mg ve teikoplanin 1*400 mg olarak düzenlendi. Entübe olmasından sonra da oksijenizasyonu ve klinik durumu iyileşme göstermeyen hasta entübasyonunun 9. gününde, (PRVC modda FiO2: 0.9, tidal volüm: 450 ml, frekans: 20, PEEP: 10) spO2: %85 olarak takipli iken ani desatüre ve hipotansif oldu (spO2: % 68, invaziv arteryal kan basıncı: 60/40 mmHg). Akciğer oskültasyonunda sağ akciğerde solunum sesi alınamadı. Derhal göğüs tüpü takılması için hazırlık yapılarak seyyar cihaz vasıtasıyla akciğer grafisi (Şekil 1) görüldü. Çekilen akciğer grafisinde sağ akciğerde pnomotoraks olduğu ve mediastenin sola itildiği görüldü. Hemen sağ 4. interkostal aralık ile orta aksiller hat kesişim noktasından göğüs tüpü takıldı su altı drenajına bağlandı. Göğüs tüpü takılmasından sonra hastanın oksijen satürasyonunda iyileşme olduğu görüldü (spO2:%85). Kan basıncı düşük seyreden hastaya noradrenalin infüzyonu başlandı, kontrol arteryal kan gazı ile değerlendirildi ve kontrol akciğer grafisi (Şekil 2) çekildi. Takiplerinde inotrop ihtiyacı artması üzerine adrenalin ve noradrenalin infüzyonları alan hastada 1 gün sonra ani kardiyak arrest (asistol) gelişti. Yapılan etkin kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt vermeyen hasta exitus kabul edildi.

Şekil 3. Göğüs tüpü takılmadan önce çekilen akciğer grafisi



Şekil 4. Göğüs tüpü takıldıktan sonra çekilen akciğer grafisi



TARTIŞMA

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan bir çeşit koronavirüsün neden olduğu bulaşıcı hastalık ilk olarak 2019 Aralık ayında keşfedilmiştir ve 2020 Mart ayında başlayan ve günümüzde de devam eden pandemiden sorumludur.[1] SARS-CoV-2 insandan insana damlacıklar, temas ve aerosol haline getirilmiş parçacıklar yoluyla bulaşır.

Şiddetli klinik bulguları olan COVID-19 hastaları, ilerleyici solunum sıkıntısı için yakından izlenmelidir; bazı hastalar akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ilerleyebilir ve bu durum tipik olarak artan bir solunum desteği gerektirir. [4] COVID-19, ARDS'nin önemli bir yeni nedenidir. Kalıcı hipoksemisi olan hastalarda endotrakeal entübasyon ve invaziv pozitif basınçlı ventilasyon (IPPV) gereklidir [5]. ARDS hastalarında barotravma insidansının COVID-19 öncesi dönem kadar yüksek olduğu yakın bir tarihte birçok çalışmada bildirilmiştir (> 2 hafta mekanik ventilasyona sahip olanlarda %87; <1 hafta olanlarda %30) [6, 7].Nitekim COVID-19 pandemisi nedeniyle ARDS vakalarının artmasıyla birlikte pnömotoraks insidansında da artış olmuştur. Solunum ile birlikte potansiyel plevral boşluğa hava serbestçe girip çıkıyorsa açık pnömotoraks, hava girişi olup çıkışı yoksa kapalı pnömotoraks tanımları kullanılır. İnspirasyonda giren havanın ekspirasyonda plevral boşluktan ayrılamamasına bağlı olarak intraplevral basıncın artması ile oluşan klinik durum ise tansiyon pnömotoraks olarak adlandırılır. Tansiyon pnömotoraksın yaşamı tehdit ettiği ve hemen dekompresyon gerektiği akılda tutulmalıdır[8].

Mekanik ventilasyonun neden olduğu barotravma ve volutravma ARDS' nin şiddeti ve süresi ile doğrudan ilişkilidir. Bu özellikle yüksek tepe inspiratuar basınçları (PIP) (40 ila 50 cm H_2O'dan büyük), yüksek pozitif ekspiratuar sonu basıncı (PEEP), yüksek tidal hacimler ve dakika ventilasyon durumlarında olur[9]. Bu nedenle barotravma ve volutravmayı en aza indirmek için akciğer koruyucu; düşük hacimli ve basınçla sınırlı stratejilerin kullanılması esastır. Bu önlemlerin şiddetli hipoksemisi olan hastalarda faydalı olabileceği düşünülmektedir[10].

Bu spesifik popülasyonu ve koruyucu mekanik ventilasyon stratejilerinin etkilerini değerlendiren ileri çalışmalar, bu hipotezleri doğrulamaya yardımcı olmak için gereklidir. Günümüze kadar COVID-19 pnömonisi olan hastalarda mekanik ventilasyonun zamanlaması ve ayarları hakkında net bir kılavuz bulunmadığını bilmek de önemlidir.

SONUÇ

Buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyonları olan ve mekanik olarak ventile edilen hastalar barotavma ve volutravma açısından yüksek risk altında görünmektedir. COVID-19 tanılı bir hastada hızlı oksijen desatürasyonu ile klinik durumda akut bozulma veya toraks ve boyun üzerinde krepitasyon palpasyonu olduğunda pnömotoraks mutlaka akla gelmelidir. Klinisyenler bu komplikasyonun tanı ve tedavisi konusunda dikkatli olmalı, ventilasyon stratejileri ona göre yönetilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Organization WH. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. 2020. 2020.

2. Aiolfi A, Biraghi T, Montisci A, et al. Management of persistent pneumothorax with thoracoscopy and bleb resection in COVID-19 patients. The Annals of thoracic surgery. 2020;110(5):e413-e415.

3. Talan L, FG ŞS, Ercan U, et al. COVID-19 pneumonia and pneumothorax: case series. Tuberkuloz ve Toraks. 2020;68(4):437-443.

4. Privitera D, Angaroni L, Capsoni N, et al. Flowchart for non-invasive ventilation support in COVID-19 patients from a northern Italy Emergency Department. Internal and emergency medicine. 2020;15(5):767-771.

5. Kassirian S, Taneja R, Mehta S. Diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome in a time of COVID-19. Diagnostics. 2020;10(12):1053.

6. McGuinness G, Zhan C, Rosenberg N, et al. Increased incidence of barotrauma in patients with COVID-19 on invasive mechanical ventilation. Radiology. 2020;297(2):E252-E262.

7. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? : Springer 2020:1099-1102.

8. Turgut AT, Koşar U, Bilaloğlu P. Pnömotoraks ve radyolojik tanısı. Sted. 2001;10:335-337.

9. Albelda SM, Gefter WB, Kelley MA, et al. Ventilator-induced subpleural air cysts: clinical, radiographic, and pathologic significance. American Review of Respiratory Disease. 1983;127(3):360-365.

10. Zantah M, Dominguez Castillo E, Townsend R, et al. Pneumothorax in COVID-19 disease-incidence and clinical characteristics. Respiratory Research. 2020;21(1):1-9.

Presentation ID / Sunum No= 43

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-3222-9275

Trakea Yerleşimli Adenoid Kistik Karsinom: Olgu Sunumu

Uzman Dr. Kemal Ekici[1]

[1]*İstinye Üniversitesi VM Medical Park Bursa Hastanesi, dremal06@hotmail.com*

Özet

Primer trakea adenoid kistik karsinomları nadir görülen tümörler olup kanser ölümlerinin %0.1 inden azından sorumludurlar. Trakeanın en sık görülen primer tümörü skuamöz hücreli karsinomdur, 2. en sık ise adenoid kistik karsinom gelir. Trakeanın en sık primer tümörü olan adenoid kistik karsinom, ilk sırada bulunmamakla birlikte, yine de hava yolu tıkanmasının başta gelen nedenlerindendir.Tanı boyun/göğüs bilgisayarlı tomografi veya boyun magnetik rezonans görüntüleme ile konulur. Bu hastaların esas tedavisi cerrahidir. Cerrahi olamayan hastalarda veya cerrahi sonrası mikroskopik/makroskopik rezidüsü olan hastalarda radyoterapi önerilmektedir. Nadir görülen bir tümör olması nedeniyle küratif kemoradyoterapi yaptığımız 61 yaşındaki bir erkek olguyu literatür bilgileri ışığında sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Adenoid Kistik Karsinomu, Tedavi, Radyoterapi, Trakea

Tracheal Adenoid Cystic Carcinoma: Case Report

Abstract

Primary carcinomas of the trachea are rare tumors, accounting for less than 0.1% of cancer deaths. The most common primary malignancy of the trachea is squamous cell carcinoma, the second most common is adenoid cystic carcinoma. Although the primary tracheal tumors, especially the adenoid cystic carcinoma, are not the most common cause of airway obstruction, still they are counted as one of the major ones. Diagnosis is made by neck/chest computed tomography scan or neck magnetic resonance imaging. The main treatment method is surgery for this patients. Radiotherapy is recommended in patients who can not be operated or in the presence postoperative of microscopic/macroscopic residue. We aimed to present a 61-year-old male case who underwent curative chemoradiotherapy due to being a rare tumor in the light of literature.

Keywords: Adenoid Cystic Carcinoma, Treatment, Radiotherapy, Trachea

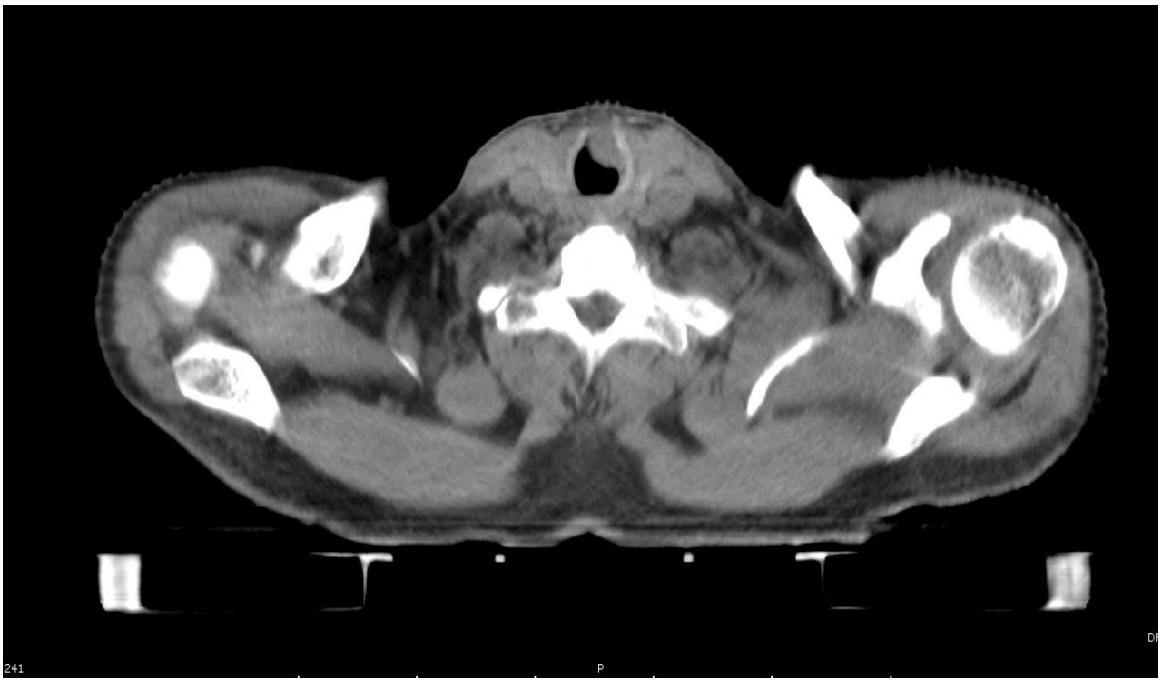
1. GİRİŞ

Trakea adenoid kistik karsinomu skuamöz hücreli karsinomdan sonra görülen 2. sık kanserdir. Trakea primer karsinomları yılda 1.000.000 kişiden 2.6 yeni vakada görülen ve kanser ölümlerinin % 0.1 inden sorumlu nadir tümörlerden biridir (1,2). Adenoid kistik karsinom en sık majör ve minör tükürük bezlerinden köken alan akciğer, meme ve serviks başta olmak üzere diğer organlarda da görülebilen nadir bir kanserdir(3). Bu hastalarda temel tedavi seçeneği cerrahidir. Cerrahi yapılamayan hastalarda radyoterapi uygulanmaktadır(4). Biz de bu yazımızda; 61 yaşında trakea kistik karsinomu nedeniyle cerrahi yapılamayan ve küratif radyoterapi ile konkomitan kemoterapi yaptığımız olguyu literatür bilgisi ışığında tartışmaya çalıştık.

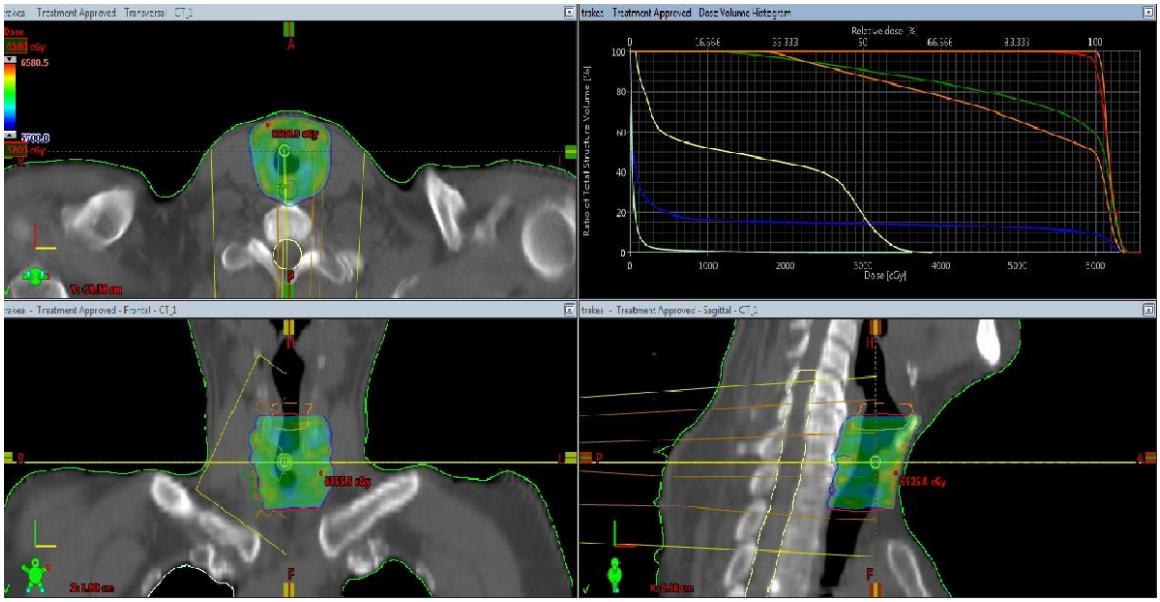
2. OLGU

İki aydır ses kısıklığı ve nefes darlığı olan hastaya yapılan tetkiklerde trakeada kitle saptanmış. Çekilen boyun MR da Subglottik düzeyde, krikoid kıkırdak seviyesine de uzanımı bulunan hava sütununu anteriordan belirgin daraltan yaklaşık 15x16 mm boyutlarında T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hafif hiperintens, postkontrast alınan görüntülerde çevresel ağırlıklı olarak kontrastlanma gösteren mikrolobüle konturlu lezyon tespit edilmiş. Boyun BT de trakeada supratiroidal düzeyde tiroid glandı trasesine dek orta-sol kesimde isthmus düzeyine dek devamlılığı olan kıkırdak dokuyu tutmuş lümende posteriorda pasaja doğru uzanan yaklaşık 23x17 mm lobüle kitlesel lezyon görülmüştür (Resim 1). Hastaya yapılan biyopsi sonucu adenoid kistik karsinom olarak gelmiş. Hastaya evreleme amaçlı PET CT çekilmiş ve uzak metastaz saptanmamış. Hasta tümör konseyinde değerlendirildi ve hastaya Total larenjektomi olacak şekilde cerrahi önerildi. Hasta cerrahiyi kabul etmemiş, hasta küratif radyoterapi için kliniğimize refere edilmiş. Hastaya küratif radyoterapi ve konkomitan haftalık kemoterapi uygulandı. Hastaya VMAT(Volümetrik ark tedavisi) tekniği ile yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulandı (Resim 2). Hastaya haftalık konkomitan Carboplatin ve Paklitaksel 6 kür kemoterapi uygulandı. Hastaya tedavi planı 2 ark olacak şekilde 30 fraksiyonda günlük 200 cGy dozda toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hastanın risk altındaki organları(OAR) için dozlar; spinal kord Dmax:3900 cGy, larenks mean doz: 5131 cGy, özefagus mean doz: 934 cGy, tiroid mean doz: 5419 cGy ve akciğerler mean doz: 57 cGy şeklinde idi. Tedavi sürecinde grad 2 özefajit ve grad 2-3 ses kısıklığı gelişti. Tedavi an etkilerinden dolayı tedaviye ara verilmedi ve konservatif tedavilerle yan etkiler geriledi. Hastaya tedavi sonrası 1. ayda çekilen Boyun MR da %80 e yakın yanıt elde edilmiş olup hastanın takibi devam etmektedir.

Resim 1: Hastanın Bilisayarlı Tomografi görüntüsü



Resim 2: Hastanın radyoterapi planlama görüntüsü



3. TARTIŞMA

Trakenın primer tümörlerinde en sık görülen patoloji skuamöz hücreli kanser olup 2. sıklıkta adenoid kistik karsinom görülür. Adenoid kistik karsinomların sigara ile ilşkisi yokur. Literatürde kauçuk dumanına maruziyeti olan adenoid kistik karsinom tanılı hastalar bildirilmiş olmasına karşın henüz hangi karsinojen maddenin net olarak katkısının olduğu bilinmemekte olup kauçuk dumanının maligniteye neden olma potansiyeli bulunmaktadır. Hastalık daha çok 4. ve 5. dekatta görülür. Beşinci dekatta kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür(5). Hastalarda görülen genel semptomlar nefes darlığı, öksürük, ses kısıklığıdır. İlerleyen dönemde akut astıma benzer şikayetlerle başvurabilirler. Bu tömürlerin kapsülü yoktur ve direk invazyonla submukoza veya perinöral invazyon oluştururlar. Hastalığın seyrine bakıldığında düşük malignite potansiyeli mevcuttur. Ancak uzun dönemde düşük oranda da olsa lokal ve uzak yinelemeler görülebilmektedir. Hastaların yarıdan fazlasında hematojen

yolla metastaz olur. Metastaz en çok akciğerlere olur. Beyin, karaciğer, böbrek, ciltve kemiklere de metastaz olabilir(6). Hastaların prezentasyonu Bilgisayarlı Tomografide trakeaya infiltrasyon ve havayolunu tıkamak şeklindedir.

Adenoid kistik karsinom esas olarak tükürük bezlerinden ve özellikle de parotis bezinden gelişen malign bir tümördür. Baş ve boyun tümörlerinin %10'unu adenoid kistik karsinom oluşturmakta olup primer olarak trakeadan köken alan adenoid kistik karsinom oldukça nadir görülmektedir. Genellikle trakeanın 1/3 distal kısmından gelişirken nadiren proksimal trakea ve larenks de etkilenebilir(7).

Hastalarda temel tedavi seçeneği cerrahi ve/veya radyoterapidir. Cerrahi rezeksiyon olarak total larenjektomi ile birlikte üst trakea rezeksiyonu, parsiyel trakea rezeksiyonu, endoskopik kitle eksizyonu ve lazer eksizyon gibi farklı prosedürler literatürde tanımlanmıştır. Trakea uzunluğunun %50-60'ından fazlasının tutulu olması, karina invazyonu ve mediastinal yapılara uzanım varlığı cerrahiden uzaklaştırmakta olup elektif lenf nodu diseksiyonu rutinde önerilmemektedir(8,9). Opere edilen hastalarda patoloji sonucuna göre mikroskobik veya makroskobik rezidü varsa adjuvan radyoterapi yapılmalıdır. Cerrahi istemeyen veya medikal nedenlerle cerrahi edilemeyen hastalara küratif radyoterapi uygulanmalıdır (10). Cerrahide inkomplet rezeksiyon nüks ihtimalini arttırmaktadır. Komplet rezeksiyon uygulanan hastalarda sağkalım daha iyi bulunmuştur. Serilerde komplet rezeksiyon oranı % 50 civarındadır. Trakea yerleşimli adenoid kistik karsinom tanılı hastalar iyi prognoza sahip olup trakeal SCC'nin aksine uzun sağkalım süreleri bildirilmiştir(11).

4. SONUÇ

Sonuç olarak trakea adenoid kistik karsinomları nadir görülen tümörler olup, bu hastalarda esas tedavi cerrahidir. Cerrahi yapılan hastalarda risk faktörlerine göre postop radyoterapi eklenmesi lokal kontrol ve sağkalımı arttırır. Medikal nedenlerden cerrahi olamayan veya cerrahi istemeyen hastalarda radyoterapi başarı ile uygulanabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Faruk Abike, Banu Bingol. Primary tracheal adenocystic carcinoma and tracheal tumors during pregnacy. *Rare Tumors.* 2011;3:e33.

2. Binoy Kumar Choudhury, Geetanjali Barman, Shobhit Singh, et al. Adenoid Cystic Carcinoma of the Upper Trachea: A Rare Neoplasma. *Journal of Clinical Science.* 2013;3(3):1–1.

3. Deniz Kütri, Alaattin Özen, Suzan Şaylısoy. Trakea Yerleşimli Adenoid Kistik Karsinom: Olgu Sunumu.*Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi 2021;8(3):227-229.*

4. Željko Djaković, Zoran Janevski, Vedran Cesarec, Zoran Slobodnjak and Dinko Stančić-Rokotov.Adenoid cystic carcinoma of distal trachea: A case report. Acta Clin Croat 2019; 58:777-779.

5. Kohno N, Tateno H, Kawaida M, Fukuda H. Primary adenoid cystic carcinoma of the trachea: a case report of a twelve-year survivor. Keio J Med. 1995;44(1):30-2.

6. Huo Z, Meng Y, Wu H, Shen J, Bi Y, Luo Y, *et al*. Adenoid cystic carcinoma of the tracheobronchial tree: clinicopathologic and immunohistochemical studies of 21 cases. Int J Clin Exp Pathol. 2014;7(11):7527-35.

7. Calzada AP, Miller M, Lai CK, et al. Adenoid cystic carcinoma of the airway: a 30-year review at one institution. Am J Otolaryngol. 2012;33:226-31.

8. Azar T, Abdulkarim FW, Tucker HM. Adenoid cystic carcinoma of trachea. Laryngoscope. 1998;108:1297-300.

9. Varela P, Pio L, Brandigi E, et al. Tracheal and bronchial tumors. J Thorac Dis. 2016;8(12):3781-6.

10. Haddad RI, Posner MR, Busse PM, et al. Chemoradiotherapy for adenoid cystic carcinoma: preliminary results of an organ sparing approach. Am J Clin Oncol. 2006;29(2):153-7.

11. Regnard JF, Fourquier P, Levasseur P. Results and prognostic factors in resections of primary tracheal tumors: a multicenter retrospective study. The French society of cardiovascular surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996;111:808-13.

Presentation ID / Sunum No= 54

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000 0001 8755 9736

Hemoglobinopatisi Olan İnfertil Kadınlarda Histerosalpingografi Bulguları

Dr. Nesrin Atcı[1]
[1]*Özel Mozaik Hastanesi*

Özet

İlaçlı rahim filmi olarak da bilinen histerosalpingografi (HSG), subfertil ve infertil kadınların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Floroskopik bir tetkik olan HSG ile uterus varyasyonları, uterin kavite konturları, fallop tüplerinin şekli ve tüp açıklığı araştırılır. Böylece infertiliteye neden olabilecek mekanik nedenler ortadan kaldırılarak spontan gebelik hedeflenir. Kalıtsal kan hastalıkları grubu olan hemoglobinopatilerde de, genetik ve iyatrojenik gibi çeşitli nedenlerle infertilite görülebilmektedir. En yaygın hemoglobinopatiler arasında talasemi ve orak hücre hastalığı bulunmaktadır. Literatürde, talasemi ve orak hücre anemi hastalığı gibi hemoglobinopatisi olan hastalarda HSG bulguları ile ilgili bir çalışma bulunmamakta olup ön çalışma niteliğinde olan bu makale ile literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Hemoglobinopati, Talasemi, Orak Hücre Anemisi, Histerosalpingografi

1. GİRİŞ

Hemoglobinopatiler, bir veya daha fazla genetik anormalliğin, bir veya daha fazla globin zincirinin miktarında, yapısında veya işlevinde bir değişikliğe neden olan karmaşık bir kalıtsal kan hastalıkları grubudur. En yaygın hemoglobinopatiler arasında talasemiler (alfa- ve beta-) ve orak hücre hastalığı (OHH) bulunmasına ragmen globin genlerinde yüzlerce anormallik tanımlanmıştır [1]. Özellikle transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında infertilite önemli sorunlardan biridir. Spontan gebelik, uygun transfüzyon ve demir şelasyonu yapılan hastalarda ortaya çıkabilmesine rağmen hastaların çoğu transfüzyonel hemosiderozun bir sonucu olarak hipogonadotropik hipogonadizm nedeni ile infertildir [2]. OHH'lı kadınlar, kronik inflamasyon, oksidatif stres, transfüzyonla ilişkili hemokromatoz ve yumurtalıkta oraklaşma gibi gebe kalma yeteneklerini etkileyebilecek risk faktörlerine sahiptir [3]. Üstelik gebelik hem anne, hem de bebek için yüksek riskli olduğu için yakın takip gerektirmektedir[4].

İnfertil hastalarda uterus boşluğunu ve fallop tüpünün açıklığını değerlendirmek için histerosalpingografi (HSG) tetkikinden yararlanılır. Floroskopik bir inceleme olan HSG âdet döngüsünün 7-12. günleri arasında yapılır (1. gün adet kanamasının ilk günüdür). Bunun nedeni, bu proliferatif evrede endometriumun ince olması, görüntü yorumlamasını kolaylaştırması ve mevcut bir gebelik olmamasını sağlamaktır. İşlem sırasında vajinal yoldan kanül yardımıyla intrauterine alana kontrast madde verilerek gerçek zamanlı skopik görüntüleme ve spot grafiler elde edilir. İşlem için

kontrendikasyonlar, gebelik, aktif pelvik inflamatuar hastalık, kanama ve iyot bazlı kontrast maddelere karşı şiddetli alerjidir.

İnfertilite araştırmalarının önemli radyolojik prosedürlerinden biri olan HSG bulguları hemoglobinopatilerde daha önce bildirilmemiştir. Literatürde bir ilk olan bu çalışmamız ile hemoglobinopatisi olan infertil kadınlarda HSG bulgularımızı paylaşmayı amaçladık.

2. MATERYAL-METOD

Bu çalışmada, 2009-2021 yılları arasında Özel Mozaik Hastanesine başvuran ve hemoglobinopatisi olan 25-45 yaş arası 145 kadın hastanın verileri hastane datasından retrospektif olarak incelendi. İnfertilite-subfertilite nedeniyle HSG tetkiki elde edilen 9 hemoglobinopatili hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, hemoglobinopati tipi, evlilik yılı, gravida ve pariteleri ile hormon düzeyleri ve histerosalpingografi bulguları kaydedildi.

Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak planlandı ve etik kurul onayı alındı. Yaş ve tanımlatıcı değişkenler için SPSS frekans analizi yapıldı.

2.1. HSG Tekniği

İşlem, hastanemiz kadın doğum hekimleri tarafından yapılmakta ve radyoloji hekimleri tarafından da değerlendirilip raporlanmaktadır. İşlemin gerekli açıklaması ve olası komplikasyonları hastalara anlatıldıktan sonra yazılı bilgilendirilmiş onam alınmaktadır. İşlem öncesi isteyen hastalara sedasyon verilmektedir. Hastalar floroskopi masasına sırtüstü yatırılıp litotomi pozisyonu verildikten sonra aseptik teknik kullanılarak spekulum yardımıyla serviks ve forseps ile ön dudak tutularak uterus kanülü endoservikal kanala yerleştirilmektedir.15–20 ml suda çözünür kontrast madde (Urografin (sodyum amidotrizoat + meglumin amidotrizoat) %76) uterus boşluğuna yavaşça enjekte edilmektedir. Rahim boşluğunun görünümü ve fallop tüplerinin açıklığı, işlem sırasında doğrudan gözlemlenirken erken rahim dolumu, tüp dolumu ve periton sızıntısı aşamalarında spot filmler alınmaktadır. Özellikle hidrosalpinks varsa, pelvik boşluktan kontrastın temizlenmesini kontrol etmek için geç görüntü alınarak işlem sonlandırılmaktadır.

3. BULGULAR

Çalışmamıza, hemoglobinopatisi olan ve infertilite nedeniyle HSG tetkiki yapılan 9 reprodüktif dönemdeki kadın dahil edildi. Hastalarımızın yaşı 23-36 yıl arasında olup yaş ortalaması 29,78 yıl idi. Talasemi taşıyıcılığı 4 hastada (% 44,4), OHH 5 hastada (% 55,6) mevcuttu. OHH olan hastaların 4'ü orak hücre anemisi (OHA), 1'i orak hücre bozukluğuna sahipti.

Hastaların evlilik süreleri 7 ay ile 60 ay arasında değişmekteydi. İki hastanın gravidaları 2 iken pariteleri 1, bir hastanın ise gravidası 1 iken paritesi 0 idi yani üç hastanın 1'er gebeliği düşük ile sonuçlanmıştı. Primer infertilite 6 hastada (%66,7), sekonder infertilite ise 3 hastada (%33,3) mevcuttu. Hormon parametrelerinde önemli bir özellik yoktu. HSG öncesi premedikasyon 5 hastaya (% 55,6) yapılmıştı.

HSG tetkiklerinden sadece 1 tanesi (% 11,11) normaldi. Anormal HSG bulguları 8 hastada (% 88,89) mevcut olup tüm hastaların bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bu anormal bulgular incelendiğinde, en sık izlenen patoloji % 55,6 (n=5) ile uterin anomali idi. "T" şeklinde uterus iki hastada (%22,24), septat uteri bir hastada (%11,12) ve arkuat uteri iki hastada (%22,24) tespit edildi. Üç hastada (% 33,3) kavite konturlarında düzensizlik, iki hastada (% 22,2) kavitede dolma defekti ve iki hastada (% 22,2) sağ tubal tıkanıklık mevcuttu. Sağ tubal tıkanıklığın biri daha önce geçirilmiş operasyona bağlı iyatrojenik idi. Son olarak bir hastada (%11,1) sol tuba pasajında gecikmeye bağlı intravasyon görüldü.

4. TARTIŞMA

Hemoglobin bozuklukları birçok ülkede endemik hastalık grubundandır. Bunların çoğunluğunu OHH oluştururken ikinci sıklıkta talasemiyi görmekteyiz[4]. Talasemi taşıyıcısı ise dünya nüfusunun yaklaşık %1.5'i (80-90 milyon kişi) olduğu tahmin edilmektedir[5].

OHH'da kan dolaşımında, kırmızı kan hücreleri oksijenlerini dokulara salarken, oksijeni giderilmiş hemoglobin molekülleri toplanmaya başlar. Daha sonra kan damarlarının tıkanmasına ve şiddetli ağrıya neden olan katı, yapışkan hilal benzeri şekiller oluşur. Bunun sonucunda eritrositlerde fleksibilitede azalma ve oraklaşma olur [6]. Bu değişimlerle birlikte kronik anemi, organ hasarı, enfeksiyon, felç, akut göğüs sendromu ve bacak ülserleri gibi sorunlar gelişebilir. Küratif bir tedavi mevcut olmayıp tedavi semptomlar ve komplikasyonlara yönelik yapılmaktadır [7].

OHH'lı kadınlarda fertilitenin normal bireylere göre daha düşük olduğunu söyleyen çalışmalar yanında fark olmadığını söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır [8,9]. İnfertilite açısından yüksek risk altında olup olmadıkları konusunda bir fikir birliği yoktur. Ancak bu bireylerdeki üreme sorunlarının morbiditeyi önlemek veya yönetmek için kullanılan kronik tıbbi tedavilerden kaynaklandığı düşünülmektedir [7]. Son yayınlarda OHH'lı kadınların, kronik inflamasyon, oksidatif stres, transfüzyonla ilişkili hemokromatoz ve yumurtalık oraklaşması gibi gebe kalma yeteneklerini etkileyebilecek, yumurtalıkta iskemi ve reper-füzyon hasarına neden olan risk faktörleri olduğu belirtilmektedir [3].

Aneminin düzeltilmesi için uzun süreli transfüzyon tedavisi toksik demir yüklenmesine yol açarak karaciğer hasarı, kardiyak komplikasyonlar ve endokrin disfonksiyonu gibi önemli morbiditelere neden olur[5]. OHH'lı hastalarda transfüzyonel aşırı demir yükü paternleri talasemili hastalardakinden farklı görünmektedir[10]. Özellikle hipotiroidizm, diabetes mellitus, büyüme geriliği ve gonadal disfonksiyon gibi endokrinopati durumları OHH'dan ziyade talasemide daha yaygın görülmektedir[11]. Tedaviye bağlı demir yükü tedavi edilmezse hipogonadotropik hipogonadizme bağlı infertilite, primer amenore, gecikmiş puberte veya sekonder amenore gibi klinik durumlarla kendini gösterir[5]. Bununla birlikte, talasemi bozukluklarının yönetimindeki mevcut gelişmeler, hastalara düzenli olarak işleyen bir üreme sistemine sahip olma ve gebelik elde etme şansını artırma olanağı sunmaktadır [5]. Talasemi taşıyıcılarında ise başarılı gebelik daha sık görülmekle birlikte, obstetrik ve perinatal komplikasyon riski hala yüksektir[12].

Kadınlarda kısırlığa fallop tüpleri, rahim, serviks ve yumurtalıklardaki bozukluklar neden olabilir. Ancak genellikle kısırlığın nedeni fallop tüplerindeki bir bozukluktur. Patent fallop tüpleri, normal fertilizasyon için bir ön koşuldur. Fallop tüpünün açıklığı, uterus ve serviksin morfolojisi en iyi HSG tetkiki ile değerlendirilir. Tüp tıkanıklığını tespit etmede %65 duyarlılığı ve %83 özgüllüğe sahiptir. Diğer gelişmiş ve verimli yöntemler olsa da kadınlarda rahim boşluğu ve fallop tüplerinin değerlendirilmesinde HSG ucuz olması, kolay ulaşılabilir ve yorumlanabilir olması nedeniyle halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca HSG'nin subfertiliteyi arttırmada terapötik bir rolü olduğu da öne sürülmektedir [13].

Bizim çalışmamızda sağlıklı bireylerle yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak primer infertilite oranımız (%66,7) sekonder infertiliteden (%33,3) daha yüksek bulunmuştur[14-16]. Yaş ortalamamız 29,78 yıl idi. Çalışmamızda olgularımızın %11,1'inin normal HSG bulgularına sahip olduğu ortaya çıktı ki bu da daha önce yapılan diğer çalışmalara göre daha düşüktü[17]. Anormal HSG bulgularımız, % 88,89 gibi yüksek bir oranda görülmüştür.

İnfertilite ile başvuran hemoglobinopatisi olan hastalarımızda, uterin anomali en yüksek oranda (% 55,6) izlenen anormal HSG bulgusuydu. Literatüre baktığımızda, yapılan diğer çalışmalara göre hemoglobinopatisi olanlarda uterin anomali oranı daha yüksek idi[14,18,19]. Çalışmamızdaki konjenital uterin anomalilerinden %22,24'er oranlarında "T" şeklinde uterus ve arkuat uteri ile %11,12 oranında ise septat uteri tespit edildi.

Kavite konturlarında düzensizlik % 33,3 oranında izlenirken kavitede dolma defekti % 22,2 oranında izlendi.

Ayrıca çalışmamızda % 22,2 oranında sağ tubal tıkanıklık mevcuttu. Tubal tıkanıklıklar, genellikle enfeksiyon ve inflamatuar sürecin bir sonucudur ancak bizim vakalarımızdan biri daha önce tubal ektopik gebeliğe bağlı salpenjektomi nedeniyle görüldü. Daha önceki araştırmacılar tarafından yapılan

diğer çalışmalarda da bizde olduğu gibi sola göre yüksek oranda sağ fallop tüpü tutulumu bildirilmiştir[20,21]. Son olarak çalışmamızda %11,1 oranında sol tuba uterina pasajında gecikmeye bağlı intravasyon görüldü. Venöz intravazasyon, intrauterin kontrast maddenin tüplerden peritona geçişinin engellenmesiyle basınç artışına sekonder gelişir. Literatürde yapılan diğer çalışmalarda %0.4–6.9 prevalans aralığında bildirilmiş [22] olup bizim çalışmamızdaki oran daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın limitasyonu vaka sayımızın çok az olmasıdır. Bu konuda daha geniş seriler ile vaka-kontrol çalışmalarına ihtiyaç vardır.

5. SONUÇ

Bu makale, hemoglobinopatisi olan infertil kadınların HSG bulgularını gösteren ilk çalışmadır. Kadın genital sisteminin yapısal anormallikleri, ister konjenital ister edinilmiş olsun infertilite veya üreme yetmezliği ile sonuçlanır. Hemoglobinopatisi olan infertil kadınların doğum kanalının yapısal anormalliklerini göstermek, üreme sağlığına katkıda bulunmak ve müdahale seçeneklerini ortaya çıkarıp doğurganlık yönetimine katkıda bulunmak açısından çok önemlidir.

6. KAYNAKLAR:

1. Weatherall DJ. The frequency and clinical spectrum of genetic diseases. The New Genetics and Clinical Practice. 1991:33.
2. Uçar MA, Koyuncu MB. Talasemide fertilite ve gebelik. Antmen AB, editör. Talasemi. 1. Baskı. Türkiye Klinikleri, Ankara; 2020:67-74.
3. Ghafuri DL, Stimpson SJ, Day ME, James A, DeBaun MR, Sharma D. Fertility challenges for women with sickle cell disease. Expert review of hematology. 2017;10(10):891-901.
4. Karakaş Z.(2014, 4-1). Orak hücreli Anemi: Fizyopatogenez ve Klinik Bulgular. HematoLog. Türk Hematoloji Derneği.
5. Castaldi MA, Cobellis LJHF. Thalassemia and infertility. Human Fertility. 2016;19(2):90-96.
6. Öcal P, Şal V, Bulut B, Karataş S, Çepni İ. Gebelikte Yeni Tani Almiş Orak Hücreli Anemi. Nobel Med. 2008; 4(3): 45-47.
7. Smith-Whitley K. Reproductive issues in sickle cell disease. Hematology 2014, The American Society of Hematology Education Program Book 2014. 2014(1):418-424.
8. Jimenez CT, Scott RB, Henry WL, Sampson CC, Ferguson AD. Studies in sickle cell anemia: XXVI. The effects of homozygous sickle cell disease on the onset of menarche, pregnancy, fertility, pubescent changes, and body growth in Negro subjects. American Journal of Diseases of Children.1966;111(5):497-504.
9. Dunne GD, Joseph RR. Fertility in hemoglobin S-S and hemoglobin S-C disease. Fertility and Sterility. 1970;21(8):630-634.
10. Fung EB, Harmatz P, Milet M et al. Morbidity and mortality in chronically transfused subjects with thalassemia and sickle cell disease: A report from the multi- center study of iron overload. American Journal of hematology. 2007;82(4):255-265.
11. Fung EB, Harmatz PR, Lee PD, et al. Increased prevalence of iron- overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle- cell disease. British Journal of Haematology. 2006;135(4):574-582.
12. Lao TT. Obstetric care for women with thalassemia. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.2017;39:89-100.
13. Khalaf Y. Tubal subfertility. Bmj. 2003;327(7415):610-613.

14. Danfulani M, Ahmed S, Haruna Y. Hysterosalphingographic findings in women with infertility in Sokoto North Western Nigeria. African Journal of Medical and Healty Sciences. 2014;13(1):19-19.

15. Imo AOC, Sunday-Adeoye I. Radiological assessment of the uterus and fallopian tubes in infertile women at Abakaliki, Nigeria. Nigerian Journal of Clinical Practice. 2008;11(3):211-215.

16. Kitilla T. Infertility investigation: socio-demographic characteristics and dropouts of infertile women at Family Guidance Association of Ethiopia (FGAE). Ethiopian Journal of Health Development. 2000;14(2):127-134.

17. Nwankwo NC, Akani CI. Pattern of hysterosalpingographic findings in infertility in Port Harcourt. West Afr J Radiol. 2005;12:15-19.

18. Bukar M, Mustapha Z, Takai UI, Tahir A. Hysterosalpingographic findings in infertile women: A seven year review. Nigerian journal of Clinical practice. 2011;14(2):168-170.

19. Akinola RA, Akinola OI, Fabamwo AO. Pattern of genital tract abnormalities on hysterosalpingography in infertile patients in ikeja, Nigeria. The Nigerian Postgraduate Medical Journal. 2009;16(1):31-34.

20. Okafor CO, Okafor CI, Okpala OC, Umeh E. The pattern of hysterosalpingographic findings in women being investigated for infertility in Nnewi, Nigeria. Nigerian journal of clinical practice. 2010;13(3).

21. Adetiloye VA. Hysterosalpingography in investigation of infertility: Experience with 248 patients. West African journal of medicine. 1993;12(4):191-196.

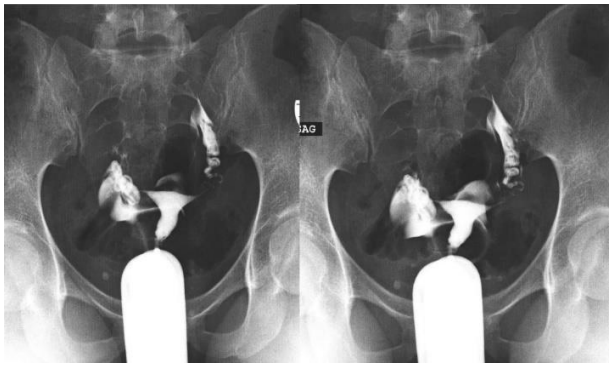
22. Onwuchekwa CR, Oriji VK. Hysterosalpingographic (HSG) pattern of infertility in women of reproductive age. Journal of human reproductive sciences. 2017;10(3):178.

Tablo 1: Hemoglobinopatisi olan hastaların yaşı, hemoglobinopati tipi ve HSG bulguları

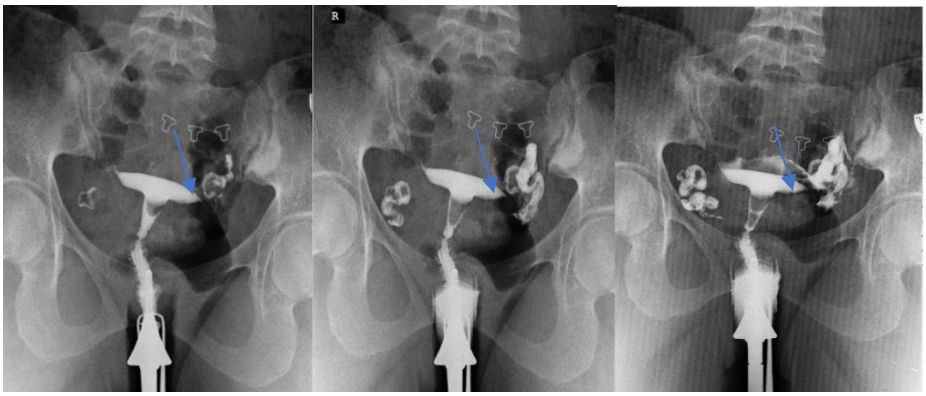
*OHA: Orak hücre anemisi

Hasta	Yaş	Hemoglobinopati	HSG Bulguları
1	33	Talasemi taşıyıcı	Normal (Resim 1)
2	28	Talasemi taşıyıcı	“T” şeklinde uterus ve kavitede dolma defekti (polip?) (Resim 2)
3	28	Talasemi taşıyıcı	Sezeryan insizyonunda düzensizlik (Resim 3)
4	30	Talasemi taşıyıcı	Arkuat uteri, sağ tuba uterina distalinde tıkanıklık, sol tuba uterinadan peritona geç geçiş ve intravazasyon (Resim 4)
5	24	OHA*	Septat uteri (Resim 5)
6	23	OHA	“T” şeklinde uterus ve sağ salpenjektomiye bağlı sağ tuba uterinada dolum yok (Resim 6)
7	36	OHA	Kavitede dolma defektleri (polip?) (Resim 7)
8	31	OHA	Kavite konturu inferosağ lateralde hafif düzensiz (Resim 8)
9	35	Orak hücre bozuklukları	Arkuat uteri ve kavite konturlarında hafif düzensizlikler (Resim 9)

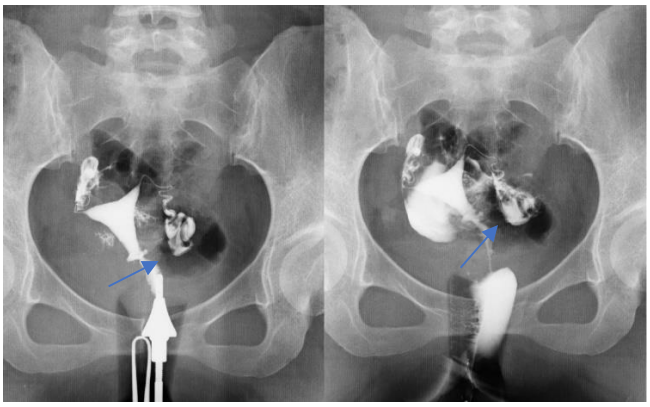
Resim 1: Talasemi taşıyıcısı olan 33 yaşındaki hastada normal HSG tetkiki



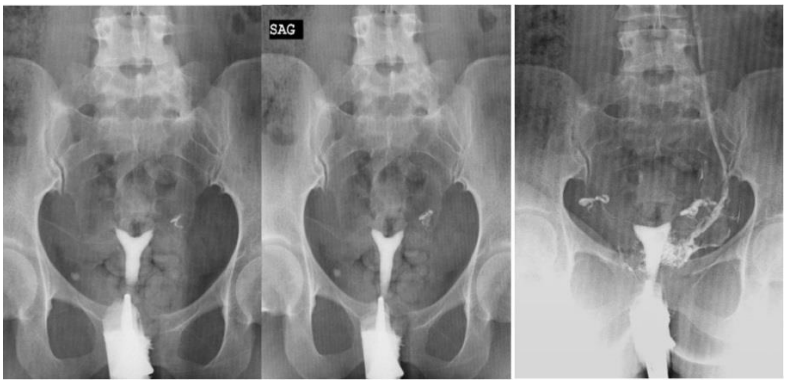
Resim 2: Talasemi taşıyıcısı olan 28 yaşındaki hastanın HSG tetkikinde "T" şeklinde uterus ve uterin kavitede dolma defekti (mavi ok)



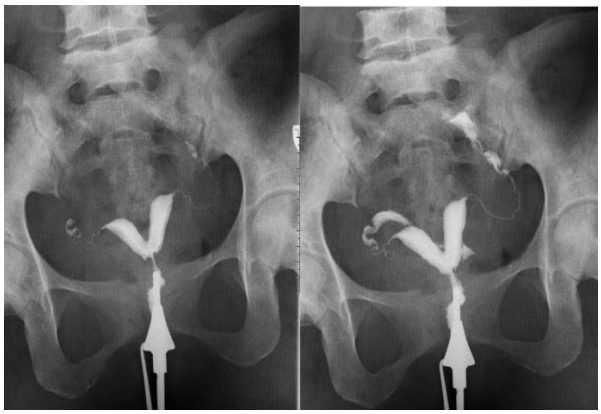
Resim 3: Talasemi taşıyıcısı olan 28 yaşındaki hastada sezeryan skarına bağlı kavite konturunda inferiorda düzensizlik (mavi ok)



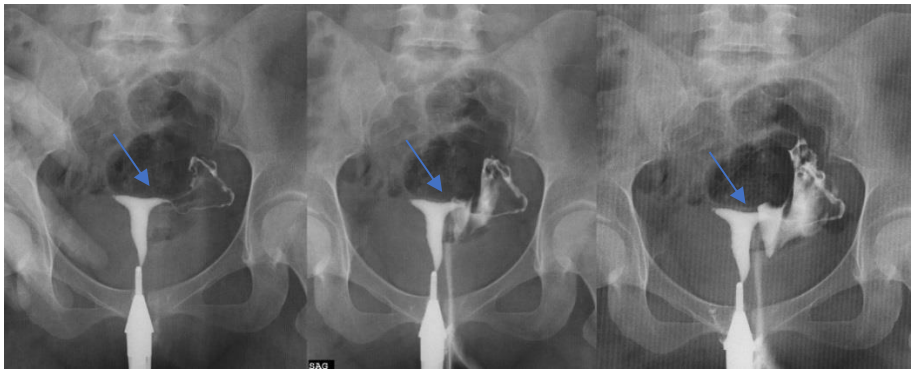
Resim 4: Talasemi taşıyıcısı olan 30 yaşındaki hastada arkuat uteri, sağ pasajda gecikme ve sağ tuba uterina distalinde tıkanıklık ile sol tuba uterinadan peritona geç görüntülerde kısıtlı geçiş ve intravazasyon



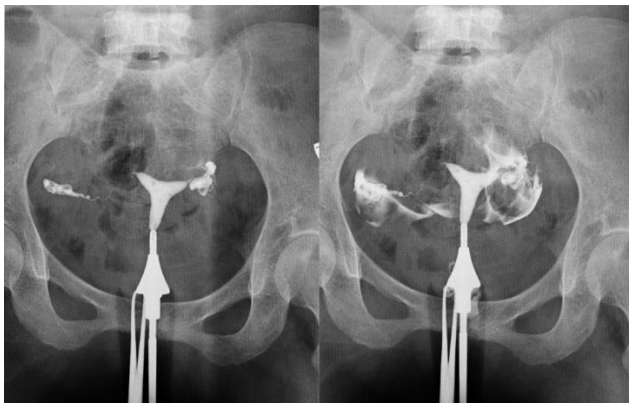
Resim 5: OHA'sı olan 24 yaşındaki hastada septat uteri varyasyonu



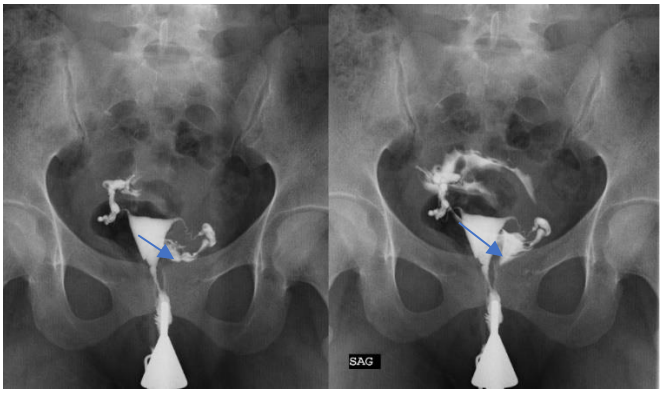
Resim 6: OHA'sı olan 23 yaşındaki hastada, "T" şeklinde uterus ve sağ salpenjektomiye bağlı sağ tuba uterinada dolum gözlenmedi (mavi ok).



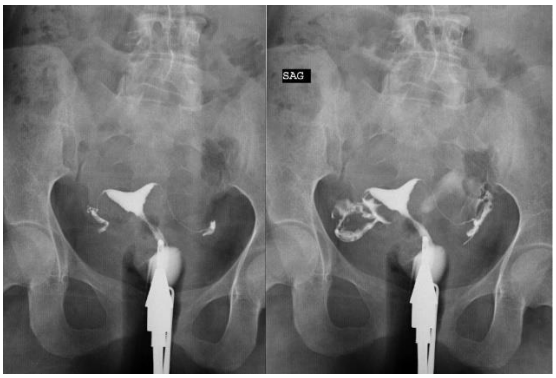
Resim 7: OHA'sı olan 36 yaşındaki hastada kavitede milimetrik dolma defektleri (hava değerleri? polip?)



Resim 8: OHA'sı olan 31 yaşındaki hastada kavite konturu infero sağ lateralde hafif düzensizlik (mavi ok)



Resim 9: Orak hücre bozukluklu olan 35 yaşındaki hastada, arkuat uteri ve kavite konturlarında hafif düzensizlikler



Tablo 2: Hemoglobinopatisi olan hastaların HSG bulguları

Bulgular	Hasta sayısı (%)
Normal	1 (%11,1)
Uterin Anomali	5 (%55,6)
"T" şeklinde uterus	2 (22,24)
Septat uteri	1(11,12)
Arkuat uteri	2(22,24)
Kavite konturlarında düzensizlik	2 (%22,2)
Kavitede dolma defekti	2 (%22,2)
Sağ tuba uterinada tıkanıklık	2 (%22,2)
İntravazasyon	1 (%11,1)

Presentation ID / Sunum No= 56

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2418-7626

Çivit Otu *(Isatıs Tıntorıa L.)* Kimotripsin Benzeri Proteaz (3CLPRO) Enzimini İnhibe Ederek Sarscov-2 Virüs Replikasyonunu Önleyebilir

Öznur Çopur[1], Uzman Dr. Erhan Canbay[2], Meltem Kocamanoğlu[1], Cemrehan Fedacı[1], Dr. Murat Ünlü[1], Prof. Dr. Yasemin Akçay[2], Prof.Dr Eser Y.Sözmen[2]

[1] Sağlık Bilimleri Enstitüsü/ /Tıbbi Biyokimya, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye

[2]Tıp Fakültesi/Tıbbi Biyokimya, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye

oznur11414@gmail.com,

Özet

Giriş: Sars-CoV-2 virüsü ölüm oranı yüksek, şiddetli akut solunum yetmezliği gibi semptomlara sahip COVID-19 hastalığına neden olmaktadır. Sars-CoV-2 virüsü replikasyonunda kilit role sahip 3 kimotripsin benzeri proteaz (3Clpro) enziminin flavonoid yapıda bazı doğal bileşiklerle inhibe edilebildiği kanıtlanmıştır. Brassicaceae familyasına ait olan Isatis tinctoria L.(çivit otu), alkaloidler, fenolik bileşikler, polisakkaritler, glukozinolatlar, karotenoidler, uçucu bileşenler ve yağ asitleri gibi değerli bir biyoaktif zengin sekonder metabolitler içermektedir. Yapılan çalışmalarda Çivit otu ekstrelerinin viral inhibisyon özelliği gösterebilen flavonoid yapılı bileşikleri içerdiği gösterilmiştir. Amaç: Flavonoid moleküllerinden zengin olduğu bilinen çivit otu (Isatis tinctoria L.) bitkisinden farklı ekstraksiyon yöntemleri ile elde edilen ekstrelerin fenolik içeriklerini ve in vitro antioksidan aktivitelerini ve 3Clpro enziminin inhibisyonu üzerine etkisini araştırmaktır. Yöntem: Çivit otu fenolik içeriği LC MS/MS ile ilk kez belirlenmiş olup bu doğal ürün ekstrelerinin 3Clpro enzimi inhibe edici etkisi de ilk kez çalışılmıştır. Ekstraksiyon için çözgen olarak su ve etanol kullanılmıştır. Etanolde ekstraksiyonda, 3 farklı konsantrasyon (%60-70-80) kullanılmıştır. Suda ekstraksiyon, 3 farklı sıcaklıkta (oda sıcaklığı, 40-80°C) ve 3 farklı sürede (6-12-24saat) gerçekleştirilmiştir. Kaynatma 100°C 3 farklı sürede (5-10-30dk) gerçekleştirilmiştir. Mikrodalga destekli ekstraksiyon, 300 Watt-15sn uygulanmıştır. Ultrason destekli ekstraksiyon, 60 kHz,3 farklı sürede (5-10-20dk) uygulanmıştır. Ekstrelerin antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri belirlenmiştir. Bulgular: Genel olarak, tüm çivit otu ekstrelerinde ferulik asit, epikateşin ve delfidin en yüksek konsantrasyonda bulunmuştur. Suda çözünen çivitotu ekstrelerinin etanolde çözünenlere kıyasla fenolik içerikleri daha yüksek bulunmuştur. Enzim İnhibisyonu % olarak en yüksekten düşüğe doğru şu şekilde olduğu belirlenmiştir: Su-40°C-12sa>su-40°C-24sa>su-80°C-12sa>%70etanol>%80etanol>W-RT-24sa>mikrodalga-15sn>kaynatma-0dk>ultrasonikasyon-10dk>su-80°C-24sa>kaynatma-5dk>ultrasonikasyon-5dk>ultrasonikasyon 20dk>su-RT-12sa>su- 80°C-6sa>%60 etanol>kaynatma-10dk>su-RT-6sa>su-40°C-6sa.

Sonuç: Yüksek fenolik içeriği ve enzim inhibitör etkisi ile çivit otunun COVID-19'un tedavisinde olası rolünü ortaya koymuş olup doğru ekstrelerin hazırlanması ile ilaç formülasyonlarında kullanılabilme potansiyeline dikkat çekmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sars-CoV-2; Flavonoid; 3Clpro

Isatis Tinctoria L. Can Prevent Sarscov-2 Virus Replication by Inhibiting 3-Chimotrypsin-Like Protease (3CLPRO) Enzyme

Abstract

Introduction:Sars-CoV-2 virus causes COVID-19 disease with a high mortality rate and symptoms such as severe acute respiratory failure.It has been proven that 3 chymotrypsin-like proteases (3Clpro)enzymes,which have a key role in the replication of the Sars-CoV-2 virus,can be inhibited by some natural compounds in flavonoid structure.Isatis tinctoria L.(woad) belonging to the Brassicaceae family contains valuable bioactive rich secondary metabolites such as alkaloids,phenolic compounds,polysaccharides,glucosinolates,carotenoids, volatile compounds,and fatty acids.In studies,it has been shown that woad extracts contain flavonoid compounds that can show viral inhibition properties. Purpose:İnvestigate the phenolic contents and in vitro antioxidant activities of the extracts obtained by different extraction methods from the woad,which is known to be rich in flavonoid molecules,and to determine its effect on the inhibition of the 3Clproenzyme. Method: The phenolic content of woad was determined for the first time by LC-MS/MS,and the 3Clpro enzyme inhibitory effect of these natural product extracts was also studied for the first time.Water and ethanol were used as solvents for extraction.Ethanol extraction, 3 different concentrations (60-70-80%) were used.Water extraction was carried out at 3 different temperatures(room temperature, 40-80°C) and 3 different times(6-12-24hours).Boiling was carried out at 100°C at 3 different times(5-10-30minutes).Microwave-assisted extraction,300 Watt-15sec was applied.Ultrasound-assisted extraction was applied at 60 kHz,3 different times (5-10-20minutes) .Antioxidant and anti-inflammatory effects of the extracts were determined. Results: In general,ferulic acid,epicatechin,and delphidin were found to be the highest concentrations in all extracts.The phenolic contents of water-soluble extracts were found to be higher than those soluble in ethanol. Enzyme Inhibition in %,from highest to lowest,was determined as follows:Water-40°C-12hr>water-40°C-24hr>water-80°C-12hr>70%ethanol>80%ethanol>W-RT-24hr>microwave -15s>boiling-30min>ultrasonication-10min>water-80°C-24hr>boiling-5min>ultrasonication-5min>ultrasonication-20min>water-RT-12hr>water- 80°C-6hr>60% ethanol> boiling -10min> water-RT-6h>water-40°C-6h. Conclusion: Our data revealed that I.tinctoria L with its high phenolic content and enzyme inhibitory effect might have a possible role in the treatment of COVID-19 and pointed out its potential to be used in drug formulations with the preparation of the right extracts.

Keywords: Sars-CoV-2; Flavonoid; 3Clpro

1. GİRİŞ

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (Severe Acute respiratory syndrome coronavirüs 2: Sars-CoV-2) enfeksiyonu şiddetli akut solunum yetmezliğini de içeren semptomlara neden olan koronavirüs 2019 (Coronavirus disease-2019: COVID-19) hastalığına yol açmaktadır.

Virüsün yayılması çok hızlı gerçekleşmektedir. Sars-CoV-2 enfeksiyonunu engellemek için yapılan araştırmalarda kullanılan yaklaşımlar; Sars-CoV-2 virüsünün konak hücre içine füzyonu/girişini inhibe etme, Sars-CoV-2 replikasyonunu bozma, COVID-19 ile gelişen artmış inflamatuvar yanıtın baskılanması, Kovalasen plazma tedavisi, Sars-CoV-2'ye karşı aşı geliştirme, Geleneksel Çin tıbbi ile Batı tıbbının kombinasyonu [1] olarak sayılabilir.Sars-CoV-2'nin ana proteazı olan 3 kimotripsin benzeri proteaz (3 chymotrypsin-like protease: 3Clpro) inhibisyonu önerilen tedavi yaklaşımlarından biridir. 3Clpro virüs replikasyonu ve transkripsiyonunda önemli bir role sahiptir[2] . 3Clpro'nun inhibisyonu için mekanizma bazlı inhibitörü ve 3Clpro'nun bilgisayar destekli kristal yapısı belirlenip, onaylanmış aday inhibitör moleküller tespit edilmiştir. Ebselen isimli molekülün hücre bazlı araştırmaları yapılıp inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir.[3] Doğal ürünlerde bulunan apigenin, luteolin, amentoflavon, kuercetin, daidzein, puerarin, epigallokateşin, epigallokateşin gallat, gallokateşin gallat ve kaempferol gibi fenolik moleküllerin SARSCoV 3Clpro enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Jo ve ark. flavonoidlerin farklı karışımlarını kullandıkları çalışmada, tek tek flavonoid yerine flavonoid karışımlarının inhibitör etkisinin daha yüksek olduğunu ve özellikle Herbacetin, rhoifolin ve pectolinarin en iyi inhibitör aktiviteye sahip olduklarını göstermişlerdir.[4] Diğer bir araştırmada bu enzimin inhibisyonu için α-ketoamid inhibitörü kullanılmış ve farmakokinetik karakterizasyonun klinikte inhalasyon yoluyla uygulanması için uygun olduğu gösterilmiştir.[5] Doğal ürünlerden elde edilen bileşikler tedavilerde daha çok tercih edilmektedir çünkü geniş bir güvenlik aralığı ve düşük farmakolojik yan etkilere sahiptir.[6] Bu bakış açısıyla Sars-CoV üzerinde yapılan bir araştırmada özellikle epigallokateşin gallat (EGCG) ve epimeri gallokateşin gallat (GCG) bileşikleri başta olmak üzere flavonoid bileşiklerin 3Clpro enzimi üzerinde inhibisyon etkisi yarattığı in vitro tespit edilmiştir.[7] Sars-CoV, Mers-CoV ve Sars-CoV-2 virüsleri ile ilgili yapılan araştırmalar 3Clpro enzim yapılarının çok benzer olduğunu ortaya koymuştur.[8] Bu nedenle Sars-CoV-2 virüs replikasyonunda önemli bir rolü bulunan 3Clpro enziminin inhibisyonu için EGCG başta olmak üzere flavonoid içeriği yüksek bitkilerin ekstrelerinin yüksek potansiyel taşıdığı öngörülebilir.

Sars-CoV'a ait 3Clpro ile yapılan araştırmalarda apigenin, luteolin,kuersetin, amentoflavon kaempferol daidzein, puerarin, epigallokateşin, epigallokateşin gallat, gallokateşin gallat, flavonoidlerinin 3Clpro üzerinde inhibisyon etkisi yarattığı gösterilmiştir[4,7,9]. Kuersetin, epigallokateşin gallat ve gallokateşin gallat moleküllerinin 3Clpro proteolitik aktivitesini inhibe ettiği, gallokateşin gallatın aynı zamanda yarışmalı inhibitör olarak işlev gösterdiği bildirilmiştir.[7] Ayrıca bazı bitkisel ekstrelerin içeriğindeki flavonoid yapılı bileşiklerin Sars-CoV 3Clpro'suna karşı inhibitör etki gösterme potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir.[9] Teaflavin-3,3'- digallat molekülünün Sars-CoV 3Clpro'sunu inhibe ettiği gösterilmiştir.[10] Bu araştırmalarda flavonoid yapılı moleküllerin enzimin aktif bölgesiyle etkileşime girerek etki gösterdiği belirtilmiştir.

Çivit otu (Isatis tinctoria L.), alkaloidler, fenolik bileşikler, polisakkaritler, glukozinolatlar, karotenoidler, uçucu bileşenler ve yağ asitleri gibi değerli bir biyoaktif zengin sekonder metabolit profiline sahiptir.[11] Çivit otu kimyasal içeriğinin belirlenmesi ile ilgili çalışmalar kısıtlı kalsa da bazı kaynaklarda viral inhibisyon özelliği gösterebilen bu bitki ekstrelerinin içeriğinde flavonoid yapılı bileşiklere rastlanmıştır.[11,12] Bu bileşiklerin arasında kateşin grubunu içeren flavonol ve türevleri de vardır.

2. AMAÇ

Bu çalışmanın amacı, yukarıda belirtilen flavonoid molekülleri yüksek oranda içeren çivit otu (Isatis tinctoria L.) bitkisinin farklı ekstraksiyon yöntemleri ile elde edilen ekstrelerinin fenolik içeriğinin belirlenmesi ve in vitro antioksidan ve 3Clpro enzimi üzerine inhibe edici etkisinin araştırılması ve Sars-CoV-2 virüs enfeksiyonunun tedavisinde olası rolünün belirlenmesidir.

3. YÖNTEM

Projede kullanılan çivit otu (Isatis tinctoria L.) flavonoidler açısından zengin bitkilerdendir. Çivit otu (Isatis tinctoria L.) Kula, Manisa civarından kurutulmuş olarak bitki toplayıcılarından temin edilmiştir. Projenin yöntemi 4 aşamadan oluşmaktadır:

- Ekstraksiyon
- Bitki ekstrelerinin içeriğindeki etken maddelerin konsantrasyonlarının belirlenmesi
- 3CI pro enzimi üzerine inhibitör etkinin belirlenmesi
- Antioksidan ve Anti İnflamatuvar Aktivite Belirlenmesi

3.1. Ekstraksiyon

Etken madde ekstraksiyonunda farklı fenolik bileşiklerin elde edilmesi için 5 farklı yöntem kullanılmıştır [13]. Çivit otları 1 gram/10 mL oranda ekstraksiyon işlemine tabi tutularak hazırlanmıştır.

Etanolde Ekstraksiyon: 3 farklı etanol konsantrasyonu (%60-70-80) kullanılarak, bitki örneği 20 saat boyunca oda sıcaklığında karanlıkta ekstre edilmiştir.

Suda Ekstraksiyon: 3 farklı sıcaklıkta (oda sıcaklığı, 40 derece ve 80 derece) ve 3 farklı sürede (6, 12, 24 saat) ekstraksiyon işlemi gerçekleştirilmiştir.

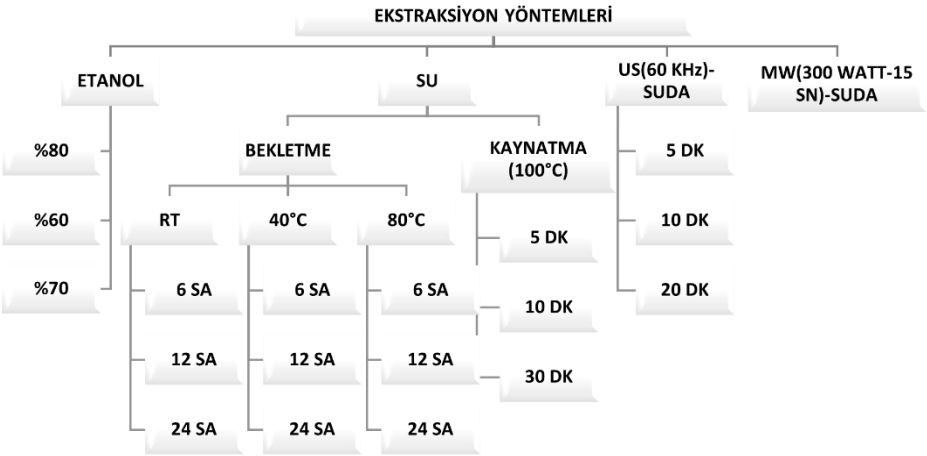
Kaynama: 100°C sıcaklıktaki suda 3 farklı sürede (5 dk, 10 dk, 30dk) ekstraksiyon yapılmıştır.

Mikrodalga Destekli Ekstraksiyon Yöntemi: Çözgen olarak su kullanılarak: 300 Watt-15 sn mikrodalgada ekstraksiyon gerçekleştirilmiştir.

Ultrason Destekli Ekstraksiyon Yöntemi: Çözgen olarak su kullanılarak: 60 KHz sabit frekansta US uygulaması 3 farklı sürede (5-10-20 dk) uygulanmıştır.

Her ekstraksiyon işlemi sonrasında ekstre kurutularak saklanmış ve kullanılacağı gün 10 mL suda çözülmüştür. Bu şekilde toplam 19 adet örnek elde edilmiştir ve Şekil1.'de ekstraksiyon yöntemleri özetlenmiştir.

Şekil 5. Çivit otundan etken madde ekstraksiyon yöntemleri.



RT: Oda Sıcaklığı, US: Ultra Sonikasyon , MW: Mikrodalga

3.2. Bitki Ekstrelerinin İçeriğindeki Etken Madde ve Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

Bitki ekstre içeriğindeki etken maddelerin konsantrasyonunun belirlenmesi EÜTF Tıbbi Biyokimya araştırma laboratuvarında önceden ekibimizin çalıştığı yöntemler kullanılarak LC-MS/MS cihazı ile gerçekleştirilmiştir.[14]Kullanılan LC-MS/MS yönteminin UPLC ve MS koşulları Tablo1. de verilmiştir.

Konsantrasyonları belirlenen flavonoid yapılı bileşikler Teaflavin 3,3′-digallat, Teaflavin-3′-gallat, (−)Epigallokateşin gallat, (+)Kateşin hidrat, (−)Epikateşin, (−)Epikateşin gallat, (−)Gallokateşin, (−)Gallokateşin gallat, (−)Epigallokateşin, Amentoflavon, Kuersetin, Apigenin, Genistein, Kaempferol molekülleridir. Bu moleküller LC-MS/MS ile yapılan konsantrasyon ölçümlerinde standart olarak kullanılmıştır.

Tablo 2. LC-MS/MS yönteminin UPLC ve MS koşulları.

UPLC KOŞULLARI		MS KOŞULLARI	
SİSTEM	Acquity UPLC I Class	**SİSTEM**	Xevo TQD
KOLON	Acquity UPLC BEH C18, 2.1mm x50mm, 1.7 µm	**İYONİZASYON MODU**	ES (+) ES (-)
KOLON SICAKLIĞI	45℃	**KAPİLLER VOLTAJI**	3.75 kV 2.52 kV
ENJEKSİYON HACMİ	5 µl	**DESOLVASYON SICAKLIĞI**	400℃ 400℃
AKIŞ HIZI	0,3 ml/dakika	**CONE GAS AKIŞ HIZI**	50 L/hr 0 L/hr
MOBİL FAZ A	%0,1 Metanol içinde formik asit	**DESOLVATİON GAS AKIŞ HIZI**	900 L/hr 900 L/hr
MOBİL FAZ B	%0,1 Su içinde formik asit		
BİTİŞ ZAMANI	5 dakika		
AKIŞ PROGRAMI	0-2 dakika A %100; 2-2,1 dakika A %5; 2,1-4 A %100; 4-5 dakika A %0		

3.3. Bitki Ekstrelerinin İnhibitör Etkisinin Belirlenmesi

Bu işlem için ticari olarak elde edilen kit prosedürü uygulanmıştır. Kinetik ve inhibisyon ölçümleri floresan plaka okuyucuda gerçekleştirilmiştir. Proteaz tarafından katalizlenen reaksiyon için ,substrat arttıkça floresan ışıma artma esasına dayalı yöntem kullanılmıştır ve 538 nm emisyon, 355 nm eksitasyon dalga boyunda sonuçlar monitörüze edilmiştir. Rölatif floresan uniteleri (RFU'lar) Thermo Fluoroskan Ascent FL cihazı ile ölçülüp kaydedilmiştir.

3.4. Antioksidan ve Anti İnflamatuvar Aktivite Belirlenmesi

Ekstraktların antioksidan aktiviteleri FRAP (Ferrik İndirgeyici Antioksidan Potansiyeli), TEAC (Trollox Eşdeğer Antioksidan Kapasitesi) ve DPPH (Difenil Pikrilhidrazil) yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir. [15–18] Anti inflamatuvar aktivitesi Hyaluronidaz inhibisyonu ve Ksantin/ Ksantin oksidaz İnhibisyonu yöntemleri ile belirlenmiştir.

3.4.1. Trolox Eşdeğer Antioksidan Kapasitesi (TEAC)

TEAC yöntemi Taviano ve ark. (2017) nın bildirdiği methoda göre gerçekleştirilmiştir. ABTS (2,2'-azinobis3 etilbenztiazolinsülfonat) ve potasyum persülfattan (oluşan bir reaktif fosfat tamponu (ile sırasıyla 7mmol/l ve 4.95 mmol/l 'e seyreltilmiştir ve 190 µl'si 10 µl çivitotu ekstresi ile karıştırılmış ve 734 nm'de köre karşı okunarak ekstraktın antioksidan potansiyel ölçümü troloks eşdeğeri olarak, mavi-yeşil renkteki azalma ile gözlenmiştir.[19] Standart olarak Trolox kullanılmıştır.

3.4.2. Toplam Antioksidan (TAO)

190 µl 0.1mM DPPH (1,1–difenil-2-pikrylhidrazin) çözeltisi, 10 µl çivit otu ile hızla iyice karıştırılmıştır. Absorbanstaki düşüş, mikroplaka okuyucuda 5 dakikalık aralıklarla 20 dakikalık süre boyunca köre karşı 550 nm'de kaydedilmiştir. Standart olarak Trolox kullanılmıştır.

3.4.3. Ferrik İndirgeyici Antioksidan Potansiyeli (FRAP)

190 µl asetat tampon çözeltisi (10:1:1, v/v/v) (10 mM, pH=3.6), TPTZ (2,4,6 tripiridil-s-triazin) (10mM) ve FeCl3 (20mM) 10 µl ekstreye eklenmiştir. Karışım daha sonra oda sıcaklığında 30 dakika bekletilip, sonuçlar bir mikroplaka okuyucuda 620 nm'de gallik asit eşdeğerleri olarak ifade edilmiştir. [20]

3.4.4. Hyaluronidaz inhibisyonu yöntemi

Bralley ve ark. (2008)'nın bildirdiği method kullanılarak HYA inhibisyonu belirlenmiştir. Sodyum fosfat) (0,2M) Sodyum format (0,1M) Bovin serum albümini (2mg/10ml) karıştırılmış ve pH 6.8-7.2 arasında ayarlanmıştır. Reaksiyon karışımı 20 µL çivit otu ekstresi, 50 µL fosfat tamponu, 20 µL (750 ünite/ml) Hyaluronidaz enzimi (Tip IV-S: bovine testis,) ve 50 µL Hyaluronik Asit (10mg/ml) içermiştir ve 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Her ekstre için kör olarak Enzim içermeyen karışım hazırlanmıştır. İnkübasyon süresinden sonra 0.8 M 0.1 mL alkali borat eklenmiştir. Karışım 100 °C'de 5 dakika su banyosuna yerleştirilmiş ve 0,5 mL p-dimetilaminbenzaldehit (eklenmiş ve kontrol olarak su kullanılarak 580 nm'de absorbans ölçülmüştür.[18]

3.4.5. Ksantin/ Ksantin oksidaz İnhibisyonu:

Kong ve ark.(2000)'nın bildirdiği çalışma değiştirilerek ksantin/ksantin oksidaz metodu gerçekleştirilmiştir. Ksantin (0.05 M NaOH içinde çözülerek hazırlanmıştır. Çivit otu ekstreleri (ve 80 µL 500 µM WST-1 (çözeltisi (enzim içermeyen körler ve ekstreler kullanılmıştır) ilave edildikten sonra 37°C 'de 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra 0,05 U/ml ksantin oksidaz) eklenmiş ve ölçümler 450 nm'de gerçekleştirilmiştir.[21]

3.5. İstatistiksel Analiz ve Sonuçların Değerlendirilmesi

Enzim inhibisyon yüzdeleri belirlenmesi inhibitör içermeyen örnek ve standart inhibitör içeren örnek değerleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Dakikadaki RFU değişimi kullanılarak enzim aktivitesi hesaplanmıştır[22]. Çoklu grup karşılaştırmaları için ANOVA testi kullanılmıştır. Korelasyon analizi Pearson testi ile yapılmıştır. Verilerin gruplandırılması ve özetlenmesi için Principal Component Analysis (PCA) kullanıldı.

Doğrudan insan veya hayvan üzerinde herhangi bir çalışma yapılmadığı için etik kurul onay kararı alınmamıştır.

4. SONUÇ

Çivit otu ekstrelerindeki fenolik bileşik miktarları Tablo 2'de gösterilmiştir. Genel olarak, tüm çivit otu ekstrelerinde bulunan en yüksek fenolik miktarı, ferulik asit, epikateşin ve delfidin olmuştur. Suda çözünen çivitotu ekstrelerinin etanolde çözünenlere kıyasla fenolik içerikleri daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 2. Farklı Çözgenler ile Elde Edilen Ekstrelerin Fenolik İçerikleri.

	Kafeik Asit (ng/ml)	Ferulik Asit (ng/ml)	Apigenin (ng/ml)	Pelargonin (ng/ml)	Kaemferol (ng/ml)	Epikateşin (ng/ml)	Delfidin (ng/ml)
W-RT	1,916	306,9	7,55	0,910	12,31	158,99	43,9
W-40°C	6,665	192,4	2,325	3,051	25,56	182,95	29,12
W-80°C	3,76	194,6	2,358	35,416	14,8	176,46	17,63
KAY	1,93	198,2	4,25	83,622	7,839	93,55	27,69
US	0,820	206,8			3,914	167,97	59
EtOH			0,637			9,619	92,48
MW		244,8			1,552	134,392	30,159

W: Su, RT: Oda Sıcaklığı, US: Ultra Sonikasyon , EtOH: Etanol , MW: Mikrodalga, KAY: Kaynatma

Tablo 3 de ekstraksiyon yöntemine göre en yüksek fenolik içerik ve antioksidan aktivite düzeyleri gösteren ekstreler listelenmiştir. Fenolik içeriği değerlendirdiğimizde çivit otu ekstrelerinin fenolik içeriğinin en yüksekten düşüğe doğru şu şekilde olduğunu gözlemledik: W-RT-12sa> W-RT-24sa >US-10 dk.

Tablo 3- Ekstraksiyon Yöntemine Göre en yüksek fenolik molekül ve antioksidan aktivte gösteren ekstrelerin listesi

%Inhibisyon-3Clpro		**FRAP**		**Kafeik asit**		**Kaemferol**	
W- 40°C-12sa	100,0	US-5 dk	0,106	**W- 40°C-12sa**	**6,665**	**W40°C-24sa**	**68,384**
W- 40°C-24sa	100,0	US-20 dk	0,106	W- 80°C-12sa	5,792	W-RT-6 sa	27,436
W- 80°C-12sa	70,8	%70 EtOH	0,082	KAY- 5 dk	3,687	W80°C-24sa	14,800
HYA %inh		**TEAC**		**Ferulik Asit**		**Epikateşin**	
W-RT-12sa	82,254	W80°C-12sa	0,209	W-RT-12sa	324,422	**W40°C-24sa**	**247,373**
W-RT-6 sa	80,000	W- 80°C-6sa	0,176	W-RT-24sa	315,519	US-20 dk	201,800
W- 40°C-12sa	76,056	W80°C-24sa	0,125	US-10 dk	287,720	W-RT-24sa	193,071
Ksantinoks. %		**DPPH**		**Apigenin**		**Delfidin**	
US-20 dk	100,000	%80 EtOH	10,857	W-RT-12sa	12,646	%70 EtOH	105,075
MW-15 sn	100,000	%70 EtOH	9,714	KAY- 5 dk	7,351	%60 EtOH	94,743
KAY- 30 dk	97,143	KAY- 5 dk	8,286	W-RT-6 sa	6,020	US-10 dk	91,194
		%60 EtOH	8,286	**Pelargonin**			
				KAY- 30 dk	83,622		
				W- 80°C-24sa	35,416		
				W- 40°C-24sa	3,051		

W: Su, RT: Oda Sıcaklığı, US: Ultra Sonikasyon , EtOH: Etanol , MW: Mikrodalga, KAY: Kaynatma, FRAP: Ferrik İndirgeyici Antioksidan Potansiyeli, TEAC: Trolox Eşdeğer Antioksidan Kapasitesi ,HYA: Hyaluronidaz, DPPH :1,1–difenil-2-pikrylhidrazin.

Enzim İnhibisyon % seviyesinin en yüksekten düşüğe doğru şu şekilde olduğunu gözlemledik

W- 40°C-12sa>W- 40°C-24sa>W- 80°C-12sa>%70 EtOH<%80 EtOH >W-RT-24sa<MW-15 sn>KAY- 30dk > US-10 dk>W- 80°C-24sa>KAY- 5 dk>US-5 dk>US-20 dk>W-RT-12sa>W- 80°C-6sa>%60EtOH >KAY-10dk> W-RT-6 sa>W- 40°C-6sa.

Şekil 2 de Çivit Otu Ekstraksiyon Yöntemine Göre % inhibisyon-HYA % inhibisyon, XO, FRAP, TEAC, DPPH seviyeleri gösterilmiştir. TEAC ($p<0.001$), DPPH($p<0.001$), Epikateşin ($p<0.001$) ANOVA istatiksel analizine göre gruplar arasında anlamlı olarak farklıdır.

Şekil 6. Çivit Otu Ekstraksiyon Yöntemine Göre %inhibisyon,HYA %inhibisyon,%XO,FRAP,TEAC,DPPH seviyeleri.

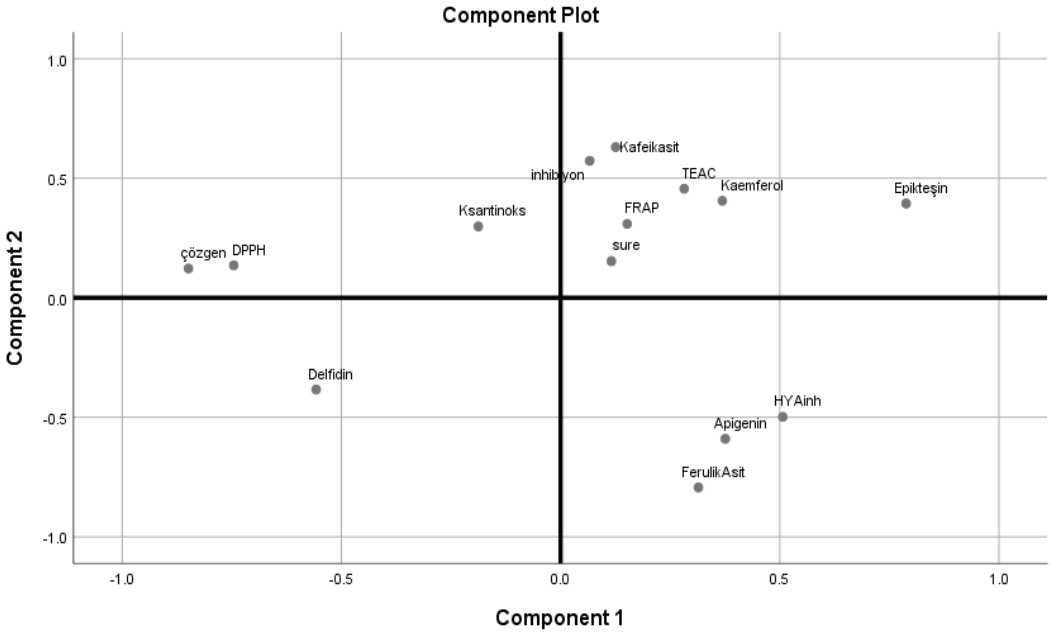
W: Su, RT: Oda Sıcaklığı, US: Ultra Sonikasyon , EtOH: Etanol , MW: Mikrodalga, KAY: Kaynatma ,FRAP: Ferrik İndirgeyici Antioksidan Potansiyeli, TEAC: Trolox Eşdeğer Antioksidan Kapasitesi ,HYA: Hyaluronidaz, DPPH :1,1–difenil-2-pikrylhidrazin

Enzimin % inhibisyonu ile kafeik asit ($p=0.012$, $r=0.824$) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. HYA % inhibisyonu ile ferulik asit ($p=0.024$, $r=0.559$) arasında pozitif korelasyon vardır. % Ksantin oksidaz ile ferulik asit ($p=0.039$, $r=-0.521$) seviyeleri ile ters orantılıdır. DPPH ile pelargonin ($p=0.021$, $r=0.979$) arasında pozitif korelasyon vardır.

PCA analizinde, ilk Temel bileşen (PC1) fenoller (Kaemferol, Kafeik asit,Epikateşin) enzim inhibisyonu , TEAC , FRAP seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdi Şekil 3 'de görüldüğü gibi Kaemferol, Kafeik asit, Epikateşin Şekil-3'ün pozitif tarafında sunulmuştur, Korelasyon analizine

benzer şekilde PCA analizinde , % Ksantin oksidaz ile ferulik asit (p=0.039, r=-0.521) seviyelerinin ters orantılı olduğu görülmektedir Ferulik asit, apigenin, HYA inhibisyonu aynı alanda kümelenmektedir.

Şekil 7. PCA Analizi



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ilk kez çivit otunun antioksidan ve anti inflamatuvar etkileri ve SARSCov- virüs enzimi çoğalmasında görevli 3 CI-proteaz enzimi üzerine etkisi gösterilmiştir.

Taviano ve ark çalışmasında, Acireale çevresinde yabani olarak yetişen Isatis tinctoria L.'nin bazal yapraklarından (It-BL), karnabahar yapraklarından (It-CL) ve çiçeklerinden (It-F) elde edilen ekstrelerinde Apigenin It-CL'de (6.23 ± 1.89) en bol flavonoid olarak bildirilmiştir. Kafeik asit içerikleri; It-CL(0.76 ± 2.26), It-BL(1.49 ± 1.36), It-F (0.75 ± 2.63).Ferullik asit içeriği ise; It-CL(0.35 ± 2.98), It-BL(0.48 ± 2.36), It-F (0.65 ± 2.26) olarak saptanmıştır.[23] Bizim çalışmamızda ortak olan fenollik bileşiklerin hepsi daha yüksek saptanmıştır. Apigenin (7,55±4,53) ve ferulik asit (306,9±23,07) suda oda sıcaklığında bekletme ve kafeik asit (3,76±1,89) suda 80°C de bekletme ile elde edilen ekstrelerde en yüksek miktarda bulunmuştur. Bunun yanı sıra luteolin-glukuronid ve stellarin-2 flavonoidleri saptanamamıştır.

Polifenollerin yapısındaki fenolik gruplar mükemmel nükleofiller olduklarından serbest radikallerle bağlanarak oksidasyon reaksiyonunun kırıcıları olarak lipid peroksidasyonunu inhibe edebildikleri için doğal antioksidanların en önemli grubunu oluşturmaktadır.[24] I. tinctoria yaprakları üzerinde yapılan araştırmalar sonucu, farklı kimyasal sınıflara ait fitokimyasalların alkaloidler ve fenolik bileşikler gibi antioksidanlar gibi davrandığı gösterilmiştir. Yang ve ark çivit otu yapraklarının hidroalkolik ekstresinde, 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) testinde iyi radikal süpürücü aktivite bulmuşlardır (SC 50 = 103.9 µg/mL). Kurutulmuş Çin çivit otundan elde edilen etanol ekstresinin Trolox Eşdeğer Antioksidan Kapasitesinde (TEAC) indirgeme gücü deneylerinde zayıf aktivite bildirmişlerdir.[25] Buna benzer şekilde su ve etanolde yaptığımız ekstraksiyonlar sonucunda suda, yüksek sıcaklıklarda ve uzun zamanlarda ekstrakte etmenin TEAC aktivitesini artırdığı görülmüştür. I. tinctoria'dan elde edilen fenolikçe zengin fraksiyon üzerinde gerçekleştirilen bir başka çalışma Cauline yaprağı ekstresinin, fenoliklerin iyi radikal süpürme özelliklerinden esas olarak sorumlu olduğunu göstermiştir.[26] Özellikle, kuersetin ve rutin gibi fenollerin DPPH radikalini temizleme konusunda çok yüksek aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda kuersetin ve rutin elde edilmemiştir. DPPH I. tinctoria L. nin W-RT-6 sa, W-RT-12sa,W-RT-24sa,W- 40°C-24sa,US-5 dk,MW-15 sn ekstrelerinde çok düşük diğer

tüm ekstrelerde yüksek bulunmuştur. Tüm ekstreler içinde ferulik asit, epikateşin ve delfidin majör fenolik içeriktir. TEAC ve FRAP aktiviteleri ise PCA analizinde kafeik asit, kamferol ve epikateşin ile aynı yönde bulunmuş olup antioksidan aktiviteden bu fenoliklerin sorumlu olabileceği öngörülmüştür.

Ferullik asit ve apigeninin en yüksek elde edildiği ekstre W-RT-12saattir. Aynı zamanda Hyalüronik Asit inhibisyonunun en yüksek olduğu ekstre de W-RT-12saattir. Çivit otunun hyalüronik asit üzerinden anti inflamatuvar etkisinin ferulik asit ve apigenin içeriği ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. .

Çivit otunun anti-mikrobiyal ve antiviral aktiviteye sahip bileşenleri üzerine, olası etki mekanizmalarının tanımlanması için kapsamlı çalışmalar yapılmıştır.[24] Geleneksel Çin tıbbı çivit otunu, mevsimsel grip, ölümcül Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS), viral pnömoni, kabakulak, farenjit ve hepatit dahil olmak üzere çok çeşitli viral enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Lin ve ark. yaptığı çalışmada mikromolar aralıkta çivit otunun kök ekstresi, indigo, sinigrin, aloeemodin ve hesperetin tarafından SARS-CoV 3CL pro üzerinde önemli ölçüde inhibe edici etkiler gösterdiğini bulmuştur.[27] SARS-CoV-2 ve SARS- CoV'deki 3CL pro yapılarının, karşılaştırılabilir ligand bağlama verimliliğine sahip yalnızca on iki amino asit ile farklılık göstermesi , SARS-CoV-3CL pro inhibitörlerinin SARS-CoV-2-3CL pro'ya karşı da aktif olma olasılığını ortaya koymuştur.[28] I. tinctoria L. kökü, indigo, indirubin, indican, apigenin, kuersetin, sinigrin gibi fitokimyasallar içerir. Aloe-emodin, hesperetin, kuersetin, naringenin, daidzein, emodin ve krisofanoll gibi çeşitli kaynaklardan elde edilen diğer yedi bileşik de SARS-CoV-3CL pro inhibitör etkileri açısından test edilmiştir. Bunlar arasında, aloe-emodin, sinigrin ve hesperetin'in , 3CL pro'nun bölünme aktivitesini doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir.[29]

6. SONUÇ

3CLpro'ın en yüksek inhibisyonu çivit otunun suda 40°C de 12 ve 24 saatlik ekstraksiyonu sonucu bulunmuştur. Sonuç olarak araştırmamız yüksek fenolik içeriği bulunan ve 3CLpro enzimine karşı inhibitör etkisi ile çivit otunun COVID-19'un tedavisinde olası rolünü ortaya koymuştur. Ayrıca ekstraksiyon yönteminin fenolik içeriği değiştirebileceği gösterilmiştir ve doğru ekstrelerin hazırlanması ile ilaç formülasyonlarında kullanılabilme potansiyeline dikkat çekmiştir.

7. TEŞEKKÜR

Projeyi destekleyen (TSG-2020-22077) Ege Üniversitesi Rektörlüğü BAP birimine ve bitki ekstrelerini sağlayan dr. Henri Phytopharma firmasına teşekkür ederiz.

8. KAYNAKÇA

1. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated approaches against SARS-CoV-2. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2020;64(6):1-7. doi:10.1128/AAC.00483-20
2. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Research. 2020;178:104787. doi:10.1016/J.ANTIVIRAL.2020.104787
3. Jin Z, Du X, Xu Y, et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. Nature 2020 582:7811. 2020;582(7811):289-293. doi:10.1038/s41586-020-2223-y
4. Jo S, Kim S, Shin DH, Kim MS. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 2020;35(1):145-151. doi:10.1080/14756366.2019.1690480/SUPPL_FILE/IENZ_A_1690480_SM4187.ZIP
5. Zhang L, Lin D, Sun X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved a-ketoamide inhibitors. Science. 2020;368(6489):409-412. doi:10.1126/SCIENCE.ABB3405/SUPPL_FILE/PAPV2.PDF
6. Naujokat C, McKee DL. The "Big Five" Phytochemicals Targeting Cancer Stem Cells: Curcumin, EGCG, Sulforaphane, Resveratrol and Genistein. Current Medicinal Chemistry. 2020;28(22):4321-4342. doi:10.2174/0929867327666200228110738

7. Nguyen TTH, Woo HJ, Kang HK, et al. Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in Pichia pastoris. Biotechnology Letters. 2012;34(5):831-838. doi:10.1007/S10529-011-0845-8/FIGURES/4
8. Grum-Tokars V, Ratia K, Begaye A, Baker SC, Mesecar AD. Evaluating the 3C-like protease activity of SARS-Coronavirus: Recommendations for standardized assays for drug discovery. Virus Research. 2008;133(1):63-73. doi:10.1016/J.VIRUSRES.2007.02.015
9. Park JY, Yuk HJ, Ryu HW, et al. Evaluation of polyphenols from Broussonetia papyrifera as coronavirus protease inhibitors. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 2017;32(1):504-512. doi:10.1080/14756366.2016.1265519/SUPPL_FILE/IENZ_A_1265519_SM3052.PDF
10. Chen L, Zhong L. Genomics functional analysis and drug screening of SARS-CoV-2. Genes & Diseases. 2020;7(4):542-550. doi:10.1016/J.GENDIS.2020.04.002
11. Gao B, Zhang J, Xie L. Structure Analysis of Effective Chemical Compounds against Dengue Viruses Isolated from Isatis tinctoria. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2018;2018. doi:10.1155/2018/3217473
12. Su JH, Diao RG, Lv SG, Mou XD, Li K. Modes of Antiviral Action of Chemical Portions and Constituents from Woad Root Extract against Influenza Virus A FM1. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2016;2016. doi:10.1155/2016/2537294
13. Yağcıoğlu, Pınar. Farklı Ekstraksiyon Metotları İle Adaçayı (salvia Officinalis L.) Bitkisinden Antioksidan Ekstraksiyonunun Optimizasyonu. Published online November 2, 2015. Accessed January 29, 2022. https://polen.itu.edu.tr/handle/11527/13618
14. Sozmen AB, Canbay E, Sozmen EY, Ovez B. The effect of temperature and light intensity during cultivation of Chlorella miniata on antioxidant, anti-inflammatory potentials and phenolic compound accumulation. Biocatalysis and Agricultural Biotechnology. 2018;14:366-374. doi:10.1016/J.BCAB.2018.03.023
15. Calixto-Campos C, Carvalho TT, Hohmann MSN, et al. Vanillic Acid Inhibits Inflammatory Pain by Inhibiting Neutrophil Recruitment, Oxidative Stress, Cytokine Production, and NFκB Activation in Mice. Journal of Natural Products. 2015;78(8):1799-1808. doi:10.1021/ACS.JNATPROD.5B00246
16. Kuppusamy UR, Das NP. Inhibitory effects of flavonoids on several venom hyaluronidases. Experientia. 1991;47(11-12):1196-1200. doi:10.1007/BF01918384
17. Higuchi S, Osada Y, Shioiri Y, Tanaka N, Otomo S, Aihara H. [The modes of anti-inflammatory and analgesic actions of aspirin and salicylic acid]. Nihon yakurigaku zasshi Folia pharmacologica Japonica. 1985;85(1):49-57. doi:10.1254/FPJ.85.49
18. Bralley E, Greenspan P, Hargrove JL, Hartle DK. Inhibition of hyaluronidase activity by select sorghum brans. Journal of medicinal food. 2008;11(2):307-312. doi:10.1089/JMF.2007.547
19. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. Free radical biology & medicine. 1999;26(9-10):1231-1237. doi:10.1016/S0891-5849(98)00315-3
20. Pulido R, Bravo L, Saura-Calixto F. Antioxidant activity of dietary polyphenols as determined by a modified ferric reducing/antioxidant power assay. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2000;48(8):3396-3402. doi:10.1021/jf9913458
21. Kong LD, Cai Y, Huang WW, Cheng CHK, Tan RX. Inhibition of Xanthine Oxidase by Some Chinese Medicinal Plants Used to Treat Gout. Vol 73.; 2000. www.elsevier.com/locate/jethpharm
22. Ryu YB, Jeong HJ, Kim JH, et al. Biflavonoids from Torreya nucifera displaying SARS-CoV 3CLpro inhibition. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2010;18(22):7940-7947. doi:10.1016/J.BMC.2010.09.035
23. Taviano MF, Filocamo A, Ragusa S, et al. Phenolic profile, antioxidant and cytotoxic properties of polar extracts from leaves and flowers of Isatis tinctoria L. (Brassicaceae) growing in Sicily. https://doi.org/101080/1126350420171338629. 2017;152(4):795-803. doi:10.1080/11263504.2017.1338629
24. Speranza J, Miceli N, Taviano MF, et al. Isatis tinctoria L. (Woad): A Review of Its Botany, Ethnobotanical Uses, Phytochemistry, Biological Activities, and Biotechnological Studies. Plants 2020, Vol 9, Page 298. 2020;9(3):298. doi:10.3390/PLANTS9030298
25. Yang CH, Chang HW, Lin HY, et al.Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities from 28 Chinese herbal medicines. Journal of pharmacognosy and phytochemistry,2013; 2(1).

26. Miceli N, Filocamo A, Ragusa S, et al. Chemical Characterization and Biological Activities of Phenolic-Rich Fraction from Cauline Leaves of Isatis tinctoria L. (Brassicaceae) Growing in Sicily, Italy. Chemistry & biodiversity. 2017;14(8). doi:10.1002/CBDV.201700073
27. Lin CW, Tsai FJ, Tsai CH, et al. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of Isatis indigotica root and plant-derived phenolic compounds. Antiviral Research. 2005;68(1):36-42. doi:10.1016/J.ANTIVIRAL.2005.07.002
28. Macchiagodena M, Pagliai M, Procacci P. Inhibition of the Main Protease 3CL-pro of the Coronavirus Disease 19 via Structure-Based Ligand Design and Molecular Modeling. Published online February 23, 2020. Accessed February 6, 2022. https://arxiv.org/abs/2002.09937v2
29. Liu H, Ye F, Sun Q, et al. Scutellaria baicalensis extract and baicalein inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease in vitro. bioRxiv. Published online April 12, 2020:2020.04.10.035824. doi:10.1101/2020.04.10.035824

Presentation ID / Sunum No= 58

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-5381-0275

İzole Lipaz Yüksekliği ile Seyreden Nöroendokrin Tümör Olgusu

Uzman Dr. İbrahimhalil Düşünceli[1]
[1]*Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi*

Özet

75 yaşında erkek, yaklaşık 6 ay önce dış merkezde pnömoni tanısı almış, karın ağrısı devam edince tetkikleri amilaz:65 U/L (üst sınır 100 U/L), lipaz: 11808 U/L (üst sınırı 67 U/L) raporlanmış. Biliyer pankreatit atağı sonrası ERCP öyküsü olması nedeniyle abdomen ultrasonografi yapılmış karaciğerde hipodens kitleler saptanmış.Batın MR çekilmiş karaciğerde metastazlar lehine bulgular saptanmış. PET BT çekilmiş karaciğerde lezyonların metastaz lehine olduğu ve mide tutulumu için gastroskopi önerilerek tarafımıza yönlendirilmiş. Gastroskopisinde mide korpusta 2*3 cm lümenden protrude lezyondan biyopsi alındı.Patoloji nöroendokrin tümör(NET) olarak raporladı.NET tanısıyla onkoloji tarafından oktreotid başlandı. Onkoloji takibinin 5.ayında karın ağrısı, karın şişliğiyle başvurdu.Tetkiklerinde amilaz: 59 U/L iken lipaz :4968 U/L saptandı.Akut pankreatit ön tanısıyla yatırılıp abdomen BT çekildi. Batında ileri derecede asit mayi, karaciğerde çok sayıda metastatik kitleler izlendi.Safra kesesi izlenmedi(opere).Ana portal vende trombus izlendi. İntrahepatik safra yolları, koledok normaldi.Pankreasta atrofik değişiklikler izlenmiştir. Muayenesinde batın distandü ancak defans, rebound, hassasiyet yoktu.Bağırsak sesleri doğaldı ileus yoktu. Özgeçmişinde hipertansiyonu olup metoprolol kullanmaktaydı ve alkol alışkanlığı yoktu. Hastane yatışındaki kreatinin, hba1c ve kan şekeri normal sınırlardaydı.Anti-HIV,anti-HCV negatifti.Makrolipazemiden şüphelenildi kan serumu polietilenglikolle diliüe edilerek yapılan kontrolde lipaz 1572 U/L çıkmasıyla tanı dışlandı. Karın ağrısı, genel durumu iyileşmesine rağmen lipaz değeri 5000 U/L değerlerinin altına düşmedi. Poliklinik takiplerinde lipaz yüksekliği devam etmektedir. Tartışma NET spesifik peptit hormonları, biyoaminler salgılayabilir ancak litaratürde izole lipazın salgılanmasıyla ilişkilendirilememiştir. İzole lipaz yüksekliğini; Akut- kronik pankreatit,böbrek yetmezliği, akut kolesistit,ileus, duodenal ülser, pankreasın taş-tümörleri, diyabetik ketoasidoz, HIV-HCV enfeksiyonu, makrolipazemi, ERCP sonrası, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve ilaçlar yapabilir. Somatostatinin amilaz, lipaz seviyelerini düşürdüğü bilinmektedir. Somatostatin analoğu olan oktreotid tedavisi, tanı anında yüksek olan lipaz değerinin muhtemel tümör yükünü azalttığı, buna bağlı lipaz seviyesini düşürdüğü düşünüldü. İzole lipaz yüksekliğiyle giden NET vakası literatür taraması yapıldığında ilk olgudur.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin Tümör,izole Lipaz Yüksekliği,pankreatit

Giriş

Neuroendokrin hücreler vücutta geniş alana dağılmıştır. Neuroendokrin tümörler(NET), nöroendokrin farklılaşması baskın olan epitelyal hücrelerden köken alır(1) . Bu tümörlerin %70'i gastropankreatik sistemden, % 25 akciğer'den, % 5 solunum yollarından kaynaklanır(2). NET spesifik peptit hormonları veya biyoaminleri (insülin, glukagon, somatostatin, vazoaktif bağırsak peptidi [VIP], serotonin, gastrin vb.) salgılayabilir(3).

İnsan vücudunda lingual, pankreas, bağırsak, mide ve hepatik lipaz dahil olmak üzere çok çeşitli lipazlar vardır. Bununla birlikte lipaz esas olarak pankreas asiner hücrelerinde granüller halinde depolanır ve buradan sentezlenir(4).Bu vakada mide kaynaklı NET tanısı alan bir hastada olası bir etiyoloji saptayamadığımız izole serum lipaz yüksekliğini sunacağız.

Olgu sunumu

75 yaşında erkek hasta dış merkezde çekilen PET-BT raporunda karaciğerinde bulunan lezyonların metastaz lehine olduğu ve mide içerisinde FDG tutulumu olduğu için endoskopik bakı önerilerek tarafımıza yönlendirilmişti. Tarafımızca değerlendirilen hastanın yapılan gastroskopisinde mide antrumda 2*2 cm boyutlarında ortası çökük premaling lezyon bunun yanı sıra korpus proksimalde 2*3 lümenden protrüde lezyon görüldü, her iki lezyondan biyopsi alındı. Antrumdan alınan biyopsiden displazi raporlanırken, korpustaki biyopsi ise nöroendokrin tümör, iyi differansiye, grade: 2 (NET, G2) sonucu raporlandı. Anamnez derinleştirildiğinde tarafımıza başvurusundan yaklaşık 6 ay önce öksürük, balgam gece terlemesi karın ağrısı nedeniyle dış merkezde pnömoni tanısı almış. Hastanın karın ağrısı devam edince, istenen tetkiklerinde amilaz:65 U/L (üst sınır 100 U/L), lipaz: 11808 U/L (üst sınırı 67 U/L) yüksek olması ve özgeçmişinde biliyer pankreatit atağı sonrası ERCP öyküsü olması nedeniyle abdomen ultrasonografi yapılmış. Ultrasonografide karaciğerde hipodens kitleler saptanınca üst batın MR çekilmiş. MR'da karaciğer metastazlar lehine bulgular saptanmış ancak tam teşhis edilememiş. Bunun üzerine istenen PET-BT tetkiki istenmiş sonrasında tarafımıza yönlendirilmişti. NET tanısı alan hasta tedavisine başlanılması için onkolojiye yönlendirilendi. Onkoloji bölümü tarafından oktreotid başlanmıştır.

Patolojik tanısından sonraki, onkolojik takibinin 5. ayında karın ağrısı, karın şişliği olan hastanın istenen tetkiklerinde amilaz: 59 U/L (üst sınır 100 U/L) iken lipaz :4968 U/L(üst sınırı 67 U/L) yüksek saptanmış ve akut pankreatit ön tanısıyla servisimize yatırıldı. Hastaya çekilen abdomen BT'de solda daha belirgin olmak üzere hafif plevral efüzyon vardı. Batında ve pelviste ileri derecede asit mayi izlendi. Karaciğerde büyüğü sağ lobda 10 cm çapında olmak üzere kontur düzensizliğine sebep olan, çok sayıda metastatik kitle izlendi. Ana portal ven içinde tümöral trombüs izlendi. Safra kesesi izlenmedi(opere). İntrahepatik safra yollarında ve koledokta genişleme mevcut değildi. Pankreasta atrofik değişiklikler izlendi. Muayenesinde ise batında asit vardı, defans rebound ve hassasiyet yoktu. Bağırsak sesi mevcut olup ileus tablosu yoktu. Özgeçmişinde hipertansiyon mevcut olup metoprolol kullanmaktaydı ve alkol alışkanlığı yoktu. Hastane yatışındaki kre:0,7mg/dl, hba1c:6,0 iken diyabet hastası değildi. Anti-HIV, anti-HCV negatifti. Makrolipazemiden şüphelenilen hastanın serum kanı biyokimya bölümü tarafından polietilenglikol(peg) dilüe edildi ve yapılan kontrolde de serum lipaz değeri 1572 U/L(üst sınırı 67 U/L) çıkması üzere makrolipazemi dışlandı. Karın şişliğinin nedeni asit olan hastanın parasentezi ve asite yönelik tedavisi yapıldı. Serum asit albümin gradiyeti 1,6 çıktı ve portal hipertansiyona bağlı asit olduğu düşünüldü. Tarafımızca çekilen BT' de portal vendeki tümör trombüsüne bağlı portal hipertansiyon oluştuğu ön planda düşünüldü. Hastanın tanı anındaki MR görüntülemede portal ven trombozu yoktu. Buna mukabil portal hipertansiyon ve asit oluşmamıştı. Yakınmaları semptomatik tedavi ile geçen hasta taburculuğu plandı. Karın ağrısı geriledi ve genel durumu iyileşmesine rağmen serum lipaz değerinin belli seviyenin altına düşmedi. Amilaz değerinin normal seyretmesi ve serum lipaz yüksekliğinin olması mide NET'e bağlı olabileceği düşündürttü. (Tablo 1). Hastanın polikliniğimizde halen takibi devam etmekte olup serum lipaz değeri hala yüksek olarak devam etmektedir.

Tablo1

serum lipaz ve amilaz düzeyleri

	Tanıdan önceki laboratuvarı	Hastanın Serviste Yatttığı Süre Boyunca Olan Laboratuvarı		
	04/02/2020	24/12/2020	28/12/2020	31/12/2020
Lipaz	11808	4968	5194	4845
Amilaz	65	54	33	33
polietilenglikol ile dilüe edilerek çalışılan lipaz				1572

Tartışma

Gastrointestinal sistemde ve pankreasta ortaya çıkan sindirim sistemi NET'leri nadirdir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yıllık insidansı yaklaşık olarak 100.000'inde 3.56' kişidir. Zamanla görülme sıklığı artmaktadır.Her yaşta görülebilmesine rağmen, ortalama görülme yaşı 60'dır hafif bir kadın üstünlüğü vardır(5)

NET'ler her zaman belirti ve bulgu vermezler. Bunlar tümörün lokalizasyonuna, hormonal salınım yapıp yapmadığına, yayılım paternine ve evresine bağlıdır. Görüntüleme yöntemlerinin daha az kullanıldığı dönemlerde NET'lerin çoğu fonksiyone olup birçok kez hormonal sendrom ilişkili iken, son zamanlarda daha çok nonfonksiyone tümörlere rastlanmaktadır. Son dönemlerde tanı konan NET'lerin %50-85'i nonfonksiyonedir. Nonfonksiyone tümörlerde erken dönemde çoğu kez hiçbir belirti ve bulgu olmayabilir. Ancak "nonfonksiyone" tanımı, bu tümörlerin tipik sekretuar özelliği olmadığı anlamına gelmez. Fonksiyone olmayan tümörler kromogranin, NSE, PP ve ghrelin salgılayabilirler(6). Fonksiyone NET'lerde ise klinik daha çok salgılanan hormon ve peptidlere bağlı olarak gelişir, bunlar arasında: Asit fosfataz, Alfa-glikoprotein, Alfa-1-antitripsin, Amilin, Atriyal natriüretik polipeptid, Calbindin-D28k, Katekolaminler, Kromogranin A ve B, Dopamin, Fibroblast büyüme faktörü, Gastrin, Gastrin-releasing peptide, Histamin, İnsülin, Motilin, NSE, Nöropeptid A, Nöropeptid K, Platelet-kaynaklı büyüme faktörü, Prostaglandinler, Piroglutamil-glutamil-prolinamid, Sekretin, Serotonin, Somatostatin, Substance P, Taşikininler,"Beta-transforming growth factor", VIP yer alır. Bu hormon ve peptitlere bağlı olarak hastalarda görülen bulgular ise;cilt döküntüsü, ciltte "flushing", diyare, karında kramplar, sık idrar, bulantı/kusma, baş dönmesi, susuzluk, titreme olabilir(2). NET'den salgılanan yukarıda sayılan birçok madde olması rağmen litaratür taramasında izole serum lipaz salgılamasıyla ilişkilendirilememiştir.

Serum lipaz seviyesi, akut pankreatit (AP) varlığını değerlendirmek için en yaygın olarak kullanılan tanısal testtir.(7)Yağ sindiriminde önemli bir role sahip olan pankreastaki lipazın doku konsantrasyonu, duodenum, mide, yağ dokusu ve akciğer gibi diğer dokulara göre 100 kat daha yüksektir.(8) Sıklıkla pankreatit ile ilişkili olmasına rağmen, yükselmiş serum lipazının başka etiyolojileri de vardır.(9) Lipaz, AP'yi teşhis etmek için amilazdan daha hassas bir testtir. Lipaz şüpheli AP için ilk basamak laboratuvar araştırması olarak amilazın yerini alınması önerilmektedir.(10)Karın ağrısı ve tutarlı görüntülemenin yanı sıra, normalin üst sınırının (ULN) 3 katından fazla serum lipaz seviyesi, AP için temel tanı kriterlerinden birini temsil eder. Sıklıkla, bulantı, kusma ve nonspesifik karın ağrısı semptomları için geniş değerlendirmenin bir parçası olarak serum lipaz seviyeleri istenir(11)

İzole serum lipaz yüksekliğini; Akut pankreatit, kronik pankreatit ,böbrek yetmezliği, akut kolesistit, bağırsak tıkanması ve enfarktüsü, duodenal ülser, pankreatik calculus, pankreas tümörleri, diyabetik ketoasidoz, HIV enfeksiyonu, HCV enfeksiyonu, makrolipazemi, ERCP sonrası /travma, sarkoidoz, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, idiopatik, ilaçlar yapabilir(9).

Somatostatinin serum amilaz, lipaz seviyelerini düşürdüğü bilinmektedir(12). Serum lipaz seviyesinin %50 oranında düşmesi somatostatin analoğu olan octreotid tedavisi sonrası, tümör yükünün veya aktivitesinin azalmasına bağlandı. Bu durumdan yola çıkarak noroendokrin tümörün izole serum lipaz yüksekliğine neden olduğu düşünülmüştür. Literatür taraması yapıldığında bu olgu ilk vaka raporudur.

KAYNAKÇA

1. K. Oberg. K. Oberg: GI carcinoid tumors (GI neuroendocrine tumors) and carcinoid syndrome. MFL Feldman L.J. Gastrointestinal and liver disease of Brandt Sleisenger and Fordtran. 9th edition. 2010 Saunders Elsevier Philadelphia 475 - 490. In: MFL Feldman LJ Gastrointestinal and liver disease of Brandt Sleisenger and Fordtran 9th edition. 2010. p. 475–90.

2. Çelikel Ç. Çelikel Ç. Gastrointestinal neuroendocrine tumor pathology. Ergüney S, editor. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. 1st Edition. Ankara: Turkey Clinics; 2020. p.1-11. In: Gastrointestinal neuroendocrine tumor pathology. 2020. p. 1–11.

3. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: Advances. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2012 Dec;26(6):737–53. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691813000292

4. Dillon JS. Workup of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. Surg Oncol Clin N Am [Internet]. 2020 Apr;29(2):165–83. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1055320719300869

5. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncol [Internet]. 2017 Oct 1;3(10):1335. Available from: http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2017.0589

6. R.TNJ Jensen. R.TNJ Jensen: Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. MFL Feldman L.J. Gastrointestinal and liver disease of Brandt Sleisenger and Fordtran. 9th edition. 2010 Saunders Philadelphia 491 - 522. In: MFL Feldman LJ Gastrointestinal and liver disease of Brandt Sleisenger and Fordtran 9th edition. 2010. p. 491–522.

7. Vissers RJ, Abu-Laban RB, McHugh DF. Amylase and lipase in the emergency department evaluation of acute pancreatitis. J Emerg Med [Internet]. 1999 Nov;17(6):1027–37. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0736467999001365

8. Basnayake C, Ratnam D. Abnormal laboratory results: Blood tests for acute pancreatitis. Aust Prescr [Internet]. 2015 Aug 1;38(4):128–30. Available from: https://www.nps.org.au/australian-prescriber/magazine/38/4/128/30

9. Alvarez E, Persaud R, Soniega-Sherwood J, Rattray J, Richman M. Critical Illness Causing Marked Hyperlipasemia. Am J Med [Internet]. 2019 Apr;132(4):e540–1. Available from: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.006

10. Hofmeyr S, Meyer C, Warren BL. Serum lipase should be the laboratory test of choice for suspected acute pancreatitis. South African J Surg [Internet]. 2014 Aug 8;52(3):72. Available from: http://hmpg.co.za/index.php/sajs/article/view/2027

11. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American college of gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol [Internet]. 2013;108(9):1400–15. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.218

12. P Arkosy, P Sápy, M Hauck, I Mikó IF. Effect of glucagon and somatostatin on pancreatic secretion in dogs. Acta Physiol Hung. 84(2):139–46.

Presentation ID / Sunum No= 62

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5194-1746

Spirulina Maxima'nın Farklı Çözgenler ve Ekstraksiyon Yöntemleri Kullanılarak Anti-Inflamatuar ve Antioksidan Özellıklerının Araştırılması

Çiğdem Gözde Aslan[1], Öznur Çopur[1], Meltem Kocamanoğlu[1], Cemrehan Fedacı[1], Öğr. Gör. Dr Erhan Canbay[2], Dr. Öğretim Üyesi Edis Koru[3], Prof. Dr. Eser Y. Sözmen[2], Prof. Dr. Yasemin Akçay[2]

[1] *Sağlık Bilimleri Enstitüsü/ /Tıbbi Biyokimya, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye*

[1] *Tıp Fakültesi/Tıbbi Biyokimya, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye*

[3] *Su ürünleri Fakültesi/Su Yetiştiriciliği Bölümü/ Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye*

**Corresponding author: Çiğdem Gözde Aslan*

Özet

Giriş: Spirulina maxima yüksek antioksidan ve antiinflamatuar özelliklere sahip mavi-yeşil bir alg türüdür. İçeriğinin %70'ini protein, %30'unu karbonhidrat, yağ, vitamin ve mineraller oluşturmaktadır.Beta-karoten,C-fikosiyanin,tokoferoller,mikrobesinler,esansiyel aminoasitler,doymamış yağ asitleri,gama-linolenik asit,sülfatlanmış polisakkarit ve fenolik bileşikler dahil olmak üzere çok sayıda antioksidan içeren Spirulina'nın potansiyel bir tedavi destekleyici olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.Spirulina maxima hücresel antioksidan enzimleri aktive, lipid peroksidasyonunu inhibe eder, serbest radikalleri yakalar ve süperoksit dismutaz, katalaz aktivitelerini yükselterek bağışıklık sisteminin gelişmesine, kronik, kardiyovasküler hastalıkların ve bazı kanserlerin gelişiminin baskılanmasına katkıda bulunur. Amaç: Gerçekleştirdiğimiz çalışmada Spirulina maxima'nın hem suda hem %5'lik ve %70'lik Etanol çözeltilerinde belli sürelerde sadece bekletilerek ve farklı sürelerde ultrasonikasyon yöntemi ile ekstraksiyonunu gerçekleştirmeyi ve içeriğindeki antioksidan ve antiinflamatuar özellikteki maddelerin bu etkilerini ne derece gösterdiklerini araştırmayı amaçladık. Yöntem: Ekstraksiyon için 2 farklı çözgen (Su ve Etanol (%5 ve %70'lik)) ve metot kullanılmıştır. Spirulina bu çözgenlerde farklı sürelerde (hemen, 4saat, 8saat) bekletilip ekstraksiyonu yapılmıştır. Ultrasonikasyon için aynı çözgenlerde, farklı sürelerde (5dk, 10 dk, 15 dk) ultrasonikasyon ile ekstraksiyon yapılmıştır. Elde edilen ekstraktların antioksidan ve antiinflamatuar etkileri analiz edilmiştir. Bulgular: Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre antiinflamatuar özelliğini araştırmak için çalıştığımız % Hyaluronidaz (HY) inhibisyonu en yüksek %5 EtOH çözeltisinde 4saat bekletilen yöntemde, % Ksantin Oksidaz (XO) inhibisyonu %5 EtOH'de 10dk ultrasonikasyon yapılan çözeltide elde edilmiştir. XO inhibisyonunun diğer en yüksek inhibisyona uğradığı ekstraksiyon yöntemi HY inhibisyonunda olduğu gibi %5 EtOH çözeltisinde 4saat bekletilen yöntemdir. Antioksidan etkileri için kullandığımız yöntemlerden en yüksek FRAP değeri %70 EtOH çözeltisinde 15dk ultrasonikasyon kullandığımız yöntemde elde edilmiştir. En yüksek DPPH değeri %70 EtOH çözeltisinde 8saat beklettiğimiz, TEAC ise suda bekletmeden gerçekleştirdiğimiz ekstraksiyonda en yüksek değerini göstermiştir. Sonuç: Verilerimiz göstermektedir ki Spirulina maksima hem suda hem EtOH'de ekstrakte olarak antiinflamatuar ve antioksidan özellik

göstermektedir. Bu da Spirulina maksima'nın oksidatif strese bağlı hastalıklarda potansiyel bir tedavi yolu olarak görülebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Spirulina Maxima, Antioksidan, Antiinflamatuar

Investigation of the Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Spirulina Maxima Using Different Solvents and Extraction Methods Abstract

Abstract

Introduction:Spirulina maxima is a type of blue-green algae with high antioxidant and anti-inflammatory properties.It consists of 70% protein,30% carbohydrates, fats, vitamins and minerals.There are studies showing thatil Spirulina,which contains numerous antioxidants,including beta-carotene,C-phycocyanin,tocopherols,micronutrients,essential aminoacids,unsaturated fatty acids,gamma-linolenic acid,sulfated polysaccharide and phenolic compounds, is a potential treatment supporter.Spirulina activates cellular antioxidant enzymes,inhibits lipid peroxidation,captures free radicals and increases superoxide dismutase,catalase activities,contributing to the development of the immune system,suppression of the development of chronic,cardiovascular diseases and some cancers. Purpose:We aimed to perform the extraction of Spirulina both in water and in 5%,70% Ethanol solutions by simply keeping it for certain periods and by ultrasonication at different times,and to investigate to what extent the antioxidant and anti-inflammatory substances in its content show these effects. Method:Two different solvents (Water and Ethanol(5%-70%)) and methods were used for extraction.Spirulina was kept in solvents for different times(0-4-8hours) and extracted.For ultrasonication, the same solvents were used for extraction at different times(5-10-15min).The antioxidant and anti-inflammatory effects of the obtained extracts were analyzed. Results:%Hyaluronidase(HY) inhibition was obtained in method that we studied to investigate its anti-inflammatory properties,in the method that was kept highest in 5%EtOH solution for 4hours,and %Xanthine Oxidase(XO) inhibition was obtained in the solution in which ultrasonication was applied in 5%EtOH for 10min.The other extraction method, which XO inhibition has the highest inhibition,is the method that is kept in 5%EtOH solution for 4hours,as HY inhibition.Among the methods we used for antioxidant effects,the highest FRAP value was obtained in the method where we used 15min ultrasonication in 70%EtOH solution.The highest DPPH value showed 8hours in 70%EtOH solution, while TEAC has the highest value in extraction performed in water without waiting. Conclusion:Our data show that Spirulina has anti-inflammatory and antioxidant properties in both water and EtOH extracts.This shows that Spirulina can be seen as a potential treatment route in oxidative stress-related diseases.

Keywords: Spirulina Maxima, Antioxidant, Antiinflammatory

1. GİRİŞ

Son yıllarda mikroalgler, antioksidan, anti-inflamatuar, anti-kanser ve anti-mikrobiyal özelliklere sahip biyoaktif tıbbi ürünler ve gıda bileşenlerinin ilginç bir kaynağı olarak nutrasötik ve ilaç endüstrisindeki potansiyel uygulamaları nedeniyle büyük ilgi görmektedir [1].

Mavi-yeşil alg olarak bilinen bir siyanobakteri olan Spirulina, dünya üzerindeki en eski yaşam formlarından biridir. Hem tatlı hem de tuzlu suda yetişen Spirulina, yüksek protein ve mikro besin içeriği ile bilinir. Spirulina'nın birçok türü arasında en çok incelenen türler Spirulina platensis (Arthrospora platensis), Spirulina maxima (Arthrospora maxima) ve Spirulina fusiformis (Arthrospora fusiformis)'tir. Spirulina, beta-karoten, C-fikosiyanin, tokoferoller, mikro besinler, çoklu doymamış yağ asitleri, özellikle gama-linolenik asit ve fenolik bileşikler dahil olmak üzere çok sayıda antioksidan içerir [2]. Spirulinaya rengini veren, protein bağlı, antioksidan özellik gösteren c-fikosiyanin pigment maddesidir. Birçok ülkede gıda takviyesi olarak da kullanılan c-fikosiyanin deney hayvanı inflamasyon

modellerinde antiinflamatuar özellikler göstermiştir [3]. C-fikosiyaninin RNA virüs enfeksiyonlarında Tip1 IFN yanıtını arttırdığı bu sayede antiviral özellik gösterdiği belirtilmiştir [4].

Spirulina maxima uzun yıllar boyunca insan ve hayvanlarda ek gıda olarak kullanılan planktonik bir organizmadır [5]. Spirulina maxima içeriğindeki protein, esansiyel aminoasit, esansiyel yağ asidi, vitamin, glikolipid, antioksidan pigment, sülfatlanmış polisakkarit ve antioksidant özellikte fenolik bileşiklerce zengin bir kaynaktır. Çok sayıda in vitro ve in vivo çalışma ile Spirulina maxima'nın antiviral, antifungal, antibakteriyel, antikanser, antiinflamatuar ve antioksidan özellikleri ve sağlık açısından yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir [6–8]. Spirulina maxima'nın güçlü antioksidan özellik gösteren fenolik bileşik içeriğinin araştırıldığı bir çalışmada gallik asit, klorojenik asit, sinnamik asit, p-OH benzoik asit, kafeik asit, vanilik asit, kuinik asit ve ferulik asitin yüksek miktarlarda bulunduğu belirtilmiştir. [7,9]

Fenolik bileşikler, doğal antioksidanların en önemli sınıflarından biri olarak kabul edilmektedir. Molekülleri, bir veya daha fazla hidroksil grubu içeren bir veya daha fazla aromatik halkadan oluşur. Birkaç bin polifenolik yapı bitkilerin ikincil metabolitleri olarak tanımlanmıştır. Meyvelerde, yeşil çay, şarap, kahve gibi içeceklerde ve ayrıca sebze, baklagil ve tahıllarda da bulunan bazı fenolik yapılar Spirulina maxima'da da bulunmaktadır [10]. Spirulina maxima içeriğinde fenolik bir bileşik olan gallik asitin, yeşil çayın ana materyal olarak kullanıldığı ve antiinflamatuvar özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada IL6, INFγ, NF-kβ'yi inhibe ederek immün regülasyon sağladığı belirtilmiştir [11]. Spirulina maxima'daki fenolik bileşiklerden biri olan ve aynı zamanda antiinflamatuar etkili propolisin de fenolik bir bileşeni olan olan sinnamik asitin A tipi influenza virüsünü anlamlı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Sinnamik asit ayrıca TLR4 üretimini baskılayarak TNF-α ve IL10 üretimini inhibe ederek immün regülasyonda önemli bir rol oynamaktadır [12].

Sinnamik asidin 4-hidroksi türevi olan fenolik bileşiklerden sinapik asitin yüksek antioksidan özellik gösterdiği, lipid oksidasyonunu engelleyerek hidroperoksit oluşumunu baskılamada α-tokoferol, kafeik asit ve ferulik asitten daha etkili olduğu gösterilmiştir. Antimikrobiyal özelliklere de sahip olan sinapik asitin bakteriyel suşlara karşı minimum inhibisyon konsantrasyonu 0.2 g/L olarak belirlenmiştir [13]. Spirulina içeriğindeki fenolik bileşik olan pinostrobinin Herpes Simplex Virüs-1 (HSV-1) replikasyonunu, virüs zarf membranını parçalama yoluyla, EC50 22.71 ± 1.72 µg/mL değerleri ile inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca başka bir çalışmada da pinostrobinin dengue-2 virüsü NS3 proteazını yarışmalı olmayan şekilde %88.7 inhibe ettiği gösterilmiştir[14]. Ferulik asitin bitkilerde antiviral özelliklerinin çalışıldığı bir çalışmada, sadece viral enfeksiyonu inhibe ettiği değil aynı zamanda virüsün yayılmasını da engellediği gösterilmiştir [15].

Spirulina'nın antioksidan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, içeriğindeki fikobilinler ve fikosiyaninler gibi antioksidan bileşiklerin, hidrojen peroksit radikali ve peroksinitrit yakalayıcıları olarak hareket ederek serbest radikalleri temizlediği belirtilmiştir. Bu antioksidan bileşikler ayrıca lipoksijenaz ve siklooksijenaz gibi katalitik enzimlerin aktivitelerini inhibe eder veya glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi enzimlerin aktivitesini arttırarak antioksidan özellik göstermektedir [16]. Spirulina, T hücre regülasyonu ve antikor üretiminin artışını sağlayarak antiinflamatuvar özellik göstermektedir. İçerdiği fikosiyanobilinler RNA virüs enfeksiyonuna yanıt olarak Sars-Cov-2 enfeksiyonunda düzeyleri düştüğü bilinen tip1 IFN düzeylerini arttırmaktadır [4]. Spirulina içeriğindeki C-fikosiyaninin, TNF-α, IL-6, IL-1β ve nötrofil infiltrasyonunun salınımını önemli ölçüde inhibe edebildiği gösterilmiştir [17].

Spirulina içeriğinin maksiumum verimle eldesi için gerçekleştirilen ekstraksiyon metodu temel anahtardır. Hücre parçalanmasının ve fikobiliproteinlerin ve diğer tüm bileşenlerin hücre dışına salınımı için osmotik basınç, aşındırma ile parçalama, kimyasal işlem, dondur-çöz ve sonikasyon gibi yöntemler kullanılmalıdır. Siyanobakterilerin hücre duvarları oldukça dirençli olduğu için ekstraksiyonu zordur [18,19]. Bununla birlikte fikosiyanin ışık, oksijen, nem ve sıcaklığa duyarlıdır. Bu nedenle bazı fizikokimyasal koşullar altında kolayca bozulabilir. Hücre içeriğinin ekstraksiyonunun eldesinde en önemli olan parametreler hücre parçalama için kullanılan metod, çözgenin tipi ve ekstraksiyon süresidir [20–22] . Fikobiliprotein polar çözücülerde çözünen polar bir bileşiktir. Spirulina ekstraksiyonunda polar bir çözgen olan su kullanılması güvenli bir seçenektir. Çözgen olarak su kullanımı Spirulina hücrelerinin biyokütlelerinin daha kolay çözülmesini sağlar. Spirulina Maxima ekstraksiyonunda en çok kullanılan diğer bir çözgen de ethanol'dür. Literatürde Spirulina ekstraksiyon çalışmalarında çözgen olarak farklı

oranlarda ethanol kullanıldığı bildirilmiştir. Organik çözücüler içeren methanol ise toksik bir çözgendir ve tercih edilmemektedir. [23–25]

2. AMAÇ

Gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada Spirulina Maxima'nın hem suda hem de %5'lik ve %70'lik Ethanol çözeltilerinde belli sürelerde sadece bekletilerek ve farklı sürelerde ultrasonikasyon yöntemi ile ekstraksiyonunu gerçekleştirmeyi ve içeriğindeki antioksidan ve antiinflamatuar özellikteki maddelerin bu etkilerini ne derece gösterdiklerini araştırmayı amaçladık.

3. YÖNTEM

Çalışmada kullandığımız Spirulina (Arthrospira) maxima, yerli üretim olup (İskoç Algae-Hana Spirulina), ticari satış şekillerinden biri olan kuru toz biyomas şeklinde temin edilmiştir.

3.1. Ekstraksiyon

1 gr Spirulina Maxima tozu tartılıp 5 ml su, 5 ml %5 Ethanol ve 5 ml %70 Ethanol çözgenleri ile karıştırılıp her çözgenden farklı süreleri karşılaştırmak amacı ile 3'er tüp hazırlanarak çözülmesi sağlandı.

Tablo 1 'de gösterildiği şekilde Spirulina Maxima'nın çözgenle oluşturduğu çözelti, belirtilen süreler sonunda 3000rpm'de 5 dk santrifüj edilip süpernatantlar alındı ve analiz edilecek ana kadar $+4^0$ C'de saklandı.

Tablo 1. Ultrasonikasyon uygulamadan çözünme ve ekstraksiyon

	Su	%5 Ethanol	%70 Ethanol
1. Tüp	Hemen	Hemen	Hemen
2. Tüp	4 saat	4 saat	4 saat
3. Tüp	8 saat	8 saat	8 saat

Bir diğer uyguladığımız metot olan Ultrasonikasyon için aynı şekilde 1 gr Spirulina Maxima 5 ml su'da, 5 ml %5 Ethanol ve 5 ml %70 Ethanol çözgenleri ile karıştırılıp her çözgenden Tablo 2'de gösterildiği şekilde uygulama sürelerini karşılaştırmak amacı farklı sürelerde ultrasonikasyon uygulanıp ardından 3000rpm'de 5 dk santrifüj edilip süpernatantlar alındı ve analiz edilecek ana kadar $+4^0$ C'de saklandı

Tablo 2. Ultrasonikasyon uygulama sürelerine göre çözünme ve ekstraksiyon

	Su	%5 Ethanol	%70 Ethanol
1. Tüp	5 dk	5 dk	5 dk
2. Tüp	10 dk	10 dk	10 dk
3. Tüp	15 dk	15 dk	15 dk

3.2. Antioksidan ve Antiinflamatuar Aktivite Analizleri

Spirulina Maxima ekstraktlarının antioksidan aktivitelerinin ölçümü için FRAP (Ferrik İndirgeyici Antioksidan Potansiyeli), TEAC (Trollox Eşdeğer Antioksidan Kapasitesi) ve DPPH (Difenil Pikrilhidrazil) yöntemleri kullanılmıştır.

3.2.1. Trolox Eşdeğer Antioksidan Kapasitesi (TEAC)

TEAC ölçümü Re ve ark. (1999)'nın methoduna göre gerçekleştirilmiştir. ABTS (Sigma Aldirch) (2,2'-azinobis3 etilbenztiazolinsülfonat) ve potasyum persülfattan (Sigma Aldirch) oluşan bir reaktif fosfat tamponu (Bio Basic Canada) ile sırasıyla 7mmol/l ve 4.95 mmol/l 'e seyreltilmiştir ve 190 µl'si 10 µl alg özü ile karıştırılmış ve 734 nm'de köre karşı okunarak ekstraktın antioksidant potansiyel ölçümü troloks eşdeğeri olarak, mavi- yeşil renkteki azalma ile gözlenmiştir [26].

3.2.2. Toplam Antioksidan (TAO)

190 µl 0.1mM DPPH (Sigma Aldirch) solüsyonu (1,1-difenil-2-pikrylhidrazin), 10 µl yosun özü ile hızla iyice karıştırılmıştır. Absorbanstaki düşüş, mikroplaka okuyucuda 5 dakikalık aralıklarla 20 dakikalık bir süre boyunca köre karşı 550 nm'de kaydedilmiştir. Absorbans veya mor rengin azalması oksidasyonun inhibisyonuna karşılık gelmektedir.

3.2.3. Ferrik İndirgeyici Antioksidan Potansiyeli (FRAP)

190 µl asetat tampon çözeltisi (10:1:1, v/v/v) (Bio Basic Canada) (10 mM, pH=3.6), TPTZ (Sigma Aldirch) (2,4 10 µl alg ekstraktına ,6 tripiridil-s-triazin) (10mM) ve FeCl3 (Sigma Aldirch) (20mM) 10µl ekstreye eklenmiştir. Karışım daha sonra oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilip, sonuçlar bir mikroplaka okuyucuda 620 nm'de gallik asit eşdeğerleri olarak ifade edilmiş ve lacivert renk, gallik asit standartları ve boşlukları ile karşılaştırıldığında oksidan aktivite göstermiştir [27].

3.2.4. Hyaluronidaz İnhibisyonu

Silva ve ark. (2011) 'nın kullandığı metot kullanılarak HY inhibisyonu belirlenmiştir. Analizin ilk adımı olarak bir fosfat tamponu hazırlanmışrtır; Sodyum fosfat (Bio Basic Canada) 0,2M, Sodyum format (Sigma Aldirch) 0,1M, Bovin serum albümini Sigma (Aldirch) 2mg/10ml karıştırılmış ve pH 6.8-7.2 arasında ayarlanmıştır. Reaksiyon karışımı 20 µL ekstrakt, 50 µL fosfat tamponu, 20 µL (750 ünite/ml) Hyaluronidaz enzimi (Tip IV-S: bovine testis, Sigma Aldirch) ve 50 µL Hyaluronik Asit (Calbiochem) ile oluşturulmuş ve 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. (Enzim içermeyen kör ve ekstraktlar kullanılmıştır.) İnkübasyon süresinden sonra 0.8 M 0.1 mL alkali borat (Alfa Aesar) eklenmiştir. Karışım 100 °C'de 5 dakika su banyosuna yerleştirilmiş ve 0,2M 0,5 mL p-dimetilaminbenzaldehit (Alfa Aesar) eklenmiş ve kontrol olarak su kullanılarak 580 nm'de absorbans ölçülmüştür [28]

3.2.5. Ksantin/ Ksantin oksidaz İnhibisyonu

Tan ve ark. (2000)'nın yaptığı bir çalışma değiştirilerek ksantin/ksantin oksidaz metodu gerçekleştirilmiştir. Ksantin (Sigma Aldirch) 0.05 M NaOH içinde çözdürülüp 10 mM'ye ayarlandı. Alg ekstraktı (20, 40 veya 60 µL dozajlarda) ve 80 µL 500 µM WST-1 (trc Canada) solüsyonu (enzim içermeyen körler ve ekstraktlar kullanılmıştır.) ilave edildikten sonra 37°C 'de 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra 10 µL 0,05 U/ml ksantin oksidaz (Sigma Aldirch) eklenmiş ve ölçümler 450 nm'de gerçekleştirilmiştir[29].

3.3. İstatistiksel Analizler

Ekstraksiyon örneklerinde temel istatistiksel analizler yapılmıştır (ANOVA).

4. SONUÇ

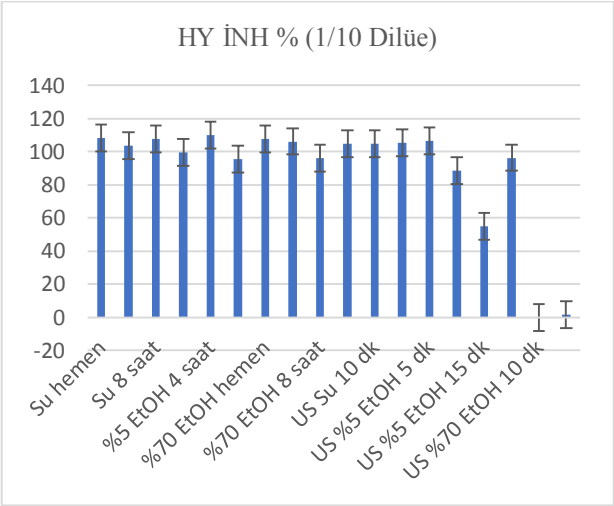
Kullanılan çözgen, yöntem ve süreye göre Spirulina maxima ekstraktlarının en yüksek antiinflamatuar ve antioksidan aktivite değerleri

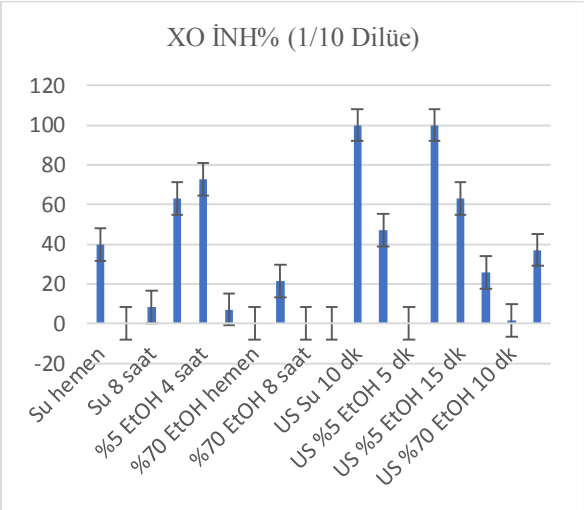
Tablo 3. Ekstraksiyon yöntemine göre sıralama

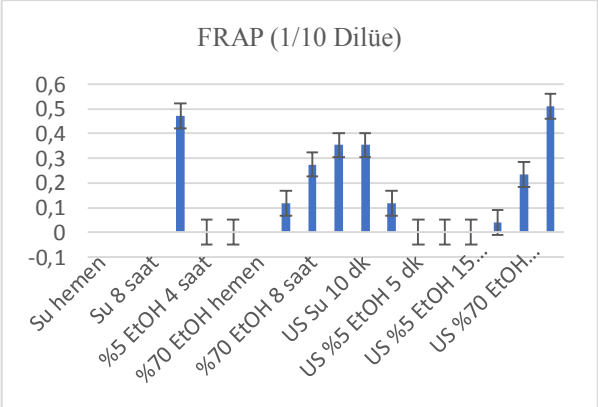
% HY İNH	
%5 EtOH 4 saat	109,859
Su hemen	108,169
Su 8 saat	107,887
%70 EtOH hemen	107,887
% XO İNH	
US Su 10 dk	100
US %5 EtOH 10dk	100
%5 EtOH 4 saat	72,857
%5 EtOH hemen	62,857
US %5 Eth 15dk	62,857
FRAP	
US %70 EtOH 15dk	0,5098
US Su 10 dk	0,352
%5 EtOH hemen	0,470
DPPH	
%70 EtOH 8 saat	380
Su hemen	351,428
Su 4 saat	337,142
TEAC	
Su hemen	4,872
%5 EtOH hemen	4,663
Su 8 saat	4,361

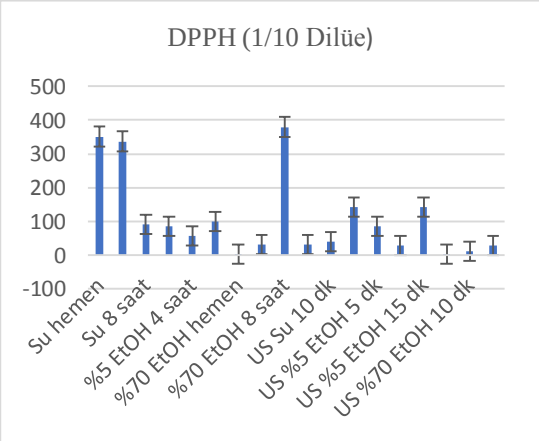
EtOH: Etanol, US:Ultrasonikasyon, , FRAP: Ferrik İndirgeyici Antioksidan Potansiyeli, TEAC: Trolox Eşdeğer Antioksidan Kapasitesi , HYA: Hyaluronidaz, DPPH :1,1–difenil-2-pikrylhidrazin

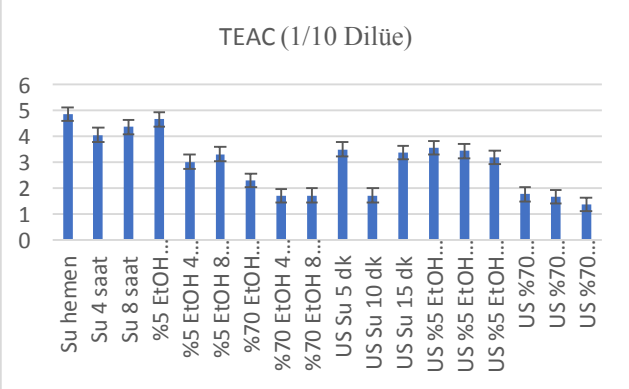
Şekil 1. Spirulina Maxima'nın farklı çözgenlerde farklı ekstraksiyon yöntemleri ile elde edilen %inhibisyon,HYA %inhibisyon XO, FRAP, TEAC, DPPH düzeyleri











Şekil 1'de Spirulina maxima ekstraksiyon yöntemine göre % inhibisyon-HYA % inhibisyon, XO, FRAP, TEAC, DPPH seviyeleri gösterilmiştir. TEAC ($p<0.05$), $p=0.007$ ANOVA istatiksel analizine göre gruplar arasında anlamlı olarak farklıdır.

EtOH: Etanol, US:Ultrasonikasyon, , FRAP: Ferrik İndirgeyici Antioksidan Potansiyeli, TEAC: Trolox Eşdeğer Antioksidan Kapasitesi , HYA: Hyaluronidaz, DPPH :1,1–difenil-2-pikrylhidrazin

Tablo 3'de ekstraksiyon yöntemine göre en yüksek antioksidan aktivite ve en yüksek HY ve XO enzim inhibisyon düzeylerini gösteren ekstreler belirtilmiştir.

Enzim İnhibisyon % seviyelerinin en yüksekten düşüğe doğru şu şekilde olduğunu gözlemledik:

Hyaluronidaz enzim inhibisyonu %

%5 Ethanol 4 saat bekletme> Suda hemen>Suda 8 saat bekletme=%70 EtOH hemen> US %5 EtOH 15dk> US %70 EtOH 15dk

Ksantin Oksidaz enzim inhibisyonu %

US Su 10 dk=US %5 EtOH 10dk>%5 EtOH 4 saat>%5 EtOH hemen=US %5 EtOH 15dk>%5 EtOH 8 saat> US %70 EtOH 10dk

Antioksidan aktivitelerinin en yüksekten düşüğe doğru şu şekilde gözlemledik:

FRAP Aktivitesi

US %70 EtOH 15dk>%5 EtOH hemen> US Su 5 dk= US Su 10 dk> US Su 15 dk> US %70 EtOH 5dk

DPPH Aktivitesi

%70 EtOH 8 saat> Su hemen> Su 4 saat> US %70 EtOH 10dk>%70 EtOH hemen> US %70 EtOH 5dk

TEAC Aktivitesi

Su hemen>%5 EtOH hemen> Su 8 saat>%70 EtOH 4 saat> US %70 EtOH 10dk> US %70 EtOH 15dk

5. TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışmada Spirulina maxima'nın farklı çözgenlerde, farklı sürelerde ve farklı metotlar ile ekstraksiyonunu gerçekleştirerek antiinflamatuar ve antioksidan özelliklerini araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmamızda Spirulina maxima'nın ekstraksiyonu için 2 farklı yöntem kullandık. Birinde çözgen olarak su ve etanol (%5 ve %70 ethanol) kullanarak farklı sürelerde beklettik. Diğer grubumuzda aynı çözgenlerde farklı sürelerde ultrasonikasyon uyguladık. Spirulina maxima'nın antiinflamatuar etkilerini araştırmak amacıyla inflamatuar yanıtta görevli olan Hyaluronidaz ve Ksantin oksidaz enzimlerinin inhibisyonunu analiz ederek belirledik. Antioksidan özelliğini araştırmak için ise reaktif oksijen radikallerinin yakalama etkisini esas alan TEAC, FRAP, DPPH metotlarını kullandık.

TEAC için en yüksek antioksidan aktivite su ile hemen çözünen spirulinada saptandı**.** Cepoi ve ark. 'nın (2009) yaptığı bir çalışmada Spirulina örnekleri sırasıyla %10, 20, 30, 40, 55, 65 ve 70'lik Etanollerde ekstrakte edilmiş ve TEAC yöntemi ile antioksidan kapasitesine bakılmış. %10 ve %70'lik Etanolde ekstrakte edilen spirulina'da TEAC aktivitesi daha yüksek çıkmışken diğer etanol konsantrasyonlarında daha düşük elde edilmiş [30]. Spirulina içeriğinde suda çözünen polar yapıda antioksidan özellikli vitaminler, karotenoidler, tokoferoller ve yağ asitleri bulunmaktadır. Suda çözdüğümüz Spirulina örneğimizin TEAC metodu ile yüksek antioksidan etki göstermesinin nedenini içeriğindeki bu moleküllerden ileri geldiğini söylememiz mümkündür. Nathia-Neves ve ark.'nın (2021) yaptığı bir çalışmada Spirulina'nın total fenolik içeriğinin su ekstraksiyonlarında (17.9–28.9 mg GAE/g ekstrakt), Etanol ekstraktlarından (7.5–10 mg GAE/g ekstrakt) daha yüksek olduğu da belirtilmiştir [31].

DPPH için en yüksek antioksidan aktivite %70 Etanol'de 8 saat'te çözünen spirulinada saptandı. Cepoi ve ark. 'nın (2009) yaptıkları çalışmada Spirulina 10-40% etanolde çözündürülüp DPPH inhibisyonuna bakılmış ve %30 inhibe ettiği gözlenmiştir. Etanol yüzdesinin %55 ve %70'e çıkarılması ile DPPH inhibisyonunda da artış olduğu belirtilmiştir (Sırasıyla %46 ve %52) [30] Bizim elde ettiğimiz verileri destekleyici nitelikte bir çalışmadır.

Spirulina'nın fenolik bileşik içeriğinin araştırıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Esquivel-Hernández ve ark.'nın (2017) yaptığı bir çalışmada antioksidan etkisini araştırmak için FRAP, DPPH, TEAC yöntemleri çalışılmış ve bu antioksidan etkinin içeriğindeki en yüksek miktarda bulunan fenolik bileşik olan Gallik asitten ileri geldiği belirtilmiştir [32].

Shalaby ve ark.'nın (2012) etanolden farklı olarak metanol ve suyun çözücü olarak kullanıldığı Spirulina ekstraktlarının DPPH yöntemi ile bakılan antioksidan aktiviteleri metanol ekstraktlarında, su ekstraktlarından daha yüksek çıkmış[33]. Metanolün toksik etkili bir çözgen olduğu ve bizim de çalışmamızda elde ettiğimiz gibi etanolde hazırlanmış Spirulina ekstraktının daha yüksek DPPH antioksidan aktivitesi göz önüne alındığında etanol çözgen olarak daha tercih edilebilir bir seçenektir.

FRAP için en yüksek antioksidan aktivite Ultrasonikasyon ile %70 Etanol'de 15dk'da çözünen spirulinada saptandı. Aksay ve Ark.'nın (2018) Spirulina ekstraksiyonunu ultrasonikasyon yöntemi ile yaptıkları bir çalışmada, farklı sürelerin ekstraksiyon sonucu elde edilen fikosiyanin ve klorofil-a derişimi ile ve bu artan derişimin de antioksidan aktivite ile doğru orantılı olduğu belirtilmiş[34]. Bizim çalışmamızda da en yüksek süre olan 15 dk'da en yüksek FRAP değeri elde etmemiz bu çalışmayı desteklemektedir.

En yüksek HY inhibisyonu %5 Etanol'de 4 saat'te çözünen Spirulina'da saptandı. Fujitani ve ark.'nın (2001) yaptıkları bir çalışmada Spirulina'nın suda, etanolde çözünen ve etanolde çözünmeyen fraksiyonların HY inhibisyon etkisine bakılmış. Etanolde çözünmeyen fraksiyonun etanolde çözünene kıyasla daha güçlü HY inhibisyonu gösterdiği, suda çözünenin ise en az inhibisyon gösterdiği belirtilmiş[35]. S.H. ve ark.'nın (2009) yaptıkları çalışmada ise etanolde çözünmüş Spirulina en düşük HY inhibisyonu sağlarken 100^0C suda ve 60^0C suda ultrasonikasyon ile işlem gördüğünde daha yüksek HY inhibisyonu gösterdiği belirtilmiş[36].

En yüksek XO inhibisyonu Ultrasonikasyon ile Su'da 10 dk'da ve Ultrasonikasyon ile %5 Etanol'de 10dk'da (ikisi de %100 inhibisyon gösterdi) çözünen Spirulina'da saptandı**.** Alzahrani ve ark.'nın (2019) yaptığı bir çalışmada Chlorella, Nitzschia planktonları ve Spirulina'nın Ksantin oksidaz inhibisyon etkileri karşılaştırılmış ve en yüksek inhibisyonu Spirulina ekstraktının gösterdiği ve Spirulina ekstraksiyonu metodu olarak en yüksek etkinin suda ve ultrasonikasyon ile görüldüğü belirtilmiş[37]. Biz de çalışmamızda ultrasonikasyon kullandığımız ekstraktlarda en yüksek XO inhibisyonu elde ettik. Bu çalışma da elde ettiğimiz verileri desteklemektedir.

6. SONUÇ

Yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz veriler doğrultusunda Spirulina Maxima'nın suda ve ethanol çözeltilerinde yüksek antioksidan ve antiinflamatuar etkileri olduğu görülmektedir. Ethanolde elde edilen ekstraktlarda suda elde edilen ekstraktlardan daha yüksek değerler (HY, XO, FRAP, DPPH) elde edilmiştir. TEAC için ise çözgen olarak suyun kullanıldığı ekstraktta en yüksek değer elde edilmiştir ($p=0.007$). Genel olarak literatür çalışmalarına da baktığımızda elde ettiğimiz veriler literatür ile uyumludur. Bunun dışında en yüksek TEAC değerinin suda elde ettiğimiz eksraktta görülmesinin nedenini Spirulina Maxima'daki suda çözünen polar fenolik bileşiklerden ileri geldiğini söylemek mümkündür. Spirulina Maxima'nın antioksidan ve antiinflamatuar etkileri göz önüne alındığında inflamatuar ve kronik hastalıklarda potansiyel bir tedavi desteği olarak kullanımının faydalı olacağı görülmektedir.

7. TEŞEKKÜR

Projede, Spirulina maxima'nın kuru toz halinde tedariğini sağlayan İskoç Algae (Hana Spirulina) firmasına desteği için teşekkür ederiz.

8. KAYNAKÇA

1. Gómez-Zorita S, Trepiana J, González-Arceo M, et al. Anti-Obesity Effects of Microalgae. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;21(1):41. doi:10.3390/ijms21010041

2. Dinicolantonio JJ, Bhat AG, Okeefe J. Effects of spirulina on weight loss and blood lipids: A review. *Open Heart*. 2020;7(1):1003. doi:10.1136/openhrt-2018-001003

3. Romay C, Armesto J, Remirez D, González R, Ledon N, García I. Antioxidant and anti-inflammatory properties of C-phycocyanin from blue-green algae. *Inflammation Research*. 1998;47(1):36-41. doi:10.1007/s000110050256

4. Ferreira AO, Polonini HC, Dijkers ECF. Postulated adjuvant therapeutic strategies for COVID-19. *Journal of Personalized Medicine*. 2020;10(3):1-33. doi:10.3390/jpm10030080

5. Hernández-Corona A, Nieves I, Meckes M, Chamorro G, Barron BL. Antiviral activity of Spirulina maxima against herpes simplex virus type 2. *Antiviral Research*. 2002;56(3):279-285. doi:10.1016/S0166-3542(02)00132-8

6. Vázquez-Sánchez J, Ramón-Gallegos E, Mojica-Villegas A, Madrigal-Bujaidar E, Pérez-Pastén-Borja R, Chamorro-Cevallos G. Spirulina maxima and its protein extract protect against hydroxyurea-teratogenic insult in mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2009;47(11):2785-2789. doi:10.1016/j.fct.2009.08.013

7. Miranda MS, Cintra RG, Barros SBM, Mancini-Filho J. Antioxidant activity of the microalga Spirulina maxima. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1998;31(8):1075-1079. doi:10.1590/S0100-879X1998000800007

8. Castro-García SZ, Chamorro-Cevallos G, Quevedo-Corona L, McCarty MF, Bobadilla-Lugo RA. Beneficial effects of phycobiliproteins from Spirulina maxima in a preeclampsia model. *Life Sciences*. 2018;211:17-24. doi:10.1016/j.lfs.2018.09.011

9. Abd El-Baky HH, el Baz FK, El-Baroty GS. Production of phenolic compounds from Spirulina maxima microalgae and its protective effects in vitro toward hepatotoxicity model. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2009;3(4):133-139. Accessed December 5, 2020. http://www.academicjournals.org/ajpp

10. Machu L, Misurcova L, Ambrozova JV, et al. Phenolic content and antioxidant capacity in algal food products. *Molecules*. 2015;20(1):1118-1133. doi:10.3390/molecules20011118

11. Menegazzi M, Campagnari R, Bertoldi M, Crupi R, Di Paola R, Cuzzocrea S. Protective effect of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in diseases with uncontrolled immune activation: Could such a scenario be helpful to counteract COVID-19? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(14):1-20. doi:10.3390/ijms21145171

12. Elfiky AA. Natural products may interfere with SARS-CoV-2 attachment to the host cell. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. Published online May 5, 2020:1-10. doi:10.1080/07391102.2020.1761881

13. Chen C. Sinapic acid and its derivatives as medicine in oxidative stress-induced diseases and aging. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/3571614

14. Patel NK, Jaiswal G, Bhutani KK. A review on biological sources, chemistry and pharmacological activities of pinostrobin. *Natural Product Research*. 2016;30(18):2017-2027. doi:10.1080/14786419.2015.1107556

15. Huang GY, Cui C, Wang ZP, et al. Synthesis and characteristics of (Hydrogenated) ferulic acid derivatives as potential antiviral agents with insecticidal activity. *Chemistry Central Journal*. 2013;7(1). doi:10.1186/1752-153X-7-33

16. Al-Dhabi NA, Valan Arasu M. Quantification of Phytochemicals from Commercial Spirulina Products and Their Antioxidant Activities. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/7631864

17. Li W, Lu L, Liu B, Qin S. Effects of phycocyanin on pulmonary and gut microbiota in a radiation-induced pulmonary fibrosis model. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2020;132:110826. doi:10.1016/j.biopha.2020.110826

18. Niu JF, Wang GC, Tseng CK. Method for large-scale isolation and purification of R-phycoerythrin from red alga Polysiphonia urceolata Grev. *Protein expression and purification*. 2006;49(1):23-31. doi:10.1016/J.PEP.2006.02.001

19. Wyman M. An in vivo method for the estimation of phycoerythrin concentrations in marine cyanobacteria (Synechoccus spp.). *Limnology and Oceanography*. 1992;37(6):1300-1306. doi:10.4319/LO.1992.37.6.1300

20. Kannaujiya VK, Sinha RP. Thermokinetic stability of phycocyanin and phycoerythrin in food-grade preservatives. *Journal of Applied Phycology*. 2016;28(2):1063-1070. doi:10.1007/S10811-015-0638-X/FIGURES/5

21. Abalde J, Betancourt L, Torres E, Cid A, Barwell C. Purification and characterization of phycocyanin from the marine cyanobacterium Synechococcus sp. IO9201. *Plant Science*. 1998;136(1):109-120. doi:10.1016/S0168-9452(98)00113-7

22. Silveira ST, Burkert JFM, Costa JAV, Burkert CAV, Kalil SJ. Optimization of phycocyanin extraction from Spirulina platensis using factorial design. *Bioresource Technology*. 2007;98(8):1629-1634. doi:10.1016/J.BIORTECH.2006.05.050

23. Boussiba S, Richmond AE. Isolation and characterization of phycocyanins from the blue-green alga Spirulina platensis. *Archives of Microbiology 1979 120:2*. 1979;120(2):155-159. doi:10.1007/BF00409102

24. Mascher D, Paredes-Carbajal MC, Torres-Durán P v., Zamora-González J, Díaz-Zagoya JC, Juárez-Oropeza MA. Ethanolic Extract of Spirulina maxima Alters the Vasomotor Reactivity of Aortic Rings from Obese Rats. *Archives of Medical Research*. 2006;37(1):50-57. doi:10.1016/J.ARCMED.2005.04.004

25. Oh SH, Ahn J, Kang DH, Lee HY. The Effect of Ultrasonificated Extracts of Spirulina maxima on the Anticancer Activity. doi:10.1007/s10126-010-9282-2

26. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology and Medicine*. 1999;26(9-10):1231-1237. doi:10.1016/S0891-5849(98)00315-3

27. Pulido R, Bravo L, Saura-Calixto F. Antioxidant Activity of Dietary Polyphenols As Determined by a Modified Ferric Reducing/Antioxidant Power Assay. Published online 2000. doi:10.1021/jf9913458

28. Silva JC, Rodrigues S, Feás X, Estevinho LM. Antimicrobial activity, phenolic profile and role in the inflammation of propolis. *Food and Chemical Toxicology*. 2012;50(5):1790-1795. doi:10.1016/J.FCT.2012.02.097

29. Tan AS, Berridge M v. Superoxide produced by activated neutrophils efficiently reduces the tetrazolium salt, WST-1 to produce a soluble formazan: a simple colorimetric assay for measuring respiratory burst activation and for screening anti-inflammatory agents. *Journal of Immunological Methods*. 2000;238(1-2):59-68. doi:10.1016/S0022-1759(00)00156-3

30. Xvi / T, Cepoi L, Rudi L, et al. ANTIOXIDATIVE ACTIVITY OF ETHANOL EXTRACTS FROM Spirulina platensis AND Nostoc linckia MEASURED BY VARIOUS METHODS. Published online 2009:43-48.

31. Náthia-Neves G, Santana ÁL, Viganó J, Martínez J, Meireles MAA. Ultrasound-Assisted Extraction of Semi-Defatted Unripe Genipap (Genipa americana L.): Selective Conditions for the Recovery of Natural Colorants. Published online 2021. doi:10.3390/pr9081435

32. Esquivel-Hernández DA, Rodríguez-Rodríguez J, Cuéllar-Bermúdez SP, et al. marine drugs Effect of Supercritical Carbon Dioxide Extraction Parameters on the Biological Activities and Metabolites Present in Extracts from Arthrospira platensis. doi:10.3390/md15060174

33. (2) (PDF) Antiradical and Antioxidant Activities of Different Spirulina platensis Extracts against DPPH and ABTS Radical Assays. Accessed February 4, 2022. https://www.researchgate.net/publication/236324896_Antiradical_and_Antioxidant_Activities_of_Different_Spirulina_platensis_Extracts_against_DPPH_and_ABTS_Radical_Assays

34. Aksay S, Arslan Mersin Üniversitesi R, Fakültesi M, Mühendisliği Bölümü G. Spirulina'dan (Spirulina platensis) Klorofil-a ve Fikosiyanin Pigment Ekstraksiyonuna Ultrasonikasyon Süresinin Etkisi. doi:10.24323/akademik-gida.475362

35. Fujitani N, Sakaki S, Yamaguchi Y, Takenaka H. *Inhibitory Effects of Microalgae on the Activation of Hyaluronidase*. Vol 13.; 2001.

36. (2) (PDF) Enhancement of Immune Activity of Spirulina maxima by Low Temperature Ultrasonification Extraction. Accessed February 3, 2022. https://www.researchgate.net/publication/263646739_Enhancement_of_Immune_Activity_of_Spirulina_maxima_by_Low_Temperature_Ultrasonification_Extraction

37. Alzahrani MAJ, Perera CO, Sabaragamuwa R, Hemar Y. Assessment of Bioactive Potential of Aqueous Protein Extracts from Diatoms Nitzschia laevis, Spirulina platensis, and Chlorella vulgaris. *Journal of Aquatic Food Product Technology*. 2019;28(2):177-193. doi:10.1080/10498850.2019.1571551/SUPPL_FILE/WAFP_A_1571551_SM4678.TIF

Presentation ID / Sunum No= 65

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3847-7598

Akut Serebrovasküler Olay Geçiren Hastalarda Acef Risk Skoru İle Aritmi Gelişimi Arasındaki İlişki

Uzman Dr. Oktay Şenöz[1], Uzman Dr. Mehmet Kış[2], Uzman Dr. Tuncay Güzel[3]
[1]*Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İzmir*
[2]*Dokuz Eylül Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir*
[3]*Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Diyarbakır*

Özet

Giriş: Akut inmeden sonra yüksek riskli hastaların belirlenmesi, uygun kardiyak izlem ve altta yatan aritmilerin tanı ve tedavisi, kardiyak morbidite ve mortaliteyi önlemek için önemlidir. ACEF risk skoru, sadece kısa ve uzun vadeli mortalite açısından değil, aynı zamanda majör advers kardiyovasküler olaylar açısından da tatmin edici prediktif değerler ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı akut iskemik serebrovasküler olay (SVO) geçiren hastalarda ACEF risk skoru ile aritmi gelişimi arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, akut iskemik SVO geçiren, bazal elektrokardiyografisinde (EKG) aritmi bulunmayan ve aritmi tespiti için Holter EKG takılan ardışık 158 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, Holter EKG'de aritmi saptanmayanlar (Grup 1) ve saptananlar (Grup 2) şeklinde iki gruba ayrılarak incelendi. ACEF skoru aşağıdaki formüle göre hesaplandı; ACEF = yaş/sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu+1 (kreatinin>2.0 mg/dL ise). Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 71.6±10.6 yıldı ve grup II'deki yaş ortalaması grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (72.8±10.1'e karşı 68.8±11.2 yıl, p=0.025). Hastaların 110'unda (%69.6) Holter EKG'de aritmi saptandı. En sık görülen aritmi tipi ventriküler ekstrasistoller (%32.7) idi. Ortalama ACEF skoru 1.43±0.49 olarak bulundu. ACEF risk skoru grup II'de grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (1.497±0.511'e karşı 1.285±0.407, p=0.012). ACEF risk skoru değeri >1.26, %59 duyarlılık ve %56 özgüllük ile akut iskemik inmeli hastalarda aritmi için bir öngördürücü olarak saptandı (eğri altındaki ROC alanı: 0.642, %95 CI: 0.548-0.737, P =0.004). Sonuç: Akut iskemik SVO geçiren hastalarda yüksek ACEF risk skoru, holter EKG ile tespit edilen, altta yatan aritmi varlığı ile ilişkilidir. Bu hastalarda aritmi varlığını öngörmek için basit ve kolay ulaşılabilir ACEF risk skoru kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Iskemik İnme, Acef Risk Skoru, Aritmi

The Relationship Between the Acef Risk Score and the Development of Arrhythmia in Patients With Acute Cerebrovascular Event

Abstract

Introduction: Identification of high-risk patients after acute stroke, appropriate cardiac monitoring, and diagnosis and treatment of underlying arrhythmias are important to prevent cardiac morbidity and mortality. The ACEF risk score has been associated with satisfactory predictive values not only for short- and long-term mortality but also for major adverse cardiovascular events. The aim of this study is to investigate the relationship between the ACEF risk score and the development of arrhythmia in patients with acute ischemic cerebrovascular event (CVE). Materials and Methods: A total of 158 consecutive patients with acute ischemic CVE, without arrhythmia on baseline electrocardiography and who underwent Holter electrocardiography (ECG) were included in the study. The patients were divided into two groups as those without arrhythmia on Holter ECG (Group 1) and those with detected (Group 2). ACEF score was calculated according to the following formula; ACEF = age/left ventricular ejection fraction +1 (if creatinine >2.0 mg/dL). Results: The mean age of the patients was 71.6 (±10.6) years, and the mean age in group II was statistically significantly higher than in group I (72.8±10.1 vs. 68.8±11.2 years, p=0.025). Arrhythmia was detected in Holter ECG in 110 (69.6%) of the patients. The most common type of arrhythmia was ventricular extrasystole (32.7%). The mean ACEF score was 1.43(±0.49). ACEF risk score was statistically significantly higher in group II than group I (1.497±0.511 vs. 1.285±0.407, p=0.012). The ACEF risk score value was found to be a predictor of arrhythmia in patients with acute ischemic stroke with a >1.26, 59% sensitivity and 56% specificity (ROC area under curve: 0.642, 95% CI: 0.548-0.737, P =0.004). Conclusion: A high ACEF risk score in patients with acute ischemic CVE is associated with the presence of an underlying arrhythmia detected by Holter ECG. A simple and easily accessible risk score, ACEF, can be used to predict the presence of arrhythmia in these patients.

Keywords: Ischemic Stroke, Acef Risk Score, Arrhythmia

GİRİŞ

Akut iskemik inmede sık görülen bir komplikasyon olan kardiyak aritmiler, artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (1). Akut iskemik inmede, kalbin merkezi otonomik kontrolü bozulabilir, bu durum da kardiyak aritmileri, miyokardiyal hasarı ve bazen ani ölümü artırabilir (1,2). Akut inmeden sonra yüksek riskli hastaların belirlenmesi, uygun kardiyak izlem ve aritmilerin etkili yönetimi, kardiyak morbidite ve mortaliteyi önlemek için önemlidir.

İnme sonrasında kardiyak aritmiler ve elektrokardiyogram (EKG) anormallikleri sıklıkla meydana gelir ancak genellikle yeterince fark edilmez. Bu durumda kardiyak monitörizasyon için yeterli süre ile birlikte uygun ekipmanın kullanılması anormal EKG'lerin ve önemli aritmilerin saptanması için oldukça önemlidir. Klinik uygulamalarda bu aritmilerin teşhisi için 24 saatlik EKG kaydı (Holter EKG) sıklıkla kullanılır (2,3). Akut inmeli hastaların %50-70'inde anormal EKG'ler ve kardiyak aritmiler tespit edilir (4,5). Anormallik paternleri, anormal T dalgalarından QT uzamasına ve ventriküler fibrilasyon gibi ölümcül aritmilere kadar değişir.

ACEF skoru, temel verilerle hesaplanabilen basit bir skorlama sistemidir. ACEF skoru, sadece kısa ve uzun vadeli mortalite açısından değil, aynı zamanda majör advers kardiyovasküler olaylar açısından da tatmin edici prediktif değerler ile ilişkilendirilmiştir (6). Literatürde ACEF risk skoru ile aritmi arasındaki ilişkiyi kapsamlıca araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı; akut iskemik serebrovasküler olay geçiren hastalarda, yaş, kreatinin ve ejeksiyon fraksiyonu bileşenlerinden oluşan ACEF risk skoru ile altta yatan aritmi varlığı arasındaki ilişkinin saptanmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik Kurul Onayı

Çalışmaya, Bakırçay Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındıktan sonra başlanmıştır (onay numarası:2021/384).

Hasta Popülasyonu ve Veri Elde Edilmesi

Kasım 2018-Ekim 2021 tarihleri arasında akut iskemik serebrovasküler olay geçirip kardiyoloji bölümüne danışılan, bazal elektrokardiyografisinde herhangi bir aritmi bulgusu olmayıp 24 saatlik Holter elektrokardiyografi takılan ardışık 158 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya, 18 yaşından küçük hastalar ile ciddi böbrek yetmezliği, ciddi karaciğer yetmezliği, aktif malignitesi olan hastalar, daha önce geçirilmiş inme öyküsü olan hastalar, bilinen aritmisi olan hastalar, optimal ekokardiyografik inceleme yapılamayan hastalar ve Holter elektrokardiyografisi optimal değerlendirilemeyen hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışmamız retrospektif ve kesitsel bir çalışmadır. Hastalara ait demografik veriler, biyokimyasal parametreler ve görüntüleme bulguları hastane kayıtları vasıtasıyla geriye dönük olarak incelendi. Hastaların Holter EKG kayıtları geriye dönük incelenerek, aritmi türleri kaydedildi. Hastalar, Holter EKG'de aritmi saptanmayanlar (Grup 1) ve saptananlar (Grup 2) şeklinde iki gruba ayrılarak incelendi.

ACEF skoru aşağıdaki formüle göre hesaplandı. ACEF = yaş/sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu +1 (kreatin >2.0 mg/dL ise) (7).

İstatistiksel analiz

Tüm istatiksel analizler için IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu incelendi. Sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Sayısal değişkenlerden iki grup arasında karşılaştırma yapmak için normal dağılım sağlanmışsa bağımsız örneklem T testi, sağlanamamışsa Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak raporlandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson Ki-kare veya Fisher'in kesin testi ile incelendi. ACEF risk skorunun cut-off değerini belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. Tüm hipotezler için p değeri anlamlılık düzeyi <0.05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 158 hastanın ortalama yaşı 71.6±10.6 yıl olup, grup II'deki yaş ortalaması grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (72.8±10.1'e karşı 68.8±11.2 yıl, p=0.025). Hastaların 89 (%56.3)'u erkek, 69 (%43.7)'u kadındı. Ortalama vücut kitle indeksi (VKI) 25.9±3.8 kg/m^2'dir. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları sırasıyla 138.6±19.9 mmHg ve 80.3±14.2 mmHg'dir. Hastalarda en çok görülen komorbid hastalıklar %47.5 oranında hipertansiyon ve %39.2 oranında koroner arter hastalığı idi. Kronik kalp yetmezliği çalışma popülasyonunun %20.3'ünde mevcuttu. Hipertansiyon (%53.6'e karşı %33.3, p=0.019), kronik kalp yetmezliği (%25.5'e karşı %8.3, p=0.014) ve anemi (%16.4'e karşı %4.2, p=0.034) oranları grup II'de grup I'e kıyasla daha yüksekti. Hastaların ortalama kalp hızı 81.7±15.6/dk'dır. Ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değeri %54.26±9.34'dır. LVEF grup II'de grup I'den daha düşüktü (%53.05±9.78'e karşı %57.04±7.64, p=0.013). Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 1'de, laboratuvar verileri Tablo 2'de sunulmuştur.

Holter EKG kayıtlarında 110 (%69.6) hastada aritmi saptandı. En sık saptanan aritmi türleri; ventriküler ekstrasistoller (%32.7), paroksismal atriyal fibrilasyon (%27.3) ve atriyal erken vurulardı (%21.8). Aritmi türleri Tablo 3'de sunulmuştur.

ACEF risk skoru ortalama değeri 1.43±0.49'tür. ACEF skoru grup II'de grup I'den istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (1.497±0.511'e karşı 1.285±0.407, p=0.012).

ACEF risk skor değeri >1.26, %59 sensitivite ve %56 spesifite (ROC area under curve: 0.642, 95% CI: 0.548-0.737, P =0.004) ile akut iskemik inmeli hastalarda aritmi öngördürücüsü olarak saptandı (Grafik 1).

TARTIŞMA

Mevcut çalışmada, iskemik inme geçiren hastalarda, yüksek ACEF risk skoru ile altta yatan aritmi varlığı arasında önemli bir ilişki saptandı.

İnmenin doğrudan veya dolaylı olarak kalp ritmini etkileyebileceği düşünülmektedir. Akut iskemik SVO tanısı alan 332 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %29.5'inde inme ünitesinde kaldıkları süre boyunca önemli kardiyak aritmiler meydana gelmiştir. Bu çalışmada aritmiler hastaların inme ünitesi kabulünden sonraki ilk 48 saat içinde meydana gelmiştir (1). Bu çalışmanın önemli dezavantajlarından biri monitorizasyon ile aritmi tespiti yapılmasıdır. Bizim çalışmamızı değerli kılan ise hastaların altta yatan aritmi varlığının Holter EKG ile değerlendirilmesidir.

Akut iskemik olay sonrası aşırı derecede ketakolamin salınımı kardiyak aritmileri, hipertansif atakları ve miyokard enfarktüsünü tetiklemektedir. Yapılan çalışmalarda akut iskemik inme sonrası ilk üç aylık dönemde hastaların %2-%6'sında kardiyak kökenli mortalite geliştiği saptanmıştır (8,9). Özellikle sağ hemisferi tutan ve insulayı içeren infarktlarda kardiyak otonomik disfonksiyon ve aritmiler daha fazla görülmektedir. Bu bölge infarktlarında hem atrial hemde malign ventriküler aritmilerin görülebileceği rapor edilmiştir (10,11). İskemik inme ve aritmi arasında paradoksik bir ilişki vardır. İskemik inme atrial aritmileri artırmakta, atrial aritmilerde atrial fibrilasyon için bir substrat oluşturarak iskemik inmeye katkıda bulunmaktadır. Bu hastalarda iskemik inme sonrasında bazal EKG normal saptansa dahi mutlaka Holter EKG gibi uzun süreli monitorizasyon araçlarıyla aritmi araştırılmalıdır. Nitekim çalışmamızda da yüzeyel EKG'sinde aritmi bulunmayan hastaların %70'inde 24 saatlik holter EKG kaydı ile bir aritmi türü saptanmıştır.

Çalışmamızda iskemik inme geçiren hastaların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktaydı ve bunlardan Holter EKG ile aritmi saptananların yaş ortalaması saptanmayanlara göre daha yüksekti. Framingham çalışmasında, inme risk faktörleri arasında, ailede inme öyküsü, sigara içme, dislipidemi, asemptomatik karotis darlığı, orak hücreli anemi ve fiziksel hareketsizlik gibi birçok önemli faktör sıralanmıştır (12). Yaş ve cinsiyet de, iskemik inme için önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Akut iskemik inme her yaşta görülebilen ancak insidansı yaşla birlikte artış gösteren bir hastalıktır. Önceki çalışmalar, 55 yaşından sonra 10 yıllık aralıklarla, hastalarda inme riskinin iki katından fazla arttığını bildirmiştir (13). Çalışmalar erkeklerin daha fazla iskemik inme olayı yaşadığını ve inme insidans oranlarının kadınlara göre 1.25 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir (14-17).

Yaş, kreatinin ve ejeksiyon fraksiyonu (ACEF) skoru başlangıçta elektif kalp cerrahisi geçiren hastaların risk sınıflandırması için geliştirilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda perkütan koroner anjiyoplasti işlemi yapılan hastalarda istenmeyen kardiyak olayların ve kontrast ilişkili nefropati gelişiminin öngörülmesi için de kullanılmıştır (18-20). Literatürde ACEF risk skoru ile aritmi gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen kapsamlı bir çalışma mevcut değildir.

ACEF risk skoru parametrelerinin ilki olan yaş, hem aritmi gelişimi için hem de aritmiden bağımsız olarak iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür. Yaşlanmayla birlikte kalbin mekanik ve elektrik sistemindeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler aritmi gelişimine zemin hazırlarlar (21,22). Yaş artışıyla birlikte hem atriyal hem de ventriküler aritmi sıklığı artmaktadır (23). Özellikle atriyal fibrilasyon sıklığı yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır ve oktojeneryanlarda insidansı %8-10 civarındadır (24,25). Yapısal kalp hastalığı olmasa dahi yaşlanmayla birlikte ventriküler aritmogeneze duyarlılık ve ventriküler aritmi sıklığı artmaktadır (24,26).

Renal yetmezliği bulunan hastalarda, elektrolit imbalansı, kalp dokusundaki yapısal değişiklikler, miyokardiyal fibrozisin artması ve sempatik hiperaktivite nedeniyle atriyal ve ventriküler aritmilere yatkınlık artmaktadır (27). Kronik hemodiyaliz programındaki ileri derece kalp yetmezliği olmayan

hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, implantabıl kardiyak monitorizasyonla hastaların %86'sında bir aritmi saptanmıştır.

ACEF risk skoru içerisinde yer alan parametrelerden biri olan LVEF'ye baktığımız zaman SAVE çalışmasında LVEF'de her %5'lik azalmanın inme riskinde %18'lik bir artışa neden olduğu saptanmıştır (28). SOLVD çalışmasında ise AF hastaları hariç tutulduğunda LVEF'de her %10'luk azalma tromboembolik olay riskinde %58'lik artışa neden olmuştur (29). Sol ventrikül fonksiyonlarındaki azalma koroner arter hastalığından bağımsız olarak atriyal ve ventriküler aritmiler için en önemli predispozan faktördür. CHA_2 DS_2 -VASc skorlama sistemi, günümüzde hem AF gelişimi için hemde AF'si bulunanlarda antikoagülasyon gerekliliği için en yaygın kullanılan skorlama sistemidir. Yaşla birlikte kalp yetmezliği ACEF ve CHA_2 DS_2 -VASc skorlama sistemleri için ortak parametrelerdir. Bu ilişki ACEF skorlamasının da özellikle atrial aritmilerin tahmininde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Mevcut çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Bunlardan en önemlisi çalışmanın retrospektif dizaynda olmasıdır. Diğer kısıtlılık ise çalışmaya alınan tüm hastalara yalnızca 24 saatlik Holter EKG kaydı yapılmasıdır. Son olarak, çalışma sonuçlarımızın desteklenebilmesi için aritmi gelişiminde ACEF risk skoronun öngördürücülüğü ile ilgili daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Akut iskemik SVO geçiren hastalarda, bazal EKG normal olsa dahi, yaş, kreatinin ve ejeksiyon fraksiyonu bileşenlerinden oluşan ACEF risk skoru yüksekliği Holter EKG ile tespit edilen altta yatan aritmi varlığı ile ilişkilidir. ACEF risk skoru bu hasta popülasyonunda aritmi varlığını dışlamak için faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Fernández-Menéndez S, García-Santiago R, Vega-Primo A, González Nafría N, Lara-Lezama LB, Redondo-Robles L et al. Cardiac arrhythmias in stroke unit patients. Evaluation of the cardiac monitoring data. Neurologia 2016; 31(5): 289-95.
2. Ruthirago D, Julayanont P, Tantrachoti P, Kim J, Nugent K. Cardiac Arrhythmias and Abnormal Electrocardiograms After Acute Stroke. Am J Med Sci 2016; 351(1): 112-8.
3. Arslan Y, Selbest Demirtaş B, Ekmekci C, Şener U. Investigation of risk factors in cryptogenic ischemic stroke. Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases 2019; 25(1): 26-30.
4. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllylä VV. Circadian rhythm of heart rate variability is reversibly abolished in ischemic stroke. Stroke 1997; 28(11): 2150-4.
5. Britton M, De Faire U, Helmers C, Miah K, Ryding C, Wester PO. Arrhythmias in patients with acute cerebrovascular disease. Acta Med Scand 1979; 205(5): 425-8.
6. Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Zasada W, Krzanowska K, Dudek D. The ACEF (age, creatinine, ejection fraction) score predicts ischemic and bleeding outcomes of patients with acute coronary syndromes treated conservatively. Advances in Interventional Cardiology/Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2017; 13(2): 160-4.
7. Ranucci M, Castelvecchio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. Circulation 2009; 119: 3053–61.
8. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC. Early mortality following stroke: a prospective review. Stroke 1984; 15: 492–6.
9. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, Awad IA, Cerqueria MD, Fayad P et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/Am Stroke Association. Stroke 2003; 34: 2310–22.
10. Cheung RTF, Hachinski VC. The insula and cerebrogenic sudden death. Archives of Neurology 2000; 57(12): 1685–8.
11. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation** 1996; 93: 1043–106.

12. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006; 37: 1583-633.
13. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. Stroke 1996; 27: 373-80.
14. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CD et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and3-month outcome of acute stroke in Europe: data froma multicenter multinational hospital-based registry. Stroke 2003; 34: 1114-9.
15. Kapral MK, Fang J, Hill MD, Silver F, Richards J, Jaigobin C et al. Sex differences instroke care and outcomes: results from the Registry ofthe Canadian Stroke Network. Stroke 2005; 36: 809-14.
16. Gibson CL. Cerebral ischemic stroke: is gender important? J Cereb Blood Flow Metab 2013; 33: 1355-61.
17. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP. American Heart Association Prevention Conference IV. Prevention and rehabilitation of stroke Risk factors. Stroke 1997; 28: 1507-17.
18. Reindl M, Reinstadler SJ, Tiller C, Kofler M, Theurl M, Klier N et al. ACEF score adapted to ST-elevation myocardial infarction patients: the ACEF-STEMI score. International journal of cardiology 2018; 264: 18-24.
19. Capodanno D, Ministeri M, Dipasqua F, Dalessandro V, Cumbo S, Gargiulo G et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy by ACEF score in patients undergoing coronary catheterization. Journal of Cardiovascular Medicine 2016; 17(7): 524-9.
20. Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y, De Vries T, Goedhart D, Morel MA et al. Value of age, creatinine, and ejection fraction (ACEF score) in assessing risk in patients undergoing percutaneous coronary interventions in the ‘all-comers' leaders trial. Circulation Cardiovascular Interventions 2011; 4(1): 47-56.
21. Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, Stevenson IH, Spence SJ, Vohra JK et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 109–16.
22. Preston CC, Oberlin AS, Holmuhamedov EL, Gupta A, Sagar S, Syed RHK et al. Aging-induced alterations in gene transcripts and functional activity of mitochondrial oxidative phosphorylation complexes in the heart. Mech Ageing Dev 2008; 129: 304–12.
23. Mirza M, Strunets A, Shen WK, Jahangir A. Mechanisms of arrhythmias and conduction disorders in older adults. Clinics in geriatric medicine 2012; 28(4): 555-73.
24. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. 2011 accf/aha/ hrs focused updates incorporated into the acc/aha/esc 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. Circulation 2011; 123: e269–36713.
25. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation 2006; 114: 119-25.
26. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). J Am Coll Cardiol 2006; 48: e247–346.
27. Kiuchi MG, Ho JK, Nolde JM, Gavidia LML, Carnagarin R, Matthews VB et al. Sympathetic activation in hypertensive chronic kidney disease–a stimulus for cardiac arrhythmias and sudden cardiac death? Frontiers in physiology 2020; 10: 1546.

28. Di Pasquale G, Andreoli A, Grazi P, Dominici P, Pinelli G. Cardioembolic stroke from atrial septal aneurysm. Stroke 1988; 19: 640-3.
29. Dusleag J, Klein W, Eber B, Gasser R, Brussee H, Rotman B et al. Frequency of magnetic resonance signal abnormalities of the brain in patients aged less than 50 years with idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1992; 69: 1446-50.

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	**Grup I (n=48)**	**Grup II (n=110)**	**Toplam (n=158)**	**P değeri**
Yaş (yıl) (ort±std)	68.8±11.2	72.8±10.1	71.6±10.6	**0.025**
Erkek cinsiyet, n (%)	26 (54.2)	63 (57.3)	89 (56.3)	0.717
Hipertansiyon, n (%)	16 (33.3)	59 (53.6)	75 (47.5)	**0.019**
Diabetes mellitus, n (%)	11 (22.9)	29 (26.4)	40 (25.3)	0.647
Koroner arter hastalığı, n (%)	14 (29.2)	48 (43.6)	62 (39.2)	0.087
Hiperlipidemi, n (%)	12 (25.0)	38 (34.5)	50 (31.6)	0.235
Kronik kalp yetmezliği, n (%)	4 (8.3)	28 (25.5)	32 (20.3)	**0.014**
Tiroid hastalığı, n (%)	5 (10.4)	7 (6.4)	12 (7.6)	0.376
KOAH, n (%)	4 (8.3)	13 (11.8)	17 (10.8)	0.516
Kronik böbrek yetmezliği, n (%)	3 (6.3)	12 (10.9)	15 (9.5)	0.358
Periferik arter hastalığı, n (%)	2 (4.2)	12 (10.9)	14 (8.9)	0.170
Anemi, n (%)	2 (4.2)	18 (16.4)	20 (12.7)	**0.034**
Sigara, n (%)	11 (22.9)	34 (30.9)	45 (28.5)	0.306
Alkol kullanımı, n (%)	2 (4.2)	2 (1.8)	4 (2.5)	0.387
Pacemaker / ICD / CRT, n (%)	2 (4.2)	5 (4.5)	7 (4.4)	0.915
SKB (mmHg), (ort±std)	135.7±15.5	139.9±21.5	138.6±19.9	0.227
DKB (mmHg), (ort±std)	77.1±14.3	81.7±14.0	80.3±14.2	0.059
Kalp hızı (atım/dk), (ort±std)	79.25±11.94	82.77±16.95	81.7±15.6	0.194
LVEF, % (ort±std)	57.04±7.64	53.05±9.78	54.26±9.34	**0.013**
ACEF risk skoru, (ort±std)	1.285±0.407	1.497±0.511	1.43±0.49	**0.012**

Kısaltmalar: CRT, kardiyak resenkronizasyon tedavisi; DKB, diyastolik kan basıncı; ICD, implante edilebilir kardiyak defibrillator; KOAH, Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; SKB, sistolik kan basıncı.

(Grup 1: Holter EKG'de aritmi yok, Grup 2: Holter EKG'de aritmi mevcut)

Tablo 2. Hastaların laboratuvar özellikleri

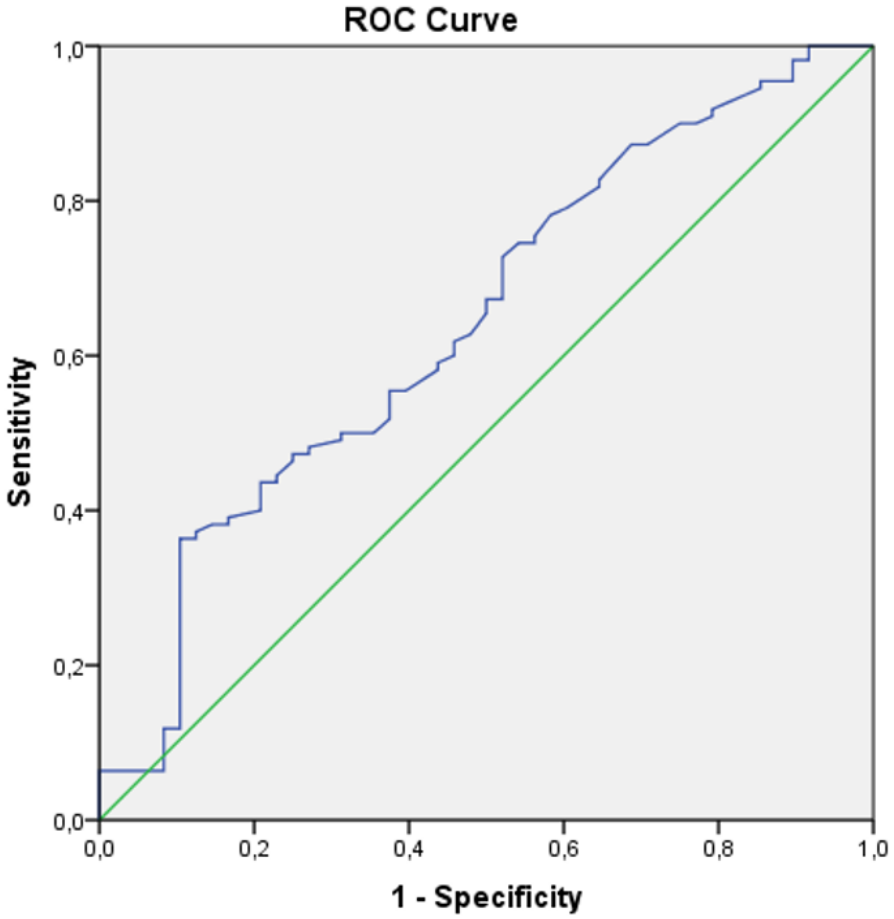
Değişkenler (ort±std)	**Grup I (n=48)**	**Grup II (n=110)**	**Toplam (n=158)**	**P değeri**
Üre, mg/dl	21.41±17.95	26.54±17.42	24.98±17.68	0.094
Kreatinin, mg/dL	1.03±0.83	1.01±0.40	1.01±0.56	0.797
WBC, $\times 10^9$ /L	9.70±2.45	9.05±2.44	9.24±2.45	0.125
Hemoglobin, g/dL	13.35±1.87	12.99±1.85	13.11±1.85	0.271
Platelet, $\times 10^9$ /L	268.43±62.0	277.85±90.13	274.99±82.51	0.511
Ferritin, ng/mL	66.97±32.18	70.03±65.37	69.12±57.45	0.779
B12, pg/ml	290.99±113.93	167.22±16.24	324.43±154.65	0.088
Açlık kan şekeri, mg/dL	113.65±46.99	117.19±34.80	116.11±38.81	0.599
Total kolesterol, mg/dL	190.81±45.71	187.21±45.31	188.24±45.29	0.665
Trigliserid, mg/dL	184.83±104.74	176.35±85.93	178.79±91.45	0.614
HDL, mg/dl	43.74±9.48	41.92±10.85	42.44±10.48	0.344
LDL, mg/dl	104.37±35.91	108.81±37.23	107.55±36.79	0.515
TSH, mU/L	1.42±0.79	1.51±1.19	1.48±1.08	0.637
T4, ng/dl	8.72±5.68	6.97±6.49	7.51±6.28	0.13
Sodyum, mEq/L	138.04±2.53	137.75±3.11	137.83±2.93	0.562
Potasyum, mg/dL	4.19±0.44	4.33±0.50	4.28±0.48	0.103
Kalsiyum, mg/dL	8.96±0.47	8.93±0.62	66.97±32.18	0.844

Kısaltmalar: HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; TSH, tiroid uyarıcı hormon; WBC, beyaz kan hücresi.

(Grup 1: Holter EKG'de aritmi yok, Grup 2: Holter EKG'de aritmi mevcut)

Tablo 3. Holter EKG'de saptanan aritmi türleri

Aritmi türleri	**Hasta sayısı (n=110)**
Ventriküler ekstrasistoller, n (%)	36 (32.7)
Paroksismal atriyal fibrilasyon, n (%)	30 (27.3)
Atriyal erken vurular, n (%)	24 (21.8)
Nonsustained ventriküler taşikardi, n (%)	6 (5.4)
Atriyal ve ventriküler ekstrasistoller, n (%)	6 (5.4)
Supraventriküler taşikardi, n (%)	4 (3.6)
Atriyal taşikardi, n (%)	3 (2.7)
Ventriküler taşikardi, n (%)	1 (0.9)



Grafik 1. ACEF risk skorunun aritmi varlığını saptamada optimal cut-off değerini belirlemek için ROC eğrisi analizi

Presentation ID / Sunum No= 66

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7149-6854

Biliary Pancreatitis in Patients With Cholecystectomy: Five-Year Retrospective Analysis

Ozan AKINCI[1], Gürcan ALBENİZ[2], Emre TUNÇ[3]

[1]*General Surgeon, Kartal Dr Lütfi Kırdar City Hospital, Genel Surgery Clinic*
[2]*General Surgeon, Gebze Fatih State Hospital, Genel Surgery Clinic*
[3]*General Surgeon, Şırnak State Hospital, Genel Surgery Clinic*

ozanakinci1987@hotmail.com

Purpose: Acute biliary pancreatitis is one of the serious complications of gallstones that increases morbidity and mortality. There are limited studies on the frequency and management of biliary pancreatitis after cholecystectomy. In this study, we aimed to share our five-year experience on the incidence and treatment of acute biliary pancreatitis in patients with cholecystectomy.

Method: Between January 2016 and December 2021, 27 patients who had previously undergone cholecystectomy for gallstones in the general surgery clinic and were diagnosed with biliary pancreatitis in the postoperative period were evaluated retrospectively. Demographic, clinical characteristics and treatment modalities of the patients were examined.

Results: The number of patients with acute biliary pancreatitis was 263. Of these cases, 10.2% (n:27) had a history of cholecystectomy. The mean age was 55.2, with 15 women and 12 men. The mean time from cholecystectomy to pancreatitis was 32.8 (4-96) months. 92% of the patients (n:25) had pancreatitis before cholecystectomy. The mean amylase value was 521 U/L. All patients had MRCP imaging. The mean common bile duct diameter was 9.2 mm. Stone and biliary sludge were extracted by ERCP + Sphincterotomy in 23 cases (85.1%).Improvement was observed only after medical treatment in 4 patients. The hospital stay was 7.4 ± 3.2 days. There was no mortality in the study group.

Conclusions: The incidence of postcholecystectomy biliary pancreatitis among all biliary pancreatitis is approximately 10%. The majority of patients with postoperative acute biliary pancreatitis have a history of biliary pancreatitis before cholecystectomy. ERCP + Sphincterotomy is a safe and successful method in the treatment of these cases.

Keywords: Acute biliary pancreatitis, cholecystectomy, endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

Table: Demographic and clinical data of patients

Number of cases of acute biliary pancreatitis	263
Number of postcholecystectomy biliary pancreatitis cases	27 (%10.2)
Age	55.2
Gender (F/M)	15/12
Time from cholecystectomy to pancreatitis (months)	32.8 (4-96)
Amylase (U/L)	521
Choledoch diameter (mm)	9.2±2.2
Treatment	
ERCP + Sphincterotomy	23 (%85.1)
Medical / Conservative treatment	4 (%14.8)
Length of hospital stay (days)	7.4 ± 3.2
Mortality	0

Presentation ID / Sunum No= 70

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-8080-9664

Kontrolsüz Diyabete Bağlı Meme Absesi

Uzman Dr. Bahadır Öndeş[1]
[1]*Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği*
e-mail : bahadiron@hotmail.com

Özet

Amaç Meme absesi meme cildinde kızarıklık, memede ağrı, hassasiyet, şişkinlik, lokal ısı artışı, hatta sistemik ateş ile kendini gösterebilir. Bu abseleri emzirme ile ilişkili ve emzirme olmaksızın görülen abseler olarak iki grupta inceleyebiliriz. En sık 20 ile 50 yaş arasında görülür. Sunumumuzun amacı genel cerrahi polikliniğine başvuran, emzirme olmaksızın meme absesi kliniği olan hastayı sunmayı amaçladık. Materyal Metod Hastamızın verileri bilgisayar kayıtlarından, hasta dosyasından elde edildi. Bulgular Kırk dokuz yaşında kadın hasta yaklaşık 1 haftadır sol memesinde ağrı, kızarıklık, akıntı nedeniyle kadın doğum polikliniğine başvurmuş. Yapılan tetkiklerinde wbc 12.000 crp 1,5 glu 480 HgA1c 15,5 hasta acil olarak genel cerrahi ile konsülte edilmiş. Hastanın yapılan muayenesinde sol memesinde meme absesi olduğu görüldü. Lezyonda pürülan bir akıntı vardı. Meme cildinde nekrotik alanlar vardı ve pis kokuluydu. Hasta daha önce konulmuş diyabet tanısı yoktu. Hasta genel cerrahi kliniğine yatırıldı. Yara kültürü alındı. Enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edildi. Geniş spekturumlu antibiyoterapi başlandı. Hasta lokal anestezi altında nekrotik dokular eksize edildi ve günlük okijenli su ile pansumanı yapıldı. Endokrinoloji ile konsülte edildi. Kan glukoz regülasyonu için kristalize insülin başlandı. Takiplerinde meme absesi geriledi. Bir hafta hergün iki defa pansuman edildi ve hasta önerilerle taburcu edildi. 6 hafta sonraki poliklinikte meme muayenesi tamamen doğaldı. Kan glukozu 125 mg/dL, HbA1c:6,8 olarak geldi. Sonuç Sonuç olarak, tanı almamış kontrolsüz diyabet hastalarında meme abse sıklığı artmaktadır. Meme absesine erken tanı ve hızlı tedaviye başlanması salvaj mastektomi gibi daha katastrofik sonuçlardan hastayı koruyabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme Absesi, Kontrolsüz Diyabet, Cilt Nekrozu

Breast Abscess Due to Uncontrolled Diabetes

Abstract

Aim Breast abscess may present with redness of the breast skin, breast pain, tenderness, swelling, local temperature increase, and even systemic fever. We can examine these abscesses in two groups as

abscesses associated with breastfeeding and those occurring without breastfeeding. It is most common between the ages of 20 and 50. The aim of our presentation was to present a patient who applied to the general surgery outpatient clinic and had breast abscess without breastfeeding. Material Method The data of our patient were obtained from computer records and patient file Findings A 49-year-old female patient applied to the obstetrics clinic with pain, redness and discharge in her left breast for about one week. In the examinations, WBC: 12.000 CRP: 1.5 Glucose: 480 HgA1c: 15.5 patients were consulted with general surgery urgently. On examination of the patient, it was observed that there was a breast abscess in her left breast. There was a purulent discharge in the lesion. There were necrotic areas on the breast skin and it was foul-smelling. The patient had no previous diagnosis of diabetes. The patient was admitted to the general surgery clinic. Wound culture was taken. Infectious diseases were consulted. Broad spectrum antibiotics were started. The necrotic tissues were excised under local anesthesia and daily dressing with oxygenated water was applied. Consulted with endocrinology. Crystallized insulin was started for blood glucose regulation. In the follow-ups, the breast abscess regressed. Dressing was done twice a day for one week and the patient was discharged with recommendations. Breast examination at the outpatient clinic 6 weeks later was completely normal. His blood glucose was 125 mg/dL, and HbA1c: 6.8. Conclusion As a result, the incidence of breast abscess increases in undiagnosed uncontrolled diabetes patients. Early diagnosis and prompt treatment of breast abscess may protect the patient from more catastrophic outcomes such as salvage mastectomy.

Keywords: Breast Abscess, Uncontrolled Diabetes, Skin Necrosis

Amaç

Meme absesi klinik olarak memede ağrı, ciltte kızarıklık, ısı artışı, hassasiyet, şişkinlik, hatta sistemik ateş ile kendini gösterebilir (1). Meme abselerini iki başlık altında inceleyebiliriz: emzirme ile ilişkili olanlar ve emzirme olmaksızın görülen abseler (2). En sık 20 ile 50 yaş arasında görülür. Emzirme ile ilişkili olanlar genellikle emme sonrası meme ucu çatlaklarından kaynaklanır. Yaşamın ilk haftalarında bebeğin güçlü ememesinden kaynaklı süt yeterince boşaltılamaz ve bu sebeple oluşan süt stazı infeksiyona meyil oluşturur. Meme abseleri doğumdan sonra ilk 12 haftada daha sık görülür (3).

Sunumumuzda genel cerrahi polikliniğine başvuran, emzirme olmaksızın meme absesi kliniği olan hastayı değerlendirmek istedik.

Materyal Metod

Hastamızın verileri bilgisayar kayıtlarından, hasta dosyasından elde edildi.

Bulgular

Kırk dokuz yaşında kadın hasta yaklaşık 1 haftadır sol memesinde ağrı, kızarıklık, akıntı nedeniyle kadın doğum polikliniğine başvurmuş. Yapılan tetkiklerinde Lökosit:12.000 CRP:1,5 Glukoz:480 HgA1c:15,5 olarak geldi. Hasta genel cerrahi ile konsülte edilmiş. Hastanın yapılan muayenesinde sol memesinde meme absesi olduğu görüldü. Lezyonda pürülan bir akıntı vardı. Meme cildinde nekrotik alanlar vardı ve pis kokuluydu. Hasta daha önce konulmuş diyabet tanısı yoktu. Hasta genel cerrahi kliniğine yatırıldı. Yara kültürü alındı. Enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edildi. Geniş spekturumlu antibiyoterapi başlandı. Hasta lokal anestezi altında nekrotik dokular eksize edildi ve günlük okijenli su ile pansumanı yapıldı. Endokrinoloji ile konsülte edildi. Kan glukoz regülasyonu için kristalize insülin başlandı. Takiplerinde meme absesi geriledi. Bir hafta her gün iki defa pansuman edildi ve hasta önerilerle taburcu edildi. 6 hafta sonraki poliklinikte meme muayenesi tamamen doğaldı. Kan glukozu 125 mg/dL, HbA1c:6,8 olarak geldi.

Hasta, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanına ilk başvurduğunda

Nekrotik dokular lokal anestezi altında eksize edilip Oksijenli su ile pansuman edilirken

Hasta başvurusundan 6 hafta sonra polikliniğe kontrole geldiğinde

Sonuç

Sonuç olarak, tanı almamış kontrolsüz diyabet hastalarında meme abse sıklığı artmaktadır. Meme absesine erken tanı ve hızlı tedaviye başlanması salvaj mastektomi gibi daha katastrofik sonuçlardan hastayı koruyabilir.

Kaynaklar:

1. Lam E, Chan T, Wiseman S. Breast abscess: evidence based management recommendations. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2014(12);753-762

2. RİZZO M, PENG L, FRİSCH A, JURADO M, UMPİERREZ G. BREAST ABSCESSES İN NONLACTATİNG WOMEN WİTH DİABETES: CLİNİCAL FEATURES AND OUTCOME. THE AMERİCAN JOURNAL OF THE MEDİCAL SCİENCES. 2009 (338); 123-126

3. Verghese BG, Ravikanth R. Breast Abscess, an Early Indicator for Diabetes Mellitus in Non-lactating Women: A Retrospective Study from Rural India World Journal of Surgery. 2012 (36); 1195–1198

Presentation ID / Sunum No= 71

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1935-3696

Nadir Bir Akut Batın Nedeni; Abdominal Koza

Uzman Dr. Ümran Karabulut Doğan[1], Uzman Dr. Bahadır Öndeş[2]
[1]Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği
[2]Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği
e-mail : bahadiron@hotmail.com

Özet

Amaç İlk kez 1868 yılında tarif edilmiştir. Abdominal koza (AK) sklerozan enkapsüle peritonit, primer sklerozan peritonit ya da idyopatik sklerozan peritonit diye de adlandırılmaktadır . Akut veya subakut intestinal obstrüksiyonla seyreden ender bir durumdur. AK, bağırsak anslarının bir kısmının veya tümünün fibrokollajenöz bir membran tarafından sarılmasıyla prezente olan bir durumdur. İdiopatik görülebileceği gibi, cerrahi, periton diyalizi gibi sebeplere bağlı olarak da görülebilir. Sunumumuzun amacı acil servise başvuran kronik karın ağrısı olan fertilite çağındaki genç kadın hasta akut batın ön tanısıyla opere edilen hastada, operasyon sırasında tespit edilen AK olgusunu sunmaktır. Materyal Metod Hastamızın verileri bilgisayar kayıtlarından, hasta dosyasından elde edildi. Bulgular Yirmi dokuz yaşında kadın hasta yaklaşık 4 gündür karın ağrısı, bulantı-kusma nedeniyle acil servise başvurmuş. Öyküsünde yaklaşık 10 yıldır zaman zaman benzer yakınmalarının olduğu, ancak bu kez daha şiddetli olduğunu belirtti. Hasta Adet döneminde olduğunu belirtti. Hasta ileri tetkik ve tedavi için genel cerrahi kliniğine yatırıldı. Hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yok. Fizik muayenesinde, distansiyonu mevcut. Yaygın hassasiyeti ve istemli defansı var. Palpasyonda batın sağ alt kadranda kitle elegeliyor. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar değerlendirmesinde beyaz küre sayısı 18900/mm3 olup, diğer biyokimyasal parametreler normaldi. Ayakta direkt karın grafisinde ince bağırsak düzeylerinde yaygın hava-sıvı seviyeleri mevcut. Karın ultrasonografi (USG) tetkikinde karın yoğun gazlı olup tam olarak değerlendirilemedi ve pelviste minimal serbest sıvısı mevcut olarak raporlanmış. Adet döneminde olması nedeniyle Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanına konsülte edildi. Hastanın ağrısının devam etmesi ve akut batın tablosu olması nedeniyle operasyon kararı alındı. Yapılan eksplorasyonda ince ince barsakların yüzeyinde zar şeklinde bir oluşum ile kaplı olduğu ve bu zarın kapsülasyon oluşturduğu izlendi. Kapsül disseke edilerek bantlar ayrıldı ve tüm ince bağırsaklar serbest hâle getirilerek ameliyat tamamlandı. Sonuç Sonuç olarak, abdominal koza ameliyat öncesi tanı konması zor olan, ender rastlanan bir hastalıktır. Özellikle bağırsak tıkanıklığı nedeni ile gelen genç kadınlarda düşünülmesi gerekilen bir hastalıktır.

Anahtar Kelimeler: İleus, Akut Karın, Abdominal Koza

A Rare Cause of Acute Abdomen; Abdominal Cocoon

Abstract

Aim Abdominal Cocoon is a rare condition with intestinal obstruction. AK is condition that presents as some or all of the intestinal loops are surrounded by fibrocollagenous membrane. The aim of our presentation is to present a case of AK detected during the operation in a young female of fertility age with chronic abdominal pain who applied to the emergency department and was operated on with the prediagnosis of acute abdomen. Material Method The data of our patient were obtained from computer records and patient file. Findings Twenty-nine-year-old female patient applied to the emergency department with abdominal pain for about 4 days. She had similar complaints from about 10 years, but this time it was more severe. The patient was admitted to the general surgery clinic for further examination and treatment. On physical examination, she has distension. She has diffuse sensitivity and defense. On palpation, a mass is palpable in the right lower quadrant of the abdomen. In the laboratory evaluation, the white blood cell count was 18900/mm3, and other biochemical parameters were normal. There are diffuse air-fluid levels at the small intestine levels on the standing direct abdominal X-ray. In the abdominal ultrasonography (USG) examination, the abdomen was densely gaseous and could not be fully evaluated, and it was reported as having minimal free fluid in the pelvis. Surgery was decided because the patient's pain continued and she had an acute abdomen. In the exploration, it was observed that the small intestines were covered with a membrane-like formation on the surface and this membrane formed encapsulation. The capsule was dissected, the bands were separated, and the surgery was completed by freeing all the small intestines. Conclusion In conclusion, abdominal cocoon is a rare disease that is difficult to diagnose preoperatively. It is a disease that should be considered especially in young women who come with intestinal obstruction.

Keywords: Ileus, Acute Abdomen, Abdominal Cocoon

Amaç

Abdominal Koza (AK) akut veya subakut intestinal tıkanıklıkla seyredebilen nadir görülen bir durumdur. İlk olarak 1868 yılında tanımlanmıştır. Abdominal Koza aynı zamanda primer sklerozan peritonit, sklerozan enkapsüle peritonit ya da idyopatik sklerozan peritonit olarak da adlandırılmaktadır (1,2). Abdominal Koza bağırsak segmentlerinin bir bölümünün veya tamamının fibrokollajenöz bir membran tarafından sarılmasıyla ortaya çıkan bir durumdur. İdiopatik olabileceği gibi, ameliyat sonrası, periton diyalizi gibi sebeplere bağlı olarak da görülebilir (3). Sunumumuzun amacı acil servise başvuran kronik karın ağrısı olan fertilite çağındaki genç kadın hasta akut batın ön tanısıyla opere edilen hastada, operasyon sırasında tespit edilen AK olgusunu sunmaktır.

Materyal Metod

Hastamızın verileri bilgisayar kayıtlarından, hasta dosyasından elde edildi.

Bulgular

Hastamız yirmi dokuz yaşında kadın hastaydı. Dört gün önce başlayan karın ağrısına eşlik eden bulantı ve kusma şikayetleriyle acil servise başvurmuş. Hasta özgeçmişinde 10 yılı aşkın süredir benzer şikayetlerinin olduğunu belirtti. Bu başvurusunda ise şikayetlerinin daha şiddetli olduğunu ifade etti. Hasta adet döneminde olduğunu belirtti. Hasta ileri tetkik ve tedavi için genel cerrahi kliniğine yatırıldı. Hastanın soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde, distansiyonu mevcuttu. Yaygın hassasiyeti ve istemli defansı vardı. Palpasyonda batın sağ alt kadranda kitle ele geliyordu. Diğer sistemik muayeneleri normaldi. Laboratuvar bulgularında beyaz küre sayısı 18900/mm3 olup, diğer biyokimyasal parametreler normaldi. Direkt batın grafisinde ince bağırsaklarda yaygın hava-sıvı

seviyeleri mevcuttu. Karın ultrasonografi (USG) tetkikinde karın yoğun gazlı olup tam olarak değerlendirilemedi ve pelviste minimal serbest sıvısı mevcut olarak raporlanmış. Adet döneminde olması nedeniyle Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanına konsülte edildi. Hastanın ağrısının devam etmesi ve akut batın tablosu olması nedeniyle operasyon kararı alındı. Yapılan eksplorasyonda ince barsakların bir kısmının zar şeklinde bir oluşum ile kaplı olduğu gözlendi. Kapsül açıldı ve disseke edildi. Sağlam olan ince bağırsaklar serbestlendi ve ameliyat tamamlandı.

Operasyon anında abdominal koza

Sonuç

Abdominal koza ender görülen bir hastalıktır. Ameliyat öncesi tanı konulması kolay olmayan bir hastalık olmakla birlikte özellikle bağırsak tıkanıklığı nedeni ile gelen genç kadınlarda düşünülmesi gereken bir hastalıktır.

Kaynaklar

1. Cleland J. On an abnormal arrangement of the peritoneum with remarks on the developments of the mesocolon. J Anat Physiol 1868;2:201-206.

2. Kaplan M, Atabek NM, Salman B, Durmuş O, Abbasova A, Mustafayev X. Bir olgu nedeniyle sklerozan enkapsüle peritonit. Genel Tıp Derg 2002;12(4):147-150.

3. Chew MH, Sophian Hadi I, Chan G, Ong HS, Wong WK. A problem encapsulated: the rare peritoneal encapsulation syndrome. Singapore Med J 2006;47(9):808-810.

Aim

Abdominal Cocoon is a rare condition that can progress with acute or subacute intestinal obstruction. It was first described in 1868. Abdominal Cocoon is also called primary sclerosing peritonitis, sclerosing encapsulated peritonitis or idiopathic sclerosing peritonitis (1,2). Abdominal Cocoon is a condition in which part or all of the intestinal segments are surrounded by a fibrocollagenous membrane. It can be idiopathic, or it can be seen after surgery due to reasons such as peritoneal dialysis (3). The aim of our presentation is to present a case of Abdominal Cocoon detected during the operation in a young female patient of fertility age with chronic abdominal pain who applied to the emergency department and was operated on with the prediagnosis of acute abdomen.

Material Method

The data of our patient were obtained from computer records and patient file.

Findings

Twenty-nine-year-old female patient applied to the emergency department with abdominal pain, nausea-vomiting for about 4 days. He stated that he had had similar complaints from time to time for about 10 years, but this time it was more severe. The patient stated that she was in her menstrual period. The patient was admitted to the general surgery clinic for further examination and treatment.

There is no feature in the patient's history and family history. On physical examination, he has distension. He has diffuse sensitivity and voluntary defense. On palpation, a mass is palpable in the right lower quadrant of the abdomen. Other system examinations were normal. In the laboratory evaluation, the white blood cell count was 18900/mm3, and other biochemical parameters were normal. There are diffuse air-fluid levels at the small intestine levels on the standing direct abdominal X-ray. In the abdominal ultrasonography (USG) examination, the abdomen was densely gaseous and could not be fully evaluated, and it was reported as having minimal free fluid in the pelvis. Since she was in her menstrual period, she was consulted to the Gynecology and Obstetrics Specialist. Since the patient's pain continued and he had an acute abdomen, the decision to operate was taken. In the exploration, it was observed that the small intestines were covered with a membrane-like formation on the surface and this membrane formed encapsulation. The capsule was dissected and the bands were separated, and the surgery was completed by freeing all the small intestines.

Conclusion

In conclusion, abdominal cocoon is a rare disease that is difficult to diagnose preoperatively. It is a disease that should be considered especially in young women who come with intestinal obstruction.

References

1. Cleland J. On an abnormal arrangement of the peritoneum with remarks on the developments of the mesocolon. J Anat Physiol 1868;2:201-206.

2. Kaplan M, Atabek NM, Salman B, Durmuş O, Abbasova A, Mustafayev X. Bir olgu nedeniyle sklerozan enkapsüle peritonit. Genel Tıp Derg 2002;12(4):147-150.

3. Chew MH, Sophian Hadi I, Chan G, Ong HS, Wong WK. A problem encapsulated: the rare peritoneal encapsulation syndrome. Singapore Med J 2006;47(9):808-810.

Presentation ID / Sunum No= 75

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0232-1284

Subksifoid Düzeyde Cilt Altı ve Preperitoneal Yağ Doku Kalınlıkları ve Hepatik Steatoz İlişkisi

Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Akçiçek[1]
[1]*Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı*
mehmet.akcicek@ozal.edu.tr

Özet

Abdomen ultrasonografide (USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerde, subksifoidal yağ doku kalınlıklarının basit ve hızlı bir şekilde ölçümünün hepatik steatoz (HS) açısından bir ön gördürücü olup olmadığını araştırmaktır. Kontrastsız toraks BT alt kesitlerinde karaciğer, dalak ve subksifoid seviyede subkutanöz (SFT) ve preperitonel yağ doku (PFT) kalınlıkları görüntüye dahil olan toplam 180 hasta çalışmaya dahil edildi. PFT ve aynı seviyedeki SFT kalınlığı, orta hatta milimetre olarak ölçüldü. BT'de HS'u olmayan, olan ve ciddi yağlanması olan 60'ar hastadan oluşan üç grup belirlenerek tariflenen yağ doku kalınlıklarıyla ilişkileri araştırıldı. Çalışmadaki 134'ü erkek toplam 180 hastanın yaş ortalaması 42,5 ± 13,3 olup yaş aralığı 19-65 arasındadır. HS açısından, PFT ve SFT kalınlığı ölçümlerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Yaş gruplarında, yağ dokuların kalınlık ölçümlerine göre HS grupları arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). PFT kalınlığı ölçümlerine göre kadın ve erkekler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). SFT kalınlığı ölçümüne göre kadın ve erkekler arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). HS'un ciddi düzeyde olduğu durumla ilişkili olabilen subksifoidal SFT ve PFT kalınlıklarının rutin abdomen USG incelemelerinde kısa sürede, basit bir şekilde değerlendirilmesi hastanın olası yağlı karaciğer hastalığı risk faktörleri açısından doğru yönlendirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Toraks BT, Hepatik Steatoz, Preperitoneal Yağ Doku, Subkutanöz Yağ Doku

The Relationship of Subcutaneous and Preperitoneal Fat Tissue Thicknesses At the Subxiphoıd Level and Hepatic Steatosis

Abstract

To investigate whether simple and quick measurement of subxiphoidal fat tissue thickness in abdominal ultrasonography (USG) or computed tomography (CT) examinations is a predictor of hepatic steatosis (HS). A total of 180 patients whose liver, spleen and subcutaneous (SFT) and preperitoneal

adipose tissue (PFT) thicknesses at the subxiphoid level were included in the images in non-contrast chest CT (CCT) subsections were included in the study. PFT and SFT thickness at the same level were measured in millimeters at the midline. Three groups, each consisting of 60 patients without HS, with HS, and with severe HS on CT, were determined and their relationship with the described adipose tissue thickness was investigated. The mean age of 180 patients in the study was 42.5 ± 13.3, and the age range was between 19-65. In terms of HS, there was a significant difference between the groups according to PFT and SFT thickness measurements ($p<0.05$). A significant difference was found between the HS groups according to the thickness measurements of the adipose tissue in age groups ($p<0.05$). There was no significant difference between men and women according to PFT thickness measurements ($p>0.05$). A significant difference was found between men and women according to SFT thickness measurement ($p<0.05$). A simple evaluation of subxiphoidal SFT and PFT thicknesses which may be associated with severe HS, in routine abdominal USG examinations, may contribute to the appropriate management of the patient in terms of possible fatty liver disease risk factors.

Keywords: Chest CT, Hepatic Steatosis, Preperitoneal Adipose Tissue, Subcutaneous Adipose Tissue

1. INTRODUCTION

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common causes of chronic liver disease worldwide.[1] It includes a spectrum of diseases ranging from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis, advanced fibrosis and cirrhosis.[2,3] Therefore, risk factors associated with hepatic steatosis (HS) should be investigated. HS develops for a variety of reasons, but obesity is the most commonly associated condition.[4]

Few studies have suggested that visceral adiposity is a clinical predictor of hepatic steatosis.[5,6] Visceral fat area (VFA) measurement, as measured by computed tomography (CT), is a method that predicts HS more than body-mass index (BMI) or subcutaneous adipose tissue (SFT) deposition.[5,7] Recently, the relationship between abdominal fat layers and metabolic syndrome has been demonstrated by ultrasonography (USG).[8]

In this study, the relationship of HS by examining the liver and spleen density, as well as subxiphoidal subcutaneous (SFT) and preperitoneal adipose tissue (PFT) sections included in the images of patients who presented to the emergency department for various reasons and underwent chest CT (CCT) were evaluated. The aim is to investigate whether the measurement of subxiphoid adipose tissue thicknesses in routine abdominal USG or CT examinations, which will not take much time, is a predictor of HS.

2. MATERIALS AND METHODS

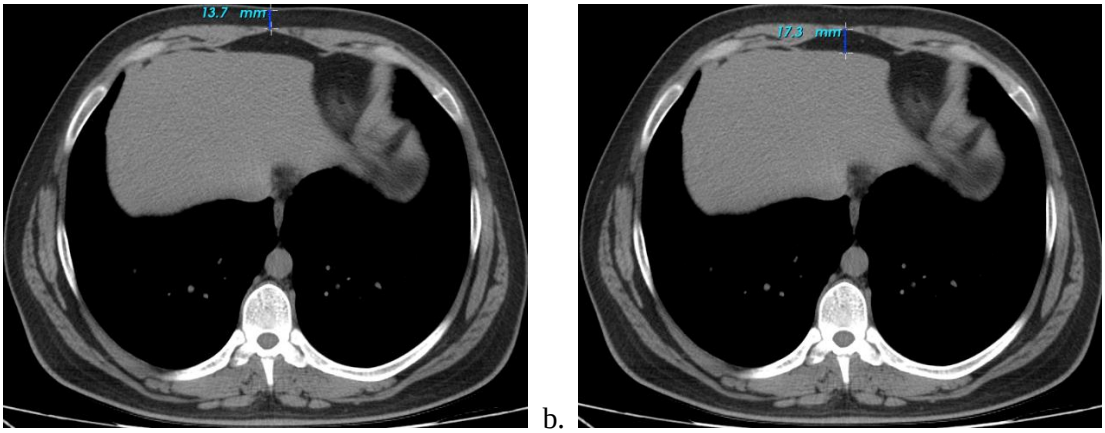
2.1. Ethical Approval: Permission with number 2022/4 was obtained from Malatya Turgut Özal University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee.

The patients who applied to Malatya Training and Research Hospital between 01.06.2021 and 30.10.2021 to the emergency department for various reasons and had non-contrast CCT were scanned. A total of 180 people aged 19-65, with and without HS, who met the criteria below and had no artifacts on CT images, were included in the study.

Patients whose liver, spleen, and the part of subcutaneous and preperitoneal fat tissue thickness can be measured at the subxiphoid level were visible in the CCT examination, were included in the study. At the subxiphoid level; PFT was defined as the fat compartment seen anteriorly from the anterior surface of the left lobe of the liver to the linea alba. The thickness of this area was measured in millimeters (mm) at the midline with the thickness of the SFT area at the same level (Figure 1a and b). Care was taken to ensure that the measured level was an area that could also be visualized with the USG probe and not posterior to the bone tissue.

Figure 1 a. SFT, and b. PFT measurements

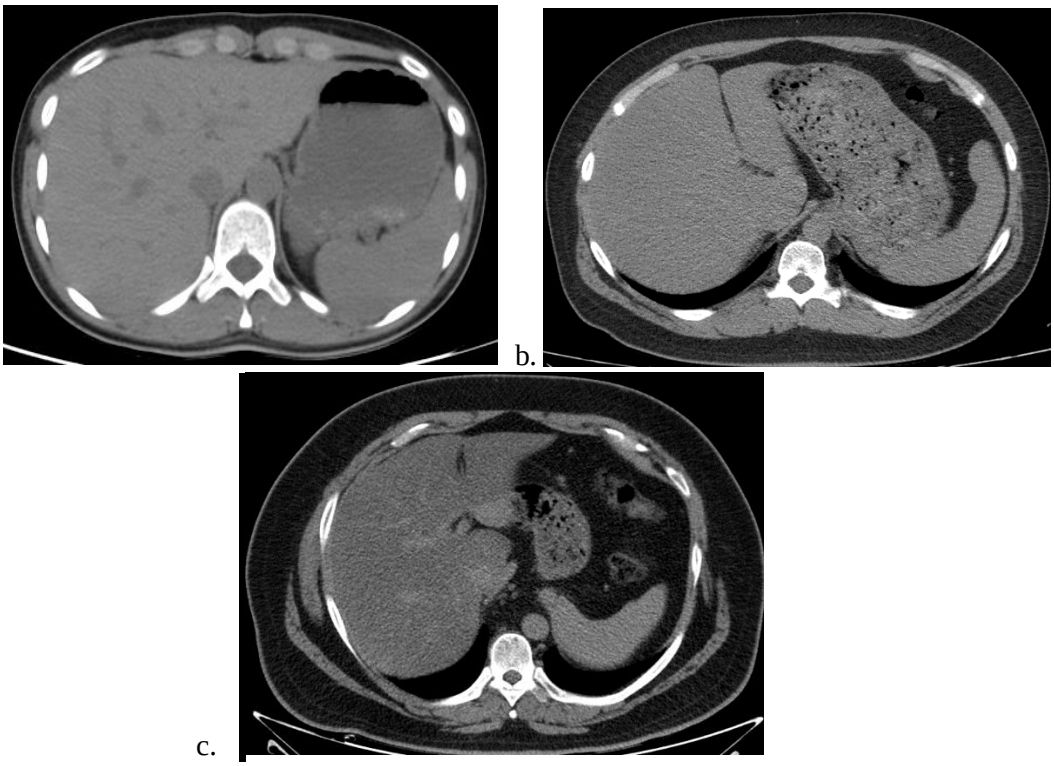
a. b.



If the liver density is at least 10 HU less than the spleen or if the parenchymal density is below 40 HU, it was considered as HS.[9,10] Cases in which intrahepatic vessels appeared hyperdense compared to fatty liver tissue were considered as severe HS[9]. Liver and spleen parenchyma densities were measured in the same cross-section in a circular area of approximately 200 mm^2 using ROI. There were 60 patients who met the first definition in the first group (Group 2), and 60 patients in the second group (Group 3). In addition, 60 patients without HS were included in the study (Group 1) (Figure 2a, b, and c). The relationship between HS, PFT and SFT was investigated in these patients.

Figure 2 a. Nonsteatotic, b. Steatotic, and c. Severe steatotic livers

a. b.



c.

2.2. Statistical analysis

The analysis of the data included in the research was made with the SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 26 program. The Kolmogorov Smirnov test was used to check whether the data included in the study fit the normal distribution. The significance level (p) for comparison tests was taken as 0,05. Since the data showed a normal distribution, the significance test (t-test) of the difference between the

two means was used. ANOVA test was applied in multiple groups. Homogeneity of variance Levene test was checked and Duncan test was used for intragroup pairwise comparisons since homogeneity was ensured (p>0,05).

3. RESULTS

180 participants were included in the study, and the mean age was 42.5 ± 13.3, and the age range ranged from 19 to 65. There were 134 male (74.4%) and 46 female (25.6%) patients (Table 1).

A statistically significant difference was found between the groups according to SFT and PFT measurements in terms of HS (p<0.05). According to the pairwise comparisons, a statistically significant difference was found between group 3 and both group 1 and group 2 (p<0.05). However, no statistically significant difference was found between Group 1 and Group 2 (p>0.05) (Table 2).

A statistically significant difference was found between the HS groups according to the SFT and PFT measurements in the age groups (p<0.05). A statistically significant difference was found between the ages of 19-25 and both 36-45 years and 46-55 years according to SFT measurement (p<0.05). However, no statistically significant difference was found between the other paired groups (p>0.05). A statistically significant difference was found between the ages of 19-25 and both the ages of 26-35 and 46-55 years according to PFT measurement (p<0.05). However, no statistically significant difference was found between the other paired groups (p>0.05) (Table 2).

Table 1: Distribution of Variables by Groups

Variables	Group	Frequency	Percent
Gender	**Male**	134	74,4
	Female	46	25,6
HS Groups	**0**	60	33,3
	1	60	33,3
	2	60	33,3
Age Group	**19-25 age**	26	14,4
	26-35 age	31	17,2
	36-45 age	48	26,7
	46-55 age	34	18,9
	> 56 age	41	22,8
Total		**180**	**100,0**

Table 2: Comparison of Groups by SFT and PFT

Variable	Fat Tissue	Group	Mean ± sd	Test Value	p Value	Difference
HS	SFT mm	0[1]	10,51 ± 6,87	*6,518*[x]	*0,002**	*1-3, 2-3*
		1[2]	14,86 ± 10,55			
		2[3]	16,2 ± 9,24			
	PFT mm	0[1]	13,72 ± 4,63	*9,476*[x]	*0,001**	*1-3, 2-3*
		1[2]	17,18 ± 5,39			
		2[3]	16,76 ± 4,18			
Age	SFT mm	19-25 age[1]	9,23 ± 6,74	*3,758*[x]	*0,006**	*1-3, 1-4*
		26-35 age[2]	13,6 ± 9,26			
		36-45 age[3]	12,3 ± 6,33			
		46-55 age[4]	16,4 ± 12,11			
		>56[5]	16,69 ± 9,75			
	PFT mm	19-25 age[1]	13 ± 4,94	*3,142*[x]	*0,016**	*1-2, 1-4*
		26-35 age[2]	17,16 ± 5,4			
		36-45 age[3]	15,86 ± 4,48			
		46-55 age[4]	15,94 ± 5,13			
		>56[5]	16,75 ± 4,6			
Gender	SFT mm	male	10,69 ± 6,87	*-9,602*[y]	*0,001**	*present*
		female	23,09 ± 9,3			
	PFT mm	male	16,25 ± 5	1,662[y]	0,098	absent
		female	14,84 ± 4,83			

sd; standart deviation, Test Value[x]; ANOVA Test F Value, Test Value[y]; Significance test of the difference between two means t value, p value; statistical significance

There was no statistically significant difference between men and women according to PFT measurements in terms of gender (p>0.05). A statistically significant difference was found between men and women according to SFT measurement (p<0.05) (Table 2).

4. DISCUSSION

Obesity is a well-known risk factor for NAFLD as well as for other metabolic diseases. Previous studies have proved that BMI strongly correlates with fatty liver, and the risk of NAFLD increases with increasing BMI.[11,12] However, some studies have recently shown that VFA is significantly associated with HS, whereas other obesity indicators such as BMI are not.[1,5,13]

Abdominal adipose tissue consists of subcutaneous and intra-abdominal visceral fat.[14] Although BMI and waist circumference are used as markers of obesity, they are limited in distinguishing between visceral and subcutaneous fat compartments.[1]

USG, CT, and MRI are the standard imaging methods used for the assessment of NAFLD in clinical practice, and approximately 30% of fatty liver must be present to detect NAFLD.[15,16]

USG is inexpensive, readily available, but results can vary depending on practitioner[17]. CT is considered a standard and highly sensitive method for the evaluation of VFA and PFT.[18] However, there is a risk of radiation[19]. Newer techniques such as MRI elastography, proton density fat fraction, and the FerriScan method can non-invasively stage the degree of fibrosis to diagnose and assess the prognosis of patients with NAFLD.[19] However, these expensive techniques are only available in some specialized clinics.

In a previous study, a relationship was found between fatty liver disease and PFT thickness measured from the L4 level.[20] Accordingly, it has been argued that the assessment of preperitoneal fat using a simple linear USG probe is an easy way to assess deep visceral adiposity in obese patients.[8]

In another study, Parente et al. measured the PFT area on MR images and reported that it is a non-invasive marker for NAFLD risk in patients with type 2 diabetes.[21]

In one study, patients with a diagnosis of NAFLD had larger amounts of all preperitoneal, omental and perirenal fat compared to those without a diagnosis of fatty liver whereas, subcutaneous fat stores were found to be thicker in those without HS[8].

In this study, subxiphoidal SFT and PFT thickness were found to be higher in patients with severe HS compared to patients with or without HS ($p<0,05$). In age groups subxiphoidal SFT and PFT thickness were less in the 19-25 age group ($p<0,05$). While there was no significant gender difference in terms of PFT thickness, SFT thickness was higher in women ($p<0,05$).

5. CONCLUSION

A simple evaluation of subxiphoidal SFT and PFT thicknesses in routine abdominal USG examinations in a short time, which can be associated with severe fatty liver, may contribute to the appropriate management of the patients in terms of NAFLD risk factors. This situation should be supported by prospective studies on large groups in the future by evaluating other risk factors.

6. REFERENCES

1. Lee HW, Kim KJ, Jung KS, et al. The relationship between visceral obesity and hepatic steatosis measured by controlled attenuation parameter. Lin HC, ed. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0187066. doi:10.1371/journal.pone.0187066

2. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: pathologic features and differential diagnosis. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2005;22(4):330-338. doi:10.1053/j.semdp.2006.04.002

3. Neuschwander-Tetri BA. Fatty liver and the metabolic syndrome: *Current Opinion in Gastroenterology*. 2007;23(2):193-198. doi:10.1097/MOG.0b013e32801421a9

4. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1221-1231. doi:10.1056/NEJMra011775

5. Park BJ, Kim YJ, Kim DH, et al. Visceral adipose tissue area is an independent risk factor for hepatic steatosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(6):900-907. doi:10.1111/j.1440-1746.2007.05212.x

6. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(12):2708-2715. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01526.x

7. Pickhardt PJ, Jee Y, O'Connor SD, del Rio AM. Visceral adiposity and hepatic steatosis at abdominal CT: association with the metabolic syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(5):1100-1107. doi:10.2214/AJR.11.7361

8. Cuatrecasas G, Cabo F, Coves MJ, et al. Ultrasound measures of abdominal fat layers correlate with metabolic syndrome features in patients with obesity. *Obes Sci Pract*. 2020;6(6):660-667. doi:10.1002/osp4.453

9. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2003;15(5):539-543. doi:10.1097/01.meg.0000059112.41030.2e

10. Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, Sirlin CB. Imaging Features of Perivascular Fatty Infiltration of the Liver: Initial Observations. *Radiology*. 2005;237(1):159-169. doi:10.1148/radiol.2371041580

11. Loomis AK, Kabadi S, Preiss D, et al. Body Mass Index and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Two Electronic Health Record Prospective Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(3):945-952. doi:10.1210/jc.2015-3444

12. Pang Q, Zhang JY, Song SD, et al. Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index. *World J Gastroenterol*. 2015;21(5):1650-1662. doi:10.3748/wjg.v21.i5.1650

13. Jung SH, Ha KH, Kim DJ. Visceral Fat Mass Has Stronger Associations with Diabetes and Prediabetes than Other Anthropometric Obesity Indicators among Korean Adults. *Yonsei Med J*. 2016;57(3):674-680. doi:10.3349/ymj.2016.57.3.674

14. Mårin P, Andersson B, Ottosson M, et al. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism*. 1992;41(11):1242-1248. doi:10.1016/0026-0495(92)90016-4

15. Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2016;45(4):639-652. doi:10.1016/j.gtc.2016.07.003

16. Pappachan JM, Antonio FA, Edavalath M, Mukherjee A. Non-alcoholic fatty liver disease: a diabetologist's perspective. *Endocrine*. 2014;45(3):344-353. doi:10.1007/s12020-013-0087-8

17. Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2017;XX(XX):XX-XX. doi:10.14218/JCTH.2017.00013

18. Rössner S, Bo WJ, Hiltbrandt E, et al. Adipose tissue determinations in cadavers--a comparison between cross-sectional planimetry and computed tomography. *Int J Obes*. 1990;14(10):893-902.

19. Kinner S, Reeder SB, Yokoo T. Quantitative Imaging Biomarkers of NAFLD. *Dig Dis Sci*. 2016;61(5):1337-1347. doi:10.1007/s10620-016-4037-1

20. Fukuda K, Seki Y, Ichihi M, et al. Usefulness of ultrasonographic estimation of preperitoneal and subcutaneous fat thickness in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in diabetic patients. *J Med Ultrasonics*. 2015;42(3):357-363. doi:10.1007/s10396-015-0615-7

21. Parente DB, Oliveira Neto JA, Brasil PEAA, et al. Preperitoneal fat as a non-invasive marker of increased risk of severe non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: Preperitoneal fat and severe fatty liver. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;33(2):511-517. doi:10.1111/jgh.13903

Presentation ID / Sunum No= 76

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-2258-9229

Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen COVID-19 Gebe Hastalar: Vaka Serisi

Uzman Dr. Mesure Gül Nihan Özden[1]

[1]*İ. Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Anesteziloji ve Reanimasyon Kliniği, nihanozdenn@gmail.com*

Özet

Giriş ve Amaç: Covid-19 pandemisi sırasında enfekte olan gebe hastalar, gebeliğe özgü fizyolojileri nedeniyle özel bir grup oluşturmaktadır. Bu olgu serisinde yoğun bakımda yatan üç gebe hastanın klinik seyri ve tedavi stratejileri sunulmaktadır. Olgu Sunumları: Bir hastada astım, diğerinde hipotiroidi öyküsü vardı. Akut faz reaktanları yüksek olan gebenin klinik seyride kötüydü. Noninvaziv mekanik ventilasyon ve yüksek akımlı oksijen tedavisi, iki hastanın solunum desteği için yeterliydi. Diğerine invaziv mekanik ventilasyon desteği gerekti. Serviste başlanan düşük doz steroid ve düşük molekül ağırlıklı heparin ile salisilik asit tedavisi yoğun bakımda dozları artırıldı. Tüm hastalar üç gün süreyle 70mg/gün ivig alırken, iki hastaya plazmaferez uygulanmıştı. Tedavilere cevap vermeyen hastaya ekstrakorporeal kan purifikasyon oXiris® filtresi uygulandı ve bu hasta yatışının 27. gününde öldü. Tartışma ve sonuç: Hastaların aPTT ve inr değerlerinin normal aralıkta olması, antikoagülan tedavimizin etkili olduğunu gösterdi. Non-invaziv ve invaziv mekanik ventilasyon sırasında "akciğer koruyucu" strateji uygulandı. Bu hasta grubunda tedavi seçeneklerinden plazmaferez, ivig ve oXiris® filtre kullandık. Geliş akut faz reaktanları yüksek olan hasta uyguladığımız tedavilere cevap vermedi.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, gebe, intravenöz immunoglobulin, plasmaferez, ekstrakorporeal kan purifikasyon

Covıd-19 Pregnant Patients in Intensive Care Unit: A Case Series

Abstract

Introduction and Aim: Pregnant patients infected during the Covid-19 pandemic constitute a special group due to their pregnancy-specific physiology. This case series presents the clinical course and treatment strategies of three pregnant patients in the intensive care unit. Case Reports: While there was a history of asthma in one patient, hypothyroidism in another. The clinical course of the pregnant women with high acute phase reactants at admission was worse. Non-invasive mechanical ventilation and high

flow oxygen therapy were sufficient for respiratory support for two of them. Other required invasive mechanical ventilation support. Low-dose steroid and low molecular weight heparin with salicylic acid treatments were started in the ward and doses of them were increased in the intensive care unit. While all patients received ivig 70mg/day for three days, plasmapheresis was performed in two patients before. Extracorporeal blood purification system oXiris® filter was applied to the patient who did not respond to treatments and died on the 27th day of hospitalization. Discussion and conclusion: Stabilization of aPTT and inr level in the normal range showed anticoagulant treatment of them was effective. The "lung-protective" strategy was applied during non-invasive and invasive mechanical ventilation. Plasmapheresis, ivig and oXiris® filter can be used as treatment modalities in this patient group. The patient with high admission acute phase reactants died as it did not respond to the treatments we applied.

Keywords: COVID-19, pregnancy, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis, extracorporeal blood purification.

1.INTRODUCTION

Severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV2) has caused a global pandemic since December 2019 and there have been 119,452,269 confirmed cases with 2,647,662 deaths.[1] Some groups are thought to be more vulnerable like pregnant women. The case morbidity rate is up to 3%[2] and the mortality rate is 1,2 %[3] in pregnant women.

Although it is thought it is a potentially highly vulnerable population, critical illness and mortality rates in COVID-19 among pregnant women remain unclear.[4] Pregnant women are more vulnerable to a cell-mediated viral infection such as COVID-19, and also more susceptible to rapid cardiopulmonary decompensation due to reduced cardiac and pulmonary reserves.[5] Several cases have now been added in the literature; where pregnant have required intensive care admission, while most mothers with COVID-19 infection have mild symptoms which resolve without treatment.[6]

We followed up 3 of these patients, who were more severe, in our intensive care unit. We present these three COVID-19 pregnant patients followed up in intensive care as a case series.

Case 1: A 27-year-old G2P0 at 19+1 weeks of gestation pregnant with COVID-19 contact history woman presented at the emergency department. Quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR), from a nasopharyngeal swab, was positive for SARS-CoV2. Favipiravir 600 mg po was prescribed. After six days from diagnosis, the patient described a six-day history of weakness, loss of appetite, joint pain, and a four-day history of shortness of breath. She was transferred to the COVID-19 Obstetric Ward. The patient had partial mastectomy from breast cancer, the operation for hip dislocation, and colon operation. Her medical history included asthma without treatment. The development of the baby was found to be compatible with the week of gestation without pathology found in the ultrasound examination when admitted to the hospital. Enoxaparin sodium 8000 iu/day SC and methylprednisolone 1mg/kg/day iv were added to the treatment. The patient was taken to the intensive care unit because of the deterioration of her clinic (respiratory rate over 44/min, SpO2 86% under 10 L/min of oxygen) on the seventh day of diagnosis. APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) score 12 and GCS (Glasgow Coma Scale) 15 when the patient was taken into the intensive care unit. Enoxaparin sodium 12000 iu/day sc and salicylic acid 100 mg/day po were added to the patient's treatment. The necessary antibiotherapy were given by assessment with cultures of blood and endotracheal aspirate. Upon the increase in arterial pressures, the patient was consulted with the obstetric doctor and methyldopa 500 mg/day po was added to treatment. Intravenous immunoglobulin therapy (ivig) 70mg/day was given for three days. Non-invasive mechanical ventilation and high flow oxygen therapy alternately were performed to the patient as respiratory support. On the ninth day of admission to the intensive care unit, the patient, who had not received non-invasive mechanical ventilation support for 2 days was transferred to the COVID-19 Obstetric Ward. Arterial blood gases and laboratory parameters are shown in Table 1.

Case 2: A 29-year-old G2P1 at 19+1 weeks of gestation pregnant with a history of high fever, cough, shortness of breath, and COVID-19 contact history presented at the emergency department. QRT-PCR from a nasopharyngeal swab of her was positive for SARS-CoV2 and she was transferred to the COVID-19 Obstetric Ward. The development of the baby was found to be compatible with the week of gestation during the ultrasound examination of the baby. The nonstress test was reactive with reassuring fetal heart tracing. Methylprednisolone 1mg/kg/day, enoxaparin sodium 8000 iu/day sc were given. The oxygen requirement of the patient was increased by the time in the ward and on the fourth day of administration, the patient was taken to the intensive care unit. APACHE II score 10 and GCS 13 when the patient was taken into the intensive care unit. Bronchodilators, Enoxaparin sodium 12000 iu/day sc and salicylic acid 100 mg/day po were added to the treatment. Non-invasive mechanical ventilation and high flow oxygen therapy alternately were performed to the patient as respiratory support in the intensive care unit. Plasmapheresis with ivig therapy 70 mg/day iv was applied for 3 days, due to deterioration of the clinical and laboratory parameters on the ninth day of intensive care unit.

Since sufficient oxygen level was not achieved despite the excessive increase in respiratory effort (respiratory rate 44/min, SpO2 %83) and she complained of feeling exhausted with inspiration; the decision was made to proceed with rapid sequence intubation with mechanical ventilation support for respiratory insufficiency on the eleventh day. Arterial blood gas with invasive mechanical ventilation includes a pH of 7.19, PaCO2 of 63 mmHg, and PaO2 of 80 mmHg. The computed PaO2:FiO2 ratio was 96 signifying severe ARDS determined in American-European Consensus Conference criteria.[7] She needed large dosages of midazolam and remifentanil infusion for adequate sedation.

On the fifth day, upon the development of fetal distress and bradycardia in the baby, it was decided to deliver the baby by caesarean section in consultation with anaesthesiologist, obstetrician, and perinatologist. APGAR scores of the male baby 3 at 1st minute, 5 at 5th minute, and 6 at 10th until the 20th minute. Neonate was then transferred to the neonatal intensive care unit. The baby, who was supported with invasive mechanical ventilation, had a cardiopulmonary arrest 5 days after birth without response to inventions.

Continuous venovenous hemodiafiltration with the oXiris® (Baxter, IL, USA) was started. Subsequently, she developed septic shock requiring inotropes, and intravenous hydrocortisone 200 mg/day was added to the treatment. Bicarbonate infusion was started in the patient because of resistant metabolic acidosis. The patient, who did not respond to the inventions applied, died on the 27th day of admission to the intensive care unit. Arterial blood gases and laboratory tests are shown in Table 1.

Case 3: A 22-year-old, G2P1 at 27+5 weeks of gestation pregnant, transferred to COVID-19 intensive care unit from another health center. QRT-PCR from a nasopharyngeal swab was positive for SARS-CoV-2 and Favipiravir 600 mg po was prescribed before. Her medical history had hypothyroidism with levothyroxine 25 mcg/day po treatment. The patient had an appendectomy operation in her history. APACHE II score 22 and GCS 15 when the patient was taken into the intensive care unit. The development of the baby was found to be compatible with the pregnancy patient. Enoxaparin sodium 12000 iu/day sc and salicylic acid 100 mg/day po were added the treatment. Ivig therapy 70 mg/day iv was given for three days. Non-invasive mechanical ventilation and high flow oxygen therapy alternately were performed to the patient as respiratory support. On the 20th day of intensive care unit admission, the patient, who had not received non-invasive mechanical ventilation support for 2 days, had a SpO2 of 96% without respiratory distress symptoms was transferred to the COVID-19 pregnancy ward. Arterial blood gases and laboratory parameters are shown in Table 1.

2. DISCUSSION

The patients that we treated in intensive care had chest x-ray identified bilateral diffuse pulmonary infiltrates, and their chest CT scan identified bilateral airspace disease characterized by ground-glass appearance with peripheral consolidations compatible with SARSCoV2 represented pneumonia. Two of the pregnant women who were given intensive care support were transferred to the COVID-19 Obstetric Ward without termination of pregnancy as a result of the treatments and supports applied. Since fetal distress developed in one of the pregnant women, the pregnancy was terminated by caesarean

operation. Despite the treatments applied in the intensive care course of the same pregnant, her clinic worsened and eventually she died.

Pregnancy itself is a hypercoagulable state and SARS-CoV2 infected pregnant women have high risk of maternal thrombotic complications. High levels of D-dimer in combination with elevated liver enzymes support the likelihood that the patient's liver injury and coagulation dysfunction were secondary to the severe COVID-19 infection.[8] When the first and third cases were transferred to the intensive care unit, liver enzymes (AST, ALT) and D-Dimer levels of them were at normal levels, while these values increased during repeated measurements. In the second case, AST and D-Dimer values were measured as high during admission to the intensive care unit, and the following values were measured higher than normal. The fibrinogen values of the patients were measured above normal on the days we followed up. APTT and inr values were measured at normal levels except in the last days of the second case. Stabilization of aPTT and inr level in the normal range showed that the anticoagulant treatment we used was effective.

Ferritin levels in COVID-19 cases have been shown to be appropriately high for the clinical level of the disease. Ferritin values remained high in the second and third cases. CRP, IL-6, BNP, and LDH values were above normal values in all patients, being higher in the second case with poor clinical course. A low lymphocyte count has been identified as a poor prognostic factor for COVID-19.[9] The lymphocyte count of our pregnant patients who were followed up in the intensive care unit remained below normal.

In the second case, fetal heart sound had sustained deceleration, and delivery decision was obtained. Our patient's clinical situation was not stable enough when we discussed the delivery of the fetus. We gave an opportunity to the baby and mother with the consultation of an intensivist, obstetrician, anaesthesiologist and neonatologist. Evidence from treatment studies for SARS suggested that high dosages of corticosteroids posed a risk for severe adverse effects that drastically affected prognosis, but shorter courses of low to moderate dosages may be considered in the care for the critically ill patient with COVID-19. Kolkova et al. administered antenatal steroid (betamethasone) to complete infant lung maturation in pregnant patients followed in the intensive care unit.[10] Although there are different opinions in the literature regarding the use of antenatal steroids for infant lung maturation[11], we applied antenatal steroid in the second case before delivery.

Non-invasive mechanical ventilation is recommended for managing acute respiratory failure with maintaining airway integrity and ensuring patient comfort. Urgent transition to invasive mechanical ventilation may be needed with increasing respiratory distress with rapid sequence endotracheal intubation.[12] We applied rapid serial intubation using propofol and rocuronium to our patient, for whom invasive mechanical ventilation was initiated. The "lung-protective" strategy for mechanical ventilation was applied to the patients, who we treat in our intensive care, during non-invasive and invasive mechanical ventilation.

Retrospective analysis of Yan and et al. on 116 pregnant women. There were 8 patients with severe pneumonia, all required ICU admission, 1 required plasmapheresis, 6 received non-invasive ventilation, two received invasive mechanical ventilation, and 1 received extracorporeal membrane oxygenation.[13] There was 1 case of neonatal death in that research. We applied plasmapheresis and ivig treatment together in the second case where we could not prevent clinical deterioration of her.

As an adjuvant therapy, extracorporeal blood purification, help to control the dysregulated autoimmune system. Padala and et al. performed the oXiris® hemofilter which adsorbs both cytokines and endotoxins to COVID-19 patients as renal replacement therapy. Inflammatory markers including IL-6, erythrocyte sedimentation rate, and CRP decreased by the use of the oXiris® filter and clinical outcomes in two out of three patients were improved.[14] Ma et al. reported a significant decline in the inflammatory markers in three critically ill COVID-19 patients when treated with plasma exchange and the oXiris® filter.[15] In the second and third cases, we applied plasmapheresis treatment to remove cytokines and endotoxins from plasma. While IL-6 and CRP values of the third case decreased, it continued to increase in the second case.

3. CONCLUSION

In summary, this case series of rapid clinical decompensation and development of severe respiratory failure in three pregnant women highlights many physiologic and management considerations for the care of critically ill pregnant women with COVID-19. We performed optimal imaging investigations, laboratory studies, COVID testing, fetal assessment, and treatments for these women.

Declaration of Competing Interest

None.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not for profit sectors.

REFERENCES

1. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. 2020. Available at: https://covid19.who.int/. Accessed July 1, 2020.

2. M. Zaigham, O. Andersson, Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies, Acta Obstet. Gynecol. Scand. (2020)

3. M. Knight, K. Bunch, N. Vousden, E. Morris, N. Simpson, C. Gale, et al., Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study, BMJ 369 (2020), m2107.

4. Dashraath P, Jing Lin Jeslyn W, Mei Xian Karen L, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. Am J ObstetGynecol 2020 Jun;222(6):521-531.

5. W. Schettler, Y. Al Ahwel, A. Suhag. Severe ARDS in COVID-19-infected pregnancy: obstetric and intensive care considerations. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020 Aug;2(3):100120.

6. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARSCoV-2 infection during pregnancy. J Infect. 2020;S0163-4453:30109–2.

7. Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, Añón JM, Blanch L, Belda J, Santos-Bouza A, Fernández AL, Kacmarek RM. A universal definition of ARDS: the PaO2/FiO2 ratio under a standard ventilatory setting--a prospective, multicenter validation study. Intensive Care Med 2013 Apr;39(4):583-92.

8. D'Souza R, Malhamé I, Teshler L, Acharya G, Hunt BJ, McLintock C. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID- 19. ActaObstetGynecol Scand. 2020 Aug 5: 10.1111/aogs.13962.

9. Tan L,Wang Q,Zhang D,Ding J,Huang Q,Tang YQ,Wang Q,Mia H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Signal Transduct Target Ther. 2020; 5: 33.

10. Kolkova Z, Bjurström MF, Länsberg JK, Svedas E, Hamer MA, Hansson SR, Herbst A, Zaigham M. Obstetric and intensive-care strategies in a high-risk pregnancy with critical respiratory failure due to COVID-19: A case report. Case Rep Womens Health. 2020 Jul 8;27:e00240.

11. L.C. Poon, H. Yang, S. Dumont, J.C.S. Lee, J.A. Copel, L. Danneels, et al., ISUOG interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals – an update, Ultrasound Obstet. Gynecol. (2020)

12. Bateman RM, Sharpe MD, JaggerJE. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine Brussels, Belgium. 15-18 March 2016. Crit Care. 2016; 20(Suppl 2): 94. https://doi.org/10.1186/s13054-016-1208-6.

13. J.Yan,J.Guo,C.Fanetal. Coronavirusdisease2019inpregnant women: a report based on 116 cases. Am J Obstet Gynecol. 2020 Jul;223(1):111.e1-111.e14.

14. Sandeep AnandPadala AS, Vakiti A, White JJ, Mulloy L, Mohammed A. First Reported Use of Highly Adsorptive Hemofilter in Critically Ill COVID-19 Patients in the USA . J Clin Med Res . 2020 Jul;12(7):454-457.

15. Ma J, Xia P, Zhou Y, Liu Z, Zhou X, Wang J, Li T, et al. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. ClinImmunol. 2020;214:108408.

Table 1: Laboratory Parameters and Arterial Blood Gases of The Patients.

Variable	Normal Reference Range	Case 1 Admission Day	Case1 Discharge Day	Case 2 Admission Day	Case 2 Cesarian Section day	Case 2 Exitus Day	Case 3 Admission Day	Case 3 Discharge Day
Hemoglobin(Hb) g/dl	12,5-16	11,9	8,5	8,1	9,7	9	13,1	11,9
Platelet count×10^3/µL	100-400	189	348	261	199	70	137	244
White Cell count×10^3/µL	4,00-10,00	10	5,6	12,5	6,5	21,8	11,8	10,8
Neutrophil count×10^3/µL	4,00-8,00	8,6	4,77	11,21	5,96	19,72	10,7	8,72
Lymphocyte count×10^3/µL	1,00-5,00	1,1	0,6	0,7	0,3	1,5	0,8	1,6
Ferritin ng/ml	5-204	66,81	173,78	130,23	447,98	3476	224,79	586
C-reactive protein (CRP) mg/L	0-0,5	5,78	0,91	14,72	7,23	12,2	2,81	0,6
Procalcitoninn g/ml	<0,05	0,18				0,743		0,09
Interlokin-6 ng/L	0-5,9	7,08	5,1	7,94	24,3	337	18,6	4
BNP	0-100	164,8	63,4	46,7	104,3	17,6		10
TroponinIng/L	0-15	<10	<10		18,1	130,1		
Glucose mg/dlL	74-106	109	73	110	102	72	182	117
Aspartate aminotransferase (AST) U/L	0-31	23	105	60	41	176	33	105
Alanin aminotransferase (ALT) U/L	37	20	165	28	44	52	16	324
Lactate Dehydrogenase (LDH) U/L	135-214	339	528	416	441	1276		268
Albumin g/dl	35-52	35,2	27,7	28,3	29,4	27,9	34,8	31,8
Creatinine mg/dl	0,5-0,9	0,57	0,5	0,42	0,38	0,98	0,64	0,34
Urea mg/dl	0-50	11	19	15	17	28	11	43
Amilase U/L	0-125	70	62	46	137	749	30	89
Lipase U/L	<78	42	43	30	95	1106		140

Creatinekinase U/L	29-168	58	36	55	238	10867		23
Sodium mEq/L	134-146	133	135	136	135	144	138	130
Potassium mEq/L	3,5-5,2	3,5	4,2	3	3	4,5	2,9	4,2
ClormEq/L	97-108	100	103	105	100	100		95
Magnesium mg/dl	1,6-2,6	1,66	1,81	2,09	1,28	1,57	1,87	1,8
Calcium mg/dl	8,4-10,2	9	9	9	8	8	8	9
International normalızed ratio (INR)	0,8-1,25	0,9	0,95	1,03	0,98	1,85	0,98	0,93
Activated partial tromboplatin time (aPTT) min	25,6-35,2	33,2	30,2	37,6	37	85,3	33,2	26,4
D-Dimer mg/L	<0,50	0,48	0,69	0,65	7,79	2,79	0,37	0,73
Fibrinogen mg/dl	200-400	478	483	564	580	297	391	415
PH		7,45	7,45	7,46	7,32	7,01	7,40	7,44
Partial pressure of carbon dioxide pCO_2		31,1	35	32	67.7	69	30	35
Partial pressure of oxygen pO_2		56,6	96,3	65,8	43,4	64	51,2	89
Base Excess mmol/L		2,4	0,7	-0,2	6,6	2,3	1,9	0,8
Lactate mmol/L		2,2	0,5	0,9	1,4	4,4	3	0,6
Saturation of oxygen %		85	98,4	94,2	76,2	74	84	97

Presentation ID / Sunum No= 80

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-9654-1319

Cep Telefonları ve Wi-Fi Kaynaklı Radyofrekansların Gebelik Üzerindeki Etkileri

Dr. Öğretim Üyesi Hava Bektaş[1], Prof. Dr. Süleyman Daşdağ[2]
[1]*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Van, Türkiye.*
[2]*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.*

Özet

Cep telefonu teknolojilerinin gelişmesiyle kablosuz iletişim günlük hayatımızda vazgeçilmez hale geldi. Radyo frekanslar (RF'ler), kablosuz iletişim teknolojisinde veri (ses, görüntü vb.) aktarımını sağlamak için kullanılan elektromanyetik dalgalardır. Bununla birlikte, bu cihazlardan yayılan RF radyasyonunun sağlık üzerindeki etkilerine yönelik bilimsel çalışmaların sonuçları nedeniyle kamuoyunun endişesi her geçen gün artmaktadır. Son zamanlarda, RF maruziyetine yönelik en önemli risk gruplarının hamile kadınlar ve çocuklar olduğuna dikkat çekmiştir. Bu nedenle bu çalışmanın amacı, RF' ların gebelik dönemi boyunca gebe kadınlar ve bebekleri üzerindeki etkileri araştıran çalışma sonuçlarını değerlendirmektir. Çalışmaların çoğu hayvan çalışmalarına dayanmaktadır ve sonuçları hamile kadınların ve dolayısıyla bebeklerinin RF maruziyetinden olumsuz etkilenebileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, bu çalışma, en azından net bir bilimsel sonuca ulaşılıncaya kadar, gebelik sırasında RF maruziyetinden uzak durulmasının ve cep telefonu kullanımının kısıtlanmasının akıllıca bir önlem olacağını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Cep Telefonu, Kablosuz İletişim, Radyofrekans Radyasyonu, Hamilelik, Fetüs.

Effect of Radiofrequencies Emitted From Mobile Phones and Wi-Fi On Pregnancy

Abstract

Wireless communication has become indispensable in our daily life due to the advent of mobile phone technologies. Radio frequencies (RFs) are a main parameter in wireless communication technology in order to provide data (audio, image, etc.) transfer. However, public concern is continuously increasing because of the results of scientific studies on the health effects of RF radiation emitted from these devices. Scientists recently pointed out that the most important risk groups are pregnant women and children. Therefore, the aim of this review is to summarize the animal RF studies performed on both pregnant women and their babies throughout the pregnancy period. The majority of

the studies are based on animal studies and suggest that pregnant women, and thereby their babies, can be adversely affected by RF exposure. In conclusion, this review indicated that staying away from RF exposure during the pregnancy would be a wise precaution, at least until a clear scientific result is reached.

Keywords: Mobile Phone, Wireless Communication, Radiofrequency Radiation, Pregnancy, Fetus.

GİRİŞ

Günlük hayatımızda kullandığımız birçok cihaz (uzaktan kumandalar, mikrodalga fırınlar, güvenlik sistemleri, cep telefonları, bilgisayarlar, telsizler, radarlar, TV ve radyo vericileri, Bluetooth ve kablosuz internet sağlayıcıları) radyo frekansı radyasyonu (RFR) yayar. Farklı kablosuz iletişim araçlarının ve özellikle cep telefonlarının oluşturduğu RFR seviyesi hızla artmakta ve "Elektromanyetik Kirlilik" olarak bilinen bir soruna neden olmaktadır. Kablosuz iletişim kaynaklarından yayılan RF dalgalarının etkileri üzerine yapılan çalışmaların sonuçları, RFR'lerin, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önemli bir kolu olan Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın kanserojen olabilecek 2B faktörlerine dahil etmesine neden olmuştur(1). RFR'nin olası olumsuz etkilerinden korunmak için Uluslararası İyonize Olmayan Radyasyondan Korunma Komisyonu (ICNIRP) ve Elektrik ve Elektronik Mühendisleri Enstitüsü (IEEE) tarafından, genel halk ve çalışanlar için güvenlik sınırları belirlenmiştir. Ancak hamile kadınlar, fetüsler veya embriyolar gibi daha hassas gruplar da aynı güvenlik sınırlarına tabi tutulmuştur. RF'lerin en etkili olduğu maddelerden biri sudur. Yüksek su içeriğinin dielektrik değerleri etkileyeceği ve bunun da enerji emilimini etkileyeceği bildirilmektedir. Fetüsün organları tam olarak gelişmemiştir ve doku kompozisyonları yüksek su içeriğine sahiptir (2). Bu nedenle, RF'lerden daha fazla etkilendikleri düşünülmektedir. Dahası, bilindiği gibi hamilelik döneminde kadınların su içeriği normal dönemlere göre artmaktadır. Literatürde, gebelik dönemi boyunca RF ile etkileşime giren fetüs veya embriyolarda anomalilerin gelişebileceği öne sürülmüştür (3, 4). Ayrıca 2004 yılında İstanbul'da düzenlenen bir çalıştayda çocukların elektromanyetik alanlara karşı duyarlılıkları ele alınmış ve konuyla ilgili çalışmaların artırılması gerektiği sonucuna varılmıştır (5). Bu araştırmada, RF'lerin gebelik ve fetüs üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmaların sonuçları araştırıldı.

YÖNTEM

RFR'lerin gebelik ve fetüs üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmaların sonuçları PUBMED adlı veri tabanından tarandı.

SONUÇLAR

Cep telefonları ve kablosuz internet sağlayıcıları (Wi-Fi) gibi iletişim araçları tarafından çevreye yayılan RFR'lerin fetüs ve anneler üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmalarının sayısı oldukça sınırlıdır. Deney düzenekleri, kullanılan teknikler, spesifik absorpsiyon oranları vb. gibi çeşitli parametreler arasında farklılıklar vardır. Ancak bu çalışmaların büyük çoğunluğu hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

TARTIŞMA

Kablosuz iletişim teknolojileri (cep telefonu, internet vb.) 900, 1800, 2100, 2450 MHz frekanslı RF'ler yayar. Son zamanlarda teknolojideki gelişmelerle birlikte bu cihazların kullanımı tüm dünyada artmıştır. Uluslararası Telekomünikasyon Birliği (İTÜ), 2014 yılı sonunda internet kullanıcı sayısının yaklaşık üç milyara, cep telefonu kullanıcı sayısının ise yedi milyara ulaşacağını belirtmiştir (6).

Bu çalışmada, kablosuz iletişim cihazlarından yayılan RF'lerin gebeler ve fetüs sağlığı ve gelişimi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar ele alınmıştır. Önceden belirlenmiş bir güvenlik sınırının altında RF maruziyetinin sağlık üzerinde olumsuz etkileri olduğu birçok hayvan çalışması ile ortaya konmuştur. Bununla birlikte, gebelik ve embriyogenez dönemi ile ilgili insan çalışmalarının sayısı oldukça sınırlıdır (7). Çalışmalar arasında, deney düzenekleri, kullanılan canlı, radyasyon maruziyetinin odaklandığı bölge, RF radyasyon özellikleri (SAR, frekans, modülasyon tipi vb.), yakın veya uzak alan maruziyeti gibi çeşitli parametreler arasında farklılıklar vardır. Belyaev (2010), RFR'lerin etkilerinin,

radyasyona maruz kalma süresi ve aralıkları, statik manyetik alan, ortamdaki rastgele elektromanyetik alanlar, ışınlamaya maruz kalan canlının genotipi, cinsiyeti, fizyolojik ve kişisel özellikleri, hücre yoğunluğu yanında taşıyıcı frekans değerine ve modülasyon tipine bağlı olduğunu ifade etmiştir. Nitekim, maruz kalma süresinin güç yoğunluğu ve spesifik absorpsiyon oranı (SAR) kadar önemli olduğu belirtilmiştir. Dolayısıyla çalışmalardan elde edilen sonuçlar arasındaki çelişkilerin sebeplerinin yukarıda belirtilen parametrelerden kaynaklanabileceği düşünülebilir (8). 900 MHz RFR ışınlamasına maruz kalan gebe sıçanların yavrularında (7) ve gebelikleri boyunca 2450 MHz RF radyasyona maruz kalan sıçanların yavrularında düşük doğum ağırlığının gözlemlenmediği rapor edilmiştir (9). Ogawa et al. (2009), doğum öncesi dönemde hamile sıçanların başlarına 90 dakikalık bir süre boyunca 1.95 GHz geniş bant kod bölmeli çoklu erişim (W-CDMA) sinyali uygulamıştır (10). Sıçanlarda gebelik boyunca gruplar arasındaki ağırlık artışları arasında fark saptanmamıştır. Canlı fetüslerde hiçbir dışsal, iskeletsel veya visseral anormallik belirtilmemiş ve uygulanan elektromanyetik alan nedeniyle herhangi bir üreme veya embriyotoksik parametrede (canlı, ölü, emilen embriyo, plasenta ağırlıkları, cinsiyet oranları veya doğum ağırlıkları) farklılık olmadığı ifade edilmiştir. Prenatal dönemde 2450 MHz RF radyasyona maruz kalan ratlarda teratojenik etki gözlenmemiştir (11). Lee et al. (2009), CDMA ve WCDMA RF sinyallerine aynı anda maruz kalan sıçanların fetüslerinde herhangi bir dış, iç organ veya iskelet kusurunun oluşmadığını, yani teratojenik etkinin üretilmediğini belirlemiştir (12). Fragopoulou et al. (2010), embriyonik gelişimin gerçekleştiği prenatal dönemde cep telefonlarından günde sadece altı dakikalık bir süre boyunca yayılan RF radyasyonuna maruz kalmanın sıçanların kemik oluşumu üzerinde olumsuz etkileri olduğunu bildirmiştir (13). Ancak fetüslerin kemik gelişiminde oluşan bozuklukların geçici olduğu ve doğum sonrası dönemde düzeldiği rapor edilmiştir. Takahashi et al. (2010), gerçekleştirilen deneysel çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, 2.14 GHz W-CDMA (Downlink) sinyallerine uzun süre maruz kalmanın, sıçanların gebelik durumu veya gelişimi üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığını ifade etmiştir (14).

1800 MHz RF radyasyonunun gebe tavşan ve yavrularının beyin ve karaciğer dokularında oksidatif stres parametrelerinde değişikliklere ve DNA hasarına neden olabileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (15-17). Topal et al. (2015) doğum öncesi dönemde uygulanan 900 MHz'lik bir elektromanyetik alanın doğum sonrası dönemde karaciğer dokusunda oksidatif strese ve patolojik değişikliklere neden olduğunu belirlemiştir (18). Şahin et al. (2013) 2.45 GHz (sürekli dalga, SAR: 0.023 W/kg) mikrodalga radyasyonunun çiftleşme döneminde ve gebelik boyunca uygulandığında beyinde DNA hasarına ve karaciğer, böbrek ve yumurtalıklarda antioksidan enzim aktivitesinde azalmaya neden olduğunu bildirmiştir. (19). Bektaş et al. (2018), anneleri gebelikte farklı zamanlarda cep telefonuyla konuşan bebeklerin kordon kanlarının biyokimyasal parametrelerinde farklılıklar olduğunu belirlemiştir (20). Ayrıca kordon kanı ve plasental doku örneklerinde oksidatif strese ve DNA kırılmalarına neden olduğu bildirilmiştir (20).

Ait-Aissa et al. (2010), doğum öncesi (günde iki saat, haftada beş gün) Wi-Fi sinyallerine (2.45 GHz, SAR: 0, 0.08, 0.4, 4 W/kg) maruz kalan genç sıçanların merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini incelemiştir. Astrositik ve apoptotik yapılarda, özellikle beynin farklı seçilmiş bölgelerinde doğum sonrası beyin gelişimini gösteren değişiklikler belirlenmiş, ancak elde edilen sonuçlar, kullanılan Wi-Fi sinyallerinin deneysel koşullar altında genç sıçanların beyinlerinde kalıcı astroglia aktivasyonu sağlamadığını ve apoptozu tetiklemediğini ortaya koymuştur (21). Odacı et al. (2008), gebelik süresince günde 60 dakika 900 MHz RF uygulanan sıçanların yavrularında hipokampustaki dentat girus granül hücrelerinin sayısının azaldığını bildirmiştir (22). Prenatal dönemde günde 60 dakika 900 MHz radyasyona maruz kalan sıçanların yavru sayısında (23) ve postnatal 32. günde hipokampusun Cornu Ammonis bölgesinde piknotik hücrelerin varlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir (23). Ragbetli et al. (2009), gebelik dönemi boyunca günde 15 dakika 890–915 MHz RF radyasyona maruz kalan gebe sıçanların yavrularında hipokampusun Cornu Ammonis bölgesindeki piramidal hücre sayısında herhangi bir fark olmadığını belirtmişlerdir (24). Ancak, serebellumda granül hücre sayısında artış eğilimi ve Purkinje hücrelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (25). Hamilelik sırasında 900 MHz darbeli RF radyasyonuna maruz kalmanın, doğum sonrası dönemde yavru sıçanların Purkinje nöronlarının elektrofizyolojik özelliklerini değiştirebileceği, ancak bu değişikliklerin beyincik ile ilgili fonksiyonel işlemleri etkilemek için yeterli olmadığı başka bir çalışmada ortaya konmuştur (26). Finnie et al. (2009), RF radyasyonuna maruz kalan yavruların beyinlerinde nöral stresin bir göstergesi olan c-fos geninin ekspresyonunda kontrol grubuna göre herhangi bir değişiklik

gözlemlenmediği rapor edilmiştir (27). Aldad et al. (2012) doğum öncesi dönemde 800-900 MHz RF radyasyonuna maruz kalmanın, maruz kalma süresine bağlı olarak gebe sıçanların yavrularında nörodavranışsal bozukluklara neden olabileceğini belirlemiştir (28). Doğum öncesi dönemde 900 MHz GSM elektromanyetik alanlara maruz kalmanın herhangi bir bilişsel bozukluğa neden olmadığı ifade edilmektedir (29).

Çeşitli araştırmacılar, yüksek sıvı içeriği nedeniyle RF radyasyonundan önemli ölçüde etkilenebileceğini düşünerek RF radyasyonunun koklear gelişim üzerindeki etkilerini incelemiştir. Seçkin et al. (2014) gebe sıçanlara 900 ve 1800 MHz RF radyasyon uygulamışlar ve bunun sonucunda yavru sıçanlarda normal fonksiyonel işitmelerine rağmen koklear hücresel hasar olduğunu saptamışlardır (30). Budak et al. (2009) GSM 1800 MHz RF radyasyonunun koklear aktivitede azalmaya neden olduğunu bildirmiştir (31).

SONUÇ

Sonuç olarak, hemen hemen tamamı hayvan çalışmalarına dayalı olan çalışmaların çoğunluğu, gebeliklerin ve dolayısıyla bebeklerin RFR'lerden olumsuz etkilenebileceğini ortaya koymaktadır. Ancak bunun tam tersini gösteren çalışmaların olması, bunu tartışma konusu yapmaktadır. Bu da hem zaman hem de ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Tüm bunlara rağmen, yukarıda özetlenen çalışmaların sonuçları, hamilelik sırasında RF maruziyetinin o kadar iyi huylu olmadığını ve bu nedenle kablosuz iletişim araçlarının kullanımına ilişkin kuralların dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Anne, bebek ve toplum sağlığı için oldukça önemli olan bu kurallar, yaygın olarak kullanılan kablosuz iletişim cihazları ile ilgili endişeleri sınırlandırmalıdır. RFR'lerin hamile kadınlar ve dolayısıyla fetüsler üzerinde bir etkisi olup olmadığını net bir şekilde belirlemek için moleküler düzeyde insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Referanslar

1. Group BW, Sage C, Carpenter DO. BioInitiative Report: A Rationale for Biologically-based Public Exposure Standards for Electromagnetic Radiation at www. bioinitiative. org. December. 2012;31(2012):1557.

2. Keshvari J, Keshvari R, Lang S. The effect of increase in dielectric values on specific absorption rate (SAR) in eye and head tissues following 900, 1800 and 2450 MHz radio frequency (RF) exposure. Phys Med Biol. 2006;51(6):1463-77.

3. Heynick LN, Merritt JH. Radiofrequency fields and teratogenesis. Bioelectromagnetics. 2003;Suppl 6:S174-86.

4. Panagopoulos DJ, Chavdoula ED, Nezis IP, Margaritis LH. Cell death induced by GSM 900-MHz and DCS 1800-MHz mobile telephony radiation. Mutat Res. 2007;626(1-2):69-78.

5. Kheifets L, Repacholi M, Saunders R, Van Deventer E. The sensitivity of children to electromagnetic fields. Pediatrics. 2005;116(2):e303-e13.

6. Dasdag S, Akdag MZ. The link between radiofrequencies emitted from wireless technologies and oxidative stress. Journal of chemical neuroanatomy. 2016;75:85-93.

7. Daşdag S, Akdag MZ, Ayyıldız O, Demirtaş ÖC, Yayla M, Sert C. Do cellular phones alter blood parameters and birth weight of rats? electro-and Magnetobiology. 2000;19(1):107-13.

8. Belyaev I. Dependence of non-thermal biological effects of microwaves on physical and biological variables: implications for reproducibility and safety standards. Non-thermal effects and mechanisms of interaction between electromagnetic fields and living matter Bologna (IT): Ramazzini institute. 2010:187-218.

9. Aït- Aïssa S, Billaudel B, Poulletier de Gannes F, Ruffié G, Duleu S, Hurtier A, et al. In utero and early- life exposure of rats to a Wi- Fi signal: Screening of immune markers in sera and gestational outcome. Bioelectromagnetics. 2012;33(5):410-20.

10. Ogawa K, Nabae K, Wang J, Wake K, Watanabe Si, Kawabe M, et al. Effects of gestational exposure to 1.95- GHz W- CDMA signals for IMT- 2000 cellular phones: Lack of embryotoxicity and

teratogenicity in rats. Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association. 2009;30(3):205-12.

11. Poulletier de Gannes F, Haro E, Hurtier A, Taxile M, Athane A, Ait- Aissa S, et al. Effect of In Utero W i- F i Exposure on the Pre- and Postnatal Development of Rats. Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology. 2012;95(2):130-6.

12. Lee H-J, Lee J-S, Pack J-K, Choi H-D, Kim N, Kim S-H, et al. Lack of teratogenicity after combined exposure of pregnant mice to CDMA and WCDMA radiofrequency electromagnetic fields. Radiation research. 2009;172(5):648-52.

13. Fragopoulou AF, Koussoulakos SL, Margaritis LH. Cranial and postcranial skeletal variations induced in mouse embryos by mobile phone radiation. Pathophysiology. 2010;17(3):169-77.

14. Takahashi S, Imai N, Nabae K, Wake K, Kawai H, Wang J, et al. Lack of adverse effects of whole-body exposure to a mobile telecommunication electromagnetic field on the rat fetus. Radiation research. 2010;173(3):362-72.

15. Tomruk A, Guler G, Dincel AS. The influence of 1800 MHz GSM-like signals on hepatic oxidative DNA and lipid damage in nonpregnant, pregnant, and newly born rabbits. Cell Biochem Biophys. 2010;56(1):39-47.

16. Guler G, Tomruk A, Ozgur E, Sahin D, Sepici A, Altan N, et al. The effect of radiofrequency radiation on DNA and lipid damage in female and male infant rabbits. Int J Radiat Biol. 2012;88(4):367-73.

17. Guler G, Tomruk A, Ozgur E, Seyhan N. The effect of radiofrequency radiation on DNA and lipid damage in non-pregnant and pregnant rabbits and their newborns. Gen Physiol Biophys. 2010;29(1):59-66.

18. Topal Z, Hanci H, Mercantepe T, Erol HS, Keles ON, Kaya H, et al. The effects of prenatal long-duration exposure to 900-MHz electromagnetic field on the 21-day-old newborn male rat liver. Turk J Med Sci. 2015;45(2):291-7.

19. Shahin S, Singh VP, Shukla RK, Dhawan A, Gangwar RK, Singh SP, et al. 2.45 GHz microwave irradiation-induced oxidative stress affects implantation or pregnancy in mice, Mus musculus. Appl Biochem Biotechnol. 2013;169(5):1727-51.

20. Bektas H, Bektas MS, Dasdag S. Effects of mobile phone exposure on biochemical parameters of cord blood: A preliminary study. Electromagn Biol Med. 2018;37(4):184-91.

21. Aït-Aïssa S, Billaudel B, De Gannes FP, Hurtier A, Haro E, Taxile M, et al. In situ detection of gliosis and apoptosis in the brains of young rats exposed in utero to a Wi-Fi signal. Comptes Rendus Physique. 2010;11(9-10):592-601.

22. Odaci E, Bas O, Kaplan S. Effects of prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic field on the dentate gyrus of rats: a stereological and histopathological study. Brain Research. 2008;1238:224-9.

23. Bas O, Odaci E, Mollaoglu H, Ucok K, Kaplan S. Chronic prenatal exposure to the 900 megahertz electromagnetic field induces pyramidal cell loss in the hippocampus of newborn rats. Toxicol Ind Health. 2009;25(6):377-84.

24. Rağbetli MÇ, Aydinlioğlu A, Koyun N, Rağbetli C, Karayel M. Effect of prenatal exposure to mobile phone on pyramidal cell numbers in the mouse hippocampus: a stereological study. International Journal of Neuroscience. 2009;119(7):1031-41.

25. Rağbetlı MC, Aydinlioğlu A, Koyun N, Rağbetlı C, Bektas Ş, Ozdemır S. The effect of mobile phone on the number of Purkinje cells: a stereological study. International Journal of Radiation Biology. 2010;86(7):548-54.

26. Haghani M, Shabani M, Moazzami K. Maternal mobile phone exposure adversely affects the electrophysiological properties of Purkinje neurons in rat offspring. Neuroscience. 2013;250:588-98.

27. Finnie JW, Cai Z, Blumbergs PC, Manavis J, Kuchel TR. Expression of the immediate early gene, c- fos, in fetal brain after whole of gestation exposure of pregnant mice to global system for mobile communication microwaves. Pathology. 2006;38(4):333-5.

28. Aldad TS, Gan G, Gao XB, Taylor HS. Fetal radiofrequency radiation exposure from 800-1900 mhz-rated cellular telephones affects neurodevelopment and behavior in mice. Sci Rep. 2012;2:312.

29. Bornhausen M, Scheingraber H. Prenatal exposure to 900 MHz, cell- phone electromagnetic fields had no effect on operant- behavior performances of adult rats. Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association. 2000;21(8):566-74.

30. Seckin E, Suren Basar F, Atmaca S, Kaymaz FF, Suzer A, Akar A, et al. The effect of radiofrequency radiation generated by a Global System for Mobile Communications source on cochlear development in a rat model. J Laryngol Otol. 2014;128(5):400-5.

31. Budak GG, Muluk NB, Öztürk GG, Budak B, Apan A, Seyhan N, et al. Effects of GSM-like radiofrequency on distortion product otoacoustic emissions in pregnant adult rabbits. Clinical and Investigative Medicine. 2009:E112-E6.

Presentation ID / Sunum No= 84

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5621-7407

Eisenmenger Tanılı Hastada Nöroanestezik Yönetim

Dr. Öğretim Üyesi Aslı Mete Yıldız[1], Dr. Öğretim Üyesi İlknur Hatice Akbudak[1]
[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D
aslimete22@hotmail.com, ilhakbudak@gmail.com

Özet

Artmış pulmoner vasküler direnç ve sistemik-pulmoner dolaşım bağlantısı yoluyla sağdan sola şant ile karakterize olan Eisenmenger sendromu çok nadir olarak görülmektedir. Hastaların yaşam beklentisi 20 ila 30 yıldır. Sistemik şantı tedavi edilmemiş bu hastalarda beyin absesi görülmesi olağan bir durumdur. Olgumuz 25 yaş ASA 4 hasta VSD ve Eisenmenger tanılı kadın hasta. Beyin absesi nedeniyle beyin cerrahisi tarafından operasyon planlandı. Anestezi yönetimde hastaya preoperatif kardiyoloji konsultasynu istenmiş olup yakın takip ile operasyona izin verildi. Perioperatif dönemde giriş saturasyonu düşük olan hastanın intraoperatif dönemde saturasyonları stabil seyretti. intraoperatif hipotansiyondan kaçınıldı. Ortalama arter basıncı 60 üzerinde olacak şekilde seyri sağlandı. Tansiyonda düşüklük olduğunda vazopresör destek tedavisi uygulandı. Hasta sorunsuz şekilde ameliyathaneden çıkarıldı. Sonuç: Eisenmenger tanıslı hastalar toplumda çok az bir yüzdededir. Bu hastalarda intraoperatif yönetim çok önemli olup, dikkat edilmesi gereken durum sistemik vasküler direnç ve pulmoner vaskuler direnç dengesinin korunmasıdır. Bu da en iyi yakın hemodinamik takip ve intravasküler volümün sabit tutulması ile sağlanabilir. Bu olgu çok nadir görülen bu vakalar için diğer bilim insanlarını aydınlatabilmek amacı ile yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Eisenmenger, Pulmoner Hipertansiyon, Nöroanestezi

Neuro Anesthesic Management in Patient Diagnosed Eisenmenger

Abstract

Introduction: Eisenmenger syndrome, which is characterized by increased pulmonary vascular resistance and a right-to-left shunt through the systemic-pulmonary circulation connection, is very rare. The life expectancy of patients is 20 to 30 years. Brain abscess is common in these patients whose systemic shunt has not been treated. In our case, a 25-year-old female patient with a diagnosis of ASA 4, VSD, and Eisenmenger was operated by a neurosurgeon because of a brain abscess. In anesthesia

management, preoperative cardiology consultation was requested, and the operation was allowed with close follow-up. The patient's initial saturation was low in the perioperative period, and his saturations remained stable in the intraoperative period. Hypotension was avoided. The mean arterial pressure was above 60, vasopressor support therapy was applied when it was low. The patient was safely removed from the operating room.**Conclusion:** Intraoperative management is very important in these patients, and the balance of systemic vascular resistance and pulmonary vascular resistance should be preserved. This can best be achieved by close hemodynamic monitoring and keeping the intravascular volume constant. This case; It was made to enlighten other scientists and to raise awareness for these very rare cases. The hemostatic changes associated with the syndrome may lead to thromboembolic events, cerebrovascular complications, or hyperviscosity syndrome. Most patients have erythrocytosis, but excessive phlebotomy can cause microcytosis and aggravate symptoms of hyperviscosity. Other complications associated with Eisenmenger syndrome include hemoptysis, gout, cholelithiasis, hypertrophic osteoarthropathy, and decreased kidney function. Pregnancy or non-cardiac surgery is associated with a high mortality rate in patients with Eisenmenger syndrome.

Keywords: pulmonary hypertension, brain abscess, eisenmenger

Giriş

Büyük bir primum atriyal septal defekti ve değişken boyutta bir giriş ventriküler septal defekti endokardiyal yastık defekti olarak adlandırılır. Bu hastalık konjenital kalp hastalıklarının %3' ünü oluşturur (1). Artmış pulmoner vasküler direnç ve sistemik-pulmoner dolaşım bağlantısı yoluyla sağdan sola şant ile karakterize olan Eisenmenger sendromu çok nadir olarak görülmektedir. Hastaların yaşam beklentisi 20 ila 30 yıldır (2). Artık bu hastalar erişkin yaşlara kadar yaşayabildikleri için anestezistlerin bu hastalar ile karşılaşma sıklıkları oldukça artmıştır (3). Bu hastalarda sağ taraftakinden daha yüksek olan sol taraf kan basıncı soldan sağa şant oluşturmaktadır. Pulmoner damarlarda kanın kronik olarak yoğunlaşması pulmoner basınçlarda artışa sebep olur. Ne zaman ki pulmoner vasküler direnç sistemik vasküler direnci aşar o zaman durum Eisenmenger sendromu olarak adlandırılır (4). Beyin apseleri, kapsüllerle çevrelenmiş iyi vaskülarize, yaşamı tehdit etme potansiyeli olan intraserebral koleksiyonlardır. Beyin absesi olan hastalar kısmi nörolojik defisit, ateş ve baş ağrısı üçlemesi ile seyreder (5). Siyanotik konjenital kalp hastalıklarının yaklaşık %60 kadarı beyin abseleri ile seyreden klinik oluşturur. Ayrıca bu hastalarda polistemi ile ilişkili infarktlar, azalmış immun sistem yanıtı ve pulmoner fagositozun yapılamaması beyin abselerine yol açmaktadır (2).

Olgu Sunumu

25 yaşında VSD ve Eisenmenger tanısı ve pulmoner hipertansiyon ile tedavi altında olan hasta beyin cerrahisi tarafından kranial abse ön tanısı ile preoperatif değerlendirilerek ameliyata alındı. ASA 4 ,MP 2 olan hasta 68 kg ve 165 cm boyunda idi. Daha önce anjiografi haricinde bir operasyon olmayan hastanın preoperatif değerlendirilmelerinde yapılan ekografide PAP 50-52 mmHg olup; hafif MY, hafif-orta TY' si mevcuttu. Hastanın preoperatif tansiyonu 132/72 mmHg ve 2 lt'den maske ile oksijen altında SPO2 %84, nabzı 77/dk ve T negatiflikleri olan EKG' si mevcuttu. Solunum sayısı 20/dk idi. Preoperatif kardiyolojik değerlendirmede pulmoner hipartansiyon mevcudiyetine dikkat çekilmiş ve yakın hemodinamik takip ile operasyona izin verilmişti. Perioperatif izlem sürecinde anestezi indüksiyonundan önce hasta tamamen uyanık ve GKS 15 idi. Giriş vitallerinde kaydedilecek bir patoloji yoktu ancak SPO2 %84 idi. İndüksiyonda premedikasyon olarak 0.5 mg demizolam ve ardından 150 mg propofol 100 mcg fentanil ve 40 mg roküronyum uygulandı. Sevofluran inhalasyon anestezisiyle idame edildi. Entübasyon sonrasında hastanın SPO2'si %89' a çıktı. Tansiyon izlemlerinde değerler 116/67 mmHg ile başlayarak stabil seyretti. Ortalama arter basıncında (OAB) belirgin bir düşüklük izlenmedi genellikle OAB 60 mmHg'nin üzerinde seyretti. OAB'nin 60 mmHg'nin altına düştüğü zamanlarda noradrenalin ile müdahale edildi. Hastanın operasyonu 5 saat 23 dakika sürdü ve hasta entübe şekilde yoğun bakımda izleme alındı. Postoperatif izlemlerde yoğun bakımda vital buldular, idrar çıkışı ve sıcaklık değerleri normaldi. Hastanın analjezisi parasetamol ve opioidlerle sağlandı. 6. saatte hastanın GKS 15 olması üzerine maske ile oksijen tedavisine geçildi. 4 lt/dk oksijen ile SPO2'si %89 idi. Sorunsuz şekilde SPO2 % 86 olacak şekilde hasta taburcu edildi.

Tartışma

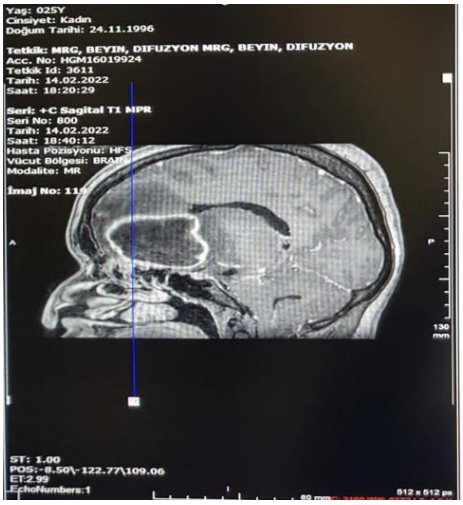
Eisenmenger hastalarında beyin abselerinin etiyolojisi, kalpteki kanın fitrelenememesi sonucunda dolaşımdaki bakterilerin fagositoz sonucu pulmoner dolaşımdan uzaklaştırılamamasına bağlıdır. Böylelikle bakteriler direkt sistemik dolaşıma girerler. Aynı zamanda bu hastalardaki polisitemiye bağlı gelişen infarktlar bakterilerin abse oluşturmasına yatkın bir ortam hazırlamış olurlar (6). Şanta bağlı hipoksi; doğuma kadar hiçbir belirti vermeyen bu hastalarda reaktif polisitemiye, artmış kan viskositesine ve azalmış beyin kan akımına neden olacağından nekroz bölgeleri bu hastalarda sıklıkla karşılaşılan durumlardır ve bu durum abse oluşumuna predispozan faktördür (2). Yapılacak herhangi bir anestezi gerektiren işlemden önce anesteziyolojist bu hastaların şant akış yönünün tespitini yapmak zorundadır. Ayrıca pulmoner arter basınçları, istirahat halinde oksijen saturasyonları ve hastaların kardiyak fonksiyon değerlendirilmesi cerrahiden önce mutlaka değerlendirilmelidir (3). Biz de bu olguda bahsedilen tüm kardiyak değerlendirmeleri yaptık ve önlemleri ameliyat öncesinde planladık. Hasta operasyona alınmadan önce kardiyoloji birimi tarafından ekografi ile değerlendirildi ve pulmoner arter basınçları ve ejeksiyon fraksiyonları kaydedildi. Preoperatif oksijen saturasyonu arter kan gazı analizleri ve periferik oksijen monitörizasyonu ile takip edildi. Eisenmenger tanılı hastalarda aslolan perioperatif yakın hemodinamik takiptir. Hemodinamik monitörizasyon bu hastalarda geniş kapsamlı olmalıdır. Spesifik kardiyak monitörler, yakın arteryel kan gazı takipleri, kalp debisi ve sistemik vasküler direnç değerlendirmeleri bu hastalarda yapılabilen özellikli monitörizasyonlardır (4). Bu olguda perioperatif yakın kardiyak mönitörizasyonlu takip yapılmış ve sık aralıklarla arteryel kan gazı analizleri değerlendirilmiştir. İnvaziv arter monitörizasyonu ile anlık sistolik ve diastolik basınçlara ilaveten ortalama arter basıncı izlemi yapılmıştır. Hipotansiyon ve oksijen desaturasyonu perioperatif izlemde bu hastalarda sıklıkla karşılaşılabilen durumlardır. Bunlara sebep; artmış kalp yükü, sistemik vasküler direnç, anestezik ajanlar ve hemoglobin oksijen taşıma kusurlarıdır (4). Bu olguda hemodinamik stabilizasyon genel anlamda sağlansa da anestezi derinliğinin artmasına bağlı ara ara hipotansif dönemler yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı gerçekleşmiş olabilir. Anestezi uzmanları bu tip hastalarda hipotansiyon, oksijen desaturasyonu gibi komplikasyonlar ile karşılaşacaklarını bilmeli ve önlemleri bu yönde almalıdırlar. Yapılan metaanalizde hipotansiyonun anestezik ajanlardan oluşma olasılığı %44 olarak tespit edilmişken; hipotansiyona bağlı desaturasyon gelişme oranının sadece %9 olduğu unutulmamalıdır. Bu durumların daha da kötüleşmesini önlemek için hiperkarbi, asidoz ve hipotermiden kaçınılmalıdır (3). Olgumuzda da yakın takip sonucu bahsedilen durumlarla karşılaşılmadı. Bu tip hastalarda erken ekstübasyon hastaların yoğun bakımlarda uzun süre yatışını engeller. Yoğun bakım yatışlarında da yakın hemodinamik takip ve postoperatif ağrı kontrolü iyi yapılmalıdır. Ağrı kesilmeye çalışırken opioidlere bağlı solunum yetmezliği unutulmamalı ve dikkatli olunmalıdır (2). Biz de olgumuzda yoğun bakım yatışını erken ekstübasyon ile kısa süreli tutuk ve analjezisi sağlanan hasta en kısa sürede servise alındı.

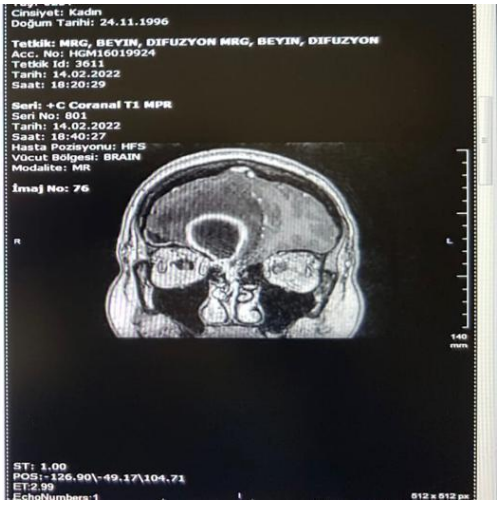
Sonuç

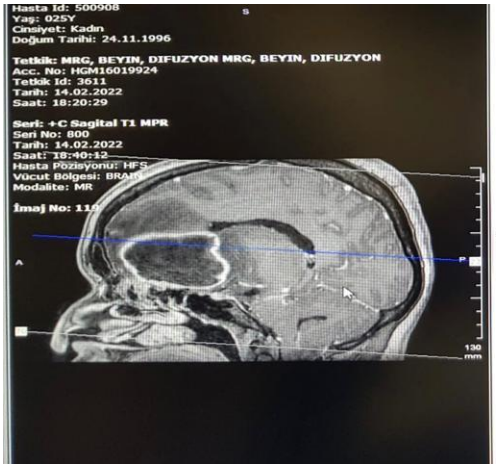
Siyanotik olsun olmasın konjenital kalp hastalıklarının anestezik yönetimleri biz anestezi uzmanları açısından çok zordur. Bu hastalar çalışma hayatımızda karşılaşabileceğimiz durumlar olduğundan bu çalışmayı hatırlatma, farkındalık oluşturma ve deneyim paylaşma amacı ile oluşturduk. Bu hastalarda intraoperatif yönetim çok önemli olup, özellikle sistemik vasküler direnç ve pulmoner vasküler direnç dengesinin korunması gerekir. Bu da en iyi yakın hemodinamik takip ve intravaskuler volümün sabit tutulması ile sağlanabilir. Bu olgu çok nadir görülen bu vakalar için diğer bilim insanlarını aydınlatabilmek amacı ile yapılmıştır. Sendromla ilişkili hemostatik değişiklikler tromboembolik olaylara, serebrovasküler komplikasyonlara veya hiperviskozite sendromuna yol açabilir. Çoğu hastada eritrositoz mevcuttur, ancak aşırı flebotomi mikrositoza neden olabilir ve hiperviskozite semptomlarını şiddetlendirebilir. Eisenmenger sendromu ile ilişkili diğer komplikasyonlar arasında hemoptizi, gut, kolelitiazis, hipertrofik osteoartropati ve azalmış böbrek fonksiyonu bulunur. Eisenmenger sendromlu hastalarda gebelik veya kalp dışı cerrahi yüksek ölüm oranı ile ilişkilidir. Sonuç olarak; bu tip hastalarda öncelikle dikkatli bir preoperatif değerlendirme sonrasında yakın hemodinamik takip ve erken ekstübasyon planlamanın daha faydalı olacağı görüşündeyiz.

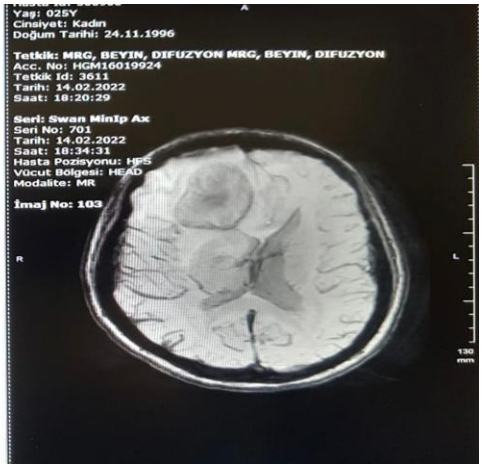
Kaynaklar

1. Wang W et all. Endocarditis and bacterial brain abscess in a young woman with a single atrium, patent ductus arteriosus, and Eisenmenger syndrome A case report. Medicine (2019) 98:36. http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000017044.
2. A Azhari, B Rismawan Anesthetic Management in Patient with Suspected Brain Abscess, Atrium Septal Defect, and Eisenmenger Syndrome - 2021 - osf.io doi. 10.31219/osf.io/tu95w
3. Bennet J et all. Anesthetic management and outcomes for patients with pulmonary hypertension and intracardiac shunts and Eisenmenger syndrome: a review of institutional experience. Journal of Clinical Anesthesia (2014) 26, 286–293.
4. Aspi MTB, Ocsan PMF. The use of point-of-care assessments and advanced hemodynamic monitoring in a patient with Eisenmenger syndrome for cesarean section: A case report. International Journal of Surgery Case Reports 89 (2021) 106601.
5. Chau AM et all. Brain abscess due to Propionibacterium propionicum in Eisenmenger syndrome. MJA 2012; 196: 525–526 doi: 10.5694/mja11.10768.
6. Chen K, Jiang P. Brain abscess associated with ventricular septal defect and Eisenmenger syndrome: A case report. International Journal of Surgery Case Reports 81 (2021) 105799.









Presentation ID / Sunum No= 86

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4776-4924

İskemik SVO Geçiren Covid-19 Hastasında Düşmeyen Ateş

Uzman Dr. Fatih Sargın[1], Prof. Dr. Simay Karaduman[2], Prof. Dr. Hülya Sungurtekin[3]
[1]*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon A.D Yoğun Bakım B.D*
sarginfatih@gmail.com
[2]*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon A.D Yoğun Bakım B.D*
siserin@yahoo.com
[3]*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon A.D Yoğun Bakım B.D*
hsungurtekin@yahoo.com

Özet

Vücut sıcaklığı hipotalamus tarafından kontrol edilir. Normal vücut sıcaklığı oral ölçümlerle 36,4-37.2 santigrat derece arasındadır. Enfeksiyonlar yüksek ateşin en yaygın nedenidir. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), Aralık 2019'da tanımlanan ve "koronavirüs hastalığı 2019" (COVID-19) adlı bir akut solunum yolu hastalığı pandemisine neden olan patojenik bir koronavirüstür. Yüksek ateş, Covid-19'da yaygın bir bulgudur. Yoğun bakım ihtiyacı olan Covid-19 Hastalarının %100'ünde yüksek ateş saptanmıştır. Bilinen Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon tanıları olan 54 yaşında erkek hasta, Covid-19'a bağlı solunum sıkıntısı şikayeti ile yoğun bakım ünitemize yatırıldı. Başvuru sırasında genel durumu kötü, kan basıncı: 130/80 mmHg, kalp hızı: 120/dk, periferik oksijen satürasyonu: %90, temporal vücut sıcaklığı: 37.5 °C idi. Hastaya antiviral ve antibiyotik tedavi başlandı, asetaminofen ve nonsteroid antiinflamatuar tedaviler uygulandı; ancak hastanın ateşi sürekli yüksek seyretti. Takibinde hastaya anti interlökin-1 tedavisi (Anakinra) uygulandı. CRP ve Prokalsitonin gibi inflamatuar belirteçler normale dönse de hastanın ateşi devam etti. Epileptik nöbetleri gelişmesi üzerine beyin bilgisayarlı tomografisi çekildi ve iskemik inme tespit edildi. 97 günlük takibi boyunca her gün devam eden yüksek ateş nedeni ile hastada santral ateş düşünüldü. İskemik inme, santral ateşin bilinen bir nedeni olmasına rağmen, hastanın inme öncesinde de ateşinin sürekli olarak devam etmesi, uzun vadeli komplikasyonları tam olarak aydınlatılamayan ve nörolojik tutulum yaptığı gösterilen Covid-19 hastalığının, santral ateşe yol açmış olabileceği şüphesini doğurmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ateş, Covid-19, Santral Ateş

Persistent High Fever in a Covid-19 Patient With Ischemic Stroke

Abstract

Body temperature is controlled by the anterior hypothalamus. Normal body temperature is between 36.4-37.2 degrees celsius via oral measurements. Infections are the most common cause of high fever. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a pathogenic coronavirus that developed in December 2019 and has caused a pandemic of acute respiratory disease, named 'coronavirus disease 2019' (COVID-19). High fever is a common finding in Covid-19. High fever was found 100% of the Covid-19 Patients requiring intensive care. A 54-year-old male patient with known diagnoses of Diabetes Mellitus and Hypertension was admitted to our intensive care unit with the Covid-19 associated complaint of respiratory distress. On admission his general condition is poor, blood pressure: 130/80 mmHg, heart rate: 120/min, peripheral oxygen saturation: 90%, temporal body temperature: 37.5°C. The patient was started on antiviral and antibiotic therapy. Acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory treatments were administered. However, the patient's fever was constantly high. In the follow-up, anti-interleukin-1 treatment (Anakinra) was applied to the patient. Although inflammatory markers such as CRP and Procalcitonin returned to normal, the patient's fever continued. Because of his epileptic seizures, computed tomography of the brain was performed and ischemic stroke was detected. Central fever was considered in the patient, who was followed up for 97 days due to high fever every day. Although ischemic stroke is a known cause of central fever, the continuation of fever even before the symptoms of stroke has led to the suspicion that the Covid-19 disease, which has been shown to have neurological involvement, may have caused the central fever.

Keywords: Fever, Covid-19, Central Fever

1. INTRODUCTION

Although normal body temperature changes during the day, normally it is between 36.4-37.2 via oral measurements. Oral temperature above 37.7 degrees is considered high fever, whereas axillary measurements above 37.5 degrees are defined as high fever.[1] Body temperature is controlled by the thermoregulation center located in the anterior hypothalamus. In infectious conditions, with the effect of cytokines such as IL-1, IL-6 and in some cases, such as bleeding, tumor, ischemia, and malignancy, by directly affecting the hypothalamus. The thermoregulation center is adjusted to a higher level and the body temperature rises.[2] Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a pathogenic coronavirus that developed in December 2019 and has caused a pandemic of acute respiratory disease, named 'coronavirus disease 2019' (COVID-19). High fever is a common finding in Covid-19 as with other viral infections. High fever was found in 98% of Covid-19 patients and 100% of the subgroup requiring intensive care.[3] We would like to present a Covid-19 case with high fever that cannot be controlled with drugs in the intensive care unit.

2. CASE STUDY

A 54-year-old male patient with known diagnoses of Diabetes Mellitus and Hypertension was admitted to the hospital with the complaint of respiratory distress. He was admitted to the infection service with the diagnosis of COVID-19 after the SARS-CoV-2 PCR test was positive. Favipiravir 2x600 mg, Methylprednisolone 40 mg, Acetylsalicylic acid, enoxaparin were given. Oxygen support with High Flow Nasal Cannula (HFNC) and Non-Invasive Mechanical Ventilation (NIMV) was initiated. The patient was intubated and transferred to our intensive care unit after 3 days because his clinical condition worsened, and respiratory distress increased.

On admission his general condition is poor, blood pressure: 130/80 mmHg, heart rate: 120/min, peripheral oxygen saturation: 90%, temporal body temperature: 37.5°C. Laboratory findings: Hemoglobin:15.2 g/dl, Leukocyte:13.54 K/uL, Neutrophil:12.71 K/uL, Lymphocyte:0.43 K/uL,

Thrombocyte:300K/uL, Glucose:279 mg/dL, Creatinine:0, 59 mg/dL, Sodium:137 mmol/L, Potassium:4.2 mmol/L, Alanine amino transferase:93 IU/L, Aspartate amino transferase:91 IU/L, C-reactive protein:202 mg/L, Procalcitonin:0.116 ng/mL, Ferritin:473 ug/L, D-Dimer:1083 ng/mL, Fibrinogen:722 mg/dL. On the admission day, his fever rose to 38.4°C. Cultures from blood and respiratory sample were taken. The patient had given piperacillin-tazobactam 3x4.5 g for 3 days and then levofloxacin 1x500 mg and teicoplanin 1x400 mg for 1 day before our intensive care unit. Tigecycline 2x50 mg was started and favipiravir treatment was continued. Methylprednisolone 1x250 mg IV and Tocilizumab 1x400 mg IV treatment were given for 2 days. Methylprednisolone 1x40 mg was continued in the following days. Acetaminophen 1 gram was given to the patient whose high fever did not decrease although peripheral cold application. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (Dexketoprofen 50 mg IV and Metamizole sodium 1000 mg IV) were administered with repeated doses of acetaminophen. The fever persisted with all antipyretic and anti-inflammatory treatments.

The patient was given Human interleukin-1 receptor antagonist Anakinra (2x100 mg subcutaneous for 4 days on the 18th day and 2x100 mg for 5 days on the 35th day), with the diagnosis of a hyperinflammatory state due to persistent high fever and high CRP. Tracheostomy was done on the 32nd day.

Myoclonic seizure activity developed on day 40th in the intensive care unit. A large hypodense area with cortical-subcortical localization along the right frontal lobe and anterior to the right parietal lobe and a decrease in density was detected in both cerebral hemispheres subcortical-deep periventricular white matter areas, which was evaluated as secondary to chronic ischemic microangiopathic changes in Brain computed tomography (CT). Diffusion restriction was observed in the parenchyma in the right occipital lobe and thalamus diffusion restriction is observed on the right at the brain magnetic resonance (MRI). In addition, diffusion restriction affecting the cortex was observed in the frontoparietal region. A similar area of smaller size was observed in the left parietal lobe. Antiepileptic treatment (Levetiracetam 2x250 mg) was started after neurological evaluation.

The length of stay in the intensive care unit was 97 days. He had a high fever during intensive care. His inflammatory markers decreased some days but were not accompanied by a decrease in fever. Antibiotic treatment was given according to the culture results. The patient's fever, CRP, procalcitonin values, and antibiotic treatment were shown in Figures 1-4. Culture results were shown in Table 1.

Table-1: Culture Results Of The Patient (Blood Cultures Include Aerobic, Anaerobic, And Fungal Cultures).

Days After Admission	Culture Results
0	**Blood:** None
3	**Respiratory:** Acinetobacter Baumanii
6	**Blood:** Acinetobacter Baumanii
	Respiratory: Acinetobacter Baumanii
10	**Blood:** Acinetobacter Baumanii
16	**Blood:** None
	Respiratory: Acinetobacter Baumanii + Klebsiella Pneumonia
18	**Blood:** None
	Respiratory: Acinetobacter Baumanii + Klebsiella Pneumonia
24	**Blood:** None
	Respiratory: Acinetobacter Baumanii
28	**Blood:** Acinetobacter Baumanii
	Catheter: Corynebacterium Striatum
33	**Respiratory:** Pseudomonas Aeruginosa + Klebsiella Pneumonia
	Blood: Methicillin-Resistant Coagulase Negative Staphylococcus
36	**Blood:** Klebsiella Pneumonia
	Respiratory: Acinetobacter Baumanii
40	**Blood:** None
44	**Bloo**d: Candida Parapsilosis + Acinetobacter Baumanii
50	**Blood:** None
53	**Blood:** None
	Respiratory: Acinetobacter Baumanii + Klebsiella Pneumonia + Pseudomonas Aeruginosa
59	**Blood:** None
	Respiratory: Acinetobacter Baumanii + Pseudomonas Aeruginosa
67	**Blood:** None
	Respiratory: Pseudomonas Aeruginosa
70	**Respiratory:** Pseudomonas Aeruginosa
78	**Respiratory:** Klebsiella Pneumonia + Corynebacterium Striatum

Figure 1. Fever Course Of The Patient. (The red line shows the highest temperature during the day, and the blue line shows the lowest temperature during the day. The gray area shows 37.70C and above, which is defined as high fever)

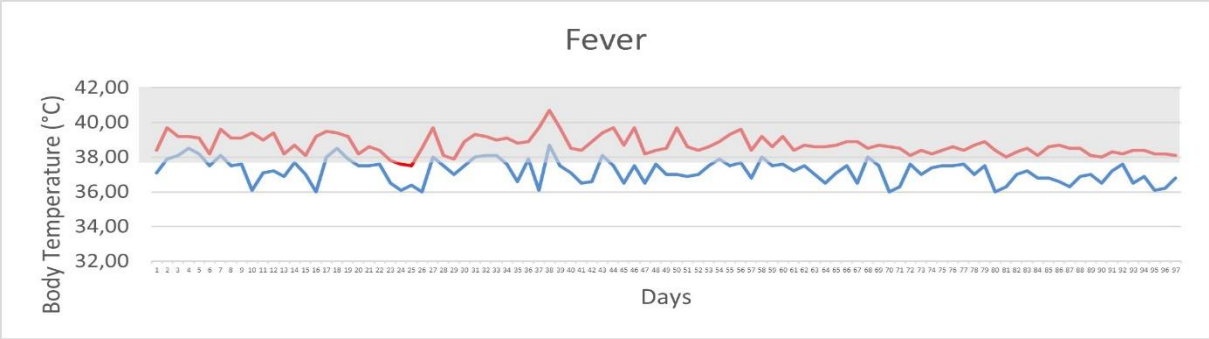


Figure 2. CRP values of the patient

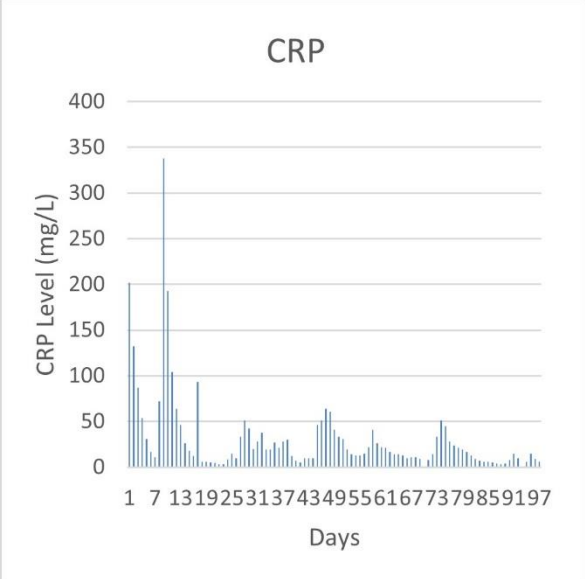


Figure 3. Procalcitonin values of the patient

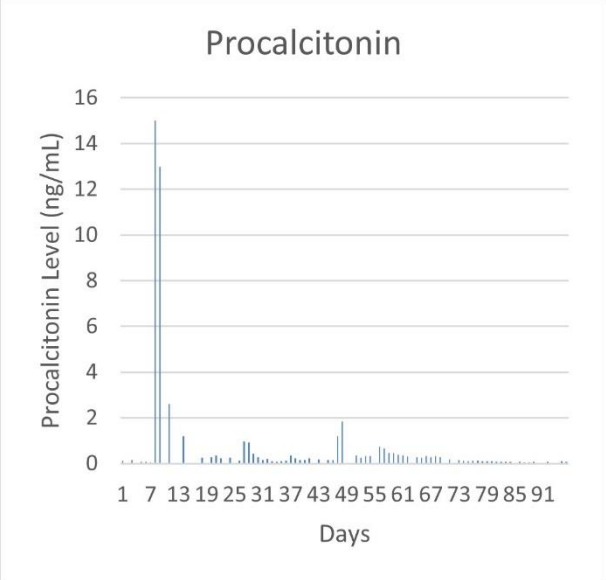
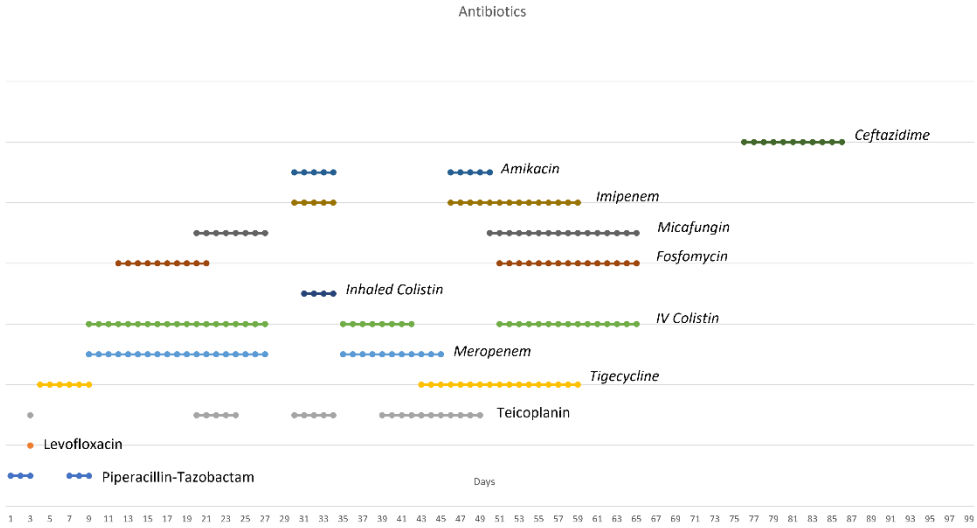


Figure 4. Antibiotics were given to the patient



The patient was discharged on the 97th day from the intensive care unit. He was conscious, had spontaneous breathing from the tracheostomy, and still high fever.

3. DISCUSSION

High fever is an important alarm symptom and defense mechanism of the body; although the most important cause is infections, it can also develop due to non-infectious reasons. Rheumatological diseases, cerebrovascular events, venous thromboembolism, hyperthyroidism, crystal arthropathy, and some drugs may cause non-infectious fever.[4] High fever is one of the most common symptoms of COVID-19. Our patient was also showing signs of secondary bacterial infection during his follow-up. High fever during intensive care stay did not respond to antibiotics and antipyretics. The persistence of high fever despite the decrease of inflammatory markers raised suspicions in terms of non-infectious fever. Hyperthyroidism was not detected, there was no rheumatological history and rheumatological tests were normal. There was no finding to suggest venous thromboembolism and an appearance compatible with embolism in thorax CT was not found. There was no history or findings suggestive of crystal arthropathy. Although levetiracetam initiated during intensive care stay may be the cause of non-infectious high fever, the absence of findings such as eosinophilia, rash, and hepatic transaminase increase accompanying drug fever caused us to move away from this diagnosis.

The patient's ischemic stroke is among the possible causes of fever. However, SARS-CoV-2, which has recently entered the medical literature, is a neurotrophic virus.[5] This is clinically manifested by a frequently encountered symptom such as loss of sense of smell and headache, but some cases reveal more serious involvements such as viral encephalitis.[6,7] Although it has been the subject of popular investigation in recent times, COVID-19 still has the potential to have unexplained pathological mechanisms. Another form of neurological involvement may be hypothalamic involvement and the effect of thermoregulation. Although there was a cause of non-infectious high fever, such as ischemic stroke. However, before the stroke symptoms, the patient had a persistent fever. Therefore, in this patient, we think that it is possible that the hypothalamic thermoregulation center was affected by the infection.

4. REFERENCES

1. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6°F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. JAMA 1992;268:1578-1580. https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490120092034

2. Goyal K, Garg N, Bithal P. Central fever: a challenging clinical entity in neurocritical care. J Neurocritical Care 2020;13:19-31. https://doi.org/10.18700/jnc.190090

3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

4. Steele GM, Franco Paredes C, Chastain DB. Noninfectious causes of fever in adults. Nurse Pract 2018;43:38-44. https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000531067.65817.7d

5. Paniz Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). J Med Virol 2020;92:699-702. https://doi.org/10.1002/jmv.25915

6. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav Immun 2020;87:18-22. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031

7. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis 2020;94:55-58. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062

Presentation ID / Sunum No= 92

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-6358-6673

Prostat Kanserinde Voltaj Kapılı Sodyum Kanallarının Metastatik Rolü İçin *In Vitro* Kanıtlar

Dr. Öğretim Üyesi Şenay Yıldırım Kahrıman[1]
[1]*Demiroğlu Bilim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi*
senay.yildirimkahriman@demiroglu.bilim.edu.tr

Özet

Toplumun, erkek bireylerinin, önemli sağlık sorunlarından biri olan prostat kanseri, özellikle, elli yaşın üzerindeki kişilerde yaygın olarak görülen kanserlerden biridir. Prostat kanserinin tanı ve tedavisinde kaydedilen ilerlemelere rağmen genellikle metastaz sebebiyle hastalar hayatını kaybetmektedir. Metastatik evre prostat kanserinin tedavisinde kullanılan başlıca yöntem androjen yoksunluk tedavisidir. Bu tedavi yöntemi, hastalığı kısa bir süre kontrol altına alabilse de nihai sonucu başarısız olabilmektedir. Prostat kanser hücrelerinin androjen yoksunluğuna direnç kazanmasıyla, hastalık ilerleme göstermekte ve kaçınılmaz olarak ölüm meydana gelmektedir. Voltaj kapılı sodyum kanalı (VGSC) beyin, kalp ve iskelet kası gibi elektriksel olarak uyarılabilen dokularda ekspresse edilen ve aksiyon potansiyelinin oluşumunu sağlayan hücre zarının bir kanal proteinidir. VGSC'lerin, endotel hücreleri, glia, fibroblast ve lenfosit gibi uyarılabilir olmayan hücrelerde ve daha önemli olarak kanser hücrelerinde de ekspresse edildiği gösterilmiştir. Prostat kanser hücrelerinde VGSC ekspresyonunun bulunduğu in vitro çalışmalar ile ortaya konmuştur. VGSC'lerin fonksiyonu inhibe edildiğinde hücrelerin metastatik aktivitesinde inhibisyon meydana gelmektedir. Bu çalışmada, metastatik prostat kanser hücrelerinde VGSC'lerin var olduğunu ve VGSC aktivitesinin metastatik hücre davranışlarını arttırdığını ortaya koyan in vitro araştırmalar incelenmiştir. In vitro kanıtlar prostat kanserinde fonksiyonel VGSC ekspresyonunun bulunduğunu göstermektedir. Baskın olan VGSC alt tipinin Nav1.7'nin embriyonik formu olduğunu vurgulamaktadır. Söz konusu çalışmalar,VGSC aktivitesinin, hücre hareketi, invazyon, metastatik hücre morfolojisinin kazanılması, endositoz/ekzositoz aktivitesi ve adezyon gibi metastatik hücre davranışlarında, kuvvetlendirici bir rol oynadığı ve VGSC'lerin bloklanması durumunda bu metastatik hücre davranışlarının baskılandığını ortaya koymaktadır. Bu kanıtlar, çoğu zaman ölüme yol açan başlıca sebep olan prostat kanserinin metastatik yayılımında VGSC'nin önemli bir anti-metastatik hedef olma potansiyelini taşıdığına işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: prostat kanseri, metastaz, voltaj kapılı sodyum kanalı, *in vitro*

Abstract

Prostate cancer, which is one of the important health problems of male members of the society, is one of the most common cancers especially in people over the age of fifty. Despite advances in the diagnosis and treatment of prostate cancer, patients usually die due to metastasis. The main method used in the treatment of metastatic prostate cancer is androgen deprivation therapy. Although this treatment method can control the disease for a short time, the final result may be unsuccessful. As prostate cancer cells become resistant to androgen deprivation, the disease progresses and death inevitably occurs. The voltage-gated sodium channel (VGSC) is a channel protein of the cell membrane that is expressed in electrically excitable tissues such as the brain, heart and skeletal muscle and provides the generation of action potentials. VGSCs have also been shown to be expressed in non-excitable cells such as endothelial cells, glia, fibroblasts, and lymphocytes, and more importantly, in cancer cells. The presence of VGSC expression in prostate cancer cells has been demonstrated by in vitro studies. When the function of VGSCs is inhibited, the metastatic activity of the cells is reduced. In this study, in vitro studies demonstrating the presence of VGSCs in metastatic prostate cancer cells and that VGSC activity increases metastatic cell behavior were examined. In vitro evidence indicates the presence of functional expression of VGSC in prostate cancer. It highlights that the predominant VGSC subtype is the embryonic form of Nav1.7. These studies reveal that VGSC activity plays a potentiating role in metastatic cell behaviors such as cell movement, invasion, acquisition of metastatic cell morphology, endocytosis/exocytosis activity, and adhesion. These metastatic cell behaviors are suppressed when VGSCs are blocked. This evidence indicates that VGSC has the potential to be an important anti-metastatic target in the metastatic spread of prostate cancer.

Keywords: prostate cancer, metastasis, voltage-gated sodium channel, *in vitro*

1. INTRODUCTION

Prostate cancer is one of the most common cancers in men. Epidemiological data show that an estimated 1,276 000 men were diagnosed with prostate cancer and 359 000 people died due to prostate cancer in the world in 2018. Prostate cancer is the second most common cancer in men after lung cancer. It is estimated that the incidence of prostate cancer will increase to approximately 2.3 million new cases and 740,000 deaths by 2040.[1]

Although advances have been made in the treatment of prostate cancer, many problems remain. The clinical treatment of prostate cancer varies depending on the stage of the disease. In localized prostate cancer (ie, if the disease is limited to the organ), it is treated with methods such as active observation, radical prostatectomy, radiotherapy, hormonal therapy, watchful waiting and thermal energy applications. Although these treatment options are effective to varying degrees, approximately 30-50% of patients progress to the metastatic stage.[2] Also, a significant proportion of patients have metastatic cancer at the time of diagnosis.[3] The standard method in the treatment of metastatic prostate cancer is hormonal therapy. Hormonal therapy is called "androgen deprivation therapy". It is based on reducing the androgen level in the blood or blocking the androgen receptors and thus eliminating the androgenic stimulus. Unfortunately, after a while, the prostate cancer cells adapt to androgen deprivation, and the disease progresses (castration-resistant prostate cancer).[4]

In the face of the current problems related to the treatment of prostate cancer, research on the "role of ion channels in the development and progression of cancer" is promising for a solution. *In vitro* studies with the voltage-gated sodium channel (VGSC) revealed that the function of these channels is associated with metastasis of cancer cells and that metastatic activity is suppressed when the function of the channel is inhibited.[5]

VGSC in the cell membrane is a transmembrane protein that opens depending on the membrane potential and allows sodium ions to pass through the membrane. VGSCs are primarily responsible for the

depolarization phase of the action potential in excitable cells such as nerve and muscle. VGSC is a heteromeric complex consisting of an α subunit of 220-260 kDa and one or two auxiliary β subunits of approximately 30-40 kDa. There are nine subtypes (Nav1.1-Nav1.9) of VGSCs identified based on amino acid sequence similarity of α subunits.[6,7] Table 1 shows the subtypes of VGSCs, the genes encoding the α subunits, and their susceptibility to the specific VGSC blocker tetrodotoxin (TTX).

Table1: α subunit dependent subtypes of VGSCs, genes encoding α subunits, and TTX susceptibility.[6,7]

VGSC subtype	Gene	TTX specificity
Nav1.1	*SCN1A*	TTX-S
Nav1.2	*SCN2A*	TTX-S
Nav1.3	*SCN3A*	TTX-S
Nav1.4	*SCN4A*	TTX-S
Nav1.5	*SCN5A*	TTX-R
Nav1.6	*SCN8A*	TTX-S
Nav1.7	*SCN9A*	TTX-S
Nav1.8	*SCN10A*	TTX-R
Nav1.9	*SCN11A*	TTX-R

Abbreviations: TTX-S, tetrodotoxin sensitive; TTX-R, tetrodotoxin resistant.

VGSCs have been shown to be expressed *de novo* in various carcinomas.[5] The initial discovery on this topic was made with rat prostate cancer cells and subsequently validated in human prostate cancer cell lines.[8,9] In subsequent studies, VGSC expression has been shown in cancers such as breast, prostate, colon, lung, stomach, cervix, ovary and skin.[5] In particular, Nav1.5 and Nav1.7 of the nine functional subtypes of VGSC are widely expressed in human cancer cells, while Nav1.2 and Nav1.6 are found in some cancer types (Table 2).

Table 2: VGSC subtype expressions in human carcinomas

Carcinoma	VGSC subtype	Evidence	Reference
Astrocytoma	nNav1.5	*In vitro*	(10)
Endometrium	Nav1.7	*In vivo*	(11)
Colon	nNav1.5	*In vitro and in vivo*	(12)
Small cell lung cancer	Nav1.3, Nav1.5 and Nav1.6	*In vitro*	(13)
Non-small cell lung cancer	Nav1.7	*In vitro and in vivo*	(14)
Neuroblastoma	nNav1.5	*In vitro*	(15)
Melanoma	Nav1.5	*In vitro*	(16)
Breast	nNav1.5 and nNav1.7	*In vitro and in vivo*	(17) (18)
Mesothelioma	Nav1.2, Nav1.6 and Nav1.7	*In vitro*	(19)
Stomach	Nav1.7	*In vivo*	(20)
Oral squamous cell carcinoma	Nav1.5	*In vitro*	(21)
Ovarian	Nav1.5	*In vitro and in vivo*	(22) (23)
Prostate	nNav1.7 and Nav1.6	*In vitro and in vivo*	(9) (24) (25)
Cervix	nNav1.6	*In vitro and in vivo*	(26)

"n" indicates that the channel is the neonatal form.

In the literature, there are *in vitro* studies showing that VGSCs are functionally expressed in metastatic prostate cancer and that inhibition of metastatic cell behavior occurs when these channels are blocked with some agents. In this study, *in vitro* evidence showing the presence of VGSCs in metastatic prostate cancer cells and their role in metastatic cell behavior was examined one by one.

2. EVIDENCE AT THE MRNA LEVEL

The first evidence for the presence of VGSCs at the mRNA level in prostate cancer cells was identified by Diss et al.[27] (1998). A further detailed study using different PCR techniques revealed 8 different genes encoding VGSCs (SCN1A-4A, SCN7A-9A and SCN11A) at the mRNA level in the weakly metastatic rat prostate cancer cell AT-2, strongly metastatic rat prostate cancer cell Mat-LyLu, weakly metastatic human prostate cancer cell LNCaP, and strongly metastatic human prostate cancer cell PC-3.[28] It was determined that the level of mRNA molecules was significantly higher in strongly metastatic cells than in weakly metastatic cells. In particular, it has been shown that the expression of the SCN9A gene is at least 1000-fold higher in strongly metastatic Mat-LyLu and PC-3 cells than in weakly

metastatic cells, and the Nav1.7 subtype is predominant.[28] There are other studies in the literature showing that VGSCs are found at the mRNA level in Mat-LyLu cells.[29,30-32] In addition, there are studies showing the presence of VGSC at the mRNA level in strongly metastatic human prostate cancer cells PC-3M and PC-3 cells.[33,34] In addition, Diss et al.[35] (2008) demonstrated the presence of VGSCs at the mRNA level depending on the β subunit in human prostate cancer cell lines. Compared to weakly metastatic PNT2-C2 and LNCaP cells, 4.5-fold higher expression of VGSC was detected at the mRNA level in strongly metastatic PC-3 and PC-3M cells.[35]

The studies mentioned above especially emphasize that strongly metastatic prostate cancer cells express VGSCs more at the mRNA level than weakly metastatic cells, and the dominant subtype is TTX-sensitive Nav 1.7.

3. EVIDENCE AT THE LEVEL OF PROTEIN EXPRESSION

Detection of the presence of mRNA in the cell does not provide conclusive evidence that the relevant protein is expressed.[36] For this reason, it is important to analyze studies showing the presence of VGSC protein in cells. Laniado et al.[9] (1997) demonstrated the α-subunit-dependent presence of VGSCs in metastatic PC-3 human prostate cancer cells by western blot and flow cytometry methods. The presence of VGSC protein was demonstrated in highly metastatic AT6.1, AT3, Mat-Lu and Mat-LyLu rat prostate cancer cells and in highly metastatic Du145 and PC3 human prostate cancer cells by flow cytometry method using fluorescently labeled antibody.[37] In addition, it was determined that the cell with more VGSC protein has a greater ability to invade the basement membrane matrix *in vitro*. It was found that cells transfected with the genomic DNA of metastatic rat prostate cancer cell also began to express high levels of VGSC and their *in vitro* invasion characteristics were correlated with this expression.[37] VGSC protein has been demonstrated by Western blot analysis in PC-3, DU145, LNCaP, and MDA-PCA-2B human prostate cancer cells.[38] In addition, there are studies in the literature showing the presence of VGSC protein in Mat-LyLu rat prostate cancer cells and the dominant subtype being Nav 1.7 by Western blot and/or immunocytochemistry analyzes using antibodies specific to the VGSC subunit.[25,29,30,34] Nav1.7 predominant subtype of VGSCs in metastatic PC-3 human prostate cancer cells was determined by western blot and immunocytochemistry methods.[33] Western blot analysis showed the presence of Nav1.6 and Nav1.7 subtypes of VGSCs in PC-3 cells, and it was determined that synthetic sodium channel blockers S0154 and S0161 inhibited VGSC expression.[39]

4. ELECTROPHYSIOLOGICAL EVIDENCE

"Patch-clamp" studies showed that functional VGSCs were not found in weakly metastatic AT-2 rat prostate cancer cells but VGSC current was present in strongly metastatic Mat-LyLu rat prostate cancer cells.[8] When the VGSC current in Mat-LyLu cells was blocked with the VGSC blocker TTX, the invasion abilities of the cells were significantly reduced. A similar application to AT-2 cells did not affect the invasion properties of the cells.[8] The validity of these results for human prostate cancer cell lines with different metastatic activity was confirmed by subsequent *in vitro* and patch clamp studies.[9] Weakly metastatic LNCaP cells did not have functional VGSCs, while strongly metastatic PC-3 cells had functional VGSCs and TTX reduced the invasion ability of these cells.[9] There are several electrophysiological studies showing that Mat-LyLu cells express functional VGSCs.[25,29,30,40-43] Similarly, Nakajima et al.[34] (2009) demonstrated electrophysiologically the presence of functional VGSV in Mat-LyLu and PC-3 prostate cancer cells.

5. EVIDENCE THAT VGSC ACTIVITY INCREASES METASTATIC CELL BEHAVIORS

The role of VGSC activity in the metastatic potential of prostate cancer was investigated in rat and human prostate cancer cells using different methods. In these studies, VGSCs in cells were blocked *in vitro* with TTX, a neurotoxin with a very high specificity for VGSCs, or with some other channel blockers, and changes in the metastatic behavior of cells were measured. These studies are listed below according to the method used.

5.1. Wound Healing Assay

One of the features of metastatic cells that allows them to metastasize *in vivo* by separating from the primary tumor mass is their motility. *In vitro* culture conditions, evaluations on cell movements are a parameter that provides information about *in vivo* metastatic activity. Wound healing assay is a method that allows to evaluate the lateral movement of cells *in vitro.* In the literature, there are studies showing that *in vitro* lateral cell movement is inhibited when channels are blocked with VGSC blockers in rat and human prostate cancer cells using this method. In these studies, doses of VGSC blockers that did not affect cell proliferation and non-toxic doses were used. Fraser et al.[42] (2003) showed that 48 hours of 1 μM TTX treatment inhibited the lateral movement of Mat-Lylu cells by 47%, while different doses of phenytoin, which is also a channel blocker, could inhibit 11-17%. In other studies, TTX has been shown to inhibit the lateral movement of Mat-LyLu cells.[31,32,44] Scorey et al.[45] (2006) found that TTX suppressed lateral cell movement by 10-59% in human prostate cancer cell PC-3. Unlike S0154 and S0161, synthetic blockers of VGSCs, had no effect on the lateral movement of PC-3 cells.[39]

5.2. Boyden/Matrigel Chamber Invasion Assay

The ability of metastatic cells to penetrate the basement membrane can be measured *in vitro* by the Matrigel invasion method. The first study showing that VGSC activity affects invasion was performed in metastatic Mat-LyLu rat prostate cancer cells. TTX has been shown to suppress the invasion of cells by 33%.[8] In subsequent studies, blocking the channels with TTX reduced the invasion of Mat-LyLu cells by 23% and 39%, respectively.[31,32] Similarly, HNTX-III, a peptide toxin that inhibits VGSCs, inhibited the invasion of Mat-LyLu cells by 41%.[25] TTX has also been found to inhibit invasion in highly metastatic PC-3 and PC-3M human prostate cancer cells.[9,33,34] Wang et al.[39] (2019) showed that S0154 and SO0161, synthetic blockers of VGSCs, suppressed invasion in PC-3 cells. In a study examining the relationship between VGSC protein expression and invasive abilities of metastatic rat and human prostate cancer cells, VGSC expression and invasive ability were found to be paralel.[37] In addition, Bennet et al.[46] (2004) showed that prostate cancer cells with high invasive potential have more VGSC expression. It has been found that blocking VGSCs with TTX suppresses invasion in metastatic C4 and C4-2 human prostate cancer cells.[46]

5.3. Transverse Migration Assay

The transverse migration assay is a method that measures the migration of cells through small, narrow spaces *in vitro*. The transverse migration assay measures the intravasation and extravasation abilities of metastatic cells *in vivo*. TTX application reduced the migration of cells by 58% in highly metastatic Mat-LyLu rat prostate cancer cells.[29] It was observed that if cells were treated with TTX for 48 hours before the migration experiment and then exposed to TTX again throughout the experiment, the migration of the cells was inhibited by 61%.[29] On the other hand, in the next study conducted by Brackenbury & Djamgoz[30] (2007), TTX application did not affect the migration of Mat-LyLu cells. Researchers attributed this result to the use of serum-free medium and emphasized that VGSCs needed some serum factors to contribute to migration.[30] In another study with Mat-Ly Lu cells, TTX suppressed cell migration.[43] Similarly, the VGSC inhibitor HNTX-III, a peptide toxin, inhibited the migration of Mat-Ly Lu cells by 39%.[25] TTX has also been shown to suppress migration in highly metastatic PC-3M human prostate cancer cells.[33]

5.4. Cell Morphology

Change in cell morphology is an important hallmark of cancer. Changes in cell-matrix interaction, cytoskeleton, and ion channel activity are major factors contributing to the alteration of cell morphology. The effect of VGSCs on changes in cell morphology was studied by Fraser et al.[47] (1999). It was determined that the application of the specific VGSC blocker TTX changed the morphology of metastatic Mat-LyLu cells, shortened cell extensions, increased the diameter of the cell body and gave the cells a more compact morphology. Mat-LyLu cells resembled weakly metastatic AT-2 cells. TTX treatment did not change the morphology of weakly metastatic AT-2 cells.[47] Therefore, it has been revealed that VGSC activity plays an effective role in determining cell morphology and thus increases the metastatic potential.

5.5. Endocytic/Exocytic Activity of the Cell Membrane

It is known that cancer cells secrete substances such as growth factors, cytokines or proteolytic enzymes by exocytosis and take some proteins into the cell by endocytosis. Therefore, they have endocytosis/exocytosis activities.[48] Mycielska et al.[49] (2003) showed that Mat-LyLu cells have more endocytosis activity than low metastatic AT-2 cells. TTX treatment, on the other hand, reduced this activity. TTX did not affect the basal level of endocytosis activity of AT-2 cells. Similar results were obtained in terms of exocytosis activity. In the study, it was concluded that VGSC function increased the secretory activities of prostate cancer cells and thus contributed to the metastatic ability.[49] It has also been shown by Krasowska et al.[50] (2004) that the secretory membrane activity is higher in Mat-LyLu cells than in weakly metastatic AT-2 cells, and that TTX teratment eliminates this difference. Regarding human prostate cancer cells; it was determined that prostate specific antigen (PSA) in LNCaP cells, Interleukin-6 secretion in DU-145 and PC-3 cells were inhibited by phenytoin and carbamazepine (antiepileptic drugs).[51] Therefore, a VGSC-dependent secretory activity has also been demonstrated in human prostate cancer cells.

5.6. Adhesion

It is known that changes in the expression and function of cell-cell and cell-matrix adhesion molecules have an important role in the development of metastasis. The adhesion property of the metastatic cell decreases. Studies on the adhesion properties of prostate cancer cells have been carried out on rat and human cells. Strongly metastatic Mat-LyLu cells were found to have less adhesion properties than weakly metastatic AT-2 cells.[52] TTX increased the adhesive properties of Mat-LyLu cells 4.3 times, but did not change the adhesion properties of AT-2 cells.[52] Similar results were obtained with human cells. TTX increased the adhesion of strongly metastatic PC-3M cells by 30%, but did not change the adhesion properties of normal PNT2-C2 cells.[52]

6. CONCLUSION

In vitro studies show that there is functional VGSC expression in metastatic prostate cancer cell lines and that when VGSCs are inhibited, metastatic cell behavior is also inhibited. It should be noted that some *in vivo* studies showing the metastasis-enhancing effect of VGSCs are also found in the literature.[5] Functional expression of VGSC emerges as an integral part of the metastatic process of prostate cancer. VGSCs appear to have the potential to be an important anti-metastatic target in metastatic prostate cancer. VGSC blockers can be non- toxic and non-hormonal drugs that may be useful in the treatment of metastatic prostate cancer and in improving patient survival.

REFERENCES

1) Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Cancer Today (Powered by GLOBOCAN 2018). Available online: https://gco.iarc.fr/today (accessed on 26 January 2022).

2) Antonarakis ES, Carducci MA. Eisenberger MA. Novel targeted therapeutics for metastatic castration-resistant prostate cancer. Cancer Lett. 2010; 1;291(1), 1-13.

3) Vis, AN, Schröder FH. Key Targets of hormonal treatment of prostate cancer. Part 1: The androgen receptor and steroidogenic pathways. BJU Int. 2009; 104(4), 438-448.

4) Powers E, Karachaliou GS, Kao C, Harrison MR, Hoimes CJ, George DJ, Armstrong AJ, Zhang T. Novel therapies are changing treatment paradigms in metastatic prostate cancer. 2020; 13:144.

5) Djamgoz, M.B.A. Biophysics of cancer: Cellular Excitability (“CELEX”) Hypothesis of metastasis. J. Clin. Exper. Oncol. 2014; S1, 005.

6) Goldin, AL, Barchi RL, Caldwell JH, Hoffman F, Howe JR, Hunter JC, Kallen RG, Mandelisler MH, Netter YB, Noda M, Tamkun MM, Waxman SG, Wood JN, Catterall WA. Nomenclature of voltage gated sodium channels, Neuron. 2000; 28, 365-368.

7) Catterall WA, Cestele S, Yarov-Yarovoy V, Yu F, Konoki K, Scheuer T. Voltage-gated ion channels and gating modifier toxins. Toxicon. 2007; 49, 124–141.

8) Grimes JA, Fraser SP, Stephens GJ, Downing JE, Laniado ME, Foster CS, Abel PD, Djamgoz MBA. Differential expression of voltage-activated na+ currents in two prostatic tumour cell lines: contribution to invasiveness in vitro. FEBS Lett. 1995; 369, 290–294.

9) Laniado ME, Lalani EN, Fraser SP, Grimes JA, Bhangal G, Djamgoz MBA, Abel PD. Expression and functional analysis of voltage-activated na+ channels in human prostate cancer cell lines and their contribution to invasion in vitro. Am. J. Pathol. 1997; 150, 1213–1221.

10) Xing D, Wang J, Ou S, Wang Y, Qiu B, Ding D, Guo F, Gao, Q. Expression of neonatal nav1.5 in human brain astrocytoma and its effect on proliferation, invasion and apoptosis of astrocytoma cells. Oncol. Rep. 2014; 3,2692–2700.

11) Liu J, Tan H, Yang W, Yao S, Hong L. The voltage-gated sodium channel nav1.7 associated with endometrial cancer. J. Cancer 2019; 10, 4954–4960.

12) House CD, Vaske CJ, Schwartz A, Obias V, Frank B, Luu T, Sarvazyan N, Irby R, Strausberg RL, Hales TG. et al. Voltage-gated na+ channel scn5a is a key regulator of a gene transcriptional network that controls colon cancer invasion. Cancer Res. 2010; 70, 6957–6967.

13) Onganer PU, Djamgoz MBA. Small-cell lung cancer (human): Potentiation of endocytic membrane activity by voltage gated na^+ channel expression in vitro. Journal of Membrane Biology, 2005; 204, 67-75.

14) Campbell TM, Main MJ, Fitzgerald EM. Functional Expression of the voltage-gated Na+-channel nav1.7 is necessary for egf-mediated invasion in human non-small cell lung cancer cells. J. Cell Sci. 2013; 126, 4939–4949.

15) Ou SW, Kameyama A, Hao LY, Horiuchi M, Minobe E, Wang WY, Makita N, Kameyama M. Tetrodotoxin-resistant na+ channels in human neuroblastoma cells are encoded by new variants of Nav1.5/SCN5A. Eur. J. Neurosci. 2005; 22, 793–801.

16) Xie A, Gallant B, Guo H, Gonzalez A, Clark M, Madigan A, Feng F, Che HD, Cui Y, Dudley SC, et al. Functional cardiac Na+ channels are expressed in human melanoma cells. Oncol. Lett. 2018; 16, 1689–1695.

17) Fraser SP, Diss JKJ, Chioni AM, Mycielska M, Pan H, Yamaci RF, Pani F, Siwy Z, Krasowska M, Grzywna Z. et al. Voltage-gated sodium channel expression and potentiation of human breast cancer metastasis. Clin. Cancer Res. 2005; 11, 5381–5389.

18) Nelson M, Yang M, Millican-Slater R, Brackenbury WJ. Nav1.5 Regulates breast tumor growth and metastatic dissemination in vivo. Oncotarget 2015; 6, 32914–32929.

19) Fulgenzi G, Graciotti L, Faronato M, Soldovieri MV, Miceli F, Amoroso S, Annunziato L, Procopio A, Taglialatela M. Human neoplastic mesothelial cells express voltage-gated sodium channels involved in cell motility. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2006, 38, 1146–1159.

20) Xia J, Huang N, Huang H, Sun L, Dong S, Su J, Zhang J, Wang L, Lin L, Shi M, et al. Voltage-gated sodium channel Nav 1.7 promotes gastric cancer progression through macc1-mediated upregulation. Int. J. Cancer 2016; 139, 2553–2569.

21) Zhang J, Mao W, Dai Y, Qian C, Dong Y, Chen Z, Meng L, Jiang Z, Huang T, Hu J et al. Voltage-gated sodium channel Nav1.5 promotes proliferation, migration and invasion of oral squamous cellcarcinoma. Acta Biochim. Biophys. Sin. 2019; 51, 562–570.

22) Gao R, Shen Y, Cai J, Lei M, Wang Z. Expression of voltage-gated sodium channel alpha subunit in human ovarian cancer. Oncol. Rep. 2010, 23, 1293–1299.

23) Gao R, Cao T, Chen H, Cai J, Lei M, Wang Z. Nav1.5-E3 antibody inhibits cancer progression. Transl. Cancer Res. 2019; 8, 44–50.

24) Diss JKJ, Stewart D, Pani F, Foster CS, Walker MM, Patel A, Djamgoz MBA. A Potential Novel markerfor human prostate cancer: voltage-gated sodium channel expression in vivo. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2005; 8, 266–273.

25) Chen B, Zhang C, Wang Z, Chen Y, Xie H, Li S, Liu X, Liu Z, Chen P. Mechanistic Insights into Nav1.7-Dependent Regulation of Rat Prostate Cancer Cell Invasiveness Revealed by toxin probes and proteomic analysis. FEBS J. 2019; 286, 2549–2561.

26) Hernandez-Plata E, Ortiz CS, Marquina-Castillo B, Medina-Martinez I, Alfaro A, Berumen J, Rivera M, Gomora JC. Overexpression of Nav1.6 channels is associated with the invasion capacity of human cervical cancer. Int. J. Cancer 2012; 130, 2013–2023.

27) Diss JKJ, Stewart D, Fraser SP, Black JA, Dib-Hajj S, Waxman SG, Archer SN, Djamgoz MBA. Expression of skeletal muscletype voltage-gated na channel in rat and human prostate cancer cell lines. FEBS Letts 1998; 427:5±10.

28) Diss JK, Archer SN, Hirano J, Fraser SP, Djamgoz MBA. Expression profiles voltage gated Na+ channel alpha-subunit genes in rat and human prostate cancer cell lines. Prostate. 2001; 48, 165-178.

29) Brackenbury W, Djamgoz MBA. Activity-dependent regulation of voltage-gated na^+ channel expression in Mat-LyLu rat prostate cancer cell line. Journal of Physiology. 2006; 573, 343-356.

30) Brackenbury W, Djamgoz MBA. Nerve growth factor enhances voltage-gated Na^+ channel activity and transwell migration in Mat-LyLu rat prostate cancer cell line. Journal of Cellular Physiology, 2007; 210, 602-608.

31) Gumushan-Aktas H, Akgun T. Naringenin inhibits prostate cancer metastasis by blocking voltage-gated sodium channels. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018; 106, 770–775.

32) Gumushan-Aktas, Ayan H. Oleuropein: A potential inhibitor for prostate cancer cell motility by blocking voltage-gated sodium channels. Nutrition and Cancer. 2020; 73:9, 1758-1767.

33) Onganer P, Djamgoz MBA. Epidermal growth factor potentiates in vitro metastatic behaviour of human prostate cancer PC-3M cells: involvement of voltage-gated sodium channel. Molecular Cancer, 2007; 6:76.

34) Nakajima T, Kubota N, Tsutsumi T., Oguri A, Imuta H, Jo T, Oonuma H, Soma M, Meguro K, Takano H, Nagase T, Nagata T. Eicosapentaenoic acid inhibits voltage-gated sodium channels and invasiveness in prostate cancer cells. Br J Pharmacol. 2009; 156(3), 420-431.

35) Diss JKJ, Fraser SP, Walker MM, Patel A, Latchman DS, Djamgoz MBA. Betasubunits of voltage-gated sodium channels in human prostate cancer: quantitative in vitro and in vivo analyses of mRNA expression. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2008; 11, 325–333.

36) Schedel J, Distler O, Woenckhaus M, Gay RE, Simmen B, Michel BA, Müller-Ladner U, Gay S. Discrepancy Between mrna and protein expression of tumour suppressor maspin in synovial tissue may contribute to synovial hyperplasia in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2004; 63, 1205–1211.

37) Smith P, Rhodes NP, Shortland AP, Fraser SP, Djamgoz MBA, Ke Y, Foster CS. Sodium channel protein expression enhances the invasiveness of rat and human prostate cancer cells. FEBS Letts 1998; 423: 19-24.

38) Abdul M, Hoosein N. voltage-gated sodium ion channels in prostate cancer: expresion and activity. Anticancer Research. 2002; 22, 1727-1730.

39) Wang J, Lu Z, Wu C, Li Y, Kong Y, Zhou R, Shi K, Guo J, Li N, Liu J, Song W, Wang H, Zhu M, Xu H. evaluation of the anticancer and anti-metastasis effects of novel synthetic sodium channel blockers in prostate cancer cells in vitro and in vivo. The Prostate. 2019; 79:62–72.

40) Grimes JA, Djamgoz MBA. Electrophysiological characterization of voltage-gated na^+ current expressed in the highly metastatic Mat-LyLu cell line of rat prostate cancer. Journal Of Cellular Physiology. 1998; 175, 50-58.

41) Fraser SP, Grimes JA, Djamgoz MBA. Effects of voltage-gated ion channel modulators on rat protastic cancer cell proliferation: comprarison of strongly and weakly metastic cell lines. The Prostate. 2000; 44, 61-76.

42) Fraser SP, Salvador V, Manning E, Mizal J, Altun S, Raza M, Berridge R, Djamgoz MBA. Contribution of functional voltage-gated na^+ channel expression to cell behaviours involved in the metastic cascade in rat prostate cancer: I. Lateral motility. Journal Cell Physiol. 2003; 169, 479-87.

43) Ding Y, Brackenbury WJ, Onganer PU, Montano X, Porter LM, Bates LF, Djamgoz MBA. Epidermal growth factor upregulates motility of mat-lylu rat prostate cancer cells partially via voltage-gated Na^+ channel activity. *Journal of Cellular Physiology*, 2008; 215: 77-81.

44) Gumushan-Aktas H, Altun S. Effects of Hedera helix L. Extracts on rat prostate cancer cell proliferation and motility. Oncology Letters. 2016; 12: 2985-2991.

45) Scorey N, Fraser SP, Patel P, Pridgeon C, Dallman MJ, Djamgoz MBA. Notch signalling and voltage-gated na^+ channel activity in human prostate cancer cells: independent modulation of in vitro motility. Prostate Cancer And Prostatic Diseases. 2006; 9, 399–406.

46) Bennett ES, Smith BA, Harper JM. Voltage-gated Na^+ channels confer invasive properties on human prostate cancer cells. Pflugers Arch – Eur Physiol. 2004; 447, 908-914.

47) Fraser SP, Ding Y, Liu A, Foster CS, Djamgoz MBA. Tetrodotoxin suppresses morphological enhancement of the metastic Mat-LyLu rat prostate cancer cell line. Cell Tissue Res. 1999; 295, 505-512.

48) Lanzetti L, Di Fiore PP. Behind the scenes: endo/exocytosis in the acquisition of metastatic traits. Cancer Res. 2017; 77(8); 1813–7.

49) Mycielska ME, Fraser SP, Szatkowski M, Djamgoz MBA. Contribution of functional voltage-gated na^+ channel expression to cell behaviors involved in the metastic cascade in rat prostate cancer: II. Secretory membrane activity. Journal of Cellular Physiology. 2003; 195, 461-469.

50) Krasowska M, Grzywna ZJ, Mycielska ME, Djamgoz MBA. Patterning of endocytotic vesicles and its control by voltage-gated Na^+ channel activity in rat prostate cancer cells: Fractal analyses, Eur Biophys J. 2004; 33, 535–542.

51) Abdul M, Hoosein N. Inhibition by anticonvulsants of prostate specific antigen Interleukin-6 secretion by human prostate cancer cells. Anticancer Research. 2001; 21(3b), 2045-2048.

52) Palmer CP, Mycielska ME, Burcu H, Osman K, Collins T, Beckerman R, Perrett R, Johnson H, Aydar E, Djamgoz MBA. Single cell adhesion measuring apparatus (SCAMA): Application to cancer cell lines of different metastatic potential and voltage-gated na^+ channel expression. European Biophysics Journal. 2008; 37, 359–368.

Presentation ID / Sunum No= 98

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4858-7480

Fournier Gangreni Hastalarında Enfeksiyon Kaynağı ve Ostomi Varlığının Yatış Süresine Etkisi

Dr. Fırat Canlıkarakaya[1], Dr. Felat Akıncı[1]
[1]Ankara Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye
firatcanlikarakaya@hotmail.com, felatakinci@hotmail.com

Özet

Fournier gangreni perianal ve genital bölgeyi içeren nekrotizan fasiit ile karakterize mikrobiyal bir patolojidir.Tam insidansı bilinmemekle farklı çalışmalarda farklı bulunmuştur. Bir çalışmada 1.6/100 000 gibi bir insidans bildirilmiştir. Tedavi sepsise yönelik resusitasyon ve geniş antibiyoterapi ile cerrahi debridmanı içerir. Ankara Şehir Hastanesi olarak hastanemize 1 Haziran 2019-31 ocak 2022 arasındaki süreçte 78 tane fournier gangreni tanısı konulan hasta başvurdu. Bunların 64 tanesi (%82) si erkek 14 tanesi (%18) kadındı. Vakaların 47 tanesi (%60) anokrektal kaynaklı 31 tanesi (%40) ürolojik kaynaklıydı. Olguların 19 tanesinde (%25) ostomi ihtiyacı olduğu için loop kolostomi açılmıştır. Hastaların yaşları 24 ile 88 arasında değişmekte olup ortalama değer 59,18 olarak bulunmuştur. Hastalardan 8 tanesi takipleri sırasında kaybedilmiş olup mortalite oranı %10.3 olarak bulunmuştur. Hastaların 21 tanesi (%27) si VAC ile tedavi edilirken, 57 tanesi (%73) pansuman ile takip edilmiştir. Hastaların yatış süresi minimum 1 maksimum 77 gün olup ortalama değer 28,29 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda SPSS sisteminde Student's T testi ile yapılan analizlerde ostomi açılmasının ve enfeksiyon kaynağının hastanedeki yatış süresine etkisi araştırılmıştır. Ostomi varlığında ortalama hastane yatış süresi 28,26, yokluğunda ise 28,31 olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(p=0,9). Anorektal bölge kaynaklı fournier gangrenlerinde ortalama hastane yatış süresi 24,81; ürolojik kaynaklı olgularda ise 33,58 gün olarak bulunmuştur. Bu fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0,03). Çalışmanın verileri doğrultusunda ürolojik kaynaklı olgular literatürde daha iyi prognozlu olsa da yatış süresindeki ve akabinde maliyetteki artış olacağı saptanmıştır. Ayrıca yine ostomi açılmasının hastane yatışı süresine ve maliyete olan herhangi bir etkisi olmadığı için hastalara önemli gerekçeler dışında ostomi açılmaması gerektiği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fournier Gangreni, Ostomi, Ürogenitel Enfeksiyonlar, Anorektal Enfeksiyonlar, Hastane Yatış Süresi

The Effect Of The Source Of Infection And The Presence Of Ostomy On The Hospitalization Period In Fournier's Gangrene Patients

Abstract

Fournier's gangrene is a microbial pathology characterized by necrositic fasciitis involving the perianal and genital regions (1). Although the exact incidence is unknown, it has been found to be different in different studies. An incidence of 1.6/100,000 was reported in a study(2). Treatment includes resuscitation for sepsis and surgical debridement with extensive antibiotherapy (3). As Between 1 June 2019 and 31 January 2022, 78 patients diagnosed with Fournier's gangrene were admitted to our hospital - Ankara City Hospital. 64 (82%) of these patients were male and 14 (18%) were female. 47 of the cases (60%) were of anorectal origin and 31 of them (40%) were of urological origin. Loop colostomy was performed in 19 of the cases (25%) because ostomy was needed. The ages of the patients ranged from 24 to 88, and the mean value was found to be 59,18. Eight of the patients died during their follow-up, and the mortality rate was found to be 10.3%. While 21 (27%) of the patients were treated with VAC, 57 (73%) were followed with dressing. The hospitalization period of the patients was minimum 1 and maximum 77 days, and the mean value was determined as 28,29. In our study, the effects of ostomy opening and the source of infection on the hospitalization period were investigated in the analyzes performed with Student's T test in the SPSS system. The mean hospital stay was 28,26 in the presence of an ostomy and 28,31 in its absence. This difference was not statistically significant (p=0.9). The mean hospitalization period in Fournier's gangrene originating from the anorectal region was 24,81; in cases of urological origin, it was found to be 33,58 days. This difference was found to be statistically significant (p=0.03). In line with the data of the study, although cases with urological origin have a better prognosis in the literature, it has been determined that there will be an increase in the length of stay and subsequent cost. In addition, it was determined that ostomy should not be opened to patients except for important reasons, since ostomy opening does not have any effect on the length of hospital stay and cost.

Keywords: Fournier's gangrene, ostomy, urogenital infections, anorectal infections, hospitalization period

GİRİŞ

Fournier gangreni perianal ve genital bölgeyi içeren nekrotizan fasiit ile karakterize mikrobiyal bir patolojidir(1). Bir çalışmada 1.6/100 000 gibi bir insidans bildirilmiştir(2). Ancak pek çok çalışmada farklı insidanslar bildirilmiştir(3). Hastalık her yaş grubunda görülse de 50 yaşın üstünde özellikli bir artış gösterir(4). Hastalık erkekler 10 kat daha fazla tutar(5). Fournier gangreni ile beraber görülen 2 temel yandaş patoloji diyabetes mellitus ve kronik alkolizmdir(6). Etyolojik olarak farklı orjinlere sahip olmakla beraber sırayla kolorektal bölge (%30-50), ürogenital bölge (%20-40) ve deridir(%20) (6). Ürogenital bölge kaynaklı patolojilerde prognoz daha iyidir(7). Fournier gangreni fizyopatolojisi anal, genital ve ürolojik bölgelerin süpüratif multibakteriyel enfeksiyonu ile karakterize, kutanöz damaların trombozisine yol açarak gangren tablosuna ilerleyen bir nekrotizan fasiit olarak değerlendirilebilir(8). Hastalığının kliniği yandaş hastalıklarla çok ilişkili olup eritem, selülit gibi basit tablolardan yaygın nekrotik tabloya kadar geniş bir aralıkta gözlenebilir(9). Hastalık hızlı ilerleyen bir tabloya sahip olup temel tanı klinik olarak konmaktadır. Radyoloji ve laboratuvar destekleyici ve daha çok gelişecek komplike durumları saptamaya yardımcıdır(8). Tedavi sepsise yönelik resusitasyon ve geniş antibiyoterapi ile cerrahi debridmanı içerir(3). Hastalığının kliniği, ek hastalıklar, hastanın yaşının yanında uygulanan tedavi yöntemleri ve uygulamalar da hastane yatış süresini etkilemektedir(8). Biz de çalışmamızda enfeksiyon orijini ve ostomi durumlarının hastane yatış süresini etkileyip etkilemediği konusunda bilgi edinmeyi amaçladık.

BULGULAR

Ankara Şehir Hastanesi olarak hastanemize 1 Haziran 2019-31 ocak 2022 arasındaki süreçte 78 tane fournier gangreni tanısı konulan hasta başvurdu. Bunların 64 tanesi (%82) si erkek 14 tanesi (%18) kadındı. Vakaların 47 tanesi (%60) anokrektal kaynaklı 31 tanesi (%40) ürolojik kaynaklıydı. Olguların 19 tanesinde (%25) ostomi ihtiyacı olduğu için loop kolostomi açılmıştır. Hastaların yaşları 24 ile 88 arasında değişmekte olup ortalama değer 59,18 olarak bulunmuştur. Hastalardan 8 tanesi takipleri sırasında kaybedilmiş olup mortalite oranı %10.3 olarak bulunmuştur. Hastaların 21 tanesi (%27) si VAC ile tedavi edilirken, 57 tanesi (%73) pansuman ile takip edilmiştir. Hastaların yatış süresi minimum 1 maksimum 77 gün olup ortalama değer 28,29 olarak saptanmıştır.Çalışmamızda SPSS sisteminde Student's T testi ile yapılan analizlerde ostomi açılmasının ve enfeksiyon kaynağının hastanedeki yatış süresine etkisi araştırılmıştır. Ostomi varlığında ortalama hastane yatış süresi 28,26, yokluğunda ise 28,31 olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(p=0,9). Anorektal bölge kaynaklı fournier gangrenlerinde ortalama hastane yatış süresi 24,81; ürolojik kaynaklı olgularda ise 33,58 gün olarak bulunmuştur. Bu fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0,03).

SONUÇ

Çalışmanın verileri doğrultusunda ürolojik kaynaklı olgular literatürde daha iyi prognozlu olsa da yatış süresindeki ve akabinde maliyetteki artış olacağı saptanmıştır. Ayrıca yine ostomi açılmasının hastane yatışı süresine ve maliyete olan herhangi bir etkisi olmadığı için hastalara önemli gerekçeler dışında ostomi açılmaması gerektiği saptanmıştır.

KAYNAKÇA

1. Yılmazlar T. Fournier gangreni: sinsi, öldürücü ancak tedavi edilebilir hastalık. Kolon Rektum Hast Derg. 2012;22:45-9.

2. Sorensen MD, Krieger JN, Rivara FP et al. Fournier's gangrene: population based epidemiology and outcome. J Urol 2009;181:2120-6.

3. Yılmazlar T, Işık Ö, Öztürk E, et al. Fournier's gangrene: review of 120 patients and predictors of mortality. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2014; 20:333-7.

4. Yaghan RJ, Al-Jaberi TM, Bani-Hani 1. Fournier's gangrene: changing face of the disease. Dis Colon Rektum 2000; 43: 1300-8

5. Koukouras D, Kallidonis P, Panagopoulos C et al. Fournier's gangrene, a urologic and surgical emergency. Urol Int 2011; 186: 167-72.

6. Thwaini A, Khan A, Malik A et al. Fournier's gangrene and its emergency management. Postgrad Med J 2006; 82: 516-9.

7. Morpurgo E, Galandiuk S. Fournier's gangrene Surg Clin N Am 2002; 82: 1213-24.

8. Eke N Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. Br J Surg 2000; 87 : 718-28.

9. Voelzke BB, Hagedorn JC. Presentation and diagnosis of Fournier gangrene. Urology 2018; 114: 8-13.

Presentation ID / Sunum No= 103

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9092-1705

Cerrahi Servisi İhtiyaçlarından Doğan Buluş; Stoma Torba Kapağı

Uzm. Gör. Dr. Betül Güzelyüz[1]
[1]*İU-Cerrahpaşa, Ctf Genel Cerrahi Anabilim Dalı, b.gzlyz1994@gmail.com*

Özet

Amaç: Gerek gastrointestinal cerrahiler sonrası oluşturulan kolostomi ve ileostomiler, gerek ürolojik cerrahi sonrası hastalarda meydana gelen ürostomiler, enterokutan fistüller, etraftan sıvı sızdıran dren ve kateterler vb durumlarda; stoma torbalarının kullanılması kimi zaman mutlak gerekli olup; pansuman kolaylığı, hasta konforu ve hijyen açısından klinik pratiğe katkı sağlayan buluşu ortaya koymaktır. Gereç-yöntem: Kolostomi ve ileostomilerde konstipasyon, subileus ve ileus tablolarında stomadan lavman yapılması genel cerrahi ve acil cerrahi birimlerinde sıklıkla başvurulan bir uygulamadır. Bazen de ameliyat sonrası hastaya konulan drenler ile girişimsel radyolojide takılan drenler ve asit drenaj kateterileri gibi fazlaca drenajın olduğu durumlarda, dren etrafından gelebilen sızıntılara pansuman gerekmekte, hatta pansumanların yetemediği kadar sızdırabilen bu drenaj mayiini kontrol edebilmek için dren çıkış yerinin üzerine stoma torbası yapıştırma ve drenin torbadan çıkarılması gibi alternatif yöntemler ile duruma çare aranmaktadır. Bunun çözümü için stoma torbasını bir lavman için tamamen açmak yerine torbanın ön orta kesimine açılıp kapanabilen bir kapak yerleştirilmesi, konfor sağlayacaktır. Ayrıca bu kapak, dren ve kateterlerinin de çıkabileceği bir açıklık olup, dren etrafından sızdırmanın önlenmesi için, kapağı açınca karşımıza çıkacak olan, kapağın içinde yer alan, etrafında kese ağzı şeklinde iplik ile hazırlanmış naylon bir yapı olacaktır. Bu naylon yapı, dren veya kateterin geçirildiği kapaklarda kapak ağzından sızdırmayı önlemek için geliştirilmiş olup, tek bir hamle ile kese ağzı gibi sıkıca düğümlenecek, dren etrafından sızıntıya mahal verecek boşluk kalmayacaktır. Ayrıca, stoma torbasındaki açıklığa olan ihtiyacın sonlanması halinde, kapak tekrar kapatılabilecek, kaybolmaması için kapağın zemini ile üstü birbirine bağlı tek parça şeklinde olacaktır. Sonuç: Stoma Torba Kapağı; stoma torbasından çıkarılmış drenlere uygulanan bağlama ve bantlama gibi, kimi zaman sızdırmayı önlemede yetersiz kalan uygulamaların daha pratik ve etkili yolla uygulanabilir bir mekanizma olması, ayrıca stomadan lavman yapmak gerektiğinde kontaminasyonun önlenmesi için torbanın tamamen açılmadan uygulama yapılabilmesine olanak sağlayabilen bir kapak mekanizması olup, bunun kullanım kolaylığı sağlaması ve daha sağlıklı sonuçlar elde edilmesi planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Stoma Torbası, Kolostomiler, Kontaminasyon, Stoma Torba Kapağı

Abstract

Objective: In cases such as colostomy and ileostomies created after gastrointestinal surgeries, urostomies, enterocutaneous fistulas, drains and catheters that leak fluid from the environment, etc.; The use of stoma bags is sometimes absolutely necessary; the purpose of this study; to reveal the invention called "stoma bag cover" that contributes to clinical practice in terms of dressing ease, patient comfort and hygiene. Materials-methods: Stoma enema in cases of constipation in colostomy and ileostomies, subileus and ileus is a frequently applied practice in general surgery and emergency surgery units. Sometimes, in cases where there is a lot of drainage, such as the drains placed on the patient after the surgery, and the drains and catheters inserted in interventional radiology, it is necessary to dress the leaks that may come from around the drain, sometimes it is necessary to treat the situation with alternative methods such as sticking a stoma bag over the drain outlet to control this drainage fluid, which can not be enough with the dressings. is sought. To intervene in such situations; For example, instead of opening the stoma bag completely for enema, placing a retractable lid in the anterior middle part of the bag will provide comfort. Stoma bag cover; it is a cover that can be placed in the anterior middle part of the existing stoma bag and can be opened and closed, and there is an opening through which surgical drains and other drainage catheters can come out. In addition, in order to prevent leakage around the drain, there is a nylon structure prepared with a purse mouth thread around it, located inside the cover, which will appear when you open the cover. This nylon structure has been developed to prevent leakage from the valve mouth in the covers where the drain or the catheter is passed, and it is tightly knotted like the mouth of a pouch with a single move, leaving no space to allow leakage around the drain. In addition, if the need for the opening in the stoma bag ends, the cover can be closed again, and it is designed as a single piece connected to the bottom and top of the cover mechanism so that the cover is not lost. Result: Stoma Bag Cover; it is designed to be a more practical and effective mechanism that can be applied in a more practical and effective way, such as tying and taping applied to drains removed from the stoma bag, which sometimes fails to prevent leakage, and also to prevent contamination when enema is required from the stoma. This invention is a cover mechanism that allows the necessary applications to be made without opening the stoma bag completely, which is expected to provide ease of use and to provide healthier results and comfort for both physicians and patients.

Keywords: Colostomy, Stoma Bag, Drains, Stoma Bag Cover, Contamination

GİRİŞ

Dünya'da her yıl onbinlerce kişi stoma oluşumundan geçmektedir. Stoma ameliyatı gerektiren en sık durumlar kolorektal kanser, mesane kanseri, ülseratif kolit ve Crohn hastalığıdır [1]. Bu stomalar, birtakım çalışmalarda gösterildiği üzere her zaman planlı olmayıp, elektif cerrahilerde yapılan stomalar ile acil ameliyatlar sonrası stomalar olarak ikiye ayrılabilir. Bu ayırım, başta operasyon öncesi yer işaretlemesi gibi özelliklerinin ve hasta hazırlığının acil ameliyatlar için rölatif olarak yetersiz olması nedeniyle önemli olmaktadır. Birçok hasta stoma ile başa çıksa da pek çok hasta önemli ölçüde zorluk ve sıkıntı yaşamakta, acil stomalarda bu durumun daha sık olması beklenmektedir; bir çalışmada hastaların %51'inin kolostomilerinin acil bir operasyonda ve stoma için planlama ve hazırlık olmaksızın yapıldığı ortaya konmuştur [2]. Stoma bakımı ve komorbiditelerini etkileyebilmesi açısından stomaların geçici veya kalıcı olması üzerine bir diğer ayırımdan söz etmek gerekmektedir. En sık yapılan stomaların ileostomi ve kolostomi olduğu, bunların uç veya loop stomalar şeklinde olabildiği bilinmekte; stomaların özelliği ile kalıcı olup olmama durumu birlikte değerlendirildiğinde bu faktörler, hastaların sağlık durumu ile hayat kalitesini etkileyen temel faktörler olarak rol almaktadır [3].

Stoma oluşumu basit bir cerrahi girişimdir, ancak sonuçları önemli bir morbidite nedeni olabilir, hatta yaşamı tehdit edici boyuta ulaşan komplikasyonlar meydana gelebilir; yapılan retrospektif çalışmalarda en sık görülen erken komplikasyonlar arasında dermatit-cilt tahrişi, parastomal ağrı ve kısmi nekroz ve geç komplikasyonlar arasında yine dermatit-cilt tahrişi, prolapsus ve stenoz ile parastomal herni yer almakta; en fazla komplikasyona sahip enterik stomanın loop ileostomi, en az komplikasyon görülenin ise uç transvers kolostomi olduğu belirtilmiştir. Yine yapılan birim bazlı değerlendirmelerde de genel

cerrahi servisi en fazla komplikasyona sahip birim olarak bulunmuş olup bunu sırasıyla jinekoloji, cerrahi onkoloji ve çocuk cerrahisi ile travma birimlerinin takip ettiği verilerle ortaya konmuştur [3,4].

Stomaların pek çok cerrahi girişimde vazgeçilmez oluşu gibi çoğunlukla ameliyat sonrası ve birtakım durumlarda da ameliyat yapılmaksızın kanama ve kaçak kontrolü ile vücut sıvılarını uzaklaştırmak amacıyla dren kullanımı, günümüzde tedavilerin vazgeçilmez bir parçasını oluşturmaktadır. Drenler postoperatif kaçak ve kanama kontrolü ile birlikte operasyon lojunda sıvı birikiminin ve lokülasyon ile apse oluşumunun önüne geçilmesi, yara iyileşmesinin kolaylaştırılması için ameliyatlarda; batın içi koleksiyon, apse, assit, plevral efüzyon gibi durumlarda vücut boşluklarına veya biliyer drenaj kateterleri gibi spesifik lokalizasyonlara radyolojik görüntüleme eşliğinde perkütan olarak konulmaktadır. Bu drenler; amaç ve işlevlerine bağlı olarak aktif veya pasif drenaj ile açık veya kapalı drenaj sağlama durumlarına göre sınıflandırılabilirler [5].

Drenler, sağladığı faydalar nedeniyle günümüzde sıklıkla tercih edilen araçların başında gelmekle birlikte dren kullanımı birtakım problemleri beraberinde getirmektedir. Drenin verimliliği, hastanede yatış süresini uzatabilmesi, antibiyotik kullanımı gerektirmesi vb bunların başında gelmektedir [6]. Bunun kliniğe yansıması nadir olmayıp katetere bağlı enfeksiyonlardan söz eden çeşitli çalışmalar ve intraperitoneal biyomateryallerle bakteriyel translokasyon oluştuğunu bildiren yayınlar literatürde mevcuttur [7]. Bunun yanı sıra literatür verilerine daha az yansıyan dren yeri ağrısı, korku, özellikle uzun süreli drenaj gereken hastalarda dren ile uyuma güçlüğü, dren çevresi pansuman ihtiyacı vb genel ifade ile hasta rahatsızlığı gibi problemler de söz konusudur [5].

Stoma torbaları, gastrointestinal cerrahiler sonrası oluşturulan kolostomi ve ileostomiler ile ürolojik cerrahi sonrası oluşturulan ürostomiler için tasarlanmış olup, şeffaf veya opak olarak piyasada mevcuttur. Torbaların uçları da biriken içeriği boşaltabilmek için musluk veya klemp şeklinde sonlanmaktadır. Stoma torbasını hastanın gövdesine tespit edebilmek için stoma adaptörü denilen, piyasadaki ürün çeşitliliğine göre torbadan ayrı bir adaptör olarak veya torbaya bitişik şekilde (adaptörlü stoma torbası, tek parça stoma torbası) olabilmektedir. Stoma adaptörü, stomanın genişliğine göre uygun genişlikte kesilerek yapışabilen yüzünden cilde yapıştırılmakta, katlantılı batın bölgelerinde yapıştırmadan önce ayrıca pasta denilen dolgu maddesi adaptöre çepeçevre sürülmekte, stoma etrafından sızdırmaların en aza indirgenmesi hedeflenmektedir. Adaptör ile uyumlu olan stoma torbası da ardından kapatılmaktadır [8].

Stoma torbalarının kullanımı yalnızca cerrahi sonrası oluşturulan kolostomi ve ileostomiler ile ürostomiler için sınırlı olmayıp, enterokutan fistül gibi oluşumlar için de kullanılmakta; cilt erozyonunu ve kontaminasyonu önleyip aynı zamanda drenaj miktarını ölçmek için fayda sağlamaktadır. Bunun yanı sıra etrafından sıvı sızdıran ve pansumanını kirleten veya başka bir deyişle ıslatan ve kontaminasyona neden olarak enfeksiyona zemin hazırlayan dren ve kateterler için de stoma torbalarından çeşitli mekanizmalar oluşturulmak suretiyle yararlanıldığı, literatürde yer almasa da, cerrahi servislerinde karşımıza çıkmaktadır.

Stomaların rutin bakım ve temizliğinin yanı sıra konstipasyon, subileus ve ileus tablolarında stomal açıklıktan lavman suretiyle müdahale, genel cerrahi ve acil cerrahi birimlerinde sıklıkla başvurulan bir uygulamadır. Bazen de klinik zorunluluklardan dolayı proksimal intestinal anslardan çifte namlulu stoma açılan cerrahilerde, gastrointestinal pasajın devamlılığının sağlanarak kısa barsak sendromu gelişiminin önüne geçebilmek için bazı cerrahi servislerinde bu tip hastalarda proksimal stomal açıklıktan gelen intestinal mayinin stomanın distal ucundan bir foley kateter veya feeding kateter yoluyla verilerek distaldeki intestinal ansların da sindirime katılması sağlanabilmektedir. Bazen de ameliyat sonrası hastaya konulan drenler ile girişimsel radyolojide takılan drenler, asit drenaj kateteri vb drenlerde, dren etrafından sızıntı meydana gelebilmektedir. Kimi zaman bol miktarda drenaj olması, kimi zaman da drenin yeterince işlevini yapmaması nedeniyle ortaya çıkan, kontaminasyon, sık sık yenilenen pansumanlara rağmen yeterince önlenememekte, bu drenaj mayiini kontrol edebilmek için etkili bir çözüm gerekmektedir. Bunun için, dren çıkış yerinin üzerine stoma torbası yapıştırma ve drenin torbadan çıkarılması klinik pratikte kullanımı çok da nadir olmayan bir uygulamadır.

Cerrahi servis ihtiyaçlarından doğan özellikli uygulamalar, mevcut şartlarda yapılırken işlem sahasının intestinal içerik ile kontaminasyonu, inefektif mekanizmalar, hasta konforunun göz ardı edilmesi gibi çeşitli ikincil problemleri beraberinde getirmektedir. Örneğin stomadan lavman yapmak için veya

proksimal stomal uçtan gelen mayinin distal uca verilmesi için stoma torbasının üzerinde buna özel bir açıklık bulunmamaktadır. Torbanın adaptörden ayrılması sureti ile işlem gerçekleştirilmekte, bu da hem kontaminasyon riski açısından hem de hasta ve uygulayıcı konforu açısından dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca drenlerin üzerine yapıştırılan torbalarda da ayrı bir açıklık olmadığından, torba delinerek dren oradan dışarı çıkarılmakta, bu sefer de delik yerinde sızıntı olmaması için çeşitli ipler ve bantlarla o bölge sıkıştırılmaya çalışılmaktadır (Resim-1). Oluşturulmaya çalışılan düzeneklerin bozulmaması için hastanın çok hareket etmemesi klinik pratikte önerilmekte ve buna rağmen her zaman istenen düzeyde verimli sonuç alınamamaktadır.

Resim-1. *Dren etrafından sızıntıyı önlemek amacıyla dren çıkış bölgesine yerleştirilen stoma torbası, ancak drenin torbadan çıkış deliğinden sızıntının devam ettiği görülmekte.*

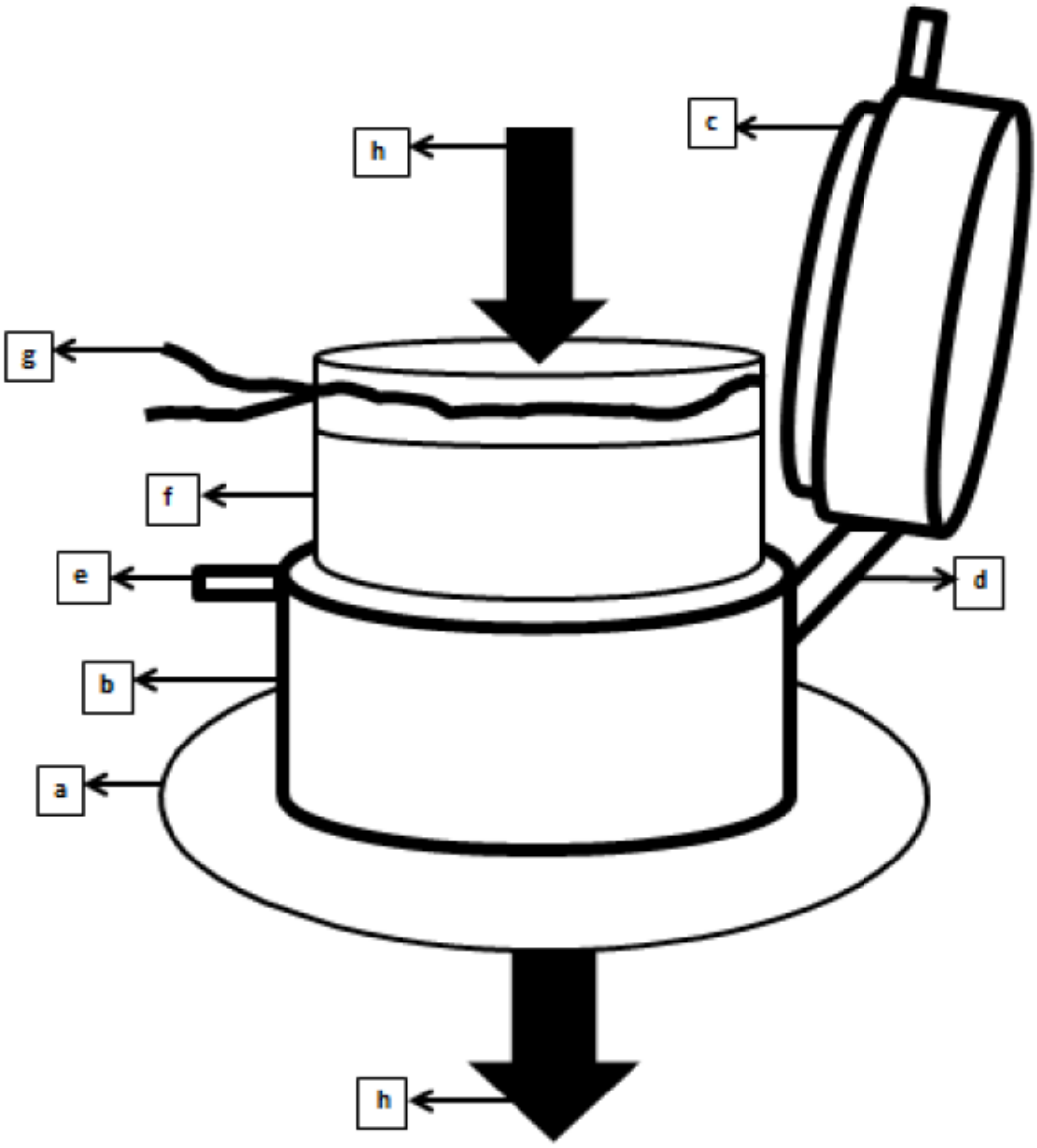
YÖNTEM

Stomadan lavman yapmak gerektiğinde stoma torbası adaptörden ayrılmak suretiyle açılmakta, lavman yapıldıktan sonra lavman sıvısı ve lavman işe yaradığı taktirde dışkı içeriği, etrafa saçılmaktadır. Adaptörün ayrı olmadığı tek parça stoma torbalarında ise torba tamamen yapıştığı yerden ciltten ayrılarak bu işlem yapılmaktadır. Bu da diğer çeşit stoma torbalarında olan barsak içeriği ile kirlenme ve çevreye bulaşın üzerine, ciltte meydana gelebilecek epidermal ve dermal yaralanmalara davetiye çıkarmaktadır. Çifte namlulu olarak proksimalden açılmış olan stomalarda kısa barsak sendromunun önüne geçebilmek için proksimal anstan distal ansa intestinal içeriğin devamının sağlanması cerrahi servislerinde kullanılan bir uygulama olup bunun için distal stomal ansa bir kateter yerleştirilmekte; bu gibi kateterlerin uçları ile etraftan sızdırdığı için üzerine torba yapıştırılan çeşitli dren ve drenaj kateterlerinin uçlarının; stoma torbasından çıkarılması için, klinik pratikte torba delinmektedir. Torba deliğinin etrafından da sızıntıların meydana gelmesi kaçınılmaz olup, çeşitli sütur materyalleri, ipler ve bantlarla torbada oluşturulan delik ve oradan çıkan dren/kateter sıkıca bağlanmaya çalışılmaktadır. Bu mekanizmayı oluşturmak vakit ve emek açısından zor olmakla birlikte, sızdırmaz hal sağlanabiliyorsa, mekanizmanın bozulmaması için hastalar olabildiğince yattığı yerde kalmakta, ister istemez

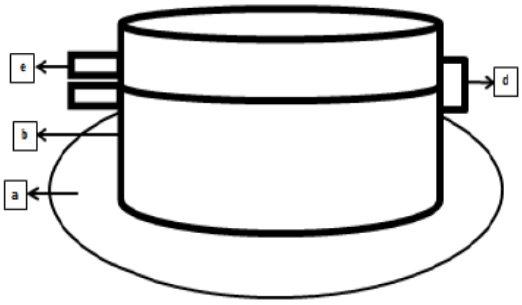
mobilizasyonları kısıtlanmaktadır. Bu da derin ven trombozu, dekübit yaraları vb ilk bakışta tahmin edilemeyen sekonder komplikasyonlara davetiye çıkarmaktadır.

Cerrahi servislerinde çoğu zaman gözden kaçan zorlukların çözümü adına; stoma torbasından çıkarılmış ve etrafından sıkıca bağlanarak stomanın sızdırmaması için yapılan bağlama ve bantlama gibi, kimi zaman sızdırmayı önlemede yetersiz kalan uygulamaların daha pratik ve etkili yolla uygulanabilir olacağı; ayrıca stomadan lavman yapmak gibi müdahalelerde kontaminasyonun önlenmesi için stoma torbasının kontrolsüzce adaptörden ayrılmasının önüne geçen bir buluş ortaya çıkmıştır. Bu buluş, "stoma torba kapağı" adı verilen bir kapak mekanizması olup, bunun hastalar, hasta yakınları, sağlık personeli ve hekimler açısından kullanım kolaylığı sağlaması ve daha sağlıklı sonuçlar elde edilmesi planlanmıştır.

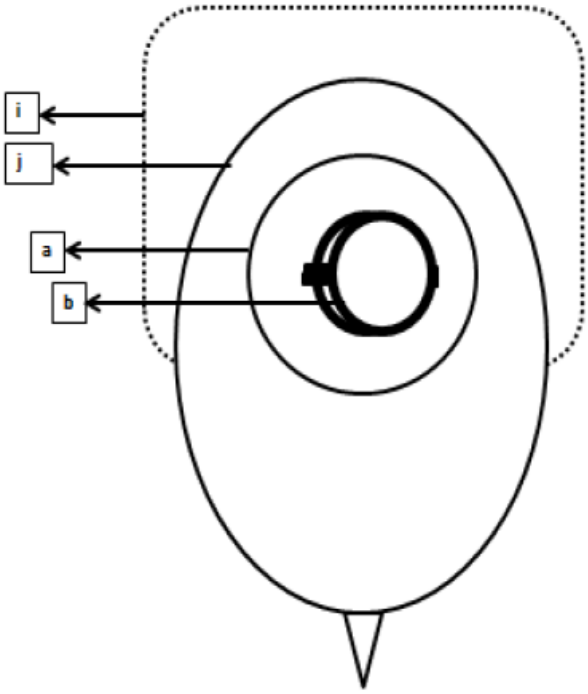
Stoma torba kapağı, açık görünümü; stoma torba kapağı, kapalı görünüm ve stoma torba kapağı, stoma torbasının üzerinde iken şematik olarak gösterilmiştir (Şekil-1, 2 ve 3). Stoma torbası (herhangi bir piyasa ürünü) (j) ve stoma adaptörü (herhangi bir piyasa ürünü) (i) olarak adlandırılan ürünlerin zaten uzun zamandır kullanımı mevcuttur. Stoma torba kapağı (b), stoma torbalarının yüzeylerine yapıştırılmak suretiyle kullanılır. Kapağın zemininde, stoma torba kapağının hastadaki stoma torbasına yapıştırılacak kısmı (a) bulunur. Stoma torba yüzeyinde uygun yere yapıştırıldıktan sonra, stoma torba kapağı, stoma torbasının üzerinde iken (Şekil-3) kapak, Açma kapama sırasında tutulacak segment (e) yardımıyla açılır. Açılan kapak, bağlantı uzantısı (d) ile zemine bağlı olduğundan, tamamen ayrılmaz; işlem bittiğinde tekar kapatılmada kolaylığı sağlar. Stoma torba kapağı açıldıktan sonra, stoma torba kapağının içerisinde yer alan, kapalı kapak hacmine sığabilen, silindir şeklinde kapak çapı içerisinde yer alan naylon yapı (f) olduğu görülür. Bu yapının uç kısmında naylon yapının uç kısmını büzerek düğümlemeye yarayan iplik (g) bulunmaktadır. Bu mekanizma düğümlenip sıkıştırılmadan önce, stoma torba kapağının torbaya yapıştırıldığı noktadaki torba yüzeyinde, kapak açıklığının olduğu ve kişi tarafından delinecek hat (h) vasıtasıyla kapak ile torba arasında pasaj sağlamak amacıyla bir delik açılır. Delik açıldıktan sonra stoma torbasının içine lavman vs uygulamalarla müdahale edilir, işlem bitiminde stoma torba kapağının içerisinde yer alan, kapalı kapak hacmine sığabilen, silindir şeklinde kapak çapı içerisinde yer alan naylon yapı (f), naylon yapının uç kısmını büzerek düğümlemeye yarayan iplik (g) vasıtasıyla düğümlenir. Ardından kapak, açma kapama sırasında tutulacak segment (e) yardımıyla sıkıca kapatılır. Kapak kapalı iken sızdırmayı önleyen uyumlu segment (c), kapak mekanizmasında mevcut olup, işlem bitiminde güvenli kapatma sağlar. Stoma torbasına açılmış olan delikten lavman vs içeriye müdahalelerin dışında, drenler de çıkarılabilir. Dren delikten çıkarıldıktan sonra stoma torba kapağının içerisinde yer alan, kapalı kapak hacmine sığabilen, silindir şeklinde kapak çapı içerisinde yer alan naylon yapı (f), naylon yapının uç kısmını büzerek düğümlemeye yarayan iplik (g) mekanizması düğümlenip drenin düğüm ile sıkıştırılması suretiyle mekanizma kullanılır hale gelir. İhtiyacın sonlanması halinde stoma torba kapağının içerisinde yer alan, kapalı kapak hacmine sığabilen, silindir şeklinde kapak çapı içerisinde yer alan naylon yapı (f), naylon yapının uç kısmını büzerek düğümlemeye yarayan iplik (g) mekanizması ile oluşturulan düğüm gevşetilir; ardından dren çıkarılır ya da dren yerinde kalıp stoma torbası (herhangi bir piyasa ürünü) (j) çıkarılıp, yeni bir stoma torbası (herhangi bir piyasa ürünü) (j) takılması planlanabilir. Dren çekilmiş ise naylon yapının uç kısmını büzerek düğümlemeye yarayan iplik (g) tekrar düğümlenir ve kapak, açma kapama sırasında tutulacak segment (e) yardımıyla sıkıca kapatılır.



Şekil-1. *Stoma torba kapağı, açık görünüm.*



Şekil-2. *Stoma torba kapağı, kapalı görünüm.*



Şekil-3. *Stoma torba kapağı, stoma torbasının üzerinde iken.*

Stoma torba kapağı adlı bu buluş; stoma torba ve adaptörü üretimi sağlayabilen her türlü üretici ekip ve ekipman ile, piyasadaki her türlü stoma torba ve adaptörü ile aynı malzemelerden üretilebilecek özellikte olup, özgün üretiminin ve piyasadaki güvenli çoğaltımının sağlanabilmesi adına tarafımızca yapılan başvuru üzerine, 15.04.2021'de Türk Patent ve Marka Kurumu'nca ulusal patent işlemlerine başlanmış olup; 2021/006679 başvuru numarası ile süreç devam etmektedir.

BULGULAR

Buluş, stoma torbalarının yüzeylerine açıklık sağlamak üzere üretilen, stoma torba kapağı (b) olup, başlıca özelliği; stoma torba kapağı (b) adında başlı başına, stoma torbası (herhangi bir piyasa ürünü) (j) yapısından bağımsız başlı başına bir parça olması ve stoma torba kapağının hastadaki stoma torbasına yapıştırılacak kısmı (a) suretiyle kullanılabilmesidir. Ayrıca kapak açıklığının olduğu ve kişi tarafından delinecek hat (h) üzerinden delinmek suretiyle stoma torbasının içerisi ile bağlantının sağlanması ve stoma torba kapağının içerisinde yer alan, kapalı kapak hacmine sığabilen, silindir şeklinde kapak çapı içerisinde yer alan naylon yapı (f) ve bu yapının uç kısmında naylon yapının uç kısmını büzerek düğümlemeye yarayan iplik (g) düzeneği olması da bu kapağın işlevselliğini sağlayan diğer temel özellikleridir.

Stoma torba kapağı, açma kapama sırasında tutulacak segment (e) yardımıyla açılıp kapanması, kapak kapalı iken sızdırmayı önleyen uyumlu segment (c) bulunması sayesinde tekrar güvenle ve kolayca kapatılabilir olması ve bağlantı uzantısı (d) vasıtasıyla kendisini oluşturan segmentlerin birbirinden ayrılmaması ile işlem bittiğinde tekar kapatılma kolaylığı sağlaması açısından özenle tasarlanmış ek özellikler de içermektedir.

SONUÇ

Stoma Torba Kapağı, stoma torbasından çıkarılmış drenlere uygulanan bağlama ve bantlama gibi, kimi zaman sızdırmayı önlemede yetersiz kalan uygulamaların daha pratik ve etkili yolla uygulanabilmesi

için mekanizmayı kolaylaştırıcı, ayrıca stomadan lavman yapmak gerektiğinde kontaminasyonun önlenmesi ve hijyenik şartları daha kolay sağlayabilmek için tasarlanmıştır.

Bu buluş ile stoma torbalarını delerek veya adaptörlerinden ayırarak yapılmakta olan ve çokça vakit ve emek kaybına sebebiyet veren işlemlerin, konforlu bir mekanizma ile gerçekleştirilmesi ve daha iyi sonuçlar elde edilmesi hedeflenmektedir. Bu sayede stoma torbalarının standart kullanımlarının yanı sıra tedavi sürecini kolaylaştırmak için uygulanmaya çalışılan çeşitli torba düzeneklerinin daha verimli hale getirilmesi, bununla birlikte daha hijyenik, daha etkili ve hastalarda daha az komorbiditeye neden olan bir süreç beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Brown H, Randle J, Living with A Stoma: A Review of the Literature, Journal of Clinical Nursing, 14:74-81.
2. Nugent KP, Daniels P, Stewart B, Patankar R, Johnson CD, Quality of Life in Stoma Patients, Dis Colon Rectum, December 1999; 1569-1574.
3. Shabbir J, Britton DC, Stoma Complication: A Literature Overview, Colorectal Disease, The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, 2010; 12:958-964.
4. Park JJ, del Pino A, Orsay CP, Nelson RL, Pearl RK, Cintron JR, Abcarian H, Stoma Complications: The Cook Country Hospital Experience, Dis Colon Rectum, December 1999; 42(12):1575-1580.
5. Durai R, Mownah A, Ng PC, Use of Drains in Surgery: A Review. J Perioper Pract 2009; 19:180-186.
6. Aykan A, Güzey S, Şahin İ, Oysul FG, Öztürk S, Akın A, Drains and Drainage Capabilities: Quantitative Analysis of Drain Efficiencies, Turk J Plast Surg 2016; 24(1):1-7.
7. Başoğlu M, Yıldırgan Mİ, Polat KY, Gündoğdu C, Kavak İ, Çelebi S, Splenektomi Yapılan Sıçanlarda İntraperitoneal Dren Uygulaması Sonrası Bakteriyel Translokasyon, Türkiye Klinikleri Tıp BilmileriDergisi,1998;18(3):190-195.
8. https://www.kolonrektum.com/stoma-ostomi-bagirsagin-torbaya-baglanmasi/#stoma-ostomi-torbasinin-kullanimi

Presentation ID / Sunum No= 105

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7367-7336

Aile Sağlığı Merkezi Çalışanlarının Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları

Uzman Dr. Pınar Ersoy[1]
[1]*Afyonkarahisar İl Sağlık Müdürlüğü, Sağlıklı Hayat Merkezi, Afyonkarahisar, Türkiye*
pinaraksoy07_86@hotmail.com

Özet

Giriş ve Amaç: Sağlıklı yaşam biçimi davranışları (SYBD); sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz yapma, iyi stres yönetimi, sigara kullanmama, sağlık sorumluluğu ve hijyenik önlemleri kapsayan terimdir. Sağlığın devamlılığı ve hastalıklardan korunmanın temeli bu davranışların yaşam biçimi haline dönüştürülmesi ile mümkündür. Araştırmamızda ülkemizdeki I. Basamak sağlık hizmeti temelini oluşturan aile sağlığı merkezi (ASM) çalışanlarının sağlıklı yaşam biçimi davranışlarını ve bunları etkileyen faktörleri inceledik. Gereç ve Yöntem: Kesitsel tip araştırmamızda, 01.03.2021 ile 01.06.2021 tarihleri arasında Afyonkarahisar il merkezindeki ASM çalışanlarına (n=103, %70,54 ulaşılabilirlik) anket uygulanarak yapıldı. Çalışmamızda kişilerin sosyodemografik özellikleri ile SYBD sorgulandı. Araştırmanın bağımlı değişkeni SYBD'dır. Bunu belirlemek için SYBD Ölçeği kullanılmıştır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 52, en yüksek puan 208'dir. Ölçekte bir kesim noktası bulunmamaktadır. Katılımcıların puan skoru arttıkça SYBD'na daha iyi uyum gösterdiği kabul edildi. Araştırma verileri SPSS versiyon 24 paket programı ile değerlendirildi. Araştırma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (2021/185) izin alındı. Bulgular: Araştırma grubunun yaş ortalaması [±SD(standart deviasyon)] 41,59±9,33 idi. Kişilerin %53,4'ü aile sağlığı elemanı, %46,6'sı hekim, %68'i kadın, %80,6'sı evliydi. Grubun %41,7'si preobezdi. SYBD Ölçek puan ortalaması (±SD) ise 124,56±18,94 idi. SYBD toplam puanı; evli olmayanlarda (132,10±20,67) evli olanlara (122,75±18,16) göre (p=0,047), preobezlerde (130,44±20,36) obezlere (118,40±15,39) göre (p=0,029), sağlık algısı iyi olanlarda (128,91±18,09) orta/kötü olanlara (119,17±18,76) göre (p=0,009) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. SYBD ölçeği toplam puanı üzerine etkisi olduğu saptanan sağlık algısı, medeni durum ve obezite kategorik değişkenleri ile enter yöntemi kullanılarak yapılan çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda; oluşturulan model anlamlı (F= 3.219, p=0.026) olup; söz konusu değişkenler birlikte sağlıklı yaşam biçimindeki değişimin %6,8'ini açıklamaktadır (R2= 0.068). SYBD üzerinde sağlık algısı anlamlı etkiye sahiptir (β=0,230, p=0.021). Sonuç ve Öneriler: Araştırmamız sonucunda ASM çalışanlarında SYBD puan ortalamasının orta düzeyde olduğunu ve kendi sağlıklarını yeterince önemsemediklerini saptadık. ASM çalışanlarının SYBD'nı artırmaya yönelik faaliyetler, sağlıklı toplum oluşumuna katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları, Sağlık Çalışanı, Aile Sağlığı Merkezi

Abstract

Introduction and Aim: Healthy lifestyle behaviors (HLB) is a term that covers healthy eating, regular physical activity, good stress management, not smoking, health responsibility and hygienic measures. The basis for health continuity and protection from disease is possible by converting these behaviors into a lifestyle. In our study, we examined the HLB of family health center staff (FHCS), who form the basis of first-level health care in our country, and the factors that influence them. Materials and Methods: In our cross-sectional study, a questionnaire was applied to FHCS (n=103, 70.54% accessibility) in Afyonkarahisar city center between 01.03.2021 and 01.06.2021. We questioned the sociodemographic characteristics of the participants, and HLB. The HLB Scale was used to determine HLB as an independent variable. The lowest score is 52, and the highest score is 208, and no cutoff point for the scale. It was accepted that the higher the score of the participants, the better their adaptation to HLB. Study data were evaluated with SPSS version 24 package program. Permission for the study was obtained from the Afyonkarahisar Health Sciences University Clinical Research Ethics Committee (2021/185). Results: The mean age [±SD(standard deviation)] of the study group was 41.59±9.33. Of the participants, 53.4% were allied health personnel, 46.6% were physicians, 68% were women, and 80.6% were married. Forty-one-point seven percent of the group were pre-obese. The mean HLB scale score (±SD) was 124.56±18.94. HLB total score was significantly higher; in unmarried (132.10±20.67) compared to married (122.75±18.16) (p=0.047); in pre-obese (130.44±20.36) compared to obese (118.40±15.39) (p=0.029); and those with good health perception (128.91±18.09) compared to moderate/poor (119.17±18.76) (p=0.009). As a result of the multiple linear regression analysis using the enter method, with the health perception, marital status, and obesity variables were found to influence the HLB scale total score; the model was significant (F= 3.219, p=0.026); these variables together explain 6.8% of the change in healthy lifestyle (R^2= 0.068). Perception of health has a critical effect on HLB (β=0.230, p=0.021). Conclusion and Suggestions: We found that FHCS have a moderate HLB score average and do not take enough care of their own health. Activities to increase the HLB of FHCS can contribute to the formation of a healthy society.

Keywords: Healthy lifestyle behaviors, Health-care workers, Family health center staff

1. GİRİŞ

Sağlıklı yaşam biçimi davranışları (SYBD); sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz yapma, iyi stres yönetimi, sigara kullanmama, sağlık sorumluluğu ve hijyenik önlemleri kapsayan terimdir (1). Sağlığın devamlılığı ve hastalıklardan korunmanın temeli bu davranışların yaşam biçimi haline dönüştürülmesi ile mümkündür. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) gelişmiş ülkelerde ölümlerin %70-80'inin, gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin %40-50'sinin yaşam biçimine ilişkin ortaya çıkan hastalıklardan kaynaklandığını belirtmektedir (2). Araştırmalarda ölümlerin neredeyse yarısından fazlasının bireylerin sağlıksız yaşam şekillerinden kaynaklandığı bildirilmektedir. Bu durum düzenli fiziksel aktivite yapmak, sağlıklı beslenmek, sigara kullanmamak ve aşırı alkol tüketiminden kaçınmak ile büyük oranda önlenebilir (3,4, 5).

Sağlık çalışanları bir görevi de hizmet sunduğu bireylere sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının kazandırılmasıdır. Bundan yola çıkarak sağlık çalışanları öncelikle kendi yaşam biçimi davranışlarında hizmet verdikleri gruba örnek olmalıdırlar. Araştırmamızda ülkemizdeki I. Basamak sağlık hizmeti temelini oluşturan aile sağlığı merkezi (ASM) çalışanlarının sağlıklı yaşam biçimi davranışlarını ve bunları etkileyen faktörleri inceledik.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Grubu

Kesitsel tip araştırmamızda, 01.03.2021 ile 01.06.2021 tarihleri arasında Afyonkarahisar il merkezindeki aile sağlığı merkezi (ASM) çalışanları çalışma hedef popülasyonuydu. Araştırmaya katılmayı kabul eden çalışanlara yüz yüze anket uygulandı (n=103). Çalışmamızda ulaşılabilirlik oranı %70,54 (n=103) idi. Ankete katılmayı kabul etmeyen veya araştırma esnasında izinli olan çalışanlar (n=43) dahil edilememiştir.

2.2. Veri Toplama Araçları

Çalışmamızda, öz-bildirim anket temelli olarak, kişilerin sosyodemografik özellikleri ile sağlıklı yaşam biçimi davranışları sorgulandı. Araştırmanın bağımlı değişkeni sağlıklı yaşam biçimi davranışıdır. Sağlıklı yaşam biçimi davranışını belirlemek için Türkçe olarak doğrulanmış sağlıklı yaşam biçimi ölçeği (SYBDÖ) II kullanıldı. Bu ölçek, 1987'de Walker ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (6). Ölçek, 52 madde ve 6 faktörden oluşmaktaydı. İçeriğindeki değerlendirme faktörleri sırasıyla; manevi gelişim, kişilerarası ilişkiler, beslenme, fiziksel aktivite, sağlık sorumluluğu ve stres yönetimi şeklindedir. Cevap seçenekleri; hiçbir zaman [1], bazen [2], sık sık [3], düzenli olarak [4] şeklinde derecelendirilerek puanlandı. Ölçeğin toplam değerlendirmesinde için en düşük puan 52, en yüksek puan 208'dir. Ölçekte bir kesim noktası bulunmamaktadır, katılımcıların puan skoru arttıkça sağlıklı yaşam biçimi davranışına daha iyi uyum gösterdiği kabul edildi. SYBDÖ II'nin Türkçe 'ye uyarlanmasına ilişkin geçerlik ve güvenirlik çalışması en son Pınar ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (7).

2.3. İstatiksel Analiz

Verilerin tüm istatistiksel analizi SPSS versiyon 24 programı ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerine bakıldı. Çalışmamız tanımlayıcı istatistik analizleri (ortalama, standart sapma ve yüzde dağılımı), ki-kare testi, bağımsız gruplarda t testi, Mann-Whitney U testi, Tek Yönlü Varyans Analizi, pearson korelasyon analizi ve çok değişkenli lineer regresyon kullanılarak yapıldı ve $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bağımsız değişkenleri cinsiyet, yaş, meslek, medeni durum, sağlık algısı, çalışma süresi, uyku saati, kronik hastalık varlığı, beden kitle indeksi (BKİ), sigara ve alkol kullanımıydı.

2.4. Çalışma İzni ve Etik Kurul Onayı

Araştırma için Afyonkarahisar İl Sağlık Müdürlüğünden ve Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (2021/185) izinler alındı.

3. BULGULAR

Araştırmaya 105 ASM çalışanı dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması [±SD (standart deviasyon)] 41,59±9,33 idi. Kişilerin %53,4'ü aile sağlığı elemanı, %46,6'sı hekim, %68'i kadın, %80,6'sı evliydi. Grubun %46,6'sının kronik bir hastalığı bulunmaktaydı ve günlük uyku süreleri ortalamaları 6,85±1,04 idi.

Çalışma grubundaki sağlık çalışanları ortalama (±SD) 18,04±8,91 yıldır görev yapmaktaydı. Beden kitle indeksi (BKİ) ortalamaları (±SD) 27,03±4,54 idi. Grubun %41,7'si preobezdi. Sağlık çalışanlarının %71,8'i sigara, %87,4'ü ise alkol kullanmıyordu (Tablo 1). SYBD Ölçek puan ortalaması (±SD) ise 124,56±18,94 idi. Alt grupları incelediğimizde en yüksek ortalama puan "manevi gelişim" faktöründe iken (25.3 ± 4.3), en düşük ortalama puan ise "fiziksel aktivite" faktöründen (15.9 ± 4.6) alınmıştır.

Hekimlerin aile sağlığı elemanlarına göre stres yönetim puanları anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,006). Kişilerin günlük uyku süreleri arttıkça fiziksel aktivite (p=0,050), sağlık puanı (p=0,034) ve stres yönetimi puanları(p=0,007) artmaktaydı. Bekar/boşanmış olan grubun fiziksel aktivite puanı evli olanlardan anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,018). Sigara kullanmayanlarda sağlık puanı (20,68±4,81, p=0,038), alkol kullananlarda ise stres yönetimi puanı (21,15±4,20, p=0,043) istatistiksel anlamlı yüksek saptandı. SYBD toplam puanı; evli olmayanlarda (132,10±20,67) evli olanlara (122,75±18,16) göre (p=0,047), preobezlerde (130,44±20,36) obezlere (118,40±15,39) göre (p=0,029), sağlık algısı iyi

olanlarda (128,91±18,09) orta/kötü olanlara (119,17±18,76) göre (p=0,009) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeği toplam puanı üzerine etkisi olduğu saptanan sağlık algısı, medeni durum ve obezite kategorik değişkenleri ile enter yöntemi kullanılarak yapılan çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda; oluşturulan model anlamlı (F= 3.219, p=0.026) olup; söz konusu değişkenler birlikte sağlıklı yaşam biçimindeki değişimin %6,8'ini açıklamaktadır (R^2= 0.068). Sağlıklı yaşam biçimi davranışları üzerinde sağlık algısı anlamlı etkiye sahiptir (β=0,230, p=0.021).

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamız ASM'de görev yapan sağlık çalışanlarının sağlıklı yaşam biçimi davranışlarını ve bunları etkileyen etmenleri belirlemek için yapıldı. Araştırmamız sonucunda ASM çalışanlarında SYBD puan ortalamasının orta düzeyde olduğunu ve kendi sağlıklarını yeterince önemsemediklerini saptadık. Hedef popülasyonumuzun sağlıklı yaşam biçimi davranışları puan ortalaması 124,56±18,94 idi. Bu durum ülkemizde yürütülen önceki çalışmalardakine benzerdi (1,8,9). Beklediğimizin aksine, ASM çalışanlarında sağlıklı yaşam biçim davranışları, toplum eğiliminden yüksek olmamıştır. Bunun bir sebebi çalışma popülasyonumuzun geniş heterojenlikte olması olabilir. Genç, meslekte çalışma süresi az, obezitesi olmayan kişilerin SYBD'ları genel olarak daha yüksek olmaya eğilimlidir. Sağlık çalışanlarında yapılan birçok çalışmada da en düşük puan bizim çalışmamızda olduğu gibi fiziksel aktivite alt faktöründen alınmıştır (5,8,10,11,12). Bu durum sağlık çalışanlarının yoğun çalışma temposunda fiziksel aktivite yapmak için yeteri kadar vakit ayıramadıklarından kaynaklanıyor olabilir. Bu durumda, sigara-alkol kullanan, obez sınıfta yer alan, yeterli düzeyde fiziksel aktivite yapmayan ASM çalışanlarına gerekli danışmanlık hizmetleri verilerek ve bu kişileri fiziksel olarak daha aktif hale getirebilmek için uygun ortamlar yaratılarak sağlıklı yaşam biçimi davranışları kazanmaları sağlanmalıdır. Bu önlemler, ek olarak hizmet verilen toplumun SYBD'nın da artmasına katkı sağlayabilir.

Araştırmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamız kesitsel tasarımda olduğundan katılımcıların yaşam tarzlarında zaman içindeki değişimi ve nedenselliği açıklamamaktadır.

Sonuç olarak medeni durum, obezite ve sağlık algısının sağlıklı yaşam biçimi davranışları üzerine anlamlı etkileri olduğu saptanmıştır. Buna göre toplumda sağlıklı yaşam konusunda örnek olması gereken sağlık çalışanlarının kendi sağlıklarını önemsemeleri sağlanmalı, fiziksel aktivite düzeyini artırmaya yönelik programlar düzenlenmeli ve obezite ile mücadele edilmelidir.

4.1. Çıkar çatışması

Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur.

4.2. Finansal destek

Çalışma için ayni katkı veya parasal destek alınmamıştır.

5. KAYNAKLAR

1. Duran Ü, Öğüt S, Asgarpour H, Kunter D. Sağlık Çalışanlarında Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışlarının Değerlendirilmesi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2018: 2(3); 138-147

2. Organization WH. The top 10 causes of death. 24 May 2018. Dostupno na: http://www who int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death. 2019.

3. Karadeniz Y, Çakır H, Şimşek B, Can G. TEKHARF 2014 taraması ve coğrafi bölgelere göre ölüm oranı ile koroner hastalık insidansı. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2015;43(4):326–32.

4. Salomon JA, Mathers CD, Chatterji S, Sadana R, Ustun TB, Murray CJ. Quantifying individual levels of health: definitions, concepts and measurement issues. Health Systems Performance Assessment: Debate, Methods, and Empiricism. 2003:301-18.

5. Çakır M, Piyal B, Aycan S. Hekimlerde Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları ve Yaşam Kalitesi: Tıp Fakültesi Tabanlı Kesitsel Bir Çalışma. Ankara Med J, 2015, 15(4):209-219 DOI: 10.17098/amj.57890

6. Walker SN, Sechrist KR, Pender NJ. The health-promoting lifestyle profile: development and psychometric characteristics. Nursing research. 1987.

7. Pınar R, Celik R, Bahcecik N. Reliability and construct validity of the health-promoting lifestyle profile II in an adult Turkish population. Nursing research. 2009;58(3):184–93.

8. Özkan S, Yılmaz E. Hastanede Çalışan Hemşirelerin Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, Cilt:3, Sayı:7 (2008)

9. Yalçınkaya M, Özer FG, Karamanoğlu AY. Sağlık Çalışanlarında Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışlarının Değerlendirilmesi. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 2007: 6(6)

10. Çalışkan Z, Saykılı S. İl Sağlık Müdürlüğü Çalışanlarının Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları ve Antropometrik Ölçümlerinin Belirlenmesi. Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi e-ISSN: 2618-5989 (online) DOI: https://www.doi.org/10.46971/ausbid.769912

11. Yanık A, Noğay NH. Sağlık Çalışanlarında Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışlarının Değerlendirilmesi. Fırat Tıp Dergisi/Firat Med J 2017; 22 (4): 167-176

12. Cürcani M, Tan M, Özdelikara A. Hemşirelerin Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. TAF Prev Med Bull 2010; 9(5):487-49

Özellikler	n	%
Yaş (SD)	41.59±9.33	
Cinsiyet (E/K)	33/70	32.0/68.0
BKİ (SD)	27.03±4.54	
Görev süresi (yıl/SD)	18.04±8.91	
Uyku süresi (saat/SD)	6.85±1.04	
Meslek		
Hekim	48	46.6
Aile Sağlığı Elemanı	55	53.4
Medeni Durum		
Evli	83	80.6
Bekar/dul	20	19.4
Sağlık algısı		
Çok iyi	6	5.8
İyi	51	49.5
Orta	41	39.8
Kötü	5	4.9
Çok kötü	0	0
BKI		
Düşük kilolu/normal	35	34.0
Preobez	43	41.7
Obez	25	24.3
Kronik hastalık		
Var	48	46.6
Yok	55	53.4
Sigara kullanımı		
Evet	29	28.2
Hayır	62	60.2
Bırakmış	12	11.7
Alkol kullanımı		
Evet	13	12.6
Hayır	90	87.4
Toplam	**103**	**100.0**

Tablo 1. Araştırmaya katılanların sosyodemografik özelliklere göre dağılımı

Kısaltmalar: E: Erkek, K: Kadın, BKİ: Beden kitle indeksi, SD: Standart deviasyon

Tablo 2. SYBD Ölçeği alt boyutlarından alınan puanlar

	Ortalama ± Standart sapma (Ort ± SD)
Fiziksel aktivite	15.9 ± 4.6
Stres yönetimi	18.8 ± 3.8
Sağlık sorumluluğu	20.1 ± 4.9
Beslenme	20.3 ± 4.3
Kişilerarası ilişkiler	24.2 ± 3.9
Manevi gelişim	25.3 ± 4.3
Toplam puan	124.6 ± 18.9

Kısaltmalar: Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Tablo 3: SYBD'nın bağımsız değişkenlerini belirlemek için çok değişkenli lineer regresyon analizi sonuçları

	Çok değişkenli lineer regresyon					
	β	**Güven Aralığı**		**p-değeri**	**Collinearity diagnostics**	
		Alt Sınır	**Üst Sınır**		**Tolerance**	**VIF**
Sağlık Algısı	0.230	1.322	16.122	0.021*	0.951	1.051
Medeni durum	0.157	-1.926	16.854	0.118	0.933	1.072
Obezite	0.026	-4.226	5.497	0.796	0.950	1.052

R^2=0.068, F=3.219, p=0.026

SYBD: Sağlıklı yaşam biçimi davranışı, β: çok değişkenli lineer regresyon katsayısı

*: p değeri <0.05 istatiksel anlamlılıktadır.

Presentation ID / Sunum No= 106

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0615-3721

Quality Assessment and Content Analysis of Youtube Videos on Glaucoma Surgery

Uzman Dr. Kenan Dagdelen[1]
[1]*Department of Ophthalmology, Beytepe Murat Erdi Eker Devlet Hastanesi, Ankara, Türkiye, ysfknn@hotmail.com*

Abstract

Aim: The aim of this study is to evaluate the accuracy, quality and reliability of the videos on trabeculectomy on YouTube which is an online video-sharing platform. Material-Method: The material has been obtained by a video search carried out on the Youtube -online video platform- with the keyword "Trabeculectomy". After the implementation of exclusion criteria, the first ten suitable videos were included in the evaluation. Regarding the material, the parameters of the number of views, the number of likes, the number of dislikes, the number of comments, the video duration, the days since the video was uploaded were recorded. Thus, after carving out the secondary data, a number of statistical analyses were performed namely Shapiro-Wilks, Kruskall-Wallis, Mann-Whitney U and Backward Linear Regression. In this framework, statistical analyzes were made via using the Stata software. Statistical significance value (threshold) was accepted as %10 ($p<0.1$). Results: After the videos were evaluated according to the upload source, it was found that 2 videos were downloaded by the individuals who is not a doctor, 6 videos from doctors and 2 videos from a commercial source. The number of subscribers of the YouTube channels on which these sources have been uploaded was significantly different from each other ($p<0.1$). When the videos were evaluated according to the information content they provided, it was found that 5 videos had low quality information content, 4 videos had medium quality information content, 1 video had good quality information content, and the video durations were also significantly different from each other ($p<0.1$). Moreover, it was statistically determined that the parameter affecting the number of views was the number of likes ($p<0.1$). Conclusion: YouTube videos are essentially insufficient as an educational material and an English source of information for the Trabeculectomy. Health professionals need to pay more attention to online platforms.

Keywords: Glaucoma Surgery, Youtube, Surgical Video, Internet, Video Quality, Content Analysis

Acknowledgements: We are grateful to Beytepe Murat Erdi Eker State Hospital

Introduction

The time we live in is called the age of technology and the rapidly developing technology has brought some changes in people's everyday lives. In this context, the form of face-to-face communication has now left its place to the communication with technological tools. One of the most widespread of these tools is social media and the importance of social media is increasing day by day.

Communication and most of the postings/materials which are shared via the internet are usually a part of social media. Social media, which includes the collaborative learning and working process, seems to be relatively easy and effortless. Especially in terms of use, compared to different teaching management techniques, it is like a kind of "*shortcut*" with its flexibility and usability. On the other hand, the relationship between social media and education/training can be related to many crucial issues.

Undoubtedly, there are many tools that can be used as educational material. In addition to educational materials, printed publications such as magazines and books, media tools such as television and radio are supportive elements in various stages of education. However, both the use and access opportunities of all these materials are changing from day to day in terms of trainees and educators. At this point, the effects of social media, which have the potential to be used as a healthy educational tool, should be discussed. To explain with an example, watching surgery on Youtube videos, which are accessible to everyone, can mean quickly increasing the professional knowledge of a general surgeon or physician candidate.

In this study, it is aimed to evaluate the quality and reliability of the videos published on YouTube on trabeculectomy surgeries, which is the last step in the treatment of glaucoma patient's surgery. As a result of the literature review conducted in Turkish and English, similar studies were found in other areas, but no academic study was found on glaucoma surgery. In this context, it is expected that this study will both contribute to the literature and add value to the society and decision makers.

1. Theoretical Background and Conceptual Framework

Today, the internet technology has simply become a part of daily life. With today's technology and the internet; online education, communication, electronic library access, student communications on social networking sites and educational videos can be easily accessed.

Another benefit of the internet is to create virtual environments. Virtual environments have been set up to support live teaching and synchronous formats and to follow feedback. Lessons can be listened to in virtual environments, interaction with text and audio can be provided, and video and visual presentations can be prepared. In addition; academic journals can be followed in virtual environments and the most up-to-date information in their fields can be learned easily (1).

Information shows a rapid increase in virtual platforms where all users can share, and people can access information in a much shorter time in this way. Video sharing, which is one of the methods of sharing information on the internet, also appeals to visual and auditory communication channels, unlike other web contents (2).

In connection with this, video sharing on the internet is increasing day by day. Today, it is seen that students spend most of their time on the internet, mostly watching videos and/or listening to music on the internet (3,4). One of the most used web-sites for video-sharing and video-watching is YouTube.

YouTube[1] is mainly a video sharing and watching website that makes it possible for users to connect and provide information to each other. While individuals have been subject to a passive role in terms of traditional media tools, individuals sharing information through platforms such as YouTube, in other words, have become "*active individuals*". YouTube, which plays a very important role in the promotion/advertising of individuals, organizations, institutions, companies and even sovereign governments, has become one of the most effective mass media tools of this area.

[1] After YouTube was founded in 2005, it was bought by Google in 2006. Apart from video sharing and watching, it also provides advertising to its users.

YouTube[2] is also frequently used for educational purposes. In this context, YouTube is also a platform that aims to be used as a pedagogical resource where educators desire to teach information from all parts of the world with the help of videos (5). As of today, it can be said that YouTube has realized this vision to a great extent.

There also exist many videos on trabeculectomy on YouTube, as well. Trabeculectomy, defined by Cairns (6), is a type of Penetrating glaucoma surgery. In this framework, glaucoma is a chronic ischemic optic neuropathy characterized by optic nerve head cupping, degeneration of retinal ganglion cells, progressive optic atrophy and loss of specific visual field. If left untreated, it can result in permanent vision loss. Increased intraocular pressure is one of the most important risk factors. In general, the goal of glaucoma treatment is to preserve visual function (7).

2. Materials and Methodology

2.1. Materials

Research Strategy and Data Collection

The data of this study were collected between October 15 and November 10, 2021. For this purpose, YouTube, one of the most common video sharing sites in the world, was searched in English with the keyword "*trabeculectomy*".

Exclusion Criteria

The exclusion criteria applied for the purpose of collecting material suitable for the study are:

- Not being in English
- Duplicate videos
- The lack of title information of the video
- Being irrelevant to the subject
- Videos with only advertising content
- Videos with a pixel below 240
- Takes longer than 20 minutes

After applying the exclusion criteria, the first ten videos found to be suitable for the research were evaluated.

2.2. Methodology

The analysis in this study was built on the basis of statistical and mathematical calculations and the subjective evaluation of the author. There was no need for an ethics committee report as the study used completely publicly available data.

Following the data collection process, the following parameters were recorded for each video:

- Header information and URL (Uniform Resource Locator)
- Video duration (in minutes)
- Upload date
- Time span from upload date to the date data collected (in days)
- Number of subscribers of the publishing user
- Source performing the upload (patient, doctor, commercial)
- The source of the narration (patient, doctor, voice only),
- Number of views,
- The number of likes and dislikes,
- Number of comments.

The *interaction index* and *viewership rate* were calculated with the obtained raw data from the YouTube. The formulas that were used to calculate these indexes are indicated below:

[2] https://www.youtube.com/

*Interaction Index (%): ((number of likes - number of dislikes) / Views) * 100* (i)

*Viewership Rate (%): (Total Views / Number of Days Since Upload Date) * 100* (ii)

On the other hand, the level of providing information about the Trabeculectomy of the videos included in the study was evaluated using a standard scoring scale. This evaluation has been made only by the author. In this context, each video was scored in eight items in total with the score sheet given in Table 1 below:

Table 1: The Scoring Scale and Demographic Distribution Used to Determine the Usefulness of the Videos

Scoring title	**Score**
Identification done	1
Indications explained	1
Contraindications explained	1
Advantages explained	1
Procedures explained	1
Complications explained	1
Prognosis and persistence explained	1
Cost information given	1
Total Score	**8**

Source: Ayrancı et al., 2020.

As stated in the study of Ayrancı et al. (8) the videos with a score between 0-2 are "*bad information content*", videos with a score between 3-4 "*poor information content*", videos with a score between 5-6 "*good information content*" and the videos with a score of 7-8 were determined as having "*excellent information content*". Following Ayrancı et al. (8) the videos are grouped separately according to the upload source as individual, medical person and a commercial entity. On the other hand, the visual quality of the videos was rated as good, moderate, and poor, as defined in the study by Sorensen et al. (9).

Also, the interaction index and the viewership rate parameters of the videos were determined by using the number of likes, dislikes, total likes and dislikes, total views, and days since uploaded, as indicated by Hassona et al. (10).

3. Statistical Analysis

Statistical analyzes were carried out with the Stata (Stata 15) software. In this context, Shapiro-Wilks, Kruskall-Wallis, Mann-Whitney-U and Backward Linear Regression method tests were used. The threshold value for statistical significance of values in the empirical analyses was accepted as %10 ($p<0.1$).

In this framework, the normality test for the number of views, likes, dislikes, video duration, time elapsed since upload date, uploader subscriber interaction index, view rate and number of comments

was performed using the Shapiro-Wilks test. The median, minimum and maximum values are also displayed as descriptive statistics.

Backward method was applied to include independent variables in the model in linear regression analysis. The Kruskall-Wallis test was used to compare the information content of the videos as bad, poor, good, or excellent; and the video source as individual, doctor, and commercial. Mann-Whitney U test was used for pairwise comparisons between the aforementioned groups. Statistical significance value of threshold was determined as %10 ($p<0.1$).

4. Results and Discussion

4.1. Empirical results

In the empirical work, a total of 44 videos for the keyword "*trabeculectomy*" were analyzed. When evaluated according to the exclusion criteria, a total of 10 videos were included in the analysis, and the 34 videos were excluded.

When all the videos are evaluated, the number of views is 6.345 ± 23.123, the number of likes is 314±68 the number of dislikes is 9132±1168, the interaction index is 1.71±2.07, and the view rate was found to be 0,51.

Table 2: Descriptive Statistical Evaluation Results

	N	Min	Median	Max	Mean
Views	10	78	6.345	101316	23.123
Video duration (minutes)	10	1.2	4.1	9.34	4.19
Time since upload (days)	10	9	1121	3285	612
Number of subscribers	10	6	1229	15000	2126
Number of likes	10	2	41	314	68
Number of dislikes	10	1	92	9132	1168
Number of comments	10	4	71	751	189
Interaction index (%)	10	1.71			
Views rate (%)	10	0.51			

Source: Calculated by the Author. * Statistical significance value was accepted as $p<0.1$.

When the videos were evaluated according to the upload source, it was found that 2 videos were downloaded by the individuals who is not a doctor, 6 videos from doctors and 2 videos from a commercial source. It was determined that there was a statistically significant difference between the groups only in the number of subscribers belonging to the resource ($p= 0.02$). When the videos were evaluated according to the level of information content, it was determined that 4 videos were bad, 5 videos were weak, and 1 video had good information content.

4.2. Discussion

With the development of technology, the internet has become one of the main sources that people use to obtain information on any health-related subject. About 81% of people use the internet for health

research. Youtube video sharing site is an internet platform that is frequently used to obtain information on any subject.

This platform contains a wide variety of health-related topics and a large number of videos. Many subjects were examined in studies using the Youtube video sharing platform, no study has been found that examines the quality and accuracy of the information provided by the videos on glaucoma surgery on Youtube.

The number of views of the videos, the number of likes, the number of dislikes and similar parameters can lead to the evaluation of a video as useful or useless.

Although the evaluation of these videos is a subjective situation, the video content is very effective in terms of obtaining information about the subject. In our study, it was found that the level of information provided by YouTube videos about glaucoma surgery is quite insufficient. In our study, it was found that only 1 out of 10 videos (10%) provided information of good quality.

This study is limited to the inclusion of English videos only. However, Youtube is a very large platform with very useful videos in other languages. For this reason, it is important for other languages to evaluate the information content provided by the videos on the Youtube platform. One of the limitations of this study is that the evaluation was done by a single researcher. Evaluations were carried out using a standard method used in many previous studies.

According to the content analysis used in this study, it has been seen that the number of videos with good information content is quite low. This shows that the Youtube video platform is an insufficient source of information about glaucoma surgery.

In the light of these findings, it is thought that it is extremely important for physicians and health care providers to be aware of the information on the internet platform and to carry out studies on this subject in order for patients to reach accurate and reliable information more easily.

Concluding Remarks

Social media, which offers innovations and enables transformations in many areas of social life, inevitably brings up the issues that can be discussed under the title of education and training. Education is the name of a journey that includes all kinds of experience and knowledge that the individual has experienced in a particular subject with the expectation that he will contribute to the development process of his own will (11-15). Teaching/learning is one of the tools of this journey. In this sense, social media now has an important place in education and training.

Undoubtedly, there are many tools that can be used as educational material. In addition to educational materials, printed publications such as magazines and books, media tools such as television and radio are supportive elements in various stages of education. However, both the use and access opportunities of all these materials are changing from day to day in terms of trainees and educators. At this point, the effects of social media, which have the potential to be used as a healthy educational tool, should be discussed. To explain with an example, watching surgery on Youtube videos, which are accessible to everyone, can mean quickly increasing the professional knowledge of a general surgeon or physician candidate.

The YouTube video platform is not a reliable and useful source of information about glaucoma surgery. In order to explain glaucoma surgery procedures and explain them to patients more easily, the use of the internet by health professionals should be widespread. Physicians should be aware of the misinformation found on YouTube and other internet information sources and ensures that their patients always access accurate and reliable sources of information.

This is the first study in ophthalmology to analyze publicly available online data evaluating glaucoma patients. YouTube videos are essentially insufficient as an educational material and an English source of information for the glaucoma surgery. Health professionals need to pay more attention to online platforms so that patients can access accurate information.

References

1. Selwyn, N. The Internet and education. Chairman’s Advisory, BBVA (eds.), 2014; 19: 191-217.

2. Copley, J. Audio and video podcasts of lectures for campus-based students: production and evaluation of student use. Innovations in education and teaching international, 2007; 44(4): 387-399.

3. Kennedy, G., Dalgarno, B., Gray, K., Judd, T., Waycott, J., Bennett, S. J., Maton, K. A., Krause, K., Bishop, A., Chang, R. &Churchwood, A. The Net Generation are not big users of Web 2.0 technologies: preliminary findings. In R. Atkinson, C. McBeath, S. Soong & C. Cheers (Eds.), Annual Conference of the Australasian Society for Computers in Learning in Tertiary Education. 2007. pp. 517-525. Singapore: Nanyang Technology University.

4. Prensky, M. Digital natives, digital immigrants. Part 1. On the horizon, 2001; 9(5): 1-6.

5. Duffy, P. Engaging the YouTube Google-eyed generation: Strategies for using Web 2.0 in teaching and learning. Electronic Journal of E-learning, 2008; 6(2): 119-130.

6. Cairns J.E. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. Am J Ophthalmol, 1968; 66: 673-9.

7. Kocatürk, T., Bekmez, S., Çakmak, H., and Dayanır, V. Trabekülektomikomplikasyonları. Meandros Medical Journal, 2015; 16: 114-23.

8. Ayrancı, F.; Büyük, S.K. and Kahveci, K. Are YouTubeTM videos a reliable source of information about genioplasty? Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery, 2020; 122 (1): 39 – 42.

9. Sorensen JA, Pusz MD and Brietzke SE. Youtube as an Information Source for Pediatric Adenotonsillectomy and Ear Tube Surgery. Int J PediatrOtorhinolaryngol 2014; 78: 65-70.

10. Hassona Y, Taimeh D, Marahleh A. and Scully C. YouTube as a source of information on mouth (oral) cancer. Oral Dis, 2016; 22:202-8.

11. Konuk, N., Güntaş, S. (2019). *SosyalMedyaKullanımıEğitimive Bir EğitimAracıOlarakSosyalMedyaKullanımı*. International Journal Entrepreneurship and Management Inquiries, 3 (4): 1-25.

12. Sayin O, Altinkaynak H, Adam M, Dirican E, Agca O. Reliability of YouTube Videos in Vitreoretinal Surgery. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2021 Sep;52(9):478-483. doi: 10.3928/23258160-20210817-01. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34505804.

13. McKee HD, Jhanji V. Learning DMEK From YouTube. Cornea. 2017 Dec;36(12):1477-1479. doi: 10.1097/ICO.0000000000001399. PMID: 28976416.

14. Şahin A, Şahin M, Türkcü FM. YouTube as a source of information in retinopathy of prematurity. Ir J Med Sci. 2019 May;188(2):613-617. doi: 10.1007/s11845-018-1902-2. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30238185.

15. Latif MZ, Hussain I, Saeed R, Qureshi MA, Maqsood U. Use of Smart Phones and Social Media in Medical Education: Trends, Advantages, Challenges and Barriers. Acta Inform Med. 2019 Jun;27(2):133-138. doi: 10.5455/aim.2019.27.133-138. PMID: 31452573; PMCID: PMC6688444.

Presentation ID / Sunum No= 114

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-3952-2028

Banyoda Meydana Gelen Adli Nitelikteki Ölümler

Dr. Öğretim Üyesi Mustafa Korkmaz[1], Doç. Dr. Cem Uysal[2]

[1]*Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Ana Bilim Dalı, drmustafakorkmaz @gmail.com*

[2]*Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Ana Bilim Dalı, drcemuysal@gmail.com*

Özet

Amaç: Bu çalışmada banyoda meydana gelen ölüm olgularının demografik özellikleri ve kaza sonucu oluşan ölümlerin önlenmesi için gerekli olan tedbirler araştırıldı. Yöntem: Çalışmada, Diyarbakır bölgesinde 2007-2014 yılları arasında düzenlenen 6341 ölü muayene ve otopsi tutanağı geriye dönük olarak incelendi. Olgular, yaş, cinsiyet, ölümün meydana geldiği yıl, mevsim, orijin ve ölüme nedenleri yönünden incelenmiştir. Bulgular: Banyoda meydana geldiği tespit edilen 85 (%1,34) ölüm olgusu çalışmaya dahil edildi. Olguların 37'si (%43,5) erkek, 48'i (%56,5) kadın, ortalama yaş 26,67+23,1 olup en küçük yaş 2, en büyük yaş 95 idi. Ölümlerin en sık 30 (%35,3) olgu ile 0-10 yaş gurubunda olduğu saptandı. Ölüm orijini, olguların 65'inde (%76,5) kaza, 8'inde (%9,4) intihar, 8'inde (%9,4) doğal nedenler olup 4 (%4,7) olguda ise orijin saptanamamıştır. Ölüm nedenleri, kazaya bağlı gelişen 65 olgunun 46'sında (%70,8) vücuttan elektrik akımı geçmesi, 11'inde (%16,9) karbon monoksit zehirlenmesi ve 3'ünde (%4,6) ise su dolu kovaya düşme sonucu suda boğulma olarak belirlendi. 0-10 yaş grubunda kazaya bağlı gelişen 28 ölümün 22'sinin (%78,6) vücuttan elektrik akımı geçmesi ve 3'ünün (%10,7) su dolu kovaya düşmeye bağlı suda boğulma sonucu meydana geldiği görüldü. Sonuç: Bu çalışmada banyoda meydana gelen adli nitelikteki ölümlerin büyük bölümünün kaza orjinli olması, olgular içerisinde 0-10 yaş grubundaki çocukların önemli bir yer tutması ve ölüm sebebinin büyük oranda elektrik çarpmasından kaynaklanması banyolarda uygunsuz elektrik kullanımının çok tehlikeli olduğunu, özellikle banyodaki elektrik tesisatı ve ısıtıcıların daha sıkı denetlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması ile bu kazaların önlenebilir olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Banyo, Ölüm, Çocuk, Kaza

Abstract

Objective: In this study, the demographic characteristics of deaths in bathroom and the measures necessary to prevent accidental deaths were investigated. Methods: 6341 death certificates and autopsy reports prepared between 2007 and 2014 in Diyarbakır region were analyzed retrospectively. The cases were examined in terms of age, gender, year of death, season, origin and the cause of death. Results: 85 (1.34%) deaths occurred in bathroom were included in the study. Of the cases, 37 (43.5%) were male, 48 (56.5%) were female, mean age was 26.67+23.1 years, the youngest age was 2, and the oldest was 95. The most common deaths were in the 0-10 age group with 30 (35.3%) cases. The origin of death was accident in 65 (76.5%) cases, suicide in 8 (9.4%) cases, natural causes in 8 (9.4%) cases, and it could not be determined in 4 (4.7%) cases. Among 65 accidental cases, the causes of death were electrical shock in 46 (70.8%) cases, carbon monoxide poisoning in 11 (16.9%) and drowning in water due to falling into a bucket full of water in 3 (4.6%) cases. In the 0-10 age group, 22 (78.6%) of 28 accidental deaths were caused by electric shock while 3 (10.7%) of them were caused by drowning due to falling into a bucket full of water. Conclusion: This study revealed that most of the forensic deaths in the bathroom were accidental, children in 0-10 age group constitutes a significant part of the cases, and the cause of death was mostly due to electric shock. It was suggested that these accidents could be prevented by more strict control and taking the necessary precautions.

Keywords: Bathroom, Death, Child, Accident

GİRİŞ VE AMAÇ

Banyoda meydana gelen **yaralanma ve ölüm olgularının büyük çoğunluğunun orijini kazadır.**[1,2] Su ısıtıcıları, şofbenlerden çıkan CO gazı, küvette boğulma, kullanılan çamaşır makinası ve saç kurutma makinası gibi elektrikli ev aletlerindeki elektrik kaçağı banyoda meydana gelen ölümlerin en sık sebepleridir.[1-3] **Nemli atmosferi ve topraklamayı sağlayan musluk ve boruları ile ev içinde elektrik çarpması açısından banyo çok tehlikeli olarak kabul edilmektedir.**[1,3,4] Karbon monoksit (CO) zehirlenmelerine bağlı ölümler banyodaki havalandırma pencerelerinin havanın soğukluğuna bağlı kapalı tutulması nedeniyle kış mevsiminde daha sık görüldüğü literatürde belirtilmektedir.[5] Ayrıca bireysel kontrolü yeterli derecede olmayan 4 yaş altı çocuk ve 65 yaş üstü yaşlı insanlarda küvette boğulma sık olarak izlenmektedir.[1,2]

Bu çalışmada banyoda meydana gelen adli nitelikteki ölüm olgularının demografik özellikleri ve kaza sonucu oluşan ölümlerin önlenmesi için gerekli olan tedbirler araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif kesitsel tipte bir çalışma olup Diyarbakır bölgesinde 2007-2014 yılları arasında düzenlenen 6341 ölü muayene ve otopsi tutanağı geriye dönük olarak yaş, cinsiyet, ölümün meydana geldiği yıl, mevsim, orijin ve ölümün nedenleri yönünden incelenmiştir. Ticari bir istatistik yazılımına kaydedilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, ortanca, yüzdelik oranlar ve standart sapma ile belirtilirken, kategorik değişkenler için pearson ki kare testi, Fisher'in mutlak testi ve ki kare iyi uyum testi kullanıldı, güven aralığı %95 olarak kabul edildi.

BULGULAR

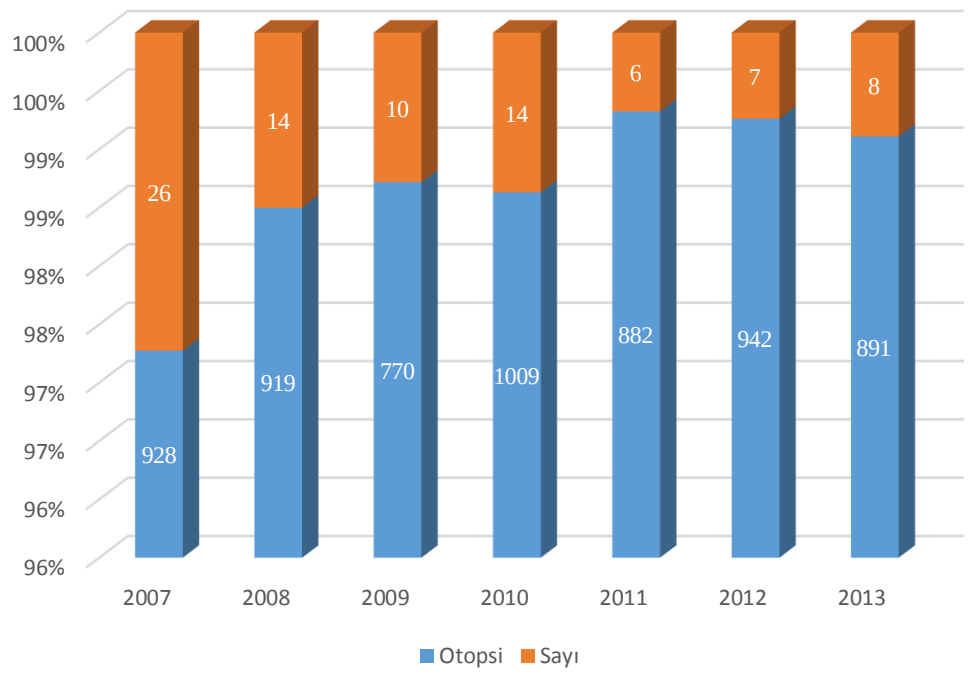
Çalışmamızda 2007-2014 yılları arasında adli yönden ölü muayene veya sistematik otopsi uygulanan 6341 olgudan 85'ini (%1,34) banyoda meydana gelen ölümler oluşturmakta idi. Banyoda meydana gelen ölüm olgularının en fazla tespit edildiği 2007 yılındaki 928 otopsinin %2,8'ini oluşturduğu, olgu sayısının ilerleyen yıllarda azalarak devam ettiği görüldü (Tablo 1, Grafik 1).

Tablo 1. Olguların Yıllara Göre Dağılımı

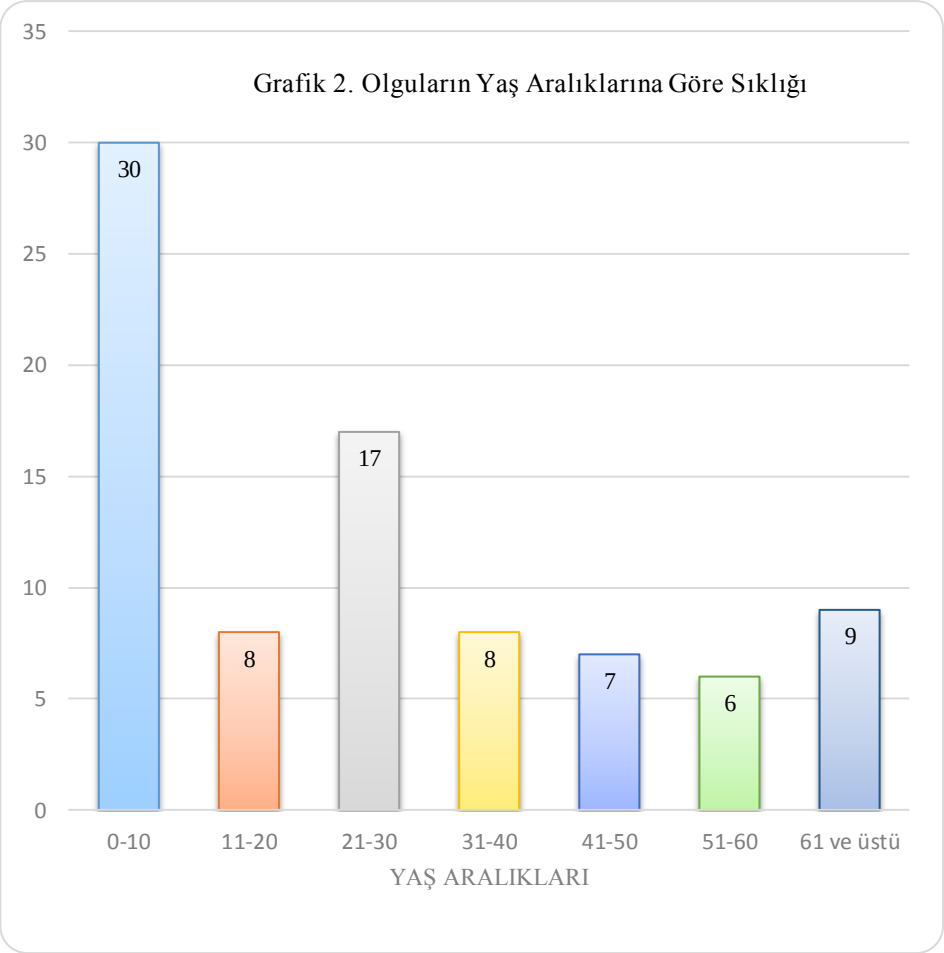
Yıllar	Toplam Otopsi Sayısı	Banyo Ölümü	
		Sayı	Yüzde*
2007	928	26	2,8
2008	919	14	1,52
2009	770	10	1,3
2010	1009	14	1,39
2011	882	6	0,68
2012	942	7	0,74
2013	891	8	0,9
Toplam	6341	85	1,34

* Yıl içindeki yüzdesi

Grafik 1. Olguların Yıllara Göre Dağılımı



Olguların 37'sinin (%43,5) erkek ve 48'inin (%56,5) kadın olduğu görüldü. Çalışmada elde edilen verilere göre olguların yaş ortalaması 26,67+23,1 (minimum:2 ve maksimum:95) bulundu. Olümlerin 30 (%35,3) olgu ile en çok 0-10 yaş aralığında olduğu saptandı (Grafik 2).



Çalışmamızda cinsiyet ile yaş grupları arasında banyoda meydana gelen adli nitelikteki ölüm sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p>0,05).

Olguların 65'i (%76,5) kaza, 8'i (%9,4) intihar, 8'i (%9,4) doğal ölüm ve 4'ünde (%4,7) ise orjin belli değildi. Orijini kaza olan 65 olgunun 34'ü (%52,3) 0-15 yaş grubunda olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2. Yaş Gruplarının Orijinlere Göre Dağlımı

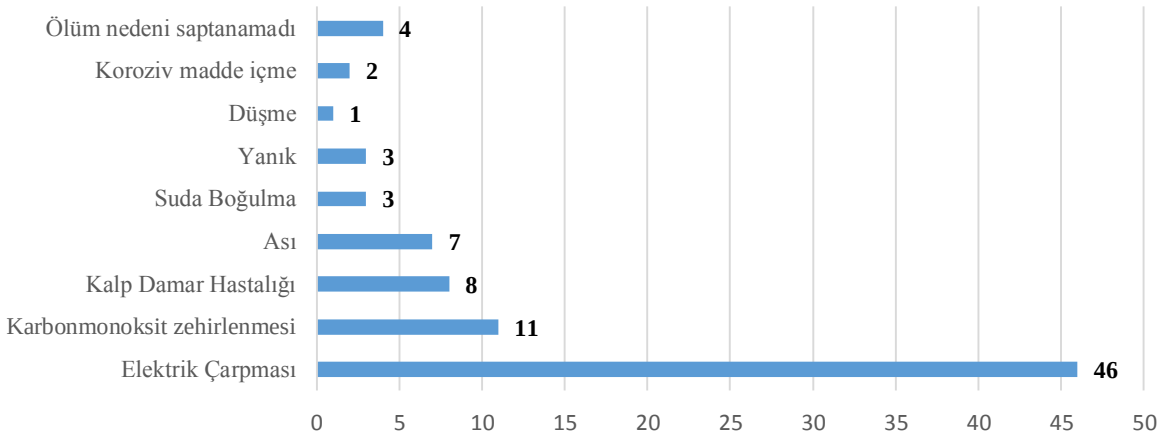
Yaş Grubu	Orijin			
	İntihar	Kaza	Doğal Ölüm	Total
0-15	0	34	1	35
16-40	6	17	2	25
41-65	2	11	3	16
>65	0	3	2	5
Toplam	8	65	8	81

Çalışmamızda cinsiyet ile orijin arasında banyoda meydana gelen adli nitelikteki ölüm sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (p>0,05).

Ölüm nedenleri; en fazla 46 olgu ile (%54,1) elektrik çarpması, 11'i (%13) karbon monoksit

zehirlenmesi, 8'i (%9,4) kalp damar sistemi patolojileri, 7'si (%8,2) ası, 3'ü (%3,5) suda boğulma, 3'ü (%3,5) yanığa bağlı, 1'i (%1,2) düşme, 1'i (%1,2) yanlışlıkla korozif madde içme, 1'i (%1,2) intihar amaçlı korozif madde içmeye bağlı olduğu saptandı. 4'ünde (%4,7) ise ölüm nedeni saptanamamıştır (Grafik 3).

Grafik 3. Ölüm Nedenleri



Vücuttan elektrik akımı geçmesine bağlı meydana gelen 46 ölüm olgusunda en sık ölüm nedeni 44 olgu ile Diyarbakır bölgesinde banyolarda sıkça kullanılan elektrikli su ısıtıcısı olduğu görülmüştür. 1 olguda banyoda kullanılan elektrikli ocağa metal çaydanlığı koyarken elektrik çarptığı ve 1 olguda ise eski merdaneli çamaşır makinasındaki elektrik kaçağına bağlı elektrik çarpması olduğu tespit edilmiştir.

Kazaya bağlı gelişen 65 ölüm olgusunda ölüm nedeni 46 (%70,8) olguda elektrik çarpması, 11 (%16,9) olguda karbonmonoksit zehirlenmesi ve 3 (%4,6) olguda su dolu kovaya düşmeye bağlı gelişen suda boğulma sonucu olduğu belirlendi. 0-10 yaş grubunda kazaya bağlı gelişen 28 ölümün 22'si (%78,6) vücuttan elektrik akımı geçmesi, 3'ü (%10,7) su dolu kovaya düşmeye bağlı gelişen suda boğulma, 2'si (%7,1) sıcak suya bağlı yanığa ve 1'i (%3,6) ise yanlışlıkla korozif madde içmeye bağlı idi (Tablo 3).

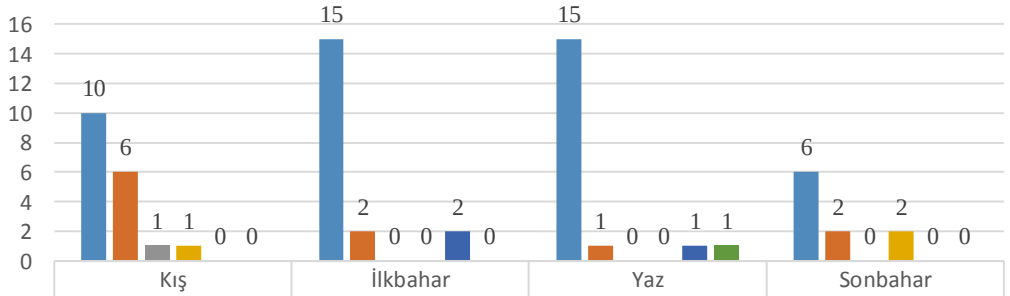
Tablo 3. Kazaya Bağlı Gelişen Ölümlerde Ölüm Nedenlerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Ölüm Nedeni	Yaş Grupları							Total
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61 yaş üstü	
Elektrik Çarpması	22	6	11	2	3	0	2	46
CO Zehirlenmesi	0	1	2	1	3	2	2	11
Düşme	0	0	0	0	1	0	0	1
Yanık	2	0	0	0	0	0	1	3
Suda Boğulma	3	0	0	0	0	0	0	3
Korozif Madde	1	0	0	0	0	0	0	1
Toplam	28	7	13	3	7	2	5	65

Olgular %31,8 'lık (n=27) oranla en sık kış mevsiminde görülmekte olup en az 13 (%15,3) olgu ile sonbahar mevsiminde olduğu bulunmuştur.

Kazaya bağlı gelişen ölümlerde ölüm nedenlerinin mevsimler göre dağılımı incelendiğinde özellikle elektrik çarpmasına bağlı meydana gelen ölümlerin yaz ve ilkbahar mevsiminde arttığı, kış aylarında ise karbonmonoksite bağlı zehirlenme olgularının arttığı gözlendi (Grafik 4).

Grafik 4. Kazaya Bağlı Gelişen Ölümlerde Ölüm Nedenlerinin Mevsimler Göre Dağılımı



	Kış	İlkbahar	Yaz	Sonbahar
Elektrik çarpması	10	15	15	6
CO zehirlenmesi	6	2	1	2
Düşme	1	0	0	0
Yanık	1	0	0	2
Boğulma	0	2	1	0
Korozif madde	0	0	1	0

TARTIŞMA

Banyo evde kaza ve intihara bağlı ölümlerin sık olarak izlendiği bir mekandır.[1-3,6] Banyoda meydana gelen ölümler ile ilgili Diyarbakır bölgesinde daha önce yapılmış çalışmada 5891 adli nitelikli ölüm olgusundan 52'si (%0,88) banyoda meydana gelen ölümler oluşturmaktaydı.[2] Çalışmamızda tespit edilen %1,37 oranının Diyarbakır bölgesinde yapılan önceki çalışmaya göre yüksek olması bize bu ölümleri önlemeye yönelik gerekli tedbirlerin halen yeterli düzeyde alınmadığını düşündürmektedir.

Banyoda oluşan adli ölümlerin cinsiyeti konusunda değişik rakamlar bildirilmektedir. Diyarbakır bölgesinde daha önce yapılan çalışmada 30 (%57,7) erkek ve 22 (%42,3) kadın olgu vardı.[2] Çalışmamızda ise olguların 37'si (%43,5) erkek ve 48'i (%56,5) kadın idi. Bu çalışmada elde edilen verilerle, banyoda meydana gelen adli ölümleri ele alan Gören ve arkadaşlarının[2] Diyarbakır bölgesinde 1994-2003 yılları arasında yaptığı çalışmadaki veriler karşılaştırıldığında; olguların cinsiyete göre dağılımları yönünden iki çalışma arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Kadın oranın Gören ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha yüksek çıkmasının sebebi olarak bölgemizdeki kadınların eğitim düzeyinin istenilen düzeye çıkamaması, kadınların büyük çoğunluğunun ev hanımı olması ve vaktini büyük oranda ev içerisinde geçirmesi olabileceği düşünülmüştür.

Banyoda meydana gelen ölümlerin yaş gruplarına göre dağılımı ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Diyarbakır bölgesinde daha önce yapılan çalışmada banyo ölümleri en sık %28,8 ile 11-20 yaş arasında görüldüğü bildirilmiştir.[2] **Çalışmamızda ise bundan farklı olarak** en sık ölüm 30 (%35,3) olgu ile 0-10 yaş grubunda görülmüştür.

Banyoda meydana gelen kazaların nedeni genellikle elektrikli ev aletlerindeki elektrik kaçağı, suda boğulma ve şofbenlerden çıkan CO gazıdır.[1-3,7] Diyarbakır bölgesinde daha önce yapılan çalışmada banyo ölümlerinin en sık (%34,6) elektrikli su ısıtıcısına bağlı elektrik çarpması, ikinci sıklıkta ise %15,4 CO zehirlenmesine bağlı olduğu, iki yaşlı olgunun ise miyokard infarktüsü sonucu öldüğü bildirilmiştir.[2] Yüksek sıcaklık ve nemli ortamın insan fizyolojisi, sinir sistemi ve kardiovasküler sistem üzerine birçok etkisi bulunmaktadır.[8-10] Sıcak ve nemli ortamı nedeni ile banyo özellikle yaşlı ve kalp rahatsızlığı olan kişilerde sıklıkla ölümlere neden olabilmektedir.[1,8-10] Bizim çalışmamızdaki verilerle, banyoda meydana gelen adli ölümleri ele alan Gören ve arkadaşlarının[2] Diyarbakır bölgesinde 1994-2003 yılları arasında yaptığı çalışmadaki veriler karşılaştırıldığında; olguların orijinine göre dağılımları yönünden iki çalışma arasında anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmamızda Doğal kaynaklı kalp damar sistemi patolojilerine bağlı ölüm oranlarının artmış olduğu saptanmıştır.

Banyo kazaya bağlı ölüm ve yaralanma riski nedeniyle çocuklar için çok tehlikeli bir yerdir.[2,7] Çalışmamızda orijini belli olmayan olgular dışlandığında yaş grupları ile orijin arasında banyoda meydana gelen adli nitelikteki ölüm sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$). Yaş azaldıkça orijini kaza olan ölüm oranlarının arttığı saptandı. Orijini kaza olan 65 olgunun 34'ü (%52,3) 0-15 yaş grubunda olduğu görülmüştür. Bu oranların yüksekliğinin nedeni olarak çocukların motor ve mental gelişmeleri tehlikeleri kavramaya ve algılamaya yetmemesi, bölgemizde aile başına düşen çocuk sayısının fazlalığı, çocukların korunmasında yetersizlik olarak düşünülmüştür. Sonuç olarak banyoda çocukların tek başına bırakılmaması, çocukların ulaşabileceği yerlerde içi su dolu kova ve kimyasal madde bulundurulmaması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak banyoda meydana gelen CO zehirlenmelerinin büyük çoğunluğunun kış mevsiminde olduğu görüldü.[1,6]

Nemli ve ıslak ortamlarda vücuttaki deri direncinin düşmesi sonucu dokulardan fazla miktarda elektrik akımı geçerek sıklıkla elektrik çarpmasına bağlı ölümlere yol açabilmektedir.[2,11,12] Çalışmamızda banyoda elektrikli çarpmasına bağlı meydana gelen ölümlerin yaz ve ilkbahar mevsiminde meydana gelmesinin nedeni olarak Diyarbakır bölgesinde kışın suların daha çok ısınma amaçlı olarak kullanılan soba üzerinde ısıtılırken havaların ısındığı yaz aylarında elektrikli su ısıtıcılarının daha çok kullanılması olarak düşünülmüştür. Çözüm olarak hem yenilebilir hem de daha güvenli bir enerji olan güneş enerjisi sistemlerinin desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak çalışmamızda banyoda meydana gelen adli nitelikteki ölümlerin büyük bölümünün kaza orjinli olması, olgular içerisinde 0-10 yaş grubundaki çocukların önemli bir yer tutması ve ölüm sebebinin büyük oranda elektrik çarpmasından kaynaklanması banyolarda uygunsuz elektrik

kullanımının çok tehlikeli olduğunu, özellikle banyodaki elektrik tesisatı ve ısıtıcıların daha sıkı denetlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması ile bu kazaların önlenebilir olduğu düşünülmüştür.

Kaynaklar

1. Zürneck H, Hackstein D. Elektro-Undfalle im Badewasser. Forschungsbericht Nr 257 der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Unfallforschung. Wirtschaftsverlag, Bremerhaven 1981.
2. Goren S, Tirasci Y, Uzun İ. The Retrospective Evaluation of Deaths in Bathroom. Adli Tıp Dergisi
2005;19(1):29-32.
3. Soysal Z, Çakalır C. Adli Tıp Cilt II. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınlarından, İstanbul Üniversitesi Basımevi ve film merkezi, 1999:720.
4. Knight B, Saukko PJ. Knight's forensic pathology (3rd ed). Arnold, London 2004.
5. Azmak D, Çetin G, Kolusayın Ö, Soysal Z. Karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı ölümler. Adli Tıp Dergisi 1994;10:73-81.
6. Gören S, Subasi M, Tirasci Y, Ozen S. Female suicides in Diyarbakir, Turkey. J Forensic Sci. 2004;49:146-148.
7. Schmidt P, Madea B. Death in the Bathtub İnvolving Children. Forensic Science International 1995; 72:147-155.
8. Eren B, Fedakar R, Turkmen N, Akan O. Deaths in the Turkish hamam (hot bath). Bratisl Lek Listy 2009;110(11):697-700.
9. Nagasawa Y, Komori S, Sato M, Tsuboi Y, Umetani K, Watanabe Y, Tamura K. Effects of hot bath immersion on automic activity and hemodynamics -Comparison of the elderly patient and the healty young- Jpn Circ J. 2001;65:587-592.
10. Yang K, Choi BH, Lee B, Yoo SH. Bath-related Deaths in Korea between 2008–2015. J Korean Med Sci. 2018;33(14):e108.
11. Reddy A, Ramachandran B, Palaniappan S. Accidental electrocution fatalities in Puducherry: A 3-year retrospective study. Int J Med Sci Public Health 2015;4(1):48-52.
12. Chen X, Liu Y, Qin H et al. Death due to electrocution during shower: one case report and brief review of the literatüre. Rom J Leg Med. 2015;23(3)163-166.

Presentation ID / Sunum No= 117

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5701-4978 / 0000-0003-0237-0278

Hastaneye Yatırılan Geriyatrik Hastalarda Akut Böbrek Hasarı ve İlişkili Faktörlerin Araştırılması

Uzman Dr. Mehmet Biricik[1], Uzman Dr. Üstün Yılmaz[2]
[1]*Savur Prof. Dr. Aziz Sancar İlçe Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği , Mardin, Türkiye*
[2]*Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Antalya, Türkiye.*

Özet

Giriş: Akut Böbrek Hasarı (ABH) çok yaygın bir klinik problemdir. Hastanede yatan hastaların %5-7'sinde, yoğun bakımda yatan hastaların ise %25-30'unda bu tablo görülmektedir. Yaşlılarda ABH insidansı yüksektir ve artmış mortalite, morbidite, uzamış kalış süresi ve kronik böbrek hastalığına ilerleme riski ile ilişkilidir. Amaç: Bu çalışmanın amacı, hastanede yatan geriyatrik hastalarda ABH insidansını, etiyolojilerini, risk faktörlerini, mortaliteyi, klinik sonuçları, komorbid durumları ve prognozunu belirlemektir. Gereç ve yöntem: Bu çalışma 2012-2017 yılları arasında hastanemiz iç hastalıkları ve nefroloji kliniklerinde yatan 65 yaş üstü hastaların dosyaları geriye dönük incelenerek düzenlendi. Akut böbrek hasarı tanısı ile hastaneye yatırılan 65 yaş üstü tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. ABH tanımlaması için RIFLE kriterleri kullanıldı. Bulgular: Çalışmamıza toplam 233 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 77,3 idi. Hastaların %52,8'i kadın, %47,2'si erkekti. Prerenal ABH insidansı %59,2, renal ABH %29,6 ve postrenal ABH %11,2 idi. ABH nedenleri incelendiğinde %40,8'inde dehidratasyon, %17,2'sinde idrar yolu enfeksiyonu ve %12,9'unda gastroenterit saptandı. Mortalite oranı %4,7 iken, renal replasman tedavisi ihtiyacı %24 olarak saptandı. Sonuç: ABH geriyatrik hastalarda sık görülmektedir. Hastanede kalış süresi ile artan mortalite riski arasında doğrusal bir ilişki vardır. Erken teşhis ve hızlı tedavi, başarılı sonuçların elde edilmesinde önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Akut Böbrek Hasarı, Geriatri, Hemodiyaliz

Investigation of Acute Renal Damage And Related Faktors in Hospitalized Geriatric Patients

Abstract

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is a very common clinical problem. This picture is seen in 5-7% of hospitalized patients and in 25-30% of intensive care patients. The incidence of AKI is high in the elderly and is associated with increased mortality, morbidity, prolonged length of stay and risk of progression to chronic kidney disease. Aim: The aim of this study is to determine the incidence, etiology, risk factors, mortality, clinical outcomes, comorbid conditions and prognosis of AKI in hospitalized

geriatric patients. Material and methods: This study was organized by retrospectively examining the files of patients over the age of 65 who were hospitalized in the Internal Medicine and Nephrology clinics of our hospital between 2012 and 2017. RIFLE criteria were used to define acute kidney injury. Results: A total of 233 patients were included in our study. The mean age was 77.3. 52.8% of the patients were female and 47.2% were male. The incidence of prerenal AKI was 59.2%, renal AKI was 29.6% and postrenal AKI was 11.2%. When the causes of AKI were examined, dehydration was found in 40.8%, urinary tract infection in 17.2%, and gastroenteritis in 12.9%. While the mortality rate was 4.7%, the need for renal replacement therapy was found to be 24%. Conclusion: AKI is very common in geriatric patients. There is a linear relationship between length of hospital stay and increased mortality risk. Early diagnosis and prompt treatment are important in achieving successful results.

Keywords: Acute kidney injury, geriatrics, hemodialysis

GİRİŞ

Akut böbrek hasarı, saatler, günler içinde böbrek fonksiyonlarının kaybı ile gelişen, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesindeki bozukluğun hakim olduğu, azotlu atıkların ve diğer üremik toksinlerin birikmesine neden olan klinik bir sendromdur (1). Bugüne kadar, tıp literatüründe akut böbrek yetmezliğinin birçok tanımı yapılmıştır. Akut Böbrek Hasarı, tanımlardaki farklılıklar, çalışmaların değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasındaki zorluklar nedeniyle Akut Diyaliz Kalite Girişim Grubu (ADQI) tarafından tanımlanmıştır. Bu tanımla ABH'nin ciddiyetine göre; RIFLE sınıflandırması geliştirildi (2-4). Böbrek Hastalığı İyileştirme Küresel Sonuçları (KDIGO) çalışma grubu, 2012 yılında ABH tanımında hem pratik tıpta hem de klinik çalışmalarda kullanılmak üzere KDIGO sınıflandırmasını önerdi. Bu kriterlere göre 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinin 0,3 mg/dL veya bazal değerin 1,5 katı artması veya altı saatten fazla idrar hacminin 0,5 mL/kg/saatin altına düşmesi ABH olarak tanımlandı (5). 65 yaş üstü bireyler gelişmiş dünyada en hızlı büyüyen nüfustur. Sonuç olarak, bu yaş grubunda yaşa bağlı histolojik ve fizyolojik değişiklikler nedeniyle ABH eskiye göre daha sık teşhis edilmektedir. Sadece glomerüler filtrasyon hızı (GFR) dikkate alındığında aşırı ABH tanısı gereksiz tedavi yüküne neden olabileceğinden, yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler nedeniyle bu yaş grubunda özel bir yaklaşım gereklidir. Yine bu yapısal ve fizyolojik değişiklikler nedeniyle yaşlı bireylerde ABH atakları uzar, iyileşme evresi gecikir ve kronik böbrek hasarı (KBH) gelişme eğilimi artar. Ek olarak, nefrotoksik ilaçların ve kontrast maddelerin kullanımı yaşlı hastalarda artmış ABH riski ile ilişkilidir. (6-8). ABH'ın prognozu ve mortalitesi yaşlı hastalarda diğer yaş gruplarına göre daha kötü olduğundan özel olarak ele alınmalıdır. Bu çalışmada 2012-2017 yılları arasında İç Hastalıkları ve Nefroloji kliniklerinde yatan geriyatrik hastalarda akut böbrek hasarı insidansı, etiyolojisi, risk faktörleri, mortalitesi, klinik sonuçları, komorbid durumları ve prognozu hedeflendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1 Eylül 2012-1 Eylül 2017 tarihleri arasında İç Hastalıkları ve Nefroloji kliniklerinde ABH tanısı ile yatırılan 65 yaş üstü hastaların dosyaları taranarak retrospektif olarak düzenlendi. Çalışmaya dahil edilen 233 geriyatrik hastanın hemogram ve kan biyokimyası çalışıldı. Hastane kayıtlarından epikriz taraması yapılarak, yattıkları klinikler, yatış süreleri, diyalize girip girmedikleri, komorbiditeler, mortalite ve akut böbrek hasarına neden olan durumlar elektronik ortamda incelendi. Çalışmaya akut böbrek hasarı tanısı ile yatırılan 65 yaş üstü tüm hastalar dahil edildi. Ancak kronik böbrek hasarı olan hastalar, yatış sonrası yoğun bakıma yatırılan hastalar, tedaviyi gönüllü olarak reddeden veya klinikten ayrılan hastalar ve hastaneye yatırıldıktan sonra 48 saat içinde biyokimyasal analizi yapılamayanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma Antalya Eğitim ve Öğretim Hastanesi kurumsal etik kurulu tarafından onaylandı (tarih/sayı: 25.01.2018–2/9) ve Helsinki Bildirgesi kılavuzlarına ve Uluslararası Konferans İyi Klinik Uygulama kılavuzlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmamız araştırma ve yayın etiğine uygun olarak yapılmıştır. Araştırmaya sponsor bulunmamıştır.

İstatistiksel Analiz: Çalışmaya 233 geriyatrik hasta alındı. Bu hastalardan elde edilen sayısal değişkenlerin normal dağılımla uyumlu olup olmadığı Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk normallik testleri ile kontrol edildi. Normal dağılıma uygun değişkenlerin özet istatistikleri (ortalama±standart sapma) ve minimum-maksimum değerleri verilmiştir. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler ortanca-yüzdeler ve minimum-maksimum ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. İki bağımsız grubun karşılaştırmaları sayısal değişkenler açısından değerlendirilirken, normal dağılım ve varyans homojenliği koşulu sağlandığı için iki bağımsız grup t testi kullanılmıştır. Varyansın homojenliği Levene testi ile kontrol edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler ve değerlendirmeler SPSS 22.0 programı (SPSS, Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 110'u (%47,2) erkek, 123'ü (%52,8) kadındı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 77.31±7.45 (65-104) idi. Çalışmaya alınan hastaların 104'ü (%44,6) İç Hastalıkları kliniğine, 129'u (%55,4) nefroloji kliniğine yatırıldı. Hastaların 138'i (%59,2) prerenal, 69'u (%29,6) renal, 26'sı (%11,2) postrenal nedenlerle hastaneye yatırıldı (Tablo I).

Tablo I: Hastaların tanılarına göre dağılımı

Tanı	**n (%)**
Prerenal	138(59.2)
Renal	69(29.6)
Postrenal	26(11.2)
Total	**233(100)**

Hastaların hastanede yatış süresi 9,47±7,02 gün (2-53 gün) idi. Hastaların 56'sı (%24.0) takiplerinde hemodiyaliz şeklinde renal replasman tedavisi aldı. Hastalardaki ABH nedeninin 95'i (%40,2) dehidratasyona (hipovolemi), 40'ı (%17,2) İYE'ye, 30'u (%12,9) gastroenterite ve 16'sı (%6,9)'a bağlıydı. %) maligniteye bağlıydı. Toksik nefropatiye bağlı ABH nedenleri göz önünde bulundurularak 7 hasta NSAİİ kullanımına bağlı ABH, 8 hasta glomerülonefrite bağlı ABH, 8 hasta kontrast nefropatiye bağlı ABH, 5 hasta nefrolitiazis nedeniyle ABH ve 2 hasta AKI olarak takip edildi. akut tübüler nekroza (ATN) bağlı AKI olarak (Tablo II).

Tablo II: ABH Nedenleri Tablosu

	n (%)
Dehidradasyon	95 (40.2%)
İdrar Yolu Enfeksiyonu	40 (17.2%)
Gastroenterit	30 (12.9%)
Malignite	16 (6.9%)
Glomerulonefrit	8 (3.4%)
Kontrast Nefropati	8 (3.4%)
NSAID	7 (3.0%)
Nefrolityazis	5 (2.1%)
ATN	2 (0.9%)
Diğer	22 (9.4%)
Total	**100 (100%)**

Yüzdört hastada hipertansiyon (%30.2), 65'inde diabetes mellitus (%18.9), 40'ında Alzheimer hastalığı (%11.6) ve 35'inde iskemik kalp hastalığı (%10.2) vardı. Çalışma grubunda toplam mortalite 11 (%4,7) idi. (Tablo III)

Tablo III: Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri

Değişkenler	**n (%)**
Cinsiyet	
Erkek	110 (47.2%)
Kadın	123 (52.8%)
Yaş	77.31±7.45
Yatış süresi	9.47±7.02
RRT (hemodiyaliz)	56 (24%)
Komorbidite	
Hipertansiyon	104 (30.2%)
Diyabet Mellitus	65 (18.9%)
Alzheimer's Hastalığı	40 (11.6%)
İskemik Kalp Hastalığı	35 (10.2%)

TARTIŞMA

ABH günler hatta saatler içinde böbrek fonksiyonlarının bozulması ve glomerüler filtrasyon hızının azalması ile seyreden bir klinik tablodur (9,10). Akut böbrek hasarı tanısında son zamanlarda kullanılan RIFLE kriterlerine göre kreatininde 0,3 mg/dl artış, bazal kreatininde 1,5 kat artış veya idrar çıkışının son 6 saatte 0,5 ml/kg/saat'in altında olmalıdır. Tanı anında 3 mg/dl'nin üzerindeki kreatinin ve oligüri değerleri kötü prognostik göstergeleri olarak bildirilmiştir (11). Multiorgan yetmezliği ve eşlik eden sepsisi olan yaşlı hastalarda mortalite yüksektir. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda mortalitenin %50'nin üzerinde olduğu bilinmektedir (12). ABH insidansı 65 yaş ve üzeri ile giderek artmaktadır (13). ABH'ın tüm nedenlerine bu yaş grubunda rastlanmasına rağmen, çalışmamızda da görüldüğü gibi prerenal ve renal nedenlerin sıklığı özellikle geriyatrik popülasyonda sıktır. Çalışmamızda prerenal ABH %59.2, renal ABH %29.6 ve postrenal ABH %11,2 olarak saptandı. Eşlik eden komorbiditelerin geriyatrik ABH insidansı ve sonucu üzerinde büyük etkisi vardır. Diyabet ve hipertansiyon gibi yandaş hastalıkları olan yaşlı hastalarda ABH geliştirme olasılığı daha da yüksektir. Çalışmamızda hipertansiyon, diabetes mellitus ve Alzheimer hastalığının en sık görülen komorbid durumlar olduğunu saptadık. Geriyatrik popülasyon, özellikle birden fazla ilaca ve radyokontrast ajana maruz kaldığında ilaca bağlı ABH'ye karşı da savunmasızdır (14-16). Ancak bizim çalışmamızda hem ilaca bağlı ABH hem de kontrast kaynaklı ABH insidansı literatüre göre sırasıyla %3,0 ve %3,4 oranında daha düşüktü. Çalışma grubundaki genel mortalite %4.7 idi. Bunun literatür verilerine göre (%21,7-60,3) (17-20) çok daha düşük olduğu görülmektedir. Diyaliz de dahil olmak üzere renal replasman tedavisi ihtiyacı, hastanede kalış süresini ve mortaliteyi artırabilen şiddetli ABH'de daha yüksektir. Bu kapsamda akut böbrek yetmezliği olan hastaların önemli bir kısmında kronik diyaliz gerekebilir ve mevcut çalışmamızda 56 hastada (%24.0) ABH gelişmiştir. Bu

oran, diğer çalışmalarda bulunan %21.6 oranından biraz daha yüksektir. (21,22). ABH nedenleri etiyolojiye göre incelendiğinde; hastaların 95'i (%40,2) dehidratasyon (hipovolemi), 40'ı (%17,2) İYE, 30'u (%12,9) gastroenterit ve 16'sı (%6,9) malignite nedeniyle idi. Toksik nefropatiye bağlı ABH nedenleri göz önüne alındığında 8 hastada glomerülonefrite bağlı, 8 hastada kontrast nefropatisine bağlı, 7 hastada NSAID kullanımına bağlı ve 2 hastada ise ATN'ye bağlı ABH'ın geliştiği gözlendi.

SONUÇ

Geriyatrik hastalar, tıbbi değerlendirmelere ve tedaviye kendi yaklaşımlarına ihtiyaç duyan büyüyen bir nüfustur. Bu yaş grubunun çeşitli tıbbi ihtiyaçlarının karşılanması hem mortaliteyi hem de ABH risklerini azaltmaya yardımcı olacaktır. Yaşlı hastalarda ABH çeşitli semptomlarla kendini gösterir. Bu çalışma, geriyatrik hastaların daha yüksek Abh'ye sahip olduğunu ve hastanede kalış süresinin artması ve mortalite riskinin artması ile ilişkili olduğunu göstermiştir. ABH, yaşlılarda en kötü sonuçlar için önemli bir kafa karıştırıcı faktördür. Erken teşhis ve erken tedavi, başarılı sonuçların anahtarıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarların bildirecek bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Açıklama: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

REFERENCES

1. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. Lancet 365; 2005:417-430.

2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004; 8:204-12.

3. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Classification of acute kidney injury using RIFLE: What‘s the purpose? Crit Care Med 2007; 35:1983-4.

4. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. Kidney Int 2007; 71:1028-35.

5. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill aptients: A cohort analysis. Crit Care 2006; 10:R73

6. Chronopoulos A, Cruz DN, Ronco C. Hospital-acquired acute kidney injury in the elderly. Nat Rev Nephrol 2010;6:141-9.

7. Matejka J, Varvarovsky I, Vojtisek P, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury by theophylline in elderly patients with chronic kidney disease. Heart Vessels 2010;25:536-42.

8. Huang MK, Hsu TF, Chiu YH, et al. Risk factors for acute kidney injury in the elderly undergoing contrast-enhanced computed tomography in the emergency department. J Chin Med Assoc 2013;76:271-6.

9. Lamiere N, Biesen WV, Vanholder R: Acute renal failure. Lancet 2005; 365:417- 30.

10. Gill N, Nally Jr JV, Fatica RA. Renal failure secondary to acute tubuler necrosis: epidemiology, diagnosis, and management. Chest 2005; 128:2847-63.

11. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? Asystematic review of the literature. Am J Med 2005; 118:827-32.

12. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Classification of acute kidney injury using RIFLE: What‘s the purpose? Crit Care Med 2007; 35:1983-4.

13. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: Results of a community based study. BMJ 1993;306: 481-3.

14. Chronopoulos A, Cruz DN, Ronco C. Hospital-acquired acute kidney injury in the elderly. Nat Rev Nephrol 2010;6:141-9.

15. Matejka J, Varvarovsky I, Vojtisek P, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury by theophylline in elderly patients with chronic kidney disease. Heart Vessels 2010;25:536-42.

16. Huang MK, Hsu TF, Chiu YH, et al. Risk factors for acute kidney injury in the elderly undergoing contrast-enhanced computed tomography in the emergency department. J Chin Med Assoc 2013;76:271-6.

17. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. JAMA 2005; 294:813-8.

18. Baraldi A, Ballestri M, Rapanà R, et al. Acute renal failure of medical type in an elderly population. Nephrol Dial Transplant 1998;13 Suppl 7:25-9.

19. Fang Y, Ding X, Zhong Y, et al. Acute kidney injury in a Chinese hospitalized population. Blood Purif 2010;30:120-6.

20. Garzotto F, Piccinni P, Cruz D, et al. RIFLE- based data collection/management system applied to a prospective cohort multicenter Italian study on the epidemiology of acute kidney injury in the Intensive Care Unit. Blood Purif 2011;31:159-71.

21. Gautam SC, Brooks CH, Balogun RA, Xin W, Ma JZ, Abdel-Rahman EM. Predictors and outcomes of post-hospitalization dialysis dependent acute kidney injury. Nephron. 2015;131(3):185–190.

22. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(9):1482–1493.

Presentation ID / Sunum No= 118

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0775-8992

Subklavian Çalma Sendromlu Hastada Dijital Substraksiyon Anjiyografi Yöntemi ile Sol Subklavian Arter Stentlemesi

Öğr. Gör. Dr Mehmet Kış[1], Prof. Dr. Özhan Göldeli[1]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Giriş Subklavian stenoz, aterosklerotik hastalığın bir belirteci olup kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar için artmış risktir. Subklavian arterdeki ciddi bir darlık, internal mamarian arter, vertebral arter veya aksiller artere olan distal perfüzyonu tehlikeye attığında, subklavian çalma sendromu olarak adlandırılır. Semptomatik hastalarda subklavian arter darlığının tedavisi tıbbi tedavi, balon/stent tedavisi, cerrahi tedavi ve yaşam tarzı değişikliğini içerir. Bizde sol subklavian arterde ciddi darlığı olan, başarılı bir şekilde perkütan translüminal anjiyoplasti ile subklavian stent implantasyonu uygulanan olgumuzu sunmaktayız. Olgu sunumu 88 yaşında kadın, bilinen koroner arter hastalığı nedenli CABG, hipertansiyon, hiperlipidemi öyküsü olan hastanın eforla göğüs ağrısı, sol kolda ağrı, baş dönmesi, nefes darlığı şikayetleri mevcut. Fizik muayenede sol üst ekstremite ile sağ üst ekstremite arasında 20 mmHg basınç farkı mevcuttu. Servikal dopler ultrasonografide, sol vertebral arterde diyastolde ters akım izlendi (çalma fenomeni). Semptomatik olan hastanın sol subklavian arterine perkütan girişim yapıldı. Sol subklavian lezyona 4.0x15 mm balon ile predilatasyon yapıldı. Akabinde dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) yöntemiyle subklavian stenoz bölgesine 8.0x17 mm perifer stent 12 atm' de implante edildi. Sol internal mamarian arter (LİMA) ve vertebral arter akımlarında iyileşme saptandı. İşlem komplikasyonsuz sonlandırıldı. Takipte hastanın angina, kolda ağrı şikayetleri geriledi. Üst extremiteler arası tansiyon farkı 15 mmHG' nin altına düştü. Hasta sıhhatle taburcu edildi. Sonuç Subklavian çalma sendromunda subklavian darlığa perkütan balon dilatasyonu ve dijital substraksiyon anjiyografi yoluyla stent implantasyonu vertebral arter ve LIMA akımlarında düzelme sağlar. Bu yöntemde işlem başarısı yüksek olup erken taburculuk imkanı sağlar.

Anahtar Kelimeler: Subklavian Çalma Sendromu, Dijital Substraksiyon Anjiyografi, Periferik Stent İmplantasyonu

Left Subclavian Artery Stenting Via Digital Subtraction Angiography in a Patient With Subclavian Steal Syndrome

Abstract

Introduction Subclavian stenosis is a marker of atherosclerotic disease and is an increased risk for cardiovascular and cerebrovascular events. When a severe stenosis of the subclavian artery compromises distal perfusion to the internal mammary artery, vertebral artery, or axillary artery, it is termed subclavian steal syndrome. Treatment of subclavian artery stenosis in symptomatic patients includes medical therapy, balloon/stent therapy, surgical therapy, and lifestyle modification. We present a case of severe stenosis of the left subclavian artery, who successfully underwent percutaneous subclavian stent implantation. Case report An 88-year-old woman with a history of coronary artery by-pass greft (CABG), hypertension, and hyperlipidemia had complaints of chest pain with exertion, pain in the left arm, dizziness, and shortness of breath. On physical examination, there was a 20 mmHg pressure difference between the left upper extremity and the right upper extremity. In cervical doppler ultrasonography, reverse flow was observed in the left vertebral artery in diastole (stealing phenomenon). Percutaneous intervention was performed on the left subclavian artery of the patients. The left subclavian lesion was predilated with a 4.0x15 mm balloon. Subsequently, an 8.0x17 mm peripheral stent was implanted in the subclavian stenosis area at 12 atm with digital subtraction angiography (DSA) method. There was improvement in left internal mammarian artery (LIMA) and vertebral artery flows. The procedure was terminated without complications. In the follow-up, the patient's angina and arm pain complaints regressed. The difference in blood pressure between the upper extremities decreased below 15 mmHG. The patient was discharged in good health. Conclusion In subclavian steal syndrome, percutaneous balloon dilatation and stent implantation to the subclavian stenosis via digital subtraction angiography improve vertebral artery and LIMA flows. In this method, the success of the procedure is high and it provides the opportunity for early discharge.

Keywords: Subclavian Steal Syndrome, Digital Subtraction Angiography, Peripheral Stent Implantation

GİRİŞ

Subklavian çalma sendromu subklavian arterde ciddi obstruksiyona bağlı olarak vertebral arterde retrograd kan akışı ile karakterizedir. Subklavian arterdeki ciddi bir stenoz, IMA, vertebral arter veya aksiller artere olan distal perfüzyonu tehlikeye attığında, subklavyen çalma sendromu olarak adlandırılır [1-3].

Ateroskleroz, subklavyen stenozun en yaygın nedenidir. Bununla birlikte, konjenital anomaliler, büyük arter vasküliti, radyasyona bağlı inflamatuvar fibromüsküler hastalık, torasik çıkış sendromu ve aort koarktasyonunun cerrahi onarımı veya Fallot tetralojisi operasyonu sonrası oluşan stenoz diğer olası nedenlerdir [4]. Hastalar genellikle 50 yaşın üzerindedir ve erkeklerde kadınlara göre 1.5-2 kat fazla görülür [2].

Subklavyen arter hastalığı genellikle fokaldir ve lezyon çoğunlukla aortik orijinli damarın ilk 2 cm proksimal segmentindedir [2]. Tek başına subklavyen arter darlığı, baş ve boyun damarlarındaki zengin kollateral dolaşım nedeniyle genellikle asemptomatiktir. Subklavian stenoz ile ilgili semptomlar gösteren hastaların az bir kısmında, egzersize bağlı kol ağrısı veya yorgunluktan oluşan kol klodikasyonu en yaygın şikayettir. Nadiren, istirahatte veya eforla ekstremitede soğukluk veya parestezi görülebilir. Hastalarda vertebrobaziler yetersizliğe bağlı gelişen paroksismal vertigo, presenkop, işitme kaybı ile prezente olmaktadırlar. Üst ekstremite kladikasyonu, sol internal mammarian arterin kullanıldığı koroner arter by-pass (LİMA-CABG) yapılan hastalardaki göğüs ağrısı diğer belirtilerdir [1,4,5].

Tanı fizik muayenede brakiyal ve radial nabızlarda zayıflık, üst ekstremitede her iki kol arasında >15 mmHg kan basıncı farkı saptanması sonrası rastlantısal olarak konulmaktadır. Tanı amaçlı dopler ultrasonografi, manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ve bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) ile kapsamlı bir araştırma yapılır [1]. Darlığın derecesine göre hasta sepmtomatik veya asemptomatik olabilir.

Subklavian stenoz, semptomlardan bağımsız olarak, aterosklerotik hastalığın bir belirteci ve kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar için artmış risktir. Semptomatik hastalarda subklavian arter darlığının tedavisi tıbbi tedavi, balon/stent girişimsel tedavi, cerrahi tedavi ve yaşam tarzı değişikliğini içerir [2,5]. Bizde sol subklavian arterde ciddi darlığı olan, başarılı bir şekilde perkütan translüminal anjiyoplasti ile subklavian stent implantasyonu uygulanan olgumuzu sunmaktayız.

OLGU SUNUMU

88 yaşında kadın, bilinen koroner arter hastalığı tanısı ile koroner arter by-pass greft (CABG), hipertansiyon, hiperlipidemi öyküsü olan hasta eforla göğüs ağrısı, sol kolda ağrı, baş dönmesi, nefes darlığı şikayetleri olması üzerine ileri tetkik ve tedavi amaçlı kliniğimize yatırıldı.

Hasta klopidogrel 75 mg 1x1, lercadipin 10 mg ve metoprolol 50 mg kullanmaktaydı. Hastanın kan basıncı 140/75, nabız 70/dk' idi. Pretibial ödem yok, solunum sistem muayenesi normal. Sol üst ekstremite ile sağ üst ekstremite arasında 20 mmHg basınç farkı mevcuttu. Sol üst ekstremite de soğukluk vardı. Elektrokardiyografde sinüs ritm, bradikardi mevcuttu. Ekokardiyografide; LVEF%55, LVEDD 4.6 cm, LVESD 2.9 cm, Ivs: 1.4 cm, pw: 1.4 cm, orta-ciddi mitral yetmezlik, orta triküspid yetersizlik, Spap: 60 mmHg, minimal aort yetersizliği, AVA:0.61 cm^2, aort kapak açılımı kısıtlı, aort kapaktan 75/44 mmHg gradient alındı. Laboratuvar bulgularında troponin 73.0 ng/L, açlık kan şekeri 91 mg/dL, LDL kolesterol 49.4 mg/dL, TSH artmış 13.42 mIU/L, kreatinin yüksek 1.40 mg/ dL, BNP 543.19 pg/mL ve hemoglobin düşük 8.5 g/dL olarak saptandı.

Hastaya servikal dopler ultrasonografi (USG) çekildi: sol vertebral arterde diyastolde ters akım izlendi (çalma fenomeni). Hastanın şikayetleri olması üzerine koroner anjiyografi (KAG) yapıldı. KAG' de: LAD osteal %90 ve proksimal %80 darlık, CX osteal %95 darlık ve distale doğru TIMI 1 akım, RCA proksimalde %80 kalsifik darlık, LAD-safen anastomoz yerinde %90 darlık, CX-OM safen greft patent ve sol subklavian proksimalinde %90 darlık saptandı.

Hastaya bir başka seansta sol subklavian artere perkütan girişim yapıldı. 8F sheat yoluyla sağ femoral arterden girildi. 7F sağ guiding kateter ile subklavian artere oturuldu. Floppy guidewire ile sorumlu lezyon geçildi. Lezyona 4.0x15 mm balon ile predilatasyon yapıldı. Dilatasyon sonrası terumo guidewire ile lezyon geçildi. Dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) yöntemiyle subklavian stenoz bölgesine 8.0x17 mm perifer stent 12 atm' de implante edildi. Residü darlık kalmadı. Sol internal mamarian arter ve vertebral arter akımlarında iyileşme saptandı. İşlem komplikasyonsuz sonlandırıldı. Takipte hastanın angına, kolda ağrı şikayetleri geriledi. Üst extremite tansiyon farkı <15 mmHG' nin altına düştü. Hasta sıhhatle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Bu makalede koroner arter hastalığı nedeniyle CABG yapılmış, hipertansif, hiperlipidemik, subklavian arterde ciddi stenozu olan bu nedenle LIMA ve vertebral arter akımların azalması nedeniyle semptomatik olan subklavian çalma sendromlu olguda DSA yöntemiyle subklavian artere perkütan balon dilatasyonu ve stent implantasyonunun hastanın LIMA ve vertebral arter akımlarında iyileşme sağladığı ayrıca hastanın semptomlarını giderdiği ve yaşam kalitesini artırdığı gösterildi.

Subklavian çalma sendromu subklavian arter stenozu, aynı taraf vertebral arterde retrograd akıma bağlı semptomların gelişmesi ile karekterizedir. En sık görülen etiyolojik neden hastamızda olduğu gibi aterosklerozdur. Diğer nedenler radyasyona bağlı inflamatuvar fibromüsküler hastalık, travma, torasik çıkış sendromu, arterit ve konjenital anomalilerdir [3,6].

Klasik semptomlar arasında baş dönmesi, vertigo, senkop, üst ekstremite kladiskasyosu, bizim hastamızda olduğu gibi (CABG hastalarında LIMA grefti) angına pektoris yer alır [7]. Subklavian çalma sendromu nadir görülmektedir. Hastalarda ayrıntılı anamnez, komorbid durum sorgulaması ve fizik muayene önem arz etmektedir. Hastamızda da subklavian çalma sendromunun bulgularından biri olan üst ekstremite kan basınçları arasında 20 mmHg basınç farkı vardı. Yine tanıda ucuz ve non-invaziv bir

test olan dopler USG' de retrograd akım saptanmıştı. Birkaç yıl boyunca dijital substraksiyon anjiyografisi, periferik arter hastalığının (PAH) değerlendirilmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilmiş. Bu invaziv bir tekniktir ve eşlik eden kalsifikasyon varlığında bile damar lümeni ve kolleterallerin iyi bir şekilde değerlendirilmesini sağlar [8]. Biz de hastamızda subklavian darlığa stent yerleştirilmesinde DSA yöntemini kullandık.

Komorbid hastalıkların (özellikle hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetes mellitus) tedavisi, antiplatelet ajanlar, sigaranın bırakılması ve yaşam tarzı değişiklikleri sekonder korunmada oldukça önemlidir. İnvaziv tedavi yaklaşımları ise özellikle semptomatik hastalarda tercih edilen yöntemlerdir [9].

İnvaziv stratejiler arasında perkütan transluminal anjiyoplasti ve stent ile subklavian arter by-pass cerrahisi en sık kullanılan yöntemlerdir. Stent uygulanması hastane yatış süresinin kısalması, daha düşük majör kanama gibi komplikasyon oranları nedeniyle daha çok tercih edilmektedir ayrıca yapılan çalışmalarda balon ve stent uygulamasının başarı oranlarının %90' ın üzerinde olduğu gösterilmiştir [3,10].

SONUÇ

Nadir görülen subklavian çalma sendromunda subklavian artere perkütan balon dilatasyonu ve dijital substraksiyon anjiyografi yoluyla stent implantasyonu vertebral arter ve LIMA akımlarında düzelme sağlar. Hastaların semptomlarının azalmasına neden olarak yaşam kalitesini artırır. DSA yoluyla subklavian arter stenozuna stent implantasyonu cerrahiye alternatif olarak yüksek işlem başarısına sahiptir.

REFERANSLAR

1. Osiro S, Zurada A, Gielecki J, Shoja MM, Tubbs RS, Loukas M. A review of subclavian steal syndrome with clinical correlation. Med Sci Monit. 2012;18(5):RA57-63. doi: 10.12659/msm.882721.

2. Asil S, Eşki S, Geneş M, Görmel S, Yaşar S, Fırtına S, et al. Endovascular Treatment of Subclavian Artery Stenosis: Single-Center Experience. E J Cardiovasc Med 2021;9:136-142.

3. Ergenç H, Gündüz Y, Vatan MB, Tamer A. Subklaviyan Çalma Sendromu: Bir Olgu Sunumu. Sakarya Tıp Dergisi. 2014; 4(3): 160-163.

4. Potter BJ, Pinto DS. Subclavian steal syndrome. Circulation. 2014 Jun 3;129(22):2320-3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006653. PMID: 24891625.

5. Song D, Ireifej B, Seen T, Almas T, Sattar Y, Chadi Alraies M. Diagnosis and management of unilateral subclavian steal syndrome with bilateral carotid artery stenosis. Ann Med Surg (Lond). 2021;68:102597. Published 2021 Jul 26. doi:10.1016/j.amsu.2021.102597.

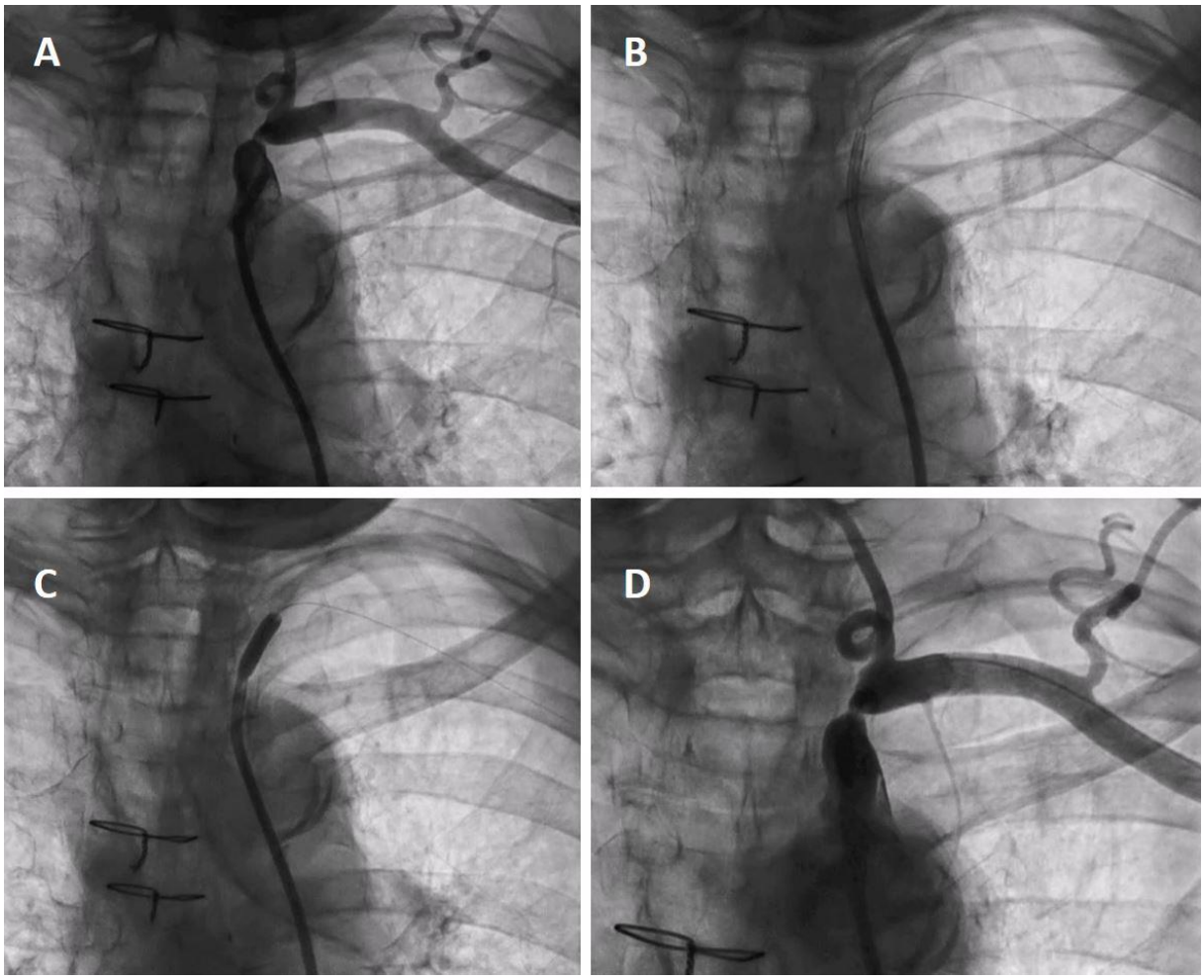
6. Labropoulos N, Nandivada P, Bekelis K. Prevalence and Impact of the Subclavian Steal Syndrome. Ann Surg, 2010; 252: 166

7. Cuisset T, Sarma J, Hamilos M, Goethals M, Heyndrickx G. Coronary-subclavian steal syndrome: an usual cause of refractory unstable angina. Int J Cardiol, 2008; 127: 181–2

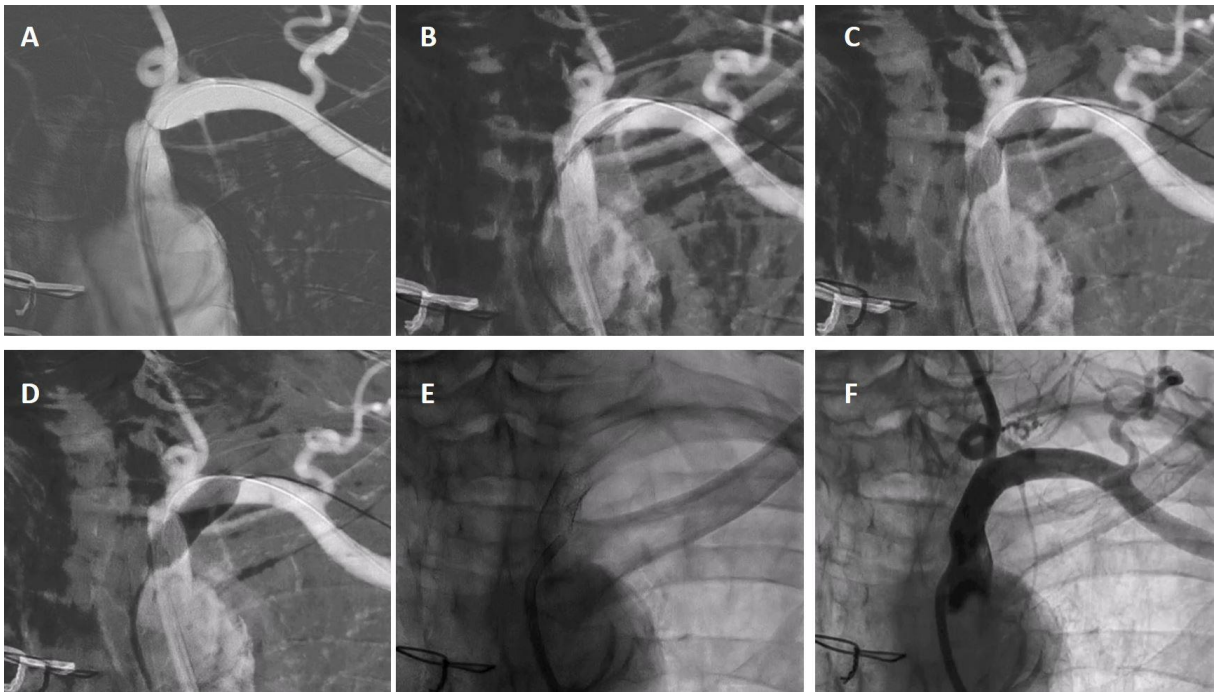
8. Dias-Neto M, Marques C, Sampaio S. Digital Subtraction Angiography or Computed Tomography Angiography in the Preoperative Evaluation of Lower Limb Peripheral Artery Disease - A Comparative Analysis. Rev Port Cir Cardiotorac Vasc. 2017 Jul-Dec;24(3-4):174. PMID: 29701404.

9. Feringa HH, van Waning VH, Bax JJ, Elhendy A, Boersma E, Schouten O. Cardioprotective medication is associated with improved survival in patients with peripheral arterial disease. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1182

10. De Vries JP, Jager LC, Van den Berg JC, Overtoom TT, Ackerstaff RG, Van de Pavoordt ED. Durability of percutaneous transluminal angioplasty for obstructive lesions of proximal subclavian artery: long-term results. J Vasc Surg. 2005;41:19.



Şekil 1. Sol subklavian arterin proksimal kısmında ciddi darlığa sebep olan, sol internal mammarian arterin (LIMA) akımını bozan lezyonun varlığı (A). Floppy guidewire ile sorumlu lezyonun geçilmesi (B). 4.0x15 mm balon ile predilatasyona ait görünüm (C). Balon sonrası subclavian arter görünümü, vertebral arter ve LIMA akımının düzelmesine ait görünüm (D).



Şekil 2. Dilatasyon sonrası terumo guidewire ile lezyonun geçilmesi (A). Dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) yöntemiyle subklavian stenoz bölgesine 8.0x17 mm perifer stent yerleştirilmesi (B). Balon expandble stentin şişirilmesi esnasında darlığın görülmesi (C). Stentin 12 atm' de implante edilmesine ait görünüm (D). Stentin yerleşimi (E). Subklavien arterde tam açıklık sağlanmasına ait görünüm, LIMA ve vertebral arterin akımın düzelmesine ait görünüm (F).

Presentation ID / Sunum No= 120

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1857-4606

Malign ve Benign Meme Lezyonların Ayrımında Ultrasonografi Görüntülerin Histogram Analizi: Ön Çalışma Bulguları

Dr. Öğretim Üyesi Serpil Ağlamış[1], Doç. Dr. Murat Baykara[1]
[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilimdalı
drserpil23@yahoo.com.tr, muratbaykara@hotmail.com

Özet

AMAÇ: Meme ultrasonografi görüntüleri, lezyonların morfolojik özelliklerini ayırt edebilmesine rağmen ultrasonografi değerlendirmesinin subjektif olması önemli bir dezavantajdır. Histogram analizi istatistiksel yöntemle lezyon ultrasonografi görüntülerinin nicel olarak analiz etmeye olanak tanır. Bu çalışmada histogram analizinin, meme ultrasonografi görüntülerinde malign ve benign lezyon ayrımındaki rolünü araştırmayı amaçladık. YÖNTEM: 7 malign, 13 benign hastanın ultrasonografi görüntüleri retrospektif tarandı. Görüntülerin histogram analizi için Osirix V.4.9 yazılımı kullanıldı. Region-of-interest (ROI) elle lezyonun tamamına yakınını kapsayacak şekilde çizildi. ROI değerlerinden gri seviye yoğunluğu, ortalama, standart sapma, entropi, tekdüzelik, çarpıklık, basıklık, boyut % alt, boyut % üst, boyut %ortalama(% L, %U ve %M) hesaplandı. Tüm görüntü analizi MATLAB'da kurum içi program kullanılarak sağlandı. BULGULAR: Ultrasonografi görüntülerinde Maximum, Variance, Entropy değerleri; malign lezyonlarda benign lezyonlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük izlendi. Maximum değer için ROC analizi yapıldığında Area Under Curve (AUC)=0.775 olup eşik değer 63.5 seçildiğinde Sensitivity %69.2, Specificity %71.4 olarak saptandı. Variance değer için ROC analizi yapıldığında AUC =0.791 olup eşik değer 85.34 seçildiğinde Sensitivity %84.6, Specificity %71.4 olarak saptandı. Entropy değer için ROC analizi yapıldığında AUC=0.802 olup eşik değer 4.992 seçildiğinde Sensitivity %76.9, Specificity %85.7 olarak saptandı. SONUÇ: Meme ultrasonografi görüntülerinin histogram analizi ile malign ve benign lezyonların ayrımı yapılabilir. Ancak bu ayrımda hangi histogram analizi parametresinin daha anlamlı olduğu bilgisine ulaşmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Meme, Ultrasonografi, Histogram Analizi

Histogram Analysis Of Ultrasonography Images For Discrimination of Malign And Benign Breast Lesions: Preliminary Study Findings

Abstract

OBJECTIVE: Although breast ultrasound imaging can distinguish the morphological features of lesions, the subjectivity of ultrasonographic examination is a major disadvantage. Histogram analysis enables quantitative evaluation of lesion ultrasound images using statistical methods. This study aimed to investigate the role of histogram analysis of breast ultrasound images in differentiating malignant and benign lesions. METHODS: Ultrasound images from a total of 20 patients with breast lesions (7 malignant, 13 benign) were reviewed retrospectively. Osirix V.4.9 software was used for histogram analysis of the images. Regions of interest (ROIs) were manually selected to include almost the entire lesion. Gray level intensity, mean, standard deviation, entropy, uniformity, skewness, kurtosis, size %lower, size %upper, and size %mean (%L, %U, and %M) values were calculated from the ROI values. All image analysis was performed in MATLAB using an in-house program. RESULTS: Ultrasound images of malignant lesions had significantly lower maximum, variance, and entropy values than those of benign lesions. In receiver operating characteristic curve analysis of maximum value, area under the curve (AUC) was 0.775 and selecting a cut-off value of 63.5 resulted in sensitivity and specificity of 69.2% and 71.4%, respectively. Variance value had an AUC of 0.791, and a cut-off of 85.34 it showed 84.6% sensitivity and 71.4% specificity. For entropy value, AUC was 0.802 and at a cut-off of 4.992, sensitivity and specificity values were 76.9% and 85.7%, respectively. CONCLUSION: Malignant and benign lesions can be differentiated by histogram analysis of breast ultrasound images. Further investigation is needed to determine which histogram parameter is more meaningful in this distinction.

Keywords: Breast, Ultrasonography, Histogram analysis

1. GİRİŞ

Ultrasonografi (US) meme lezyonların tespit edilmesi ve karakterizasyonunda yararlı bir tanı aracıdır.US'nin yüksek görüntü çözünürlüğü, solid meme lezyonlarının morfolojik özelliklerini kolaylıkla tanımlayabilir. Stavros ve arkadaşları solid meme kitlelerini benign ve malign olarak güvenilir bir şekilde karakterize etmek için kullanılabilecek sonografik kriterleri tanımladı. Ancak sonografide solid meme kitlelerinin karakterizasyonunda gözlemciler arası değişkenlik endişe verici bir konu olmuştur.[1,2] US'nın uygulayıcı bağımlı bir yöntem olması nedeniyle bazı araştırmacılar bu yöntemin tanısal değerini artırmak için, operatöre bağlı olmayan nicel parametreleri analiz etmiştir.[3,4]

Histogram analizi ile bir dokunun yapısal özelliklerini tanımlayabilmek için kullanılabilecek nicel parametreler oluşturulur. Bu yöntem tanısal radyolojinin başarısını arttırmakta ve dokunun gözle ayırt edilemeyecek özellikleri sayısal verilerle ayırt edilebilmektedir.[5] Bir histogram analizi ile ortalama, medyan, min., max. SD, skewness, kurtosis, uniformity, percent ve varyans gibi birçok doku analiz özelliği çıkartılabilir.[6]

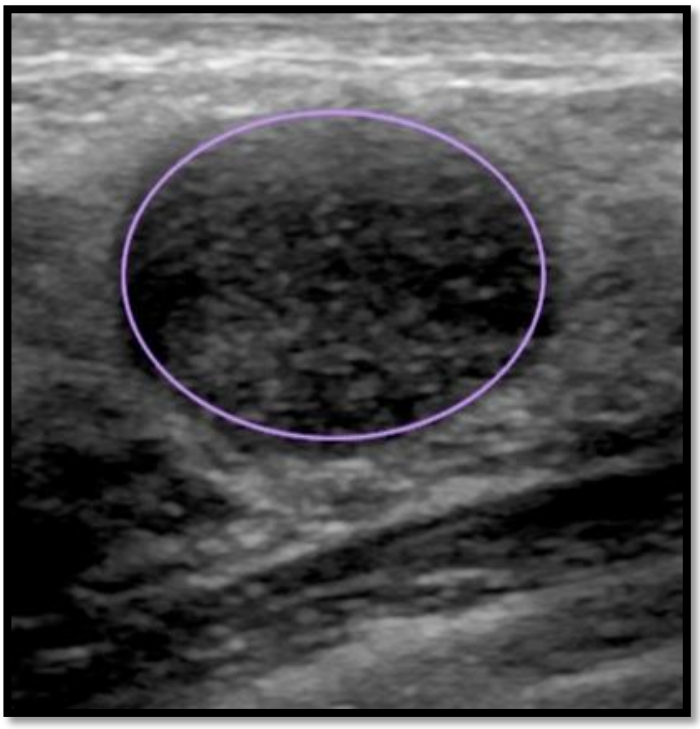
Bu çalışmanın amacı histogram analizinin, meme ultrasonografi görüntülerinde malign ve benign lezyon ayrımındaki rolünü araştırmaktır.

2.1. Hastalar: Bu retrospektif çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı. Çalışma retrospektif çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam gerekliliğinden feragat edildi. Ön çalışmamız histopatolojik olarak tanı alan 13 bening, 7 malign toplam 20 kadın hastayı içeriyordu.

2.2.Görüntü Analizi : Ultrasonografi görüntüleme, supin pozisyonda, multi-frekans lineer prob (3-12 MHz) ile donatılmış bir EPIQ 5 ünitesi (Philips Healthcare, Bothell, WA, ABD) ile yapıldı. Görüntüler PACS'dan 27 inçlik bir iMac bilgisayara (Apple Inc., Cupertino, CA, ABD) yüklendi ve ilgilenilen bölgenin (ROI) histogram analizi için OsiriX V.4.9 görüntüleme yazılımı (Pixmeo, İsviçre) kullanıldı. ROI'ler doppler görüntüleri gibi herhangibir işaret içeremeyen en temiz B-mod ultrason görüntüsünde

izlenen lezyonun üzerine çizildi. ROI, kesitteki lezyonun çoğunu kaplayacak şekilde belirlendi (Şekil 1).

Şekil 1: Fibroadenom tanılı olgunun B-mod ultrasonografi görüntüsüne yerleştirilen ROI



ROI değerlerinden ışın seviyesi yoğunluğu, histogramın ortalama ve standart sapması ve entropi, tekdüzelik, çarpıklık, basıklık, boyut % alt, boyut % üst, boyut % ortalama (%L, %U ve %M) hesaplanmıştır. Tüm görüntü analiz algoritması, MATLAB'da (sürüm R2017a; MathWorks, Natick, MA, ABD) yazılmış bir kurum içi program tarafından oluşturulmuştur.

2.3. İstatistiksel analiz: Verilerin ifadesi için ortalama ± standart sapma. İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics for Windows (Sürüm 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı. Dağılımın normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi ve bu testin sonuçlarına göre grup karşılaştırmalarında Student's t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Anlamlı değerler için bir ROC analizi yapıldı.

3. BULGULAR

Çalışmamızda 13 benign, 7 malign lezyon vardı. Bening lezyonlar 4 fibroadenom, 2 fibrokistik değişiklik, 1 adenozis-fibrozis, 1 intraduktal papillom, 2 mastit, 1 duktal hiperplazi ve 2 atipik duktal hiperplazi; malign lezyonlar ise 5 invaziv duktal karsinom, 2 duktal karsinoma insutudan oluşuyordu.

Benign grubun yaş ortalaması 45.30±11.95; malign grubun yaş ortalaması 49.90±9.13 olup anlamlı farklılık izlenmedi (p=0.179).

Ultrasonografi görüntülerinde Maximum, Variance, Entropy değerleri; malign lezyonlarda benign lezyonlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük izlendi (Tablo 1). Maximum değer için ROC analizi yapıldığında Area Under Curve (AUC)=0.775 olup eşik değer 63.5 seçildiğinde Sensitivity %69.2, Specificity %71.4 olarak saptandı (Şekil 2). Variance değer için ROC analizi yapıldığında AUC =0.791 olup eşik değer 85.34 seçildiğinde Sensitivity %84.6, Specificity %71.4 olarak saptandı (Şekil 3). Entropy değer için ROC analizi yapıldığında AUC=0.802 olup eşik değer 4.992 seçildiğinde Sensitivity %76.9, Specificity %85.7 olarak saptandı (Şekil 4).

Table 1. Malign ve benign lezyonların histogram analiz değerleri

Ultrasound	**Benign (13)**		**Malign (7)**		**p**	
	Mean	**Std. Deviation**	**Mean**	**Std. Deviation**	**Student t**	**Mann-Whitney U**
Mean	30.21	11.12	23.15	11.27	0.195	
Standard Deviation	11.56	4.36	8.94	1.35	0.143	
Minimum	3.54	8.69	4.43	6.11		0.577
Maximum	***79.77***	***22.10***	***58.71***	***7.20***	***0.026***	
Median	29.62	11.25	22.29	11.76	0.188	
Variance	***151.09***	***101.18***	***81.55***	***25.38***		***0.036***
Entropy	***4.97***	***1.15***	***4.77***	***0.30***		***0.029***
Size%L	15.12	5.00	16.05	2.61		0.843
Size%U	15.71	1.13	14.95	2.81		0.721
Size%M	69.18	5.28	68.99	4.85		0.968
Kurtosis	3.95	2.06	3.36	0.55		0.968
Skewness	0.53	0.73	0.45	0.43	0.798	
Uniformity	0.15	0.08	0.16	0.09	0.705	
Percent01	7.69	9.12	7.00	8.85	0.872	
Percent03	11.15	10.00	9.15	10.50	0.679	
Percent05	12.70	10.50	10.14	11.44	0.620	
Percent10	15.77	10.72	12.14	12.21	0.500	
Percent25	22.00	11.38	16.57	12.47	0.338	
Percent75	37.54	12.63	28.86	10.95	0.143	
Percent90	45.23	14.22	34.86	10.27	0.107	
Percent95	50.00	15.50	38.72	9.55	0.098	
Percent97	53.46	16.23	41.86	8.91	0.099	
Percent99	60.15	17.80	46.86	8.82	0.082	

Figure 2: Maximum değer için ROC analizi

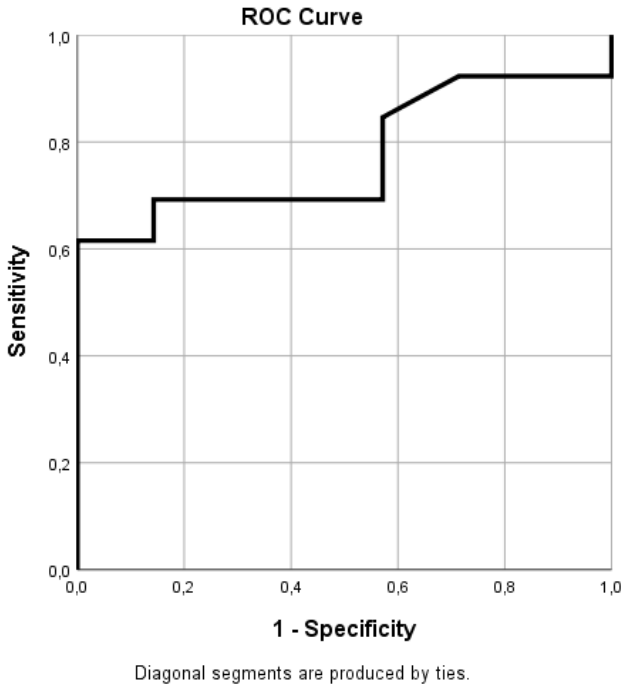


Figure 3: Variance değer için ROC analizi

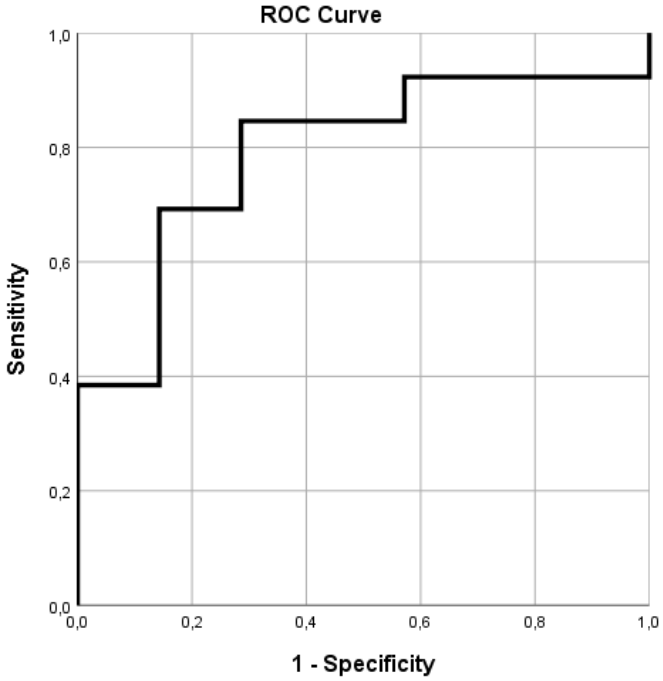
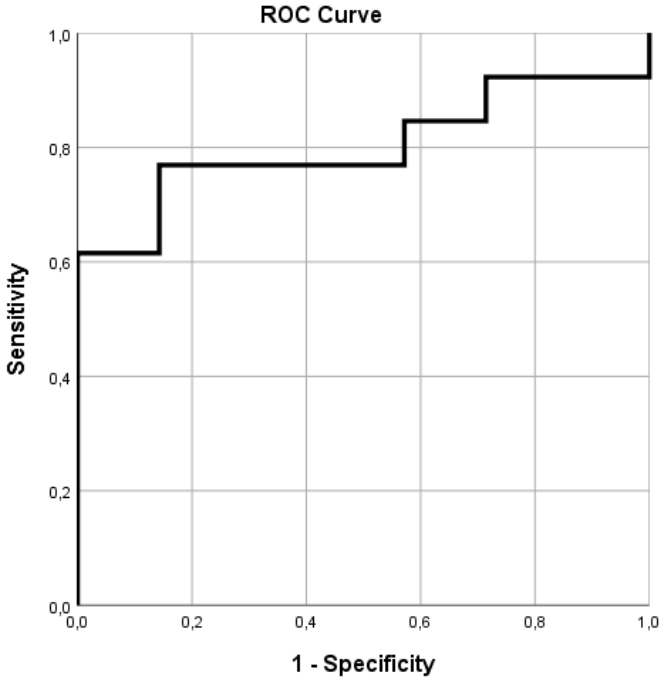


Figure 4: Entropy değer için ROC analizi



4. TARTIŞMA

Ultrason ve diğer radyolojik görüntülemeler ile lezyonun konumu, görünümü ve yapısı hakkında bilgi elde edilir.[7] Meme ultrason görüntüleri lezyonların morfolojik özelliklerini ayırt edebilmesine rağmen ultrasonun değerlendirmesinin subjektif olması önemli bir dezavantajdır. Histogram analizi kullanılarak ultrason eko bulgularının nicel bir sayı olarak ifade edilmesi mümkündür. Böylece histogram analizi, ultrasonun kalitatif ve subjektif sınırlamalarının üstesinden gelmek için ek verilere izin verebilir.[8]

Daha once yapılan çalışmalarda nicel parametrelerle tümör dokusu analizi gerçekleştirildi. Histogram analizinin, kullanılan parametrelerden en önemli sonuçları üreten analizlerden biri olduğu kanıtlanmıştır.[9] Histogram analizi ile ultrasonografinin kullanıcılar arasındaki değerlendirme farklılıklarınında ortadan kalkacağına inanıyoruz.

Gri seviye histogram analizi, Fourier analiz ve co-occurrence matrix yöntemlerinin kullanıldığı bir meme ultrason doku analiz çalışmasında; malign ve bening meme lezyonlar Fournier analiz ve co-occurrence matrix ile net şekilde ayırt edilirken gri seviye histogram analizinde ayırt edilemedi. Bu analiz yöntemlerin malign ve benign lezyonların ayrımındaki duyarlılığı %73,8, özgüllüğü %54,2'dü.[10] Bizim çalışmamızda histogram analizi yöntemi ile malign ve benign lezyon ayırt edilebilmiştir. Ayrımın yapılabildiği histogram analizi parametreleri ise Maximum, Variance ve Entropy'di. Maximum değer için Sensitivity %69.2, Specificity %71.4 olarak saptandı. Variance değer için Sensitivity %84.6, Specificity %71.4 olarak saptandı Entropy değer için Sensitivity %76.9, Specificity %85.7 olarak saptandı.

F.Kitaoka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme ultrasonografi görüntülerinin histogramlardaki merkezi gravite ortalaması ve alt ve üst genişlik arasındaki oran karşılaştırılmıştır. Malign tümörler ve iyi huylu kitleler arasında her iki parametrede de istatistiksel anlamlılık bulundu.[11] Çalışmalar doku analizinin meme ultrasonunun iyi huylu lezyonları, kötü huylu lezyonlardan ayırt etme yeteneğini geliştirebileceği sonucuna varmıştır.[12,13]

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardı. Birincisi retrospektif bir çalışmaydı. İkincisi çalışma popülasyonu çok küçüktü ve sonuçlar ön bulgular olarak görülmelidir.

5.SONUÇ

Sonuç olarak, meme ultrason görüntülerin histogram analizi ile malign ve benign lezyonların ayrımı yapılabilir. Ancak bu ayrımda hangi histogram analizi parametresinin daha anlamlı olduğu bilgisine ulaşmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Referanslar:

1. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology. 1995 Jul;196(1):123-34
2. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology* 1999; 213: 889–894.
3. Adler DD, Hyde DL, Ikeda DM. Quantitative sonographic parameters as a means of distinguishing breast cancers from benign solid breast masses. J Ultrasound Med. 1991 Sep;10(9):505-8.
4. Fornage BD, Sneige N, Faroux MJ, Andry E. Sonographic appearance and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of breast carcinomas smaller than 1 cm3. J Ultrasound Med. 1990 Oct;9(10):559-68
5. P. Lambin, Leijenaar RTH, Deist TM, et al., “Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine,” Nature Reviews Clinical Oncology 201 7 14:12, vol. 14, no. 12, pp. 749–762, Oct. 2017
6. Tuceryan M, Jain AK. Texture analysis. In: CH Chen, LF Pau, PSP Wang (eds). The Handbook of Pattern Recognition and Computer Vision. Singapore: World Scientific Publishing Co; 1998: 207- 248.
7. Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol* 2004; **59**: 1061– 1069.
8. Erol B, Kara T, Gürses C,et.al. Gray scale histogram analysis of solid breast lesions with ultrasonography: can lesion echogenicity ratio be used to differentiate the malignancy? Clin Imaging. 2013 Sep-Oct;37(5):871-5.
9. Bader, W., Böhmer, S., Otto, W. R., Degenhardt, F., & Schneider. "Texture analysis: A new method for the assessment of breast findings that can be displayed sonographically." Imaging 61 (1994): 284-290.
10. Bader W, Böhmer S, Van Leeuwen P, Hackmann J, Westhof G, Hatzmann W. Does texture analysis improve breast ultrasound precision? Ultrasound Obstet Gynecol. 2000 Apr;15(4):311-6.
11. Kitaoka F, Sakai H, Kuroda Y, et.al. Internal echo histogram examination has a role in distinguishing malignant tumors from benign masses in the breast. Clin Imaging. 2001 May-Jun;25(3):151-3
12. Goldberg V, Gisvold JJ, Chu A, Kinter TM, Greenleaf JM. Texture analysis ultrasonic mammography as an adjunct in breast cancerdiagnosis.Ultrasonic Imaging1989; 11: 133
13. Garra BS, Krasner BH, Horri SC, Ascher S, Mun SK, Zeman RK.Improving the distinction between benign and malignant breast lesions: the value of sonographic texture analysis. Ultrasound Imaging 1993 Oct;15(4):267-85

Presentation ID / Sunum No= 126

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0861-319X

Pregestasyonel Diabetes Mellitus ve Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Glikolize Hemoglobin A1C (HbA1c) Düzeyi İle Gebelik Komplikasyonları Arasındaki İlişki

Uzman Dr. İsa Kaplan[1], Prof. Dr. Selda Demircan Sezer [2], Prof. Dr. Mert Küçük [3]

[1] *Muğla Ortaca Yücelen Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Muğla/Türkiye*
E-Mail: İsakaplan_48@hotmail.com

[2] *Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın / Türkiye*
E-Mail: sdemircansezer@gmail.com

[3] *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Muğla / Türkiye*
E-Mail: mertkucuk@mu.edu.tr

Özet

Amaç: Diabetes mellitus (DM) tanılı gebelerde glikolize hemoglobin A1C (HbA1c) düzeyleri ile gebelikte meydana gelebilecek olan komplikasyonlar ile ilişkisi olup olmadığını saptamak. Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız retrospektif vaka-kontrol çalışmasıdır. Ocak 2013 ve Aralık 2017 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi hastanesinde yapılmıştır. Çalışmamız 321 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalarda HbA1C düzeyine göre komplikasyon oranlarına bakılmıştır. Bulgular: Hastaların 137'sinde (%42.7) gestasyonel hipertansiyon (GHT), 131'inde (%40.8) preeklampsi, 8'inde (%2.5) intrahepatik kolestaz, 2'sinde (%0.6) plasenta akreata, 3'ünde (%0.9) plasenta previa, 80'inde (%24,9) erken doğum tehdidi (EDT), 17'sinde (%5.3) erken membran rüptürü (EMR), 33'ünde (%10.3) oligohidroamnios, 46'sında (%14.3) polihidroamnios, 42'sinde (%13.1) intrauterin gelişme geriliği (IUGR), 10'unda (%3.1) small for gestational age (SGA), 55'inde (%17.1) large for gestational age (LGA) ve 102 hastada (%31.8) fetal distres saptanmıştır. Çalışmamızda HbA1c değeri %8 ve üzerinde olanlarda %63,6 GHT, %77,3 preeklampsi, %68,2 EDT, %27,3 oligohidroamnios, %27,3 polihidroamnios, %36,4 LGA, %63,6 fetal distres, %68,2 preterm doğum, %45,5 yenidoğan hipoglisemisi, %22,7 yenidoğan kilo kaybı, %22,7 solunum sıkıntısı, %4,5 respiratuar distres sendromu (RDS), %13,6 hiperbilirübinemi ve %31,8 inutero ex fetüs (İUEF) daha sık saptanmıştır ($p<0.05$). Sonuç: Çalışmamızda yüksek HbA1c değeri olan gebelerde mevcut komplikasyon oranlarında artma saptanmıştır. (Bu çalışma birinci sıradaki yazarın tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.)

Anahtar Kelimeler: Glikolize Hemoglobin A1c (HbA1c), Gebelikte Diabet, Gebelik Komplikasyonu, Gdm

The Relationship Between Glycolysed Hemoglobin A1C (HbA1c) Levels and Pregnancy Complications in Patients With Pregestational Diabetes Mellitus and Gestational Diabetes Mellitus

Abstract

Aim: To determine whether there is a relationship between glycosylated hemoglobin A1C (HbA1c) levels and complications that may occur during pregnancy in pregnant women with diabetes mellitus (DM). Materials-Methods: Our study is a retrospective case-control study. It was carried out in Aydın Adnan Menderes University hospital between January 2013 and December 2017. It was performed on 321 patients. Results: In our study gestational hypertension (GHT) 137 patients (42.7%), preeclampsia 131patients (40.8%), intrahepatic cholestasis 8 patients (2.5%), placenta accreta 2 patients (0.6%), placenta previa 3 patients (0.9%), threatened premature birth (TPL) 80 patients (24.9%), prematüre rüptüre of membranes (PROM) 17 patients (5.3%), oligohydramnios 33 patients (10.3%), polyhydramnios 46 patients (14.3%), intrauterine fetal growth retardation (IUGR) 42 patients (%13.1), small for gestational age (SGA) 10 patients (3.1%), large for gestational age (LGA) 55 patients (17.1%) and fetal distress 102 patients (31.8%) ıt was detected. In our study, in patients with HbA1c 8% and above, 63.6% GHT, 77.3% preeclampsia, 68.2% TPL, 27.3% oligohydramnios, 27.3% polyhydramnios, 36.4% LGA 63.6%, fetal distress 68.2%, preterm birth 45.5%, neonatal hypoglycemia 22.7%, neonatal weight loss 22.7%, respiratory distress 4.5%, respiratory distress syndrome (RDS), 13.6% hyperbilirubinemia and 31.8% inutero ex fetus (IUMF) were found more frequently ($p<0.05$). Conclusion: In our study, an increase was found in the rates of existing complications in pregnant women with high HbA1c values. (This study was produced from the medical specialty thesis of the 1st rank author.)

Keywords: Glycosed Hemoglobin A1C (HbA1c), Diabetes in Pregnancy, Pregnancy Complication, Gdm

1. INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is the most common medical complication of pregnancy. Gestational diabetes mellitus (GDM) constitutes 90% of the DM occurring during pregnancy and pregestational DM constitutes 10%. Pregestational DM has divided into type 1 DM and type 2 DM. In addition, GDM diagnosed during pregnancy is divided into GDM A1, which requires diet and exercise therapy in its treatment, and GDM A2, which requires and requires insulin in treatment.[1,2] In a study conducted in the United States (USA) in 2006, pregnancies of more than 179,898 women were complicated by different forms of DM, which corresponds to 4.2% of all live births in the United States. Considering the fetal, neonatal, and obstetric complications of DM, the importance of this number of patients is understood.[3] DM should be investigated during pregnancy and complications should be tried to be reduced by ensuring glycemic control in diabetic pregnant women. In a study conducted by Crowther et al., in 2005, they emphasized the need for GDM screening and treatment during pregnancy. Crowther et al., grouped 1000 pregnant women diagnosed with GDM between the 24th and 34th weeks, according to their treatment modalities. In the study, they randomized the intervention group consisting of pregnant women who were started on diet and insulin therapy and the control group consisting of pregnant women who received routine prenatal care for comparison. In the intervention group, a decrease was observed in all adverse obstetric complications such as perinatal death, shoulder dystocia, bone fracture, and nerve injury. Macrosomia, which is defined as a birth weight of 4000 g or more, was detected in 10% of the intervention group, while it was detected in 21% of the cases in the routine prenatal follow-up group.[4] Complications of DM during pregnancy can be counted as spontaneous abortions, preterm birth, macrosomia, congenital anomalies, polyhydramnios, intrauterine fetal growth retardation (IUGR), intrauterine ex fetus, obstetric complications (shoulder dystocia, clavicle fracture, nerve injury, etc.), and neonatal problems. Overt DM is an undisputed risk factor for preterm delivery during pregnancy. The Maternal and Fetal Medicine Unit evaluated the pregnancy results of 461 women. As a result of

this study, while the spontaneous delivery rate was 9% in the group with DM before 35 weeks of age, this rate was found to be 4.5% in the group without diabetes.[5] Until recently, there were disagreements and discussions on whether mild glucose metabolism disorders that may develop during pregnancy should be screened and treated. However, the results of different studies carried out and published in the last 5 years have put an end to this discussion. These well-designed studies have demonstrated beyond discussion that mild glucose metabolism disorders that develop during pregnancy are associated with poor obstetric outcomes, including GDM.[2,6] As can be seen, DM is a major health problem during pregnancy. In addition, considering the possible complications that may be encountered, it is understood that there will be a need for guiding studies in the follow-up of diabetic pregnancies. In this study, it will be examined whether there is a relationship between glycosylated hemoglobin A1C (HbA1C) levels and complications, and it is planned to contribute to existing studies in the literature.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Place and Time of Study

This research is a retrospective case-control study. It was held at Aydın Adnan Menderes University Application and Research Hospital between January 2013 and December 2017.

2.2. Population and Sample of the Study

This study was designed on 357 pregnant women who were diagnosed with pregestational DM and GDM at the time given above and were followed up. However, 36 patients whose records could not be reached because they did not come to their follow-ups and gave birth in our hospital were not included in the study. The population of the research consists of 321 patients who were followed up in Aydın Adnan Menderes University Application and Research Hospital and gave birth. Women who were diagnosed with DM or GDM before and/or during pregnancy, had their HbA1c checked at least once in the second and/or third trimester, had a single pregnancy, and gave birth in our hospital were included in the study. Patients with multiple pregnancies and whose HbA1c values were not checked were excluded from the study. In our study, it was examined whether there was a relationship between HbA1c levels of pregnant women and complication rates. Patients were divided into three different groups according to their HbA1c levels as 4-5.9%, 6-7.9%, and 8% and above.

2.3. Ethical Approval

The research protocol was approved by Adnan Menderes University Faculty of Medicine Ethics Committee with the date 07.12.2017, number 53043469-050.04.04, and decision number 2017/1271. The study was conducted according to the Declaration of Helsinki and informed consent was obtained from the patients.

2.4. Statistical Analysis

Calculating the sample width (size) of our study, Power was determined by taking at least 0.80 and Type 1 Error 0.05 for each variable. Descriptive statistics for continuous (Quantitative) variables in our study; expressed as mean, standard deviation, minimum and maximum values; Expressed as Number (N) and Percentage (%) for categorical variables. Independent T-test or One-Way Analysis of Variance (ANOVA) was used to compare group means in terms of continuous variables. The Chi-square test was used to determine the relationship between DM groups and categorical variables. The statistical significance level was taken as 5% in the calculations and the SPSS (IBM SPSS for Windows, Ver.24) statistical package program was used for the calculations.

3. RESULTS

The ages of the women included in the study ranged from 18 to 48. We do not have any patients under the age of 18. Considering the age distribution; We have 53 patients (16.5%) between the ages of 18-25, 177 patients (55.1%) between the ages of 25-35, and 91 patients (28.3%) over the age of 35. Pregestational DM was diagnosed in 73 (22.7%) of the patients included in the study. In patients with pregestational DM diagnosis, 36 patients (49.3%) had type 1 DM and 37 patients (50.7%) had type 2 DM. 248 patients (77.3%) were diagnosed with GDM. The HbA1c value was between 4-5.9% of 66

patients (21%), between 6-7.9% of 157 patients (50%), and 8% or above of 91 patients (29%). The distribution of general characteristics is given in table 1.

Table 1. Distribution of General Features

		Number (N)	Percent (%)
Age (Year)	18 years and under	0	0
	18-25 years	53	16.5
	25-35 years	177	55.1
	35 years and older	91	28.3
BMI (kg/m2)	Under 18.5	0	0
	18.5-24.9	32	10
	25-29.9	113	35.2
	30-39.9	127	39.6
	40 and Above	49	15.3
DM by Type	Pregestasyonel DM	73	22.7
	GDM	248	77.3
Pregestasyonel DM by Type	Type 1 DM	36	49.3
	Type 2 DM	37	50.7
HbA1c Value	4-5.9%	66	21
	6-7.9%	157	50
	8% or Above	91	29

BMI: Body Mass İndex DM: Diabetes Mellitus GDM: Gestational Diabetes Mellitus HbA1c: Glycolysed Hemoglobin A1c

Our study in patients results, gestational hypertension (GHT) in 137 patients (42.7%), preeclampsia in 131 patients (40.8%), intrahepatic cholestasis in 8 patients (2.5%), placenta accreta in 2 patients (0.6%), placenta previa in 3 patients (0.9%), threatened preterm labor (TPL) in 80 patients (%24.9), premature rupture of membranes (PROM) in 17 patients (5.3%), oligohydramnios in 33 patients (10.3%), polyhydramnios in 46 patients (14.3%), intrauterine fetal growth retardation (IUGR) in 42 patients (13.1%), small for gestational age (SGA) in 10 patients (3.1%), large for gestational age (LGA) in 55 patients (17.1%) and fetal distress in 102 patients (31.8%) was detected. Of the patients, 28 (8.7%) delivered vaginally birth, and 293 (91.3%) delivered by cesarean section. 90 patients (28%) had preterm delivery (<37 weeks), 230 patients (71.7%) had term delivery (38-41 weeks), and 1 patient (0.3%) had post-term delivery (>42 weeks). Shoulder dystocia was detected at birth in 10 patients (3.1%) and brachial plexus injury was detected in 1 patient (0.3%). Obstetric complications are shown in table 2.

Table 2: Incidence of Obstetric Complications

	Number (n)	Percent (%)
Preeclampsia	131	40.8
GHT	37	42.7
İntrahepatic Cholestasis	8	2.5
Placenta Accreta	2	0.6
Placenta Previa	3	0.9
TPL	80	24.9
PROM	17	5.3
Oligohydramnios	33	10.3
Polyhydramnios	46	14.3
IUGR	42	13.1
SGA	10	3.1
LGA	55	17.1
Fetal Distress	102	31.8
Preterm Delivery	90	28
Post-Term Delivery	1	0.3
Shoulder Dystocia	10	3.1
Brachial Plexus Injury	1	0.3
Cesarean Birth	293	91.3

GHT: Gestational Hypertension, TPL: Premature Birth Threat, PROM: Premature Rupture of Membrane, IUGR: Intrauterine Fetal Growth Retardation, SGA: Small for Gestational Age, LGA: Large for Gestational Age, RDS: Respiratory Distress Syndrome

When patients are grouped as 5-5.9%, 6-7.9%, and above 8% according to their HbA1c levels; GHT was detected in 44 patients (63.8%) in the group with HbA1c levels between 6-7.9%, and in 14 patients (63.6%) in the group with 8% and above. There was a statistically significant correlation between the development of GHT and high HbA1c ($p<0.05$). When the development of preeclampsia was examined, preeclampsia was found in 44 patients (63.8%) with HbA1c between 6-7.9%, and in 17 patients (77.3%) with 8% and above. A statistically significant correlation was found between the development of preeclampsia and high HbA1c ($p<0.05$). TPL was detected in 33 patients (47.8%) with HbA1c levels between 6-7.9% and in 15 patients (68.2%) with 8% and above. A statistically significant correlation was found between the development of TPL and high HbA1c ($p<0.05$). Oligohydramnios was detected in 4 patients (5.8%) with HbA1c levels between 6-7.9%, and 6 patients (27.3%) with 8% and above. A statistically significant correlation was found between the development of oligohydramnios and high HbA1c ($p<0.05$). Polyhydramnios was detected in 17 patients (24.6%) with HbA1c levels between 6-7.9%, and 6 patients (27.3%) with 8% and above. A statistically significant correlation was found between the development of polyhydramnios and high HbA1c ($p<0.05$). LGA was detected in 18 patients (26.1%) with HbA1c levels between 6-7.9%, and 8 patients (36.4%) with 8% and above. A statistically significant correlation was found between LGA development and high HbA1c ($p<0.05$). Fetal distress was found in 35 patients (50.7%) with HbA1c levels between 6-7.9%, and 14 patients (63.6%) with 8% and above. A statistically significant correlation was found between the development of fetal distress and high HbA1c ($p<0.05$). Preterm labor was detected in 33 patients (47.8%) with

HbA1c levels between 6-7.9% and 15 patients (68.2%) with 8% and above. A statistically significant correlation was found between the development of preterm labor and high HbA1c ($p<0.05$). When neonatal problems are considered, in the patient group whose HbA1c level is between 6-7.9%, hypoglycemia in 30 infants (43.5%), weight loss in 11 infants (15.9%), respiratory distress in 19 infants (27.5%), respiratory distress syndrome (RDS) in 10 infants (14.5%) and hyperbilirubinemia in 6 infants (8.7%) were found to have. In the group with HbA1c 8% and above, hypoglycemia in 10 infants (45.5%), weight loss in 5 infants (22.7%), respiratory distress in 5 infants (22.7%), RDS in 1 infant (4.5%), and hyperbilirubinemia in 3 infants (13.6%) was found. A statistically significant correlation was found between hypoglycemia, weight loss, respiratory distress, development of RDS and hyperbilirubinemia, and high HbA1c in newborns ($p<0.05$). In addition, a significant correlation was found between IUMF and high HbA1c ($p<0.05$). Complication rates by HbA1c are given in table 3.

Table 3: Complication Rates by HbA1c

HbA1c %	Between 4-5.9	Between 6-7.9	8 and above	
	n (%)	n (%)	n (%)	p
GHT	77 (34.5)	44 (63.8)	14 (63.6)	**0.001*** **
Preeclampsia	68 (30.5)	44 (63.8)	17 (77.3)	**0.001*** **
İntrahepatic cholestasis	4 (1.8)	3 (4.3)	1 (4.5)	0.414
Placenta Accreta	1 (0.4)	1 (1.4)	0 (0)	0.611
Placenta Previa	3 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0.539
TPL	32 (14.3)	37 (47.8)	15 (68.2)	**0.001*** **
PROM	11 (4.9)	5 (7.2)	1 (4.5)	0.746
Oligohydramnios	23 (10.3)	4 (5.8)	6 (27.3)	**0.016*** **
Polyhydramnios	23 (10.3)	17 (24.6)	6 (27.3)	**0.003*** **
IUGR	29 (13)	12 (17.4)	1 (4.5)	0.291
SGA	6 (2.7)	3 (4.3)	1 (4.5)	0.737
LGA	23 (13)	18 (26.1)	8 (36.4)	**0.002*** **
Fetal Distress	52 (23.3)	35 (50.7)	14 (63.6)	**0.001*** **
Preterm Birth	40 (17.9)	33 (47.8)	15 (68.2)	**0.001*** **
Shoulder Dystocia	4 (1.8)	5 (7.2)	1 (4.5)	0.073
Brachial Plexus Injury	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0.168
Neonatal Hypoglycemia	56 (25.1)	30 (43.5)	10 (45.5)	**0.004*** **
Newborn Weight Loss	17 (7.6)	11 (15.9)	5 (22.7)	**0.022*** **
Newborn Respiratory Distress	28 (12.6)	19 (27.5)	5 (22.7)	**0.010*** **
RDS	9 (4)	10 (14.5)	1 (4.5)	**0.007*** **
Hyperbilirubinemia	4 (1.8)	6 (8.7)	3 (13.6)	**0.003*** **
Ex Fetus	3 (1.3)	1 (1.5)	7 (31.8)	**0.001*** **

HbA1c: Glycosylated Hemoglobin A1c, GHT: Gestational Hypertension, TPL: Premature Birth Threat, PROM: Premature Rupture of Membrane, IUGR: Intrauterine Fetal Growth Retardation, SGA: Small for Gestational Age, LGA: Large for Gestational Age, RDS: Respiratory Distress Syndrome

4. DISCUSSION

Tight glycemic control is essential to minimize maternal and fetal morbidity and mortality in pregnancies complicated with diabetes. In addition to home blood glucose measurement, which may not always reflect the true mean blood glucose level, HbA1c is a useful parameter in the metabolic control of DM. High HbA1c levels are associated with increased obstetric complications in pregnancy.[7] In our study, the relationship between the HbA1c value measured in the second and/or third trimester and pregnancy complications were examined, and it is aimed to identify patients who may be at risk and to predict and manage complications early. In the normal population, 90% of pregnant women with DM have GDM and 10% are pregestational DM.[8] In our study, 77.3% of patients with GDM and 22.7% of pregestational DM were diagnosed. The rate of preeclampsia was found to be 52.1% in pregnant women with pregestational DM, and this rate was 61.1% in pregnant women with type 1 DM and 43.2% in pregnant women with type 2 DM. In a study by Murphy HR et al., in 2011 the incidence of preeclampsia was 7.8% in patients with type 1 DM and 5.2% in patients with type 2 DM.[9] In a different study conducted by Rosemary et al., in 2006 on pregnant women with DM, the rate of development of preeclampsia in type 1 DM was determined as 13.1%.[10] In a study conducted by Kristin M. et al., in 2012, they found the incidence of preeclampsia to be 14.6% in pregnant women with type 2 DM.[11] In our study, the rate of preeclampsia in pregnant women diagnosed with GDM was 37.5%. In a study conducted by Bodmer-Roy et al., on patients with GDM, the rate of preeclampsia was determined as 6.5%. Again in the same study, the rate of preeclampsia was found to be 2.7% in the pregnant women in the control group.[12] In different studies available in the literature, the development of GHT and preeclampsia was found to be higher in pregnant women diagnosed with GDM and impaired glucose tolerance (IGT), compared to the normal population.[13,14] In the HAPO study, the rate of development of preeclampsia was found to be 4.8% in pregnant women with GDM.[2] In our study, GHT was found at a rate of 63.8% in the group with HbA1c between 6-7.9, and at a rate of 63.6% in the group with an HbA1c level of 8 and above. Preeclampsia was found at a rate of 63.8% in the group with HbA1c between 6-7.9, and at a rate of 77.3% in the group with an HbA1c level of 8 and above. Sibai reported that preeclampsia rates varying between 9-66% were found in a study conducted on pregnant women with pregestational DM in England. They reported that this rate increased as the severity of diabetes increased according to White's classification, and the highest rate was seen in women with pregestational DM and nephropathy.[15] Holmes et al., investigated the relationship between glycemic control, preeclampsia, and GHT in women with type 1 DM in their study in 2011. This is a prospective study conducted on 749 pregnant women with type 1 DM. They found preeclampsia in 17% and GHT in 11% of the patients. HbA1c values were found to be significantly higher in women who developed preeclampsia compared to women who did not develop preeclampsia ($P<0.05$). HbA1c $\geq$8.0% in early pregnancy was associated with a significantly increased risk of preeclampsia (Odds ratio 3.68 [95% CI 1.17-11.6]) compared to optimal control.[16] In a study by Lapolla et al., TPL, GHT, and preeclampsia rates were found to be higher in the group with an HbA1c value of 8% and above. Stillbirth and neonatal death rates are also higher in diabetic pregnant women.[17] In our study, a significant relationship was determined between high HbA1c levels and the development of GHT and preeclampsia. The available literature supports our study. In our study, polyhydramnios was detected at a rate of 30.6% in the type 1 DM patient group and 8.1% in the type 2 DM group. Polyhydramnios was found at a rate of 24.6% in the group with HbA1c levels between 6-7.9, and in 27.3% in the group with an HbA1c level of 8 or higher. İdris N. et al., found the incidence of polyhydramnios as 18.8% in a study on polyhydramnios on pregnant women with pregestational DM. The HbA1c levels of patients with polyhydramnios were found to be significantly higher, and it was observed that it occurred in patients with poor glycemic control.[18] No relationship was found between PROM and DM in our study. In a study by Sun B. et al., they found the rate of development of EMR to be higher in those with GDM and IGT compared to the normal population.[14] When looked at according to HbA1c, it was observed that preterm labor occurred at a rate of 47.8% in the group between 6-7.9%, and at a rate of 68.2% in the group with a rate of 8 and above. Murphy HR et al., reported the rate of preterm birth as 37.1% in pregnant women with type 1 DM and 17.5% in pregnant women with type 2 DM in their study.[9] In a prospective study conducted by Ho Yi-Ran et al., in 1989 on pregnant women, they reported that high HbA1c levels (7% and above) lead to an increased risk of GHT, preeclampsia, premature birth, increased need for neonatal intensive care, low birth weight and macrosomia in pregnant women.[19] In our study, a higher rate of preterm delivery was found in

pregestational DM patients, which is consistent with literature data. In our study, no relationship was found between SGA and HbA1c. In a study by Pedersen et al., it was reported that 10 pregnant women with HbA1c 8.9 and above had fetuses that were smaller than normal.[20] Fetal distress was found at a rate of 50.7% in the group with HbA1c levels between 6-7.9 and 63.6% in the group with an HbA1c level of 8 and above. In a study conducted in 33 centers in Italy, the rate of fetal distress was found to be 13.4% in pregnant women with type 1 DM and 4.2% in pregnant women with type 2 DM.[20] In our study, fetal distress was detected in pregnant women with high HbA1c levels, which is consistent with the literature. LGA was found at a rate of 26.1% in the group with HbA1c levels between 6-7.9, and 36.4% in the group with an HbA1c level of 8 and above. Murphy HR et al., found the LGA rate to be 52.9% in pregnant women with type 1 DM, and 37.6% in pregnant women with type 2 DM.[9] Taylor R. et al., conducted a study on 107 pregnant women diagnosed with type 1 DM between 1994-1999. In their study, they found that neonatal hypoglycemia was associated with maternal hyperglycemia at birth, not HbA1c during pregnancy, and the development of macrosomia was not correlated with HbA1c during pregnancy.[21] In addition to congenital malformations, RDS, macrosomia, hyperbilirubinemia, hypoglycemia, and hypocalcemia are observed more frequently in babies of pregnant women with DM.[22] Cordero L et al., conducted a study on 530 pregnant women with GDM and pregestational DM. Considering the results of 530 newborns, 76 (14%) were before 34 weeks of gestation, 115 (22%) were 34-37 between gestational weeks and 339 (64%) were born at term. 233 babies (47%) were hospitalized in the neonatal intensive care unit due to RDS, prematurity, hypoglycemia, or congenital malformation. Of all newborns, 137 (27%) had hypoglycemia and 182 (34%) had RDS of varying severity. In addition, polycythemia was found in 5%, hyperbilirubinemia in 25%, hypocalcemia in 4%, LGA in 36%, and SGA in 2%.[22] The data we obtained as a result of the study are compatible with the literature.

5. CONCLUSION

The rates of existing complications were found to be higher in pregnant women with pregestational DM and GDM diagnoses. Again, among pregnant women with pregestational DM, the rate of existing complications was found to be higher in pregnant women with type 1 DM. In addition, pregnant women with high HbA1c levels have a higher complication rate. As a result, HbA1c is an important indicator of DM follow-up and treatment in pregnancy. In patients with high HbA1c, it is useful to be careful about complications.

Conflict of İnterest

This article has been written for purely scientific purposes and the authors have no conflict of interest with this article. No person or organization financially supports the study.

REFERENCES

1. Strehlow SL, Greenspoon JS, Janzen C, Palmer SM. (Çev: Koç A, Güldoğan EC). Diabetes Mellitus ve Gebelik In: Decherney AH, Nathan L, Goodwın TM, Laufer N, (Çev. Edit: Tıraş B). Güncel Obstetrik ve Jinekoloji Tanı ve Tedavi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010: 311-7.

2. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008 May 8;358(19):1991-2002. doi:10.1056/NEJMoa0707943. PMID:18463375.

3. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. Diabetes Care. 2006 Feb;29(2):340-4. doi: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1549. PMID:16443884; PMCID:PMC2622720.

4. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2005 Jun 16;352(24):2477-86. doi:10.1056/NEJMoa042973. Epub 2005 Jun 12. PMID: 15951574.

5. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. Obstet Gynecol. 2000 Jan;95(1):24-8. doi:10.1016/s0029-7844(99)00462-7. PMID: 10636496.

6. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med. 2009;361(14):1339-1348. doi:10.1056/NEJMoa0902430

7. Leslie RD, John PN, Pyke DA, White JM. Haemoglobin A1 in diabetic pregnancy. 1978. Lancet 958–959.

8. Dim CC, Okafor C, Ikeme AC, Anyahie BU. Diabetes mellitus in pregnancy: an update on the current classification and management. Niger J Med. 2012;21(4):371-376.

9. Murphy HR, Steel SA, Roland JM, et al. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type 1 and Type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity, and social disadvantage. Diabet Med. 2011;28(9):1060-1067. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03333.x

10. Temple RC, Aldridge VJ, Murphy HR. Prepregnancy care and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2006;29(8):1744-1749. doi:10.2337/dc05-2265

11. Knight KM, Pressman EK, Hackney DN, Thornburg LL. Perinatal outcomes in type 2 diabetic patients compared with non-diabetic patients matched by body mass index. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(6):611-615. doi:10.3109/14767058.2011.587059

12. Bodmer-Roy S, Morin L, Cousineau J, Rey E. Pregnancy outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. Obstet Gynecol. 2012;120(4):746-752. doi:10.1097/AOG.0b013e31826994ec

13. Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(5):1655-1660. doi:10.1016/j.ajog.2004.03.074

14. Sun B, Wang X, Song Q, et al. Prospective studies on the relationship between the 50 g glucose challenge test and pregnant outcome. Chin Med J (Engl). 1995;108(12):910-913.

15. Sibai BM. Risk factors, pregnancy complications, and prevention of hypertensive disorders in women with pregravid diabetes mellitus. J Matern Fetal Med. 2000;9(1):62-65. doi:10.1002/(SICI)1520-6661(200001/02)9:1<62::AID-MFM13>3.0.CO;2-6

16. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, et al. Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. Diabetes Care. 2011;34(8):1683-1688. doi:10.2337/dc11-0244

17. Lapolla A, Dalfrà MG, Di Cianni G, et al. A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2008;18(4):291-297. doi:10.1016/j.numecd.2006.12.001

18. Idris N, Wong SF, Thomae M, Gardener G, McIntyre DH. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36(3):338-343. doi:10.1002/uog.7676

19. Ho YR, Wang P, Lu MC, et al. Associations of mid-pregnancy HbA1c with gestational diabetes and risk of adverse pregnancy outcomes in high-risk Taiwanese women. PLoS One. 2017;12(5):e0177563. Published 2017 May 15. doi:10.1371/journal.pone.0177563

20. Pedersen JF, Mølsted-Pedersen L, Mortensen HB. Fetal growth delay and maternal hemoglobin A1c in early diabetic pregnancy. Obstet Gynecol. 1984;64(3):351-352.

21. Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D, et al. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes(1). Obstet Gynecol. 2002;99(4):537-541. doi:10.1016/s0029-7844(01)01790-2

22. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. Arch Pediatr Adolesc Med. 1998;152(3):249-254. doi:10.1001/archpedi.152.3.249

Presentation ID / Sunum No= 127

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-4527-2427

Enflamatuar Laboratuar Verileri Covid-19 Hastalarında Mortalite Belirteci Olabilir Mi?

Uzman Dr. Zeliha Korkmaz Dişli[1]

[1] *İnönü Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon bilim dalı Yoğun Bakım Yandal Eğitimi*

zelihakorkmazdisli@hotmail.com

Özet

Giriş Pandeminin başından beri hızlı ve güvenilir tanısal ve prognostik test ve algoritmaların geliştirilmesine gayret edilmektedir. Amaç: Çalışmamızda Covid-19 hastalarının mortalitelerini belirlemek tedavilerine yön vermek için hangi parametrenin daha etkin olduğunu araştırmayı amaçladık. Materyal ve Metodlar Malatya Eğitim Araştırma Hastanesinde COVID-19 enfeksiyonu olan 791 hasta üzerinde geriye dönük bir analiz yapıldı. Hastalar prognozlarına göre sağ kalan (n =636) ve kalmayan (n =155) olarak ikiye ayrıldı. Bunlardan toplam 597 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar ve yatıştan sonra 48 saat içindeki klinik enflamatuar laboratuvar verileri (CRP, D-Dimer, ferritin, LDH, fibrinojen, INR, Pro-BNP, prokalcitonin) toplandı. Hastaların parametreleri, iki grup arasındaki farklar karşılaştırılarak değerlendirildi. Sonuç Çalışmaya dahil edilen 791 hastadan verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza yaşları 18-91 yaşları arasında Covid-19 enfeksiyonlu toplam 597 hasta dahil edildi. Ölüm oranı %19,6 (n=155) olup bunlardan 100'ü erkek, 55'i bayandır. Sağ kalanlardan 374'ü erkek 262'si bayandı. Ölenlerde yaş ortalaması 73,7±10,9, sağ kalanlarda yaş ortalaması 65,39 ± 16,4 idi. Hastaların yaşayan ve ölen alt grupları arasındaki CRP, LDH, D-dimer, ferritin, INR, Pro-BNP ve prokalsitonin mortalite ile ilişkili anlamlı sentivite ve spesifite değerleri ile sonuçlanmadı (Tablo)(Resim). Prokalsitonin olabilirlik oranları yüksek olmasına rağmen düşük sensitivite ve spesifitede değerleri olduğundan anlamlı kabul edilmedi. Tartışma Tjendra ve arkadaşlarının 72 makaleyi inceledikleri bir çalışmada laboratuar belirteçlerini nonspesifik olarak kabul etmişler. CRP, ferritin ve prokalsitonin dahil olmak üzere akut faz reaktanlarını, akut COVID-19 hastalığının hassas belirteçleri olarak rapor etmişlerdir.(1) Bizim çalışmamızda da enflamatuar biyobelirteçlerin mortalite ile olan ilişkisi anlamlı kabul edilmedi.Covid-19 hastalarında doğru belirteçlerin bulunması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Referanslar 1. Youley Tjendra, Abdulaziz F Al Mana, Andrea P Espejo et all. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients:A Review of Multiple Biomarkers.Arch Pathol Lab Med.2020 Dec 1;144(12):1465-74

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Enfeksiyon Biyobelirteçleri, Mortalite

Abstract

Login:Since the beginning of the pandemic, efforts have been made to develop fast and reliable diagnostic and prognostic tests and algorithms. Aim: In our study, we aimed to investigate which parameter is more effective to determine the mortality of Covid-19 patients and to guide their treatment. Materials and Methods:A retrospective analysis was performed on patients with COVID-19 infection at Malatya Training and Research Hospital. Patients were divided into survivors and non-survivors according to their prognosis. A total of 597 patients were included in the study. Age, gender, underlying diseases, and clinical inflammatory laboratory data (CRP, D-Dimer, ferritin, LDH, fibrinogen, INR, Pro-BNP, procalcitonin) of the patients were collected within 48 hours of hospitalization. The parameters of the patients were evaluated by comparing the differences between the two groups. Results: Of the 791 patients included in the study, those with missing data and those who died within the first 48 hours were excluded from the study. A total of 597 patients with Covid-19 infection, aged between 18 and 91, were included in our study. The mortality rate was 19.6% (n=155). CRP, LDH, D-dimer, ferritin, INR, Pro-BNP and procalcitonin among the living and deceased subgroups of patients were not considered significant since they did not have significant mortality-related sensitivity and specificity values. Conclusion: The relationship of inflammatory biomarkers to mortality is not yet clear. We think that more prospective studies are needed to find the right markers in Covid-19 patients.

Keywords: Covid-19, Inflammatory biomarkers, Mortality

GİRİŞ

Coronavirüs, soğuk algınlığından şiddetli akut solunum sıkıntısı, tromboz, organ yetmezliği ve çeşitli ikincil bakteri ve mantar enfeksiyonları gibi ciddi hastalıklara neden olabilir. Klinik ve laboratuvar verileri, hastalık şiddetini öngörebilecek risk faktörlerini belirlemek için incelenmeye devam ediliyor. Laboratuvar parametreleri hastanın durumunu değerlendirmede klinik parametrelerden daha objektif olabilir. C-reaktif protein (CRP), D-dimer, laktat dehidrojenaz (LDH), interlökin (IL)-6 ve fibrinojen gibi anormal laboratuvar belirteçlerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. (1-3) COVID-19'un ciddiyeti ile ilişkili olası risk faktörlerinin iyi anlaşılması, klinisyenlerin hastalığın ilerlemesini ve olumsuz sonuçları önlemesini sağlayabilir. (4) Bu nedenle biz bu çalışmada, Covid-19 hastalarının mortalitelerini belirlemek ve tedavilerine yön vermek için hangi parametrenin daha etkin olduğunu araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metodlar

COVID-19 enfeksiyonu olan 597 hastanın dahil edildiği geriye dönük bir analiz yapıldı. Hastalar prognozlarına göre sağ kalan ve kalmayanlar olarak ikiye ayrıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar ve yatıştan sonra 48 saat içindeki klinik enflamatuar laboratuvar verileri (CRP, D-Dimer , ferritin, LDH, fibrinojen, INR, Pro-BNP, prokalcitonin) toplandı. Hastaların parametreleri, iki grup arasındaki farklar karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastalardan verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza yaşları 18-91 yaşları arasında Covid-19 enfeksiyonlu toplam 597 hasta dahil edildi. Ölüm oranı %19,6(n=155) olup bunlardan 100'ü erkek, 55'i bayandır. Sağ kalanlardan 374'ü erkek 262'si bayandı. Ölenlerde yaş ortalaması 73,7±10,9, sağ kalanlarda yaş ortalaması 65,39 ± 16,4 idi. Hastaların yaşayan ve ölen alt grupları arasındaki CRP, LDH, D-dimer, ferritin, INR,Pro-BNP ve prokalsitonin mortalite ile ilişkili anlamlı sentivite ve spesifite değerleri ile sonuçlanmadı (Tablo)(Resim).

Prokalsitonin olabilirlik oranları yüksek olmasına rağmen düşük sensitivite ve spesifitede değerleri olduğundan anlamlı kabul edilmedi. COVID-19 biyolojik belirteçlerini tahmin etmek için optimal eşiği belirlemek için alıcı operatör karakteristik (ROC) analizi kullanıldı.

Tartışma

Genel olarak çalışmamızda, yaşayan ve ölen hastalar arasındaki karşılaştırmada laboratuvar sonuçları ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Erkeklerin mortalitesinin kadınlara göre neredeyse iki kat olduğu görüldü. Aslında çalışmada prokalsitonin değerleri diğer belirteçlerden daha yüksek seviyelerde olmak üzere ilgili görünüyordu. Fakat senditivitesi ve spesifitesinin düşük olmasından dolayı anlamlı kabul edilemedi.

Mortalite biyobelirteci arayışında Tjendra ve arkadaşları, COVID-19 hastalarında çeşitli biyobelirteçlerin öngörücü rolüne ilişkin mevcut literatürü gözden geçirmişler. Çalışmada toplam 72 makale incelenmiştir. Beyaz kan hücresi sayısı (WBC), lenfosit sayısı, trombosit/trombosit sayısı, pıhtılaşma, protrombin zamanı (PT) , D- dimer, fibrinojen, LDH, ferritin, CRP, SAA, prokalsitonin ve interlökin 6 (IL-6) değerlendirilmiş ve sonucunda biyobelirteç seviyelerindeki dinamik değişikliklerin, hastalığın seyrini, prognozunu ve sonucunu tahmin etmede yardımcı olabileceğini vurgulamışlardır. Sistemik inflamasyon göstergeleri, hastalık şiddetini, olası komplikasyonları ve sonucu tahmin etmek için uygun şekilde kullanılabilir fakat tam bir netlik olmadığından daha büyük kohortlu ileriye dönük çalışmaların gerekliliği önerilmiştir. Bizim çalışmamızda da biyobelirteçlerin net bir şekilde bizi yönlendirebilmesi sonucuna varamadık. (5)

Yine Mardani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada COVID-19'lu 50 hasta ve COVID-19 olmayan 20 hasta dahil edilmiş. Yoğun bakıma kabul kriterlerine göre hastalar ağır olmayan ve ağır olan iki gruba ayrılmış. C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF-α serum seviyeleri ile eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), lenfosit (LYM) sayısı ve nötrofil (NEU) sayısı arasındaki farklara bakılmıştır. IL-6, TNF-α, ESR ve CRP düzeylerinin COVID-19 hastalığının şiddetini tahmin etmede kullanılabileceğini vurgulamışlar.(6)

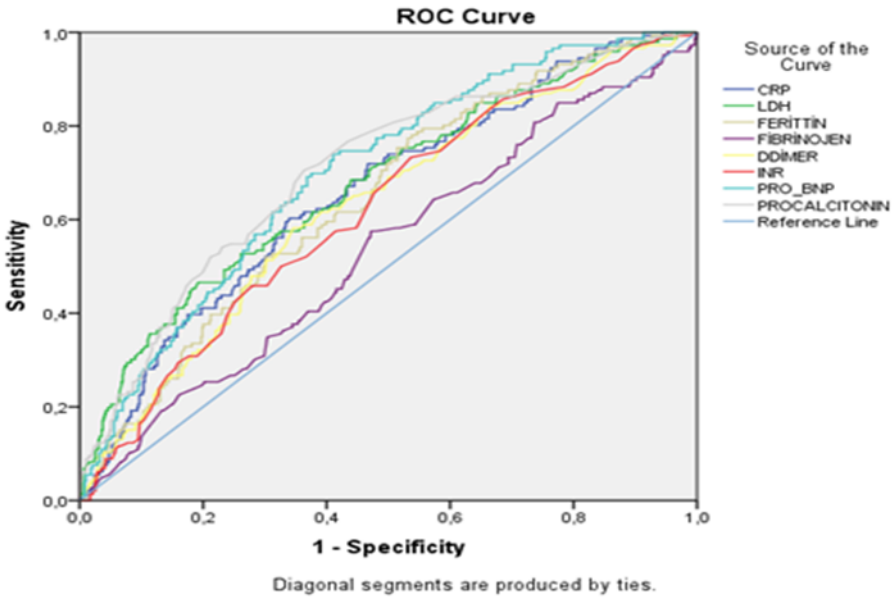
Sonuç olarak çalışmamızda hastaların mortalite oranlarının düşük olması bu parametrelerin daha doğru değerlendirilmesini kısıtlamış olabileceği kanaatindeyiz. Daha yüksek mortalite oranları ile karşılaştırmalar yaparak ileriye yönelik çalışmaların yapılmasının tanımlayıcı biyobelirteci belirlemede daha doğru olacağını düşünmekteyiz.

Referanslar

1. Yoo EH, Chang SH, Song DY, Lee CH, Cheong GY, Park S., et al. Kore, Daegu'da 1.952 hastada 2019 koronavirüs hastalığının klinik şiddetini tahmin etmek için kapsamlı laboratuvar veri analizi. Ann Lab Med. 2021; 42 :24–35.
2. Skevaki C., Fragkou PC, Cheng C., Xie M., Renz H. Yeni SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte hastaların laboratuvar özellikleri. J Bulaş. 2020; 81 :205–212.
3. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda hematolojik parametreler. J Hematol'um. 2020; 95 :E131–4.
4. Sokolowska M., Lukasik ZM, Agache I., Akdis CA, Akdis D., Akdis M., et al. COVID-19 İmmünolojisi: mekanizmalar, klinik sonuç, teşhis ve bakış açıları - Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) Alerjisi raporu. 2020; 75 :2445–76.
5. Youley Tjendra, Abdulaziz F Al Mana, Andrea P Espejo et all.Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients:A Review of Multiple Biomarkers.Arch Pathol Lab Med.2020 Dec 1;144(12):1465-74
6. Rajab Mardani, Mehrnoush namavar, Elham ghorbi, Zabihollah Shoja et all. Association between serum inflammatory parameters and the disease severity in COVID- 19 patients. J Clin Lab Anal. 2022 Jan; 36(1): e24162.

Parametreler	Sensitivite	Spesifite	Olabilirlik oranı	Mortalite	n
CRP	,377	,168	2,2412	Anlamlı değil	
LDH	,466	,207	2,2486	Anlamlı değil	
D-DİMER	,096	,031	3,137	Anlamlı değil	
FERRİTİN	,103	,039	2,631	Anlamlı değil	
FİBRİNOJEN	,007	,003	2,017	Anlamlı değil	597
INR	,062	,029	2,135	Anlamlı değil	
Pro-BNP	,534	,267	2,004	Anlamlı değil	
Prokalsitonin	,041	,002	24,205	Anlamlı değil	

Tablo. İnflamatuar belirteçlerin olabilirlik oranları



Resim. İnflamatuar belirteçlerin ROC analizi

Presentation ID / Sunum No= 129

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2974-7610

T3 Transvers Kolon Tümörleri: İki Farklı Embriyolojik Orijinden Gelişen Aynı Kolon Segmenti Tumorlerin Farkları

Dr. Öğretim Üyesi Selman Alkan[1], Dr. Öğretim Üyesi Halil Özer[2], Dr. Öğretim Üyesi Mustafa Şentürk[1]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

[2]Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Konya

**Corresponding author: Selman Alkan*

Özet

Giriş: Transvers kolon tümörleri, kolon tümörlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur. Bu çalışmanın amacı T3 transvers kolon kanserlerinde kolonun distal 1/3 ve proksimal 2/3'ünde yer alan tümörlerin embriyolojik gelişim açısından klinikopatolojik özelliklerini araştırmaktır. Gereç ve Yöntem: Patolojik evre pT3 olan 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar transvers kolondaki tümör yerleşimine göre proksimal 2/3 (grup-1) ve distal 1/3 (grup-2) olmak üzere 2 gruba ayrılarak değerlendirildi. Hastalar tümör hacmi, lenf nodu tutulumu, çıkarılan lenf nodu sayısı, tümörün histolojik derecesi, karaciğer metastazı ve sağ kalım açısından karşılaştırıldı. Bulgular: Ortalama tümör hacmi grup 1'de grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p: 0,001). Çıkarılan lenf nodu sayısı grup-1'de grup-2'ye göre daha fazlaydı ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,002). Gruplar arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark yoktu (p: 0.35). Lenf nodu pozitifliğinin 5 yıllık sağ kalım oranlarını azalttığı tespit edilmiştir (p: 0.03). Sonuç: Transvers kolona yerleşimli tümörler dahil oldukları kolon segmenti ile benzer klinikopatolojik özelliklere sahip olmalarına rağmen proksimal sağ kolon tümörleri gibi, distal ise sol kolon tümörleri gibi hareket etmez. "Transvers kolon tümörleri sağ ve sol kolon tümörleri olarak ayrı ayrı değerlendirilebilir mi?" sorusunun cevabı daha büyük çalışmalarla bulunabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Transvers Kolon, Midgut, Hindgut, Klinikopatolojik

T3 Transverse Colon Tumors: Differences of the Same Colon Segments With Two Different Embryological Origins

Abstract

Giriş: Transvers kolon tümörleri, kolon tümörlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur. Bu çalışmanın amacı T3 transvers kolon kanserlerinde kolonun distal 1/3 ve proksimal 2/3'ünde yer alan tümörlerin embriyolojik gelişim açısından klinikopatolojik özelliklerini araştırmaktır. Gereç ve Yöntem: Patolojik evre pT3 olan 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar transvers kolondaki tümör yerleşimine göre proksimal 2/3 (grup-1) ve distal 1/3 (grup-2) olmak üzere 2 gruba ayrılarak değerlendirildi. Hastalar tümör hacmi, lenf nodu tutulumu, çıkarılan lenf nodu sayısı, tümörün histolojik derecesi, karaciğer metastazı ve sağ kalım açısından karşılaştırıldı. Bulgular: Ortalama tümör hacmi grup 1'de grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p: 0,001). Çıkarılan lenf nodu sayısı grup-1'de grup-2'ye göre daha fazlaydı ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,002). Gruplar arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark yoktu (p: 0.35). Lenf nodu pozitifliğinin 5 yıllık sağ kalım oranlarını azalttığı tespit edilmiştir (p: 0.03). Sonuç: Transvers kolona yerleşimli tümörler dahil oldukları kolon segmenti ile benzer klinikopatolojik özelliklere sahip olmalarına rağmen proksimal sağ kolon tümörleri gibi, distal ise sol kolon tümörleri gibi hareket etmez. “Transvers kolon tümörleri sağ ve sol kolon tümörleri olarak ayrı ayrı değerlendirilebilir mi?” sorusunun cevabı daha büyük çalışmalarla bulunabilecektir.

Keywords: Transvers Colon, Midgut, Hindgut, Clinicopathological

INTRODUCTION

In terms of frequency, colorectal cancers are in 3rd place in men and 2nd place in women worldwide (1). Recent publications show differences between right and left colon cancers in terms of epidemiology, clinic, pathology and genetic (2). Right colon cancers have different molecular development steps and are more common in women and at older ages. Also, the right colon cancers have larger sizes and diagnosed in advanced stages (3). The prognostic effects of tumor location in colon cancer have been inclusively investigated (4). Most studies have shown worse survival rates in right colon cancer than left colon cancer (5-6). During embryological development, it is known that the proximal two-thirds of the transverse colon originates from the midgut, and distal one-third originates from hindgut (7). As far as we know, there is no study investigating the clinicopathological features of transverse colon tumors. The aim of this study is to investigate the clinicopathological features of tumors located in the distal 1/3 and proximal 2/3 of the transverse colon in terms of embryological development in T3 colon cancers.

MATERIAL AND METHOD

The cases operated on with the diagnosis of colon cancer between January 2012 and January 2020 were evaluated retrospectively. The research was conducted according to the World Health Organization Helsinki Declaration "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects". The approval of the local ethics committee was obtained for the study. 52 patients with pathological stage pT3 were included in the study. Patients with synchronous tumors or recurrences were excluded from the study. The patients were divided and evaluated in 2 groups according to the tumor localization in the transverse colon, as proximal 2/3 (group-1) and distal 1/3 (group-2). The patients were compared in terms of age, gender, tumor volume, lymph node involvement, number of removed lymph nodes, the histological grade of the tumor, liver metastasis, follow-up period, survival, and operation method.

Radiological Interpretation

Abdominal computerized tomographies of all patients were evaluated by a single radiologist and volume calculation was performed. Tumor volume was assessed on post-contrast CT images. For volume calculation, tumor boundaries were drawn in the workstation using an interactive manual software program. The tumor volume was automatically calculated by the software program by multiplying the cross-sectional area by section thickness (Figure 1).

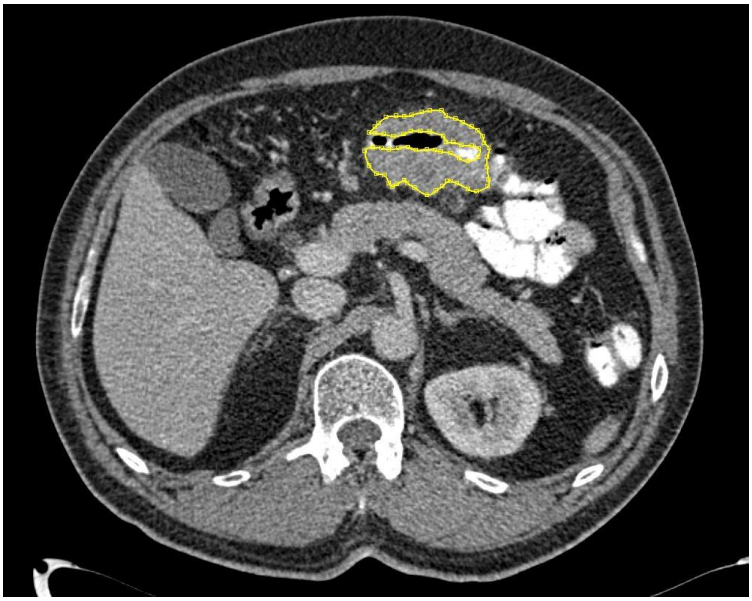


Figure 1: Tumor volume measurement with computed tomography

Statistical analysis

Social Sciences Statistics Package (SPSS 21 Inc., Chicago, IL, USA) computer software was used for bio-statistical analysis. Categorical variables were presented as frequency (percentage), and continuous variables were reported as mean ± standard deviation. Differences in patients' characteristics between Group-1 and Group-2 were examined by Pearson's chi-square test for categorical variables, and by Mann Whitney test and for numerical variables. Kaplan-Meier curves for overall- free survival were compared by the log-rank test.

RESULTS

The sociodemographic features of the patients are summarized in table 1. From 1315 patients who were operated with the diagnosis of colon cancer, 52 patients (34 males, 18 females) with pT3 tumor localized in the transverse colon were included in the study. The average age of patients was 66.7 ± 12 (38-84). The mean tumor volume was determined as 51949 mm3 (8551-250005 mm3). The mean number of removed lymph nodes was 19 ± 9.3 and the mean number of positive lymph nodes was 1.5 ± 2.7. The mean follow-up period was 12 ± 10.3 months. The metastatic lymph node was detected in 42.3% of the patients. Liver metastasis was detected in 10 patients (19.2%). In 34 (65.4%) of the cases, the tumor was localized in the proximal 2/3 of the transverse colon and 18 (34.6%) localized in the distal 1/3 (Table 1).

Table 1. Demographics and pathological characteristics

Sex	
Female	18 (34.6%)
Male	34 (65.4%)
Tumor location	
2/3 of the transverse colon proximal- right colon	34 (65.4%)
1/3 of the transverse colon distal- left colon	18 (34.6%)
TNM stage	
Stage 2	26 (50%)
Stage 3	18 (34.6%)
Stage 4	8 (15.4%)
Grade	
Well differentiated	22 (42.3%)
Moderately differentiated	26 (50%)
Poorly differentiated	4 (7.7%)
T stage*	
T3	56 (100%)
N stage	
N0	30 (57.7%)
N1	14 (26.9%)
N2	8 (15.4%)
M stage	
M0	44 (84.6%)
M1	8 (15.4%)

TNM = tumor, nodal status, metastasis.

The mean tumor volume was found statistically significantly higher in group 1 than in group 2 (p: 0.001). There was no significant difference between the groups in terms of lymph node positivity (p: 0.23). The number of removed lymph nodes was higher in group-1 than group-2, and this result was found statistically significant (p: 0.002). The emergency surgical operations rate in group 2 was significantly higher because of obstruction when compared to group 1 (p: 0.001) (Table-2).

Variables	2/3 of the transverse colon proximal, % (n = 34)	1/3 of the transverse colon distal, % (n = 18)	p-value
Age			
– Median (mean) age	64.7	71.7	0.008
Gender			
– Male – Female	70.6 (24) 29.4 (10)	55.6 (10) 44.4 (8)	0.28
Surgical emergency:			
– Yes – No	17.6 (6) 82.4 (28)	66.7 (12) 33.3 (6)	0.001
<12 lymph nodes examined			
– Yes – No	0 (0) 100 (34)	33.3 (6) 66.7 (12)	0.001
pN+			
– N0 (0) – N1 (1–3) – N2 (>3)	52.9 (18) 29.4 (10) 17.6 (6)	66.7 (12) 22.2 (4) 11.1 (2)	0.001
Stage:			
– Stage II – Stage III – Stage IV	47.1 (16) 41.2 (14) 11.8 (4)	55.6 (10) 22.2 (4) 22.2 (4)	0.32
Tumor volume:			
– Median volume	72334	17002	0.001

Table 2 Characteristics and comparison between patients with 2/3 of the transverse colon proximal and 1/3 of the transverse colon distal.

The mean follow-up period was 24 (1-37) months, and the mean survival was 28.6 ± 2.9 months. There was no significant difference in overall survival between the groups (p: 0.35). The mean survival was 33.7 ± 3.9 months in patients with positive lymph nodes and 15.6 ± 4.2 months in patients with a negative lymph node. Lymph node positivity has been detected to decrease 5-year survival rates (p: 0.03).

DISCUSSION

Colorectal cancers are one of the most frequently diagnosed cancers worldwide, and more than 600,000 patients die from this cancer each year. Transverse colon tumors constitute approximately 10% of colon tumors. Right colon tumors have typically bulky, exophytic and polypoid structures that grow towards the lumen. Left colon tumors often infiltrate the lumen and cause obstruction (8,9). In our study,

the rate of emergency surgical operations was significantly higher in group 2 because of obstruction when compared to group 1 (p: 0.001).

In a conducted study, more than 300,000 cases of colon cancer were examined and 48% of cases were reported to be located in the right colon (midgut) and 52% in the left colon (hindgut) (10). In another study, approximately 45.1% of colon cancers were localized in the right colon and 54.9% localized in the left colon (4). In our study, unlike the rates of right and left colon tumors in the literature, 65.4% of our cases were located in the proximal 2/3 of the transverse colon (midgut) and 34.6% were located in the distal 1/3 of the transverse colon (hindgut).

Like many other solid tumors, lymph node involvement is one of the strongest prognostic variables in colon cancer and indicates poor prognosis (10, 11). Lymph node involvement is more common in right colon tumors and the stage of the disease has been reported to be more advanced than the left colon (7). In our study, there was no difference between the groups in terms of lymph node positivity (p: 0.23). In patients with lymph node involvement, the 5-year survival rate was found to be decreased (p: 0.03).

Many studies have shown that the stage of the disease is associated with the degree of lymphadenectomy. The number of examined lymph nodes has increased with stage, and patients who have operated on stage III and above have a higher number of lymph nodes removed (12). 50% of our cases were at stage II, 34.6% were at stage III, 15.4% were at stage IV. We determined our average lymph node number as 19 ± 9.3. We think that our lymph node number is high because the majority of our cases are at stage III and IV.

In right colon cancer cases, more lymph nodes are collected than left colon cancers or rectal cancers. (13) This observation may be partially related to the longer duration of right-sided surgical resections. It is assumed that tumor necrosis increases due to exposure of the host immune system to tumor antigens (14,15). This mechanism may explain why larger or higher T stage tumors are associated with higher lymph node collection (14). The number of lymph nodes removed in our study was significantly higher in Group 1 (p: 0.002). Again, when the tumor volume was compared, it was significantly higher in group-1 (p: 0.001).

Another factor associated with higher lymph node collection was the N2 stage. It has been suggested that the N2 stage may cause a higher number of positive lymph nodes (16). In our study, the cases were divided into three groups according to the N stage. A comparison was made in terms of removed lymph nodes number and no significant difference was found between the groups, unlike the literature (p: 0.02).

Publications are reporting that tumor placement is age related. Right colon tumors have been reported to be more common in the elderly and women (10). In our study, there was no difference in tumor placement according to gender (p: 0.28). In our study, unlike the literature, it was found that tumors originating from the distal 1/3 half of the transverse left colon were seen more common at older ages. (P = 0.008).

Five-year survival ranges from 92% in stage I to 11% in stage IV. (17). In our cases, we found 5-year survival as 70% in stage II tumors, 50% in stage III and 25% in stage IV tumors. Meguid and colleagues analyzed 77,987 patients with colorectal cancer and found that the prognosis was worse in the right colon cancers (18). In contrast, there are some studies reporting that the prognosis is worse in left colon cancers (3). In our study, there was no difference between the groups in overall survival (p: 0.35) (Figure 2).

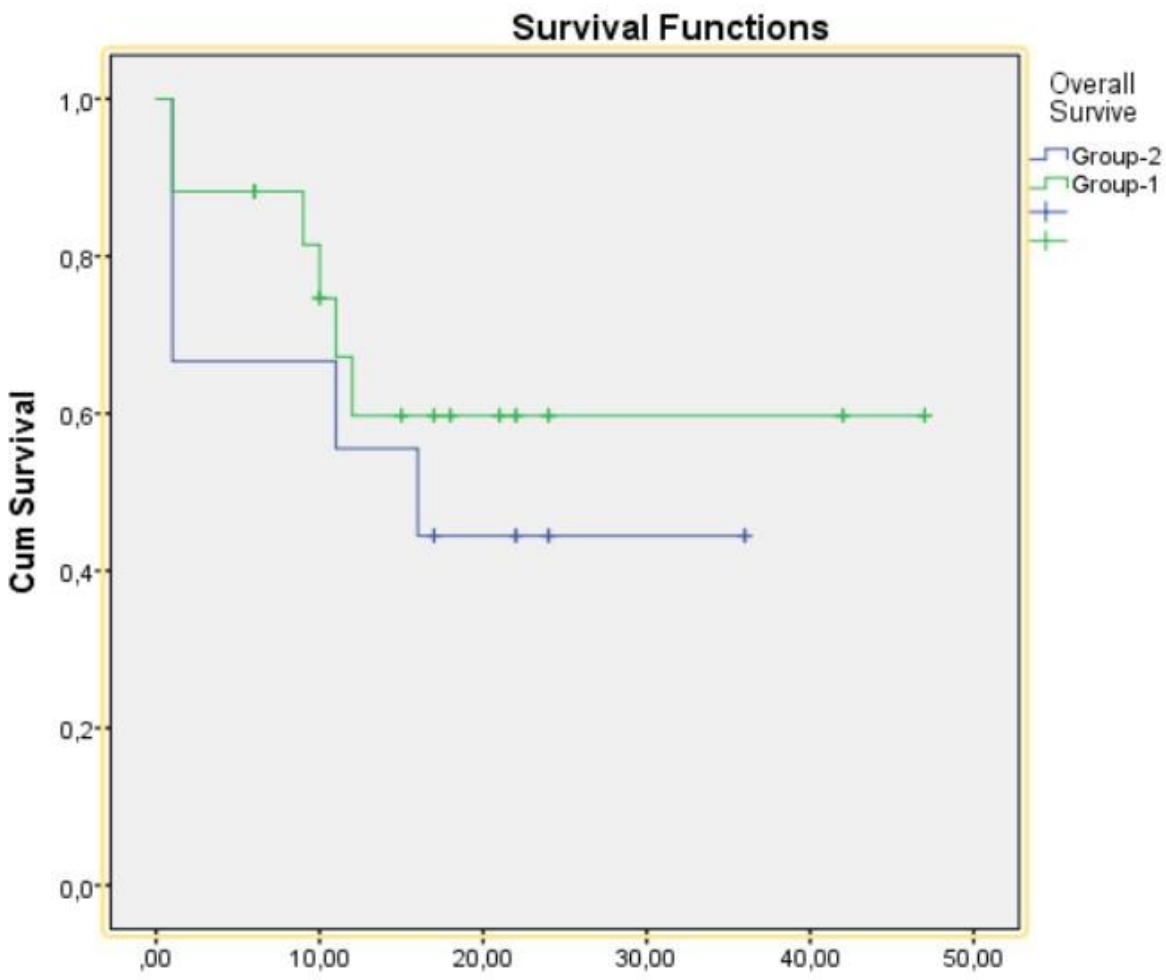


Figure 2 Overall survival comparison between groups

The distal 1/3 of the transverse colon included to the left colon and the proximal 2/3 included the right colon. Although the tumors located to transverse colon have similar clinicopathological features to the colon segment in which they are included, the proximal does not act like right colon tumors and distal does not act like left colon tumors. Tumors distal and proximal of the transverse colon are mostly seen in elderly patients. There was no difference between distal and proximal cancer patient groups in terms of lymph node positivity and survival. In proximal cancer patients, tumor volume is larger and the number of removed lymph nodes is higher, and obstruction findings are more common in distal cancer patients.

The limitations of our study are; The study includes the small number of patients and the study includes only pT3 tumors to standardize. The question of "Can transverse colon tumors be evaluated separately as right and left colon tumors?" will find the answer with larger studies.

REFERENCES

1- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):87-108.

2- Hansen IO, Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer - a systematic review. Dan Med J. 2012;59(6):A4444.

3- Warschkow R, Sulz MC, Marti L, Tarantino I, Schmied BM, Cerny T, et. al. Better survival in right-sided versus left-sided stage I - III colon cancer patients. BMC Cancer. 2016;16:554.

4- Lai HW, Wei JC, Hung HC, Lin CC. Tumor sidedness influences prognostic impact of lymph node metastasis in colon cancer patients undergoing curative surgery. Sci Rep. 2019;9(1):19892.

5- Derwinger K, Gustavsson B. Variations in demography and prognosis by colon cancer location. Anticancer Res. 2011;31(6):2347-50.

6- Suttie SA, Shaikh I, Mullen R, Amin AI, Daniel T, Yalamarthi S. Outcome of right- and left-sided colonic and rectal cancer following surgical resection. Colorectal Dis. 2011;13(8):884-9.

7- Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H; Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. Dis Colon Rectum. 2010;53(1):57-64.

8- Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. Lancet. 2014;383(9927):1490-1502.

9- Papagiorgis P, Oikonomakis I, Karapanagiotou I, Wexner SD, Nikiteas N. The impact of tumor location on the histopathologic expression of colorectal cancer. J BUON. 2006;11(3):317-21.

10- Saha S, Shaik M, Johnston G, Saha SK, Berbiglia L, Hicks M, et. al. Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the National Cancer Data Base. Am J Surg. 2015;209(3):570-4.

11- Tsai HL, Huang CW, Yeh YS, Ma CJ, Chen CW, Lu CY, et. al. Factors affecting number of lymph nodes harvested and the impact of examining a minimum of 12 lymph nodes in stage I-III colorectal cancer patients: a retrospective single institution cohort study of 1167 consecutive patients. BMC Surg. 2016;14;16:17.

12- Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, Quirke P. Identifying stage III colorectal cancer patients: the influence of the patient, surgeon, and pathologist. J Clin Oncol. 2007;25(18):2573-9.

13- Ahmadi O, Stringer MD, Black MA, McCall JL. Clinico-pathological factors influencing lymph node yield in colorectal cancer and impact on survival: analysis of New Zealand Cancer Registry data. J Surg Oncol. 2015;111(4):451-8.

14- Wright FC, Law CH, Last L, Khalifa M, Arnaout A, Naseer Z, et. al. Lymph node retrieval and assessment in stage II colorectal cancer: a population-based study. Ann Surg Oncol. 2003;10(8):903-9.

15- Leibl S, Tsybrovskyy O, Denk H. How many lymph nodes are necessary to stage early and advanced adenocarcinoma of the sigmoid colon and upper rectum? Virchows Arch. 2003;443(2):133-8.

Presentation ID / Sunum No= 130

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1530-8529

Meme Tümörlerinde IDO1 ve TDO2 Ekspresyonu

Dr. Öğretim Üyesi Gülden Yıldız[1], Prof. Dr. Hüseyin Büyükbayram[2], Doç. Dr. Ulaş Alabalık[2], Uzman Dr. Mustafa Nacir[3]

[1]Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye
[2]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye
[3]Muş Devlet Hastanesi, Patoloji, Muş, Türkiye
**Corresponding author: Gülden Yıldız*

Özet

Meme kanseri, kadınlar arasında en yaygın olan ve akciğer kanserinden sonra en sık ölüm nedeni olan kanserdir. Tüm kadın kanserlerinin %24'ünü ve kanser kaynaklı ölümlerin %14'ünü oluşturmaktadır. Kynurenin yolu, triptofanın parçalanması ve toksik Kynurenin metabolitleri üretilmesi yoluyla birçok hastalıkla yakından ilişkili önemli bir metabolik yoldur. Indoleamin-2,3-dioksijenaz (IDO1) ve triptofan-2,3-dioksijenaz (TDO, TDO2 olarak da bilinir), Kynurenin yolunun ilk adımında yer alan iki ana enzimdir. IDO eksprese eden hücrelerin, tümör kaynaklı antijenlere karşı bir immünolojik tepkisizlik durumu yarattığı düşünülmektedir. İmmün sistemden kaçış mekanizmalarının bir parçası olarak, çok sayıda kanser hücresi türü, tercihen IDO1 veya TDO2'yi ve bazı durumlarda her ikisini de gelişi güzel bir şekilde eksprese eder. Bu çalışmada meme kanserlerinde IDO1 ve TDO2'nin immünohistokimyasal ve Real-Time PCR yöntemiyle tespiti, ardından IDO1 ve TDO2'nin ER, PR, HER-2, Ki67 ekspresyonu, moleküler sınıflama, histolojik alt tipler ve metastaz ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD.'na Ocak 2010-Aralık 2019 tarihleri arasında gönderilen neoadjuvan tedavi almamış, 74'ü meme karsinomu ve 14'ü normal meme dokusu içeren 88 olgu dahil edilmiştir. IDO1 immünreaktivitesi ve gen ekspresyonu ile histolojik alt tipler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,005, p=0,009). TDO2 de histolojik alt tiplerle ilgili ilişki saptanmadı. IDO1 daha çok tümörlü olgularda, TDO2 ise hem tümörlü hem tümörsüz olgularda eksprese edilme eğilimi göstermiştir. IDO1 gen ekspresyonu ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmiştir. Ayrıca IDO1 gen ekspresyonu Luminal A ve Luminal B olgularına kıyasla HER2 pozitif ve triple negatif olgularda daha yüksek oranda izlenmiştir Metastaz, ER, PR, HER2 ve Ki67 ile IDO1 ve TDO2 arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yaş, histolojik alt tip, hormon reseptörü durumu ve moleküler sınıf ile TDO2 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Meme Karsinomu, IDO1, TDO2, Real Time Pcr, İmmünohistokimya

Abstract

Breast cancer is the most common cancer among women and the second most common cause of death after lung cancer. It accounts for 24% of all female cancers and 14% of cancer-derived deaths. The Kynurenine pathway is an important metabolic pathway that is closely related to many diseases through the breakdown of tryptophan and the production of toxic Kynurenine metabolites. Indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO1) and tryptophan-2,3-dioxygenase (also known as TDO, TDO2) are the two main enzymes involved in the first step of the Kynurenine pathway.It is thought that cells expressing IDO create a state of immunological unresponsiveness to tumor-derived antigens.As part of the immune escape mechanisms, a large number of cancer cell types preferentially express IDO1 or TDO2, and in some cases both, haphazardly. It has been aimed to detect IDO1 and TDO2 by immunohistochemical and Real-Time method in breast cancer, and then to investigate the relationship of IDO1 and TDO2 with ER, PR, HER-2, Ki67 expression, molecular classification, histological subtypes and metastasis. Our study included 88 cases, 74 withbreast carcinoma and 14 with normal breast tissue, who did not receive neoadjuvant treatment, that were sent to Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pathology between January 2010 and December 2019. Significant correlation was found between IDO1 immunoreactivity and gene expression and histological subtypes (p=0,005, p=0,009). IDO1 tends to be expressed mostly in cases with tumors and TDO2 tends to be expressed in both tumor and non-tumor cases. A statistically significant relationship was observed between IDO1 gene expression and age. In addition, IDO1 gene expression was observed at a higher rate in HER2 positive and triple negative cases compared to Luminal A and Luminal B cases. It has been described no significant difference between metastasis, ER, PR, HER2 and Ki67 and IDO1 and TDO2.

Keywords: Breast Carcinoma, IDO1, TDO2, Real-Time Pcr, Immunohistochemistry

Giriş

L- Triptofan (Trp), protein yenilenmesine, 5-serotonin (5-HT) üretimi ve Kynurenin (Kyn) yolağının metabolitleri dahil olmak üzere önemli moleküler üretime katılan dokuz temel amino asitten biridir(1). Protein sentezindeki vazgeçilmez rolüne ek olarak, Trp 3'ü kantitatif olarak önemsiz olan, 4 yol boyunca indirgenmesi sırasında üretilen, fizyolojik olarak önemli birçok metabolitin öncüsüdür. Kyn yolu, toplam Trp indirgenmesinin ~% 95'ini oluşturur(2).

IDO, Trp'de indol halkasının 2,3- çift bağını kırarak Kyn yolağına katılan, hem içeren endoselüler monomerik bir enzimdir. Başlangıçta N-formyl-Kyn üretir. Daha sonra, N-formyl-Kyn, hızla ve kendiliğinden Kyn'e dönüşür. Son olarak, Kyn ayrıca diğer aktif metabolitlere dönüşür(1,3).

Birçok farklı tümör tipi, interferon gama gibi sitokinlere yanıt olarak IDO1'i aşırı eksprese eder. Ardından triptofanın Kyn gibi çeşitli metabolitlere ayrılması, tümörü infiltre eden lenfositlerin anerjik hale gelmesine ve ölmesine neden olur(4,5).

Kanserlerde artan IDO1 seviyelerinin keşfedilmesinden bu yana, akut miyeloid lösemi, kolorektal karsinom, küçük hücreli dışı akciğer kansinomları, prostat karsinomu, over karsinomu, endometriyal karsinom ve özofagus karsinomunda IDO1 ekspresyonunu kötü prognozu ile ilişkilendiren birkaç rapor bulunmaktadır(6). Beklenmedik bir şekilde, renal hücreli karsinom ve hepatoselüler karsinom hastalarında yüksek IDO1 ekspresyonu, daha iyi sağkalım ile ilişkili bulunmuştur(7,8).

TDO, TDO2 geni tarafından kodlanan tetramerik bir hemoproteindir. Ayrıca, Trp'nin indol halkasının 2,3-bağına O2 ekleyerek L-Trp'nin N-formil-Kyn'e dönüşümünü katalize eder. TDO ilk olarak 1936'da memeli karaciğerinde bulunmuştur(1). TDO'nun önce glioma hücrelerinde ve daha sonra hepatokarsinomlar, melanomlar, mesane karsinomları, meme kanseri ve diğer tümör dokuları gibi birçok tümörde eksprese edildiği ve tümör immün yanıtını düzenlediği bulunmuştur(9).

Meme kanserinde IDO1 inhibitörlerini araştıran klinik çalışmalar vardır. Meme kanserinde tek ajan halinde ya da dosetaksel ile kombinasyon halinde indoksimod (L-metil triptofan) üzerinde faz1 çalışmaları devam etmektedir(10,11). Epacadostat, hem tek bir ajan olarak hem de anti-PD-1, anti-PD-L1 veya anti-CTLA-4 ile kombinasyon halinde klinik çalışmalardaki farklı bir IDO1 inhibitörüdür(12). NK hücre çoğalması ve T-hücresi aktivitesini arttırırak etki gösterir. Solid tümörlerde ve hematolojik malignitelerde Faz 1'den 3'e kadar değişen epakadostat ile çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır. Ayrıca 680C91, LM10 gibi TDO2 inhibitörlerinin farklı tümörler için klinik öncesi çalışmaları devam etmektedir(13).

Materyal Ve Metod

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD.'na Ocak 2010-Aralık 2019 tarihleri arasında gönderilen meme karsinomu tanısı alan, uygun tespit işlemi yapılmış ve yeterli dokuya sahip meme koruyucu cerrahi ya da mastektomi materyalleri arasından seçilen 74 olguya ait arşiv materyalleri ve mamoplasti yapılmış normal meme dokusu izlenen 14 olgu kontrol dokusu olarak, toplam 88 olgu dahil edildi.

Olgularımız neoadjuvan tedavi almamış, ER, PR, HER2 ve Ki67 immün boyaları çalışılmış, tümöre ait blok ve H&E boyalı camı mevcut olan hastalardan seçildi. Tümör hücrelerinin en yoğun olduğu ve nekrozun en az olduğu bloklar seçildi. Bu koşulları sağlamayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

İHK Çalışma

Her olgu için adhezivli lamlara (Isotherm, Almanya) 5µm kalınlığında kesit alındı. Lamlar 65°C'lik etüvde 30 dakika bekletilerek deparafinizasyon işlemi yapıldı IDO1 (EMD Millipore Corporation, ABD, klon 10.1 fare/IgG antikoru, katolog no: 05-840), 1/50 dilüsyonda 60 dk inkübasyon yapıldı. TDO2 (Novus Biologicals, ABD, poliklonal fare/IgG antikoru, katolog no: H00006999-B01P), 1/150 dilüsyonda 60 dk inkübasyon yapıldı.

İHK çalışma VentanaBenchMark Ultra cihazında (RocheDiagnostics, ABD) otomatik olarak çalışıldı. İHK boyama uygulanan preparatlar ışık mikroskobunda, 2 patolog tarafından semikantitatif ve subjektif olarak değerlendirildi. Sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. Tüm olgularda pozitif boyanan alanların yüzdesi (yaygınlığı) ve boyanma şiddeti (yoğunluğu) skorlandı ve toplam skor elde edildi.

Tümör hücrelerinin %0-5'inde boyanma skor 0, %6-25'inde boyanma skor 1, %26-50'sinde boyanma skor 2,%51-75'inde boyanma skor 3 ve %76-100'ünde boyanma skor 4 olarak belirlendi. Tümör hücrelerinde boyanma mevcut değilse skor 0, boyanma şiddeti 40x'lık objektifte tespit edildiyse skor 1 (zayıf boyanma), 10-20x'lik objektifte görülüyorsa skor 2 (orta şiddette boyanma), 2-5x'lik objektifte görülüyorsa skor 3 (güçlü boyanma) olarak belirlendi(15). Toplam skorda boyanma yoksa negatif, 1 ve 2 zayıf pozitif, 3 ve 4 orta şiddette pozitif, 5-7 ise güçlü pozitif olarak kabul edildi (14).

PCR Analizi

IDO1 ve TDO2 gen ekspresyonunu PCR aracılığıyla araştırmak için 1,5ml reaksiyon tüplerine 5µm kalınlığında ikişer kesit alındı. RNA izolasyonu işlemi, Roche High Pure RNA Paraffin Kit (Roche, Almanya, Ref no: 06650775001)'i, santrifüj cihazı (Beckman Coulter, Microfuge 16, ABD), vorteks (IKA, Almanya) ve dijital kurutma banyosu (Labnet AccuBlock, ABD) kullanılarak yapıldı.

RNA'dan cDNA sentezinde Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (Roche, Almanya, Ref no: 04896866001)'i ve termal cycler cihazı (SensoQuest, Almanya) kullanıldı. RT-PCR analizinde Roche LightCycler 480 Probes Master (Roche, Almanya, Ref no: 04707494001) kiti, primer ve probe olarak Molbiol IDO1 (Molbiol, Almanya, Id: NM_002164), Molbiol TDO2 (Molbiol, Almanya, Id:

NM_005651) ve pozitif kontrol olarak Molbiol β-Actin (Molbiol, Almanya, Id: NM_001101) kullanıldı(16)

İstatistiksel Yöntem

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 25 Windows (Statistical PeackageforSocialSciences) istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama ± standart sapma (SS) ile, kategorik değişkenler sayı ile sunuldu. İkiden fazla grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi ile Friedman Testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-kare ($\chi 2$) testi ve Mc-Nemar testi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü alınacak, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızdaki hastaların metastataz durumları, İHK boyanma özellikleri ve moleküler analiz sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Histolojik alt tipler ve metastaz durumuna göre İHK ve RT-PCR sonuçları

		Frekans	**%**
Histolojik Alt Tip	Duktal	32	36,5
	Lobüler	5	5,7
	Mikropapiller	7	7,9
	Tübüler	5	5,7
	Sekretuar karsinom	1	1,1
	Apokrin	6	6,8
	Medüller özellikli	4	4,6
	Tübülolobüler	7	7,9
	Papiller	3	3,4
	Kribriform	3	3,4
	Metaplastik	1	1,1
	Mamoplasti	14	15,9
Metastaz	**Yok**	31	41,9
	Var	43	58,1
	Negatif	44	50
IDO1 İHK	**Zayıf pozitif**	3	3,4
	Orta şidd. Pozitif	12	13,7
	Güçlü pozitif	29	32,9
TDO2 İHK	**Orta şidd. Pozitif**	13	14,8
	Güçlü pozitif	75	85,2
IDO1 Gen Eks.	**Negatif**	47	53,4
	Pozitif	41	46,6
TDO2 Gen Eks.	**Negatif**	83	94,3
	Pozitif	5	5,7
Yaş	**Ortalama ± SS**	51,21 ± 13,42	

Çalışmamızda 74 olgumuzun 41'inde bölgesel lenf nodu, 2'sinde uzak metastaz mevcut olup bu iki grup 'metastatik grup' olarak kabul edildi. 31 olguda ise metastaz mevcut değildi Metastaz durumu ile IDO1 ve TDO2 ekspresyonu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

IDO1 ve TDO2 İmmünreaktivitesi

IDO1 pozitif izlenen 44 olgunun 42'si tümöral olgular olup, immünreaktivite skoru ve histolojik alt tipler arasında istatistiksel ilişki bulunmuştur. TDO2 ekspresyonu incelendiğinde 88 olgunun 13'ü orta şiddette (%14,8), 75'i (%85,2) güçlü pozitif izlendi. Tüm olgularda TDO2 immünreaktivitesi mevcut olup negatif boyanma gösteren olgu izlenmedi. TDO2 immünreaktivitesi ile histolojik alt tipler arasında istatistiksel olarak bir ilişki izlenmedi(Tablo 2).

Tablo 1: Histolojik alt tipler ile IDO1 ve TDO2 immünreaktivitesinin değerlendirilmesi

İHK	**IDO1**				**TDO2**	
Histolojik Alt Tip	**Negatif**	**Zayıf pozitif**	**Orta şidd. Pozitif**	**Güçlü pozitif**	**Orta şidd. Pozitif**	**Güçlü pozitif**
İnvaziv duktal	11 – 34,4%	0 – 0,0%	6 – 18,7%	15 – 46,9%	6 – 18,8%	26 – 81,6%
Mikropapiller	3 – 60,0%	0 – 0,0%	0 – 0,0%	2 – 40,0%	1 – 20,0%	4 – 80,0%
Lobüler	5 – 71,4%	0 – 0,0%	0 – 0,0%	2 – 28,6%	0 – 0,0%	7 – 100%
Tübüler	2 – 40,0%	2 – 40,0%	0 – 0,0%	1 – 20,0%	0 – 0,0%	5 – 100%
Sekretuar	1 – 100%	0 – 0,0%	0 – 0,0%	0 – 0,0%	0 – 0,0%	1 – 100%
Apokrin	4 – 66,7%	0 – 0,0%	1 – 16,7%	1 – 16,7%	2 – 33,3%	4 – 66,7%
Medüller öz. Dk	3 – 75,0%	0 – 0,0%	0 – 0,0%	1 – 25,0%	0 – 0,0%	4 – 100%
Tübülolobüler	0 – 0,0%	1 – 14,3%	2 – 28,6%	4 – 57,1%	1 – 14,3%	6 – 85,7%
Papiller	1 – 33,3%	0 – 0,0%	2 – 66,7%	0 – 0,0%	0 – 0,0%	3 – 100%
Kribriform	1 – 33,3%	0 – 0,0%	0 – 0,0%	2 – 66,7%	0 – 0,0%	3 – 100%
Metaplastik	1 – 100,0%	0 – 0,0%	0 – 0,0%	0 – 0,0%	0 – 0,0%	1 – 100%
Mamoplasti	12 – 85,7%	0 – 0,0%	1 – 7,1%	1 – 7,1%	3 – 21,4%	11 – 78,6%
Total	44 – 50,0%	3 – 3,4%	12 – 13,6%	29 – 33,0%	13 – 14,8%	75 – 85,2%
P değeri	0,005***				0,815***	

IDO1 gen ekspresyonu anlamlı düzeyde ölçülen 41 olgudan 19'u invaziv duktal karsinom, 3'ü mikropapiller karsinom, 1'i lobüler karsinom, 2'si tübüler karsinom, 1'i sekretuar karsinom, 3'ü apokrin karsinom, 4'ü medüller özellikli duktal karsinom, 3'ü tübüler karsinom, 1'i invaziv papiller karsinom, 3'ü kribriform karsinom, 1'i metaplastik karsinom tanılı iken, normal meme dokusu içeren mamoplasti olgularında IDO1 gen ekspresyonu izlenmemiştir. Histolojik alt tipler ile IDO1 gen ekspresyonu arasında Ki-kare testi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,003). Ayrıca immünohistokimyasal IDO1 ekspresyonu ve moleküler IDO1 ekspresyonu arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir (p=0,009).

PCR ile elde edilen TDO2 gen bölgesine ait ışıma pik değerleri ve eğri grafikleri değerlendirildiğinde 88 olgunun 5'inde (%5,68) gen ekspresyonu saptandı.TDO2 gen ekspresyonu anlamlı düzeyde ölçülen 5 olgu invaziv duktal karsinom, mikropapiller karsinom, apokrin karsinom, tübülolobüler karsinom ve metaplastik karsinom tanısı alan birer vakadan oluşmaktadır. İmmünohistokimyasal TDO2 ekspresyonu ve moleküler TDO2 ekspresyonu arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlılık izlenmemiştir.

Tartışma

Meme kanserinin tanı ve tedavisi gelişmiş olsa da, tümör progresyonunu etkili bir şekilde kontrol etmek hala bir sorundur. Cerrahi, radyasyon ve kemoterapi gibi geleneksel tedavileri takiben kanser immünoterapisi, kanser hastalarında umut verici sonuçlar göstermiştir(17).

Triptofan katabolizmasının, immün kaçışı ve tümör kaynaklı immün baskılamayı destekleyerek tümör ilerlemesinde etkili olduğu bilinmektedir(18). IDO1 ve TDO2 olarak bilinen indüklenebilir enzimler, triptofan katabolizmasına katılır ve kynurenin gibi çeşitli biyolojik olarak aktif immünosupresif metabolitler oluşturur(4,19). IDO1, astrositler, makrofajlar, dendritik hücreler, epdidimis, timus, akciğer ve tümör hücreleri dahil birçok hücrede eksprese edilebilir(1,21). İnsan vücudunda, karaciğerde yüksek TDO düzeyi gösterilmiştir. TDO, hepatik Trp metabolizmasının %95'i kadarında rol oynar. Ayrıca TDO, uyarıldıktan sonra böbrek, deri ve plasenta, gebe uterusu, epididim, testis ve beyin dahil diğer dokularda tespit edilebilir(1,20).

Dill ve ark. (10) yaptığı çalışmada IDO1 pozitifliğini, kovansiyonel duktal vakalar ve medüller, apokrin, nöroendokrin ve metaplastik özelliklere sahip olanlar dahil olmak üzere ağırlıklı olarak duktal karsinomlarda gözlemlemişlerdir. 23 lobüler karsinomda ekspresyon izlememişlerdir. Çalışmamızda tümör dokularında infiltratif duktal, tübülolobüler ve papiller karsinomlarda oransal olarak daha fazla boyanma izlenmiştir. 7 lobüler karsinomun 2'sinde pozitiflik saptanmıştır. Birer olgudan oluşan sekretuar ve metaplastik karsinomda negatif izlenmiştir. Çalışmamızda IDO1 immünohistokimyasal ekspresyonu 14 normal meme dokusundan sadece 2'sinde pozitif izlenmiş olup tümör olgularında normal meme dokusuna oranla belirgin artış izlenmiştir. Histolojik alt tipler ile IDO1 arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Chien Chen ve ark. (22) 192 insan dokusuna ait kolorektal karsinomlarda immünohistokimyasal olarak IDO1 ekspresyonunu lenf düğümü metastazı ile ilişkili bulmuşlardır. Soliman ve ark. (4) meme karsinomuna ait 203 hastada yaptıkları çalışmada lenf nodu pozitif hastalarda immünohistokimyasal olarak daha düşük IDO1 ekspresyonu izlemişlerdir. Brandacher ve ark. (23) kolorektal karsinomlarda yüksek IDO ekpresyonunun, tümör infiltre lenfosit miktarını azalttığı, uzak metastazı arttırdığı ve genel sağkalımı azalttığını saptamışlardır. Dill ve ark. (10) 281 primer meme karsinomu örneklerinde ve metastatik dokularda immünohistokimyasal olarak IDO1 ekspresyonu ile metastatik yayılım arasında bir ilişkiye ulaşmamışlardır. Bizim çalışmamızda 43 metastatik olgudan 25'inde, 31 metastaz izlenmeyen olgudan 17'sinde immünohistokimyasal olarak IDO1 pozitifliği izlenmiştir. IDO ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Ghafouri-Fard ve ark. (24) infiltratif duktal karsinomlu 82 hastada RT-PCR yöntemi ile IDO1, TDO2 ve 3 adet uzun kodlanmayan RNA (lncRNA) gen ekspresyonunu araştırmışlardır. Malign dokular ve tümöre komşu normal meme dokuları arasında IDO1 ekspresyonunda anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir. Benzer IDO1 ekspresyon seviyelerini, iki numune arasındaki doku mikroçevresinin benzerliğinden kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir. Literatürde meme kanserinin, IDO1 aşırı ekspresyonu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalardan farklı bir sonuç bulmuşlardır. Tümörlü dokuda TDO2 ekspresyonunun normal dokulara oranla azalmış olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda RT-PCR ile IDO1 ekspresyonunu incelediğimizde 14 tümörsüz meme dokusunda gen ekspresyonu izlenmemiş olup, anlamlı ekspresyon gösteren 41 vakanın tamamı tümör dokusundan oluşmaktaydı. Anlamlı ekspresyon gösteren vakaların 19'unu (%59,4) infiltratif duktal karsinom, 4'ünü (%100)

medüller özellikli infiltratif duktal karsinom, 3'ünü (%60) mikropapiller karsinom, 3'ünü (%100) kribriform karsinom, 3'ünü (%50) apokrin karsinom, 3'ünü (%42,9) tübülolobüler karsinom, 2'sini (%40) tübüler karsinom, 1'er vakayı da sekretuar (%100), lubüler (%14,3), papiller (%33,3) ve metaplastik (%100) karsinom oluşturmaktadır. IDO1 ekspresyonu ile histolojik alt tipler arasında anlamlı farklılık izlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda IDO gen ekspresyonu ve immünohistokimyasal ekspresyonu arasında istatistiksel olarak korelasyon saptadık. Ancak immünohistokimyasal olarak negatif saptanan ancak PCR olarak pozitif saptanan vakaların (medüller özellikli infiltratif duktal karsinom, sekretuar karsinom, metaplastik karsinom gibi) tümör mikroçevresinin IDO1 eksperese ediyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Soliman ve ark. (4) 203 meme karsinomunda immünohistokimyasal olarak IDO1 protein ekspresyonunu ER, PR ve HER2 reseptörü ile ayrı ayrı ilişkisini değerlendirmişlerdir. PR ve HER2 reseptörü durumu ile IDO1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. ER pozitif hastalarda daha yüksek IDO1 ekspresyonu izlemişlerdir. Dewi ve ark. (25) 6 ER negatif ve 9 ER pozitif meme tümöründe IDO1 gen ekspresyonunu RT-PCR yöntemiyle incelemişlerdir. ER negatif vakaların 4'ünde IDO1 ekspresyonu izlenmiş olup, ER pozitif vakalarda ekspresyon saptamamışlardır. Ayrıca bu hastalarda triptofan metaboliti olan serum kynurenin düzeyinin ER negatif hastalarda daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda da PR, HER2, ve Ki67 durumu ile IDO1 arasında immünohistokimyasal ve moleküler olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır. Bu sonuçlar önceki çalışmaları destekler niteliktedir.

Wei ve ark (26) 65 meme karsinomuna ait parafin kesitte IDO1 immünhistokimyasal reaktivitesini incelemişlerdir. IDO1 ekspresyonunu evre, lenf nodu metastazı ve histolojik derece ile korele izlemişlerdir. ER, PR, HER2 durumu ile IDO1 arasında bir ilişki bulmamışlardır.

Literatürde ER durumu ile IDO1 ekspresyonu arasında birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmamızda ER durumu ile IDO1 ekspresyonu arasında Wei ve ark (26) çalışmasında görüldüğü gibi anlamlı ilişki saptamadık. ER reseptörü ve diğer hormon reseptörleri ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Liu ve ark. (27) birçok veri tabanından aldıkları meme karsinomu ile ilgili geniş bir çalışmada mikrodizi veri setlerinde TDO2 gen ekspresyonunu araştırmışlardır. Ayrıca 1881 örnek mikrodizi veri setinde IDO1 ve KYNU ekspresyonunu da araştırmışlardır. IDO1 ve KYNU ekspresyonlarını TDO2 ile benzer şekilde bazal benzeri ve HER2 pozitif alt tiplerde ve ER negatif meme karsinomunda daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda moleküler sınıf ile IDO1 gen ekspresyonu arasında istatiksel olarak sınırda bir anlamlılık izlenmiştir. Özellikle 9 HER2 pozitif vakanın 6'sında (%66,6) ve 9 triple negatif vakanın 8'inde (%88,9) gen ekspresyonu saptanmıştır. Luminal A ve Luminal B vakaları ile kıyaslandığında HER2 pozitif ve triple negatif vakalarda daha yüksek gen ekspresyonu bulunmuştur.

Tina ve ark. (28) bazal hücreli karsinomun (BCC) karsinogenezinde önemli olabilecek faktörleri belirlemeyi hedefleyerek aminoasit metabolizmasında ve taşınmasında rol alan SLC7A5 SLC7A7 SLC7A8 ve TDO2' yi analiz etmişlerdir. 14 olguya ait tümörlü ve tümörsüz dokularda, SLC7A5, SLC7A8 ve TDO2' yi mikrodizi analizi ve PCR yöntemiyle, eşleştirilmiş tümör dışı dokuya kıyasla eksprese edildiğini gözlemlemişlerdir. BCC hücrelerinin çoğu TDO2 proteinini ekprese etmemiştir. İki sağlıklı donörden alınan abdominal epidermisin, immühistokimyasal olarak BCC'lerdeki epidermise göre daha yüksek TDO2 eksprese ettiği belirtilmiştir. TDO2 proteini ile gen ekspresyonu arasında korelasyon saptamamışlar.

Pham ve ark. (29) özofagial skuamöz hücreli karsinom (SCC) hastalarında RT-PCR, İHK, Western Blot ve hücre kültürü yöntemiyle TDO2 ekspresyonunu incelemişlerdir. Normal dokularla karşılaştırıldığında SCC doku örneklerinde yüksek TDO2 mRNA seviyeleri gözlemlemişlerdir. RT-PCR ile TDO2 ekspresyonunu 10 SCC vakasından 8'inde (%80) izlemişlerdir. TDO2 yüksek ekspresyonu, tümör evresi ve nüks durumu ile ilişkilendirilmiştir. Sonuçlar, TDO2'nin SCC'nin ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Yüksek TDO2 ekspresyonlu SCC vakalarının, düşük TDO2 ekspresyonlu SCC vakalarından daha düşük surveye sahip olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda tümörlü ve tümörsüz tüm dokularda immünohistokimyasal olarak TDO2 negatif vakalar saptanmamıştır. 88 olgunun 13'ü orta şiddette (%14,8), 75'i (%85,2) güçlü pozitif izlendi. TDO2 immünreaktivitesi ile histolojik alt tipler arasında istatistiksel olarak bir ilişki izlenmedi.

TDO2 gen ekspresyonu ile histolojik alt tipleri incelediğimizde 88 vakadan sadece 5'inde anlamlı ekspresyon saptanmıştır. Bu vakaları metaplastik karsinom, tübülolobüler karsinom, apokrin karsinom, mikropapiller karsinom ve infiltratif duktal karsinomdan birer olgu oluşturmaktadır. TDO2 immünreaktivitesi ve gen ekspresyonu arasında korelasyon saptanmamıştır. İki çalışma arasındaki farklılıkları uzlaştırmak için ek araştırmalar gereklidir, ancak mRNA ekspresyonunun, çoklu transkripsiyonel kontrol mekanizmaları nedeniyle protein ekspresyonundan farklı olabileceği bilinmektedir. Ayrıca doku takip işlemleri esnasında kimyasallara maruz kalan dokunun hassas bir yapıya sahip mRNA'sının degradasyona uğramış olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda IDO1 ve TDO2 immünreaktivitesi karşılaştırıldığında aralarında korelasyon saptanmamıştır. Triptofan mekanizmasında aynı basamakta rol almalarına rağmen farklı dokularda farklı oranlarda eksprese edilebilmektedirler (10).

Liu ve ark. (27) birçok veri tabanından aldıkları meme karsinomu ile ilgili geniş bir çalışmada öncelikle 1881 meme kanserinden oluşan mikrodizi örneğinde TDO2 ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. TDO2 ekspresyonunun bazal benzeri ve HER2 pozitif alt tiplerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve ER pozitif meme karsinomuna kıyasla ER negatif meme karsinomunda anlamlı derecede daha yüksek TDO2 ekspresyonunun bulunduğunu göstermişlerdir. Farklı bir veri tabanında 10.001 mikrodizi örneğinde TDO2 ekspresyonunu analiz etmişlerdir. Bu çalışmada da önceki çalışma ile tutarlı olarak TDO2 ekspresyonu, bazal benzeri, HER2 pozitif moleküler alt tiplerde ve ER negatif meme karsinomunda daha yüksek izlemişlerdir. Çalışmamızda TDO2 immünrektivitesi ve gen ekspresyonu ile ER, PR, HER2 ve Ki67 ile arasında ayrı ayrı değerlendirildiğinde anlamlı ilişki izlenmedi.

D'Amato ve ark. (30) yaptıkları bir çalışmada ayrıca immünohistokimyasal olarak infiltratif duktal karsinomlu triple negatif meme karsinomu örneklerinde TDO2 ekspresyonunu incelemişlerdir. Triple negatif meme karsinomunda TDO2 ekspresyonunu güçlü bir şekilde pozitif saptamışlardır. Fare deneyleri üzerinde yaptıkları çalışmada TDO2 inhibitörlerinin enjekte edildiği farelerde akciğerdeki metastatik nodüllerin azaldığını saptamışlardır. TDO2 inhibitörlerinin metastazı azalttığı gösterilmiştir.

Novikov ve ark. (31) ER pozitif tümörlerle karşılaştırıldığında triple negatif tümörlerde ve evre 3 tümörlere oranla evre 4'te daha yüksek TDO2 pozitifliği izlemişlerdir. TDO2 mRNA seviyesini de aynı şekilde saptamışlardır. Bu da yüksek TDO2 seviyesinin agresif karsinomları temsil ettiğini düşündürmüştür. Çalışmamızda TDO2 gen ekspresyonu ve immünreaktivitesi ile Luminal A, Luminal B, HER2 pozitif ve Triple negatif vakalar arasında istatistiksel olarak farklılık izlemedik. Ayrıca TDO2 ekspresyonu ve metastaz arasında da anlamlı ilişki saptamadık.

Literatürde Tina ve ark. (28) BCC'de RT-PCR ve İHK'sal olarak yaptıkları çalışmada tümör dokusu ile TDO2 ekspresyonu arasında bir anlamlılık bulmamaları dışında diğer çalışmalarda TDO2 ekspresyonunu metastaz, triple negatiflik, HER2 pozitifliği, ileri evre ile ilişkili saptamışlardır. Ancak TDO2 ekspresyounun meme dokusu üzerindeki çalışmaları oldukça azdır. Çalışmamız ile önceki çalışmalar arasındaki farkları uzlaştırmak için ek çalışmalar gereklidir. Daha sonraki çalışmalar TDO2 ekspresyonu ile ilgili daha yol gösterici sonuçlar verebilir.

Sonuçlar

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir. Meme kanserinin tanı ve tedavisi gelişmiş olsa da, tümör progresyonunu etkili bir şekilde kontrol etmek hala bir sorundur. Cerrahi, radyasyon ve kemoterapi gibi geleneksel tedavileri takiben kanser immünoterapisi, kanser hastalarında umut verici sonuçlar göstermiştir.

IDO1 ve TDO2 immünsupresyon özellik gösteren enzimdir. IDO1'in tümör dokusunda anlamlı artışı, HER2 pozitif ve triple negatif olgularda diğer olgulara oranla yüksek pozitiflik izlenmesi tedavi seçiminde IDO1 inhibitörlerinin hedef hasta grubu için uygun olabileceğini düşünmekteyiz. TDO2'nin hem tümörlü dokuda hem de normal meme dokusunda eksprese edilmesinden dolayı anlamlı sonuç izlemedik. TDO2 için herhangi bir yorumda bulunmak için ilave geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. Ye Z., Yue L., Shi J., Shao, M., Wu, T., Role of IDO and TDO in Cancers and Related Diseases and the Therapeutic Implications. J Cancer., 2019. 10(12): p. 2771.

2. Badawy, A.A., Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: regulatory and functional aspects. Int J Tryptophan Res, 2017. 10: p. 1178646917691938.

3. Wirleitner B., Neurauter G., Schrocksnadel K., Frick B., Fuchs, D Interferon-γ-induced conversion of tryptophan: immunologic and neuropsychiatric aspects. Current medicinal chemistry 2003. 10(16): p. 1581-1591.

4. Soliman H., Rawal B., Fulp J., et al., Analysis of indoleamine 2-3 dioxygenase (IDO1) expression in breast cancer tissue by immunohistochemistry. Cancer Immunol Immunother, 2013. 62(5): p. 829-837

5. Fallaroni F., Grohmann U., Vacca C., et al. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. Cell Death & Differentiation, 2002, 9.10: 1069-1077

6. Zhai L., Ladomersky E., Lenzen A., et al., IDO1 in cancer: a Gemini of immune checkpoints. Cell Mol Immunol, 2018. 15(5): p. 447-457.

7. Riesenberg R., Weiler C., Spring O., et al. Expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase in tumor endothelial cells correlates with long-term survival of patients with renal cell carcinoma. Clinical cancer research, 2007, 13.23: 6993-7002.

8. Pan K., Wang H., Chen M. S., et al. Expression and prognosis role of indoleamine 2, 3-dioxygenase in hepatocellular carcinoma. Journal of cancer research and clinical oncology, 2008, 134.11: 1247-1253.

9. Li S., Li L., Wu J., et al. TDO Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression. Onco Targets Ther, 2020. 13: p. 5845.

10. Dill E. A., Dillon P. M., Bullock T. N., Mills A. M., IDO expression in breast cancer: an assessment of 281 primary and metastatic cases with comparison to PD-L1. Modern Pathology, 2018. 31(10): p. 1513-1522.

11. Kim S., Park S., Cho M. S., Lim W., Moon B. I., Sung S. H., Strong correlation of indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 expression with basal-like phenotype and increased lymphocytic infiltration in triple-negative breast cancer. 2017. 8(1): p. 124.

12. Gibney G. T., Hamid O., Lutzky J., et al. Phase 1/2 study of epacadostat in combination with ipilimumab in patients with unresectable or metastatic melanoma. Journal for immunotherapy of cancer, 2019, 7.1: 1-13.

13. Opitz C. A., Somarribas Patterson L. F., Mohapatra S. R., et al., The therapeutic potential of targeting tryptophan catabolism in cancer. British journal of cancer, 2020. 122(1): p. 30-44.

14. Alabalık U., Türkcü G., Keleş, A. N., et al. Can aquaporins be used as diagnostic and prognostic markers for uterine smooth muscle tumours? Biotechnology & Biotechnological Equipment, 2017. 31: p. 148-155.

15. Allison KH, B.E., and Ellis IO, Breast Tumors, in WHO Clasification of Tumors,. 2019.

16. Livak K.J., and Schmittgen T.D., Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. Methods, 2001. 25(4): p. 402-8.

17. Ye Q., Wang C., Xian J., Zhang M., and Cao Y. Expression of programmed cell death protein 1 (PD-1) and indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) in the tumor microenvironment and in tumor-draining lymph nodes of breast cancer. Human Pathology 2018. 75: p. 81-90.

18. Puccetti P., Fallarino F., Italiano A., et al. Accumulation of an endogenous tryptophan-derived metabolite in colorectal and breast cancers. PLoS One, 2015. 10(4): p. e0122046.

19. Cheong J. E., and Sun L., Targeting the IDO1/TDO2–KYN–AhR pathway for cancer immunotherapy–challenges and opportunities. Trends in Pharmacological Sciences, 2018. 39(3): p. 307-325

20. Pantouris G., and Mowat C. G., Antitumour agents as inhibitors of tryptophan 2, 3-dioxygenase. Biochemical and biophysical research communications, 2014, 443.1: 28-31.

21. Mellor A.L., and Munn D.H., Tryptophan catabolism and regulation of adaptive immunity. The Journal of Immunol, 2003. 170(12): p. 5809-5813.

22. Chen I., Lee K. H., Hsu Y. H., Wang W. R., Chen C. M.,and Cheng Y. W., Expression pattern and clinicopathological relevance of the indoleamine 2, 3-dioxygenase 1/tryptophan 2, 3-dioxygenase protein in colorectal cancer. Disease Markers, 2016. 2016.

23. Brandacher G., Perathoner A., Ladurner R., et al. Prognostic value of indoleamine 2, 3-dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumor-infiltrating T cells. Clinical Cancer Research, 2006. 12(4): p. 1144-1151.

24. Ghafouri-Fard S., Taherian-Esfahani Z., Dashti S., Oskooei V. K., Taheri M., and Samsami M., Gene expression of indoleamine and tryptophan dioxygenases and three long non-coding RNAs in breast cancer. Experimental and Molecular Pathology, 2020. 114: p. 104415.

25. Dewi D. L., Mohapatra S. R., Blanco Cabañes S., et al., Suppression of indoleamine-2, 3-dioxygenase 1 expression by promoter hypermethylation in ER-positive breast cancer. Oncoimmunology., 2017. 6(2): p. e1274477.

26. Wei L., Zhu S., Li M., Li F., Wei F., Liu J., and Ren X., High indoleamine 2, 3-dioxygenase is correlated with microvessel density and worse prognosis in breast cancer. Frontiers in Immunology, 2018. 9: p. 724.

27. Liu Q., Zhai J., Kong X., Wang X., Wang Z., Fang Y., and Wan J. , Comprehensive Analysis of the Expressionand Prognosis for TDO2 in Breast Cancer. Molecular Therapy-Oncolytics, 2020. 17: p. 153-168.

28. Tina E., Prosén S., Lennholm S., Gasparyan G., Lindberg M., and Göthlin Eremo A., Expression profile of the amino acid transporters SLC 7A5, SLC 7A7, SLC 7A8 and the enzyme TDO 2 in basal cell carcinoma. British Journal of Dermatology, 2019. 180(1): p. 130-140.

29. Li S., Li L., Wu J., et al. TDO Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression. Onco Targets and Therapy, 2020. 13: p. 5845.

30. D'Amato N. C., Rogers T. J., Gordon M. A., et al. A TDO2-AhR signaling axis facilitates anoikis resistance and metastasis in triple-negative breast cancer. Cancer Research., 2015. 75(21): p. 4651-4664.

31. Novikov O., Wang Z., Stanford E. A., et al. An aryl hydrocarbon receptor-mediated amplification loop that enforces cell migration in ER−/PR−/Her2− human breast cancer cells. Molecular Pharmacology, 2016. 90(5): p. 674-688.

Presentation ID / Sunum No= 138

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-8345-4539

Etyolojik Faktörlerin Dekortikasyon Zamanlamasına Etkisi

Uzman Dr. Mufide Arzu Ozkarafakılı[1], Doç. Dr. Sema Saraç[2]
[1]*S.B.Ü Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi*
[2]*Süreyya Paşa Göğüs Hastalıkları Hastanesi*

Özet

Ampiyem tedavisinde primer metod %80-90 kür oranlarıyla tip drenajıdır. Yeterli tedavi görmemiş ampiyemli hastalarda sonuç plevral fibrosisdir. Dekortikasyon akciğer ekspansiyonunu engelleyen fibrotoraksa yol açmış kronik ampiyemdeki tek tedavi seçeneğidir. 1994-2000 dönemleri arasında 61'i erkek (%74.3) 21'i kadın (%25.6) toplam 82 dekortikasyon girişimi uygulanmış olgu çalışmaya alındı. Olgular tüberküloz [12 (%25) ampiyem, 27 (%56.3) tüberküloz pakiplörit, 9 (%18.8) plörezi + parankim tutulumu] ve nonspesifik [2 (%5.9) travma, 5 (%14.7) pnömoni+ampiyem, 23 (%67.6) ampiyem, 4 (%11.8) kist hidatik] olmak üzere iki grupta incelendi. Preoperatif tedavi sürelerinin dekortikasyon materyallerinin kalınlığı ve postoperatif yatış süreleri üzerine etkisi araştırıldı. Tüberküloz olan grubun preoperatif tedavi süresi anlamlı olarak daha yüksek, dekortikasyon süreleri daha geç, plevra kalınlıkları daha büyük bulundu. ($p<0.01$) Tüberküloz ve diğer grup arasında postoperatif hastanede yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ($p>0.05$) Dekortikasyon, kapalı tüp drenajı ve uygun antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan olgularda etyolojik faktörler de göz önüne alınarak, fazla gecikmeden uygulanmalıdır. Dekortikasyon 2 haftadan erken uygulanırsa visceral plevra kolaylıkla ayrılabilir; pariyetal dekortikasyona çok ender ihtiyaç duyulur.

Anahtar Kelimeler: Plevral Effüzyon, Tüberküloz, Dekortikasyon

The Effect of Etiological Factors On the Timing of Decortication

Abstract

The primary method in the treatment of empyema is tip drainage with 80-90% cure rates. In patients with empyema who have not received adequate treatment, the result is pleural fibrosis. Decortication is the only treatment option for chronic empyema that has caused fibrothorax that prevents lung expansion. A total of 82 cases of decortication, 61 male (74.3%) and 21 female (25.6%) between 1994 and 2000, were included in the study. The cases were tuberculosis [12 (25%) empyema, 27 (56.3%) tuberculous pachypleuritis, 9 (18.8%) pleurisy + parenchymal involvement] and nonspecific [2 (5.9%) trauma, 5 (14.7%) pneumonia+empyema, 23 (%) 67.6% empyema, 4 (11.8%) hydatid cyst] were examined in two groups. The effects of preoperative treatment durations on the thickness of the decortication materials and the duration of postoperative hospital stay were investigated. The preoperative treatment period of the tuberculosis group was significantly higher, the decortication pleural thicknesses were found to be

greater. ($p<0.01$) There was no statistically significant difference in the duration of postoperative hospitalization between the tuberculosis and other groups. ($p>0.05$) decortication, closed tube drainage and in cases where there is no response to appropriate antibiotic treatment, should be done without delay, taking into account the etiological factors. If decortication is performed earlier than 2 weeks, the visceral pleura can be easily separated; parietal decortication is rarely needed.

Keywords: Pleural Effusion, Tuberculosis, Decortication

1.Introduction

Pleural effusions are the most common disease of the pleura and may develop as a result of many intrathoracic and systemic diseases. Thoracentesis is made for differential diagnosis; according to the nature of the effusion whether it is transudate or exudate. Transudates are formed as a result of an increase in hydrostatic pressure or a decrease in osmotic pressure in this barrier (such as congestive heart failure, nephrotic syndrome, atelectasis, hepatic hydrothorax, peritoneal dialysis effusions). They usually indicate that the pleural membranes themselves are not defective. Exudates, on the other hand, are formed as a result of leakage of fluid and protein from an altered, increased permeability barrier. Pneumonia, pulmonary embolism, malignancies, esophageal rupture, chylothorax, ascites, bacterial peritonitis are some of the courses in the exudate category. Lymphatic obstruction may accompany accumulation of effusion in both transudates or exudates. As a result of the presence of fluid in the pleural space, the lung volumes decrease, being less than the volume of the pleural fluid, and restrictive ventilation disorder occurs. Pleuritic chest pain, cough, and dyspnea are the common symptoms. The prognosis varies according to the etiology in all pleural effusions. Exudative pleural effusions (tuberculosis, empyema, hemothorax) often result in pleural thickening. Empyemas develop in three stages: exudation, fibrinopurulent, and organization. Contrast-enhanced Thorax Computed Tomography (CT) has an important role in detecting changes in the chest wall and parietal pleura in patients with empyema and influences therapeutic decisions. The thickened extrapleural fatty tissue layer is used as a basis for measuring parietal pleural thickness in Thorax CT sections. It is also possible to show bronchopleural fistula tracts with Thorax CT [1]. Empyema is the presence of pus in the pleural space, 60% is the result of complicated parapneumonic effusion, 20% occurs after thoracic surgery, the remaining 20% occurs after thoracic trauma, thoracentesis, esophageal perforation, subdiaphragmatic infection. The most important point in the evaluation of complicated parapneumonic effusions is the decision whether to apply tube drainage or not. The primary method in the treatment of empyema is tube thoracostomy with 80-90% cure rates [2,3]. Fibrinolytic therapy can be tried in the organizational phase of empyema. In patients with empyema who have not got adequate treatment, the result is pleural fibrosis. Because of the thickened pleura, that hemithorax volume and its expansion decreases, and the mediastinum is pulled to that side [2]. The main functional disorder that occurs is not only the direct inhibition of the expansion of the lung, but also the restriction of the contraction of the diaphragm, which is the most important muscle of inspiration. Insufficient contraction of the diaphragm on the one hand results in a restrictive ventilation disorder, on the other hand, it causes deterioration in mucociliary clearance and recurrent bronchitis with the deterioration of cough mechanism [4,5]. Tuberculous pleurisy accounts for approximately 10% of patients with tuberculosis and is still the most common cause of exudative pleurisy in many parts of the world. Precise distinction of tuberculous pleurisy and tuberculous empyema is required. At the end of the 6-8 week of the disease course, varying amounts of fibrous tissue begin to form in the pleura in a significant proportion of these patients. The degree of fibrosis changes depending on the extent of the inflammatory reaction in the pleura, the status of the infection in the lung parenchyma and the adequate medical treatment. During prolonged time, fibroblasts proliferate and settle around the thickened pleura, tending to form a thick-walled loculated pleural collection. This is especially seen in patients with tuberculous pleurisy who had got inadequate treatment. Calcification and fibrothorax often develop in the parietal and visceral pleura in patients with chronic tuberculous empyema. In patients with tuberculous pleurisy, pleural fluid may resolve with medical treatment, so the decision for decortication should be left for 6-12 months after treatment.

Approximately 1% of patients may develop fibrothorax after traumatic or iatrogenic hemothorax. Although several months can be expected for spontaneous resolution of the pleural thickening, decortication is still the only treatment option in chronic empyema that prevents lung expansion, impairs respiratory functions, and causes fibrothorax. Lung tissue must not have remained under the thick pleural tissue for more than six months in order to expand after decortication. Studies in the literature show that the results of early decortication are satisfactory in cases with closed tube drainage and empyema that do not respond to medical treatment [6,7,8,9]. The widespread use of video thoracoscopic surgery (VATS) has brought a new dimension to the treatment of thoracic empyema. While helping to differentiate between acute and chronic empyema by exploration of the pleural space, it also made it possible to treat acute empyema with thoracoscopic debridement and irrigation [10,11,12]. Several studies reveal that decortication with VATS gives good results for both the patient and the operator in localized empyemas that are not located in the diaphragm (9). The decortication procedure should be considered in patients who require additional drainage after tube thoracostomy or thoracoscopy. Decortication eliminates pleural sepsis and allows the underlying lung tissue to expand. However, it is a major thoracic surgery, and the risk of the operation, the age and general condition of the patient should be under consideration for decision. Although the risk of complications in the early period is lower, no significant difference was observed between the operations performed in the early or late period in terms of affecting respiratory functions [13,14].

2.Material and Method

A total number of 82 patients, consisting of 61 (74.3%) men, 21 (25.6%) women, aged between 18-71 years (average 33.79), who had undergone decortication between January 1994 and July 2000, in Heybeliada Chest Diseases and Thoracic Surgery Center were enrolled in this study. These patients were examined retrospectively from the database of the hospital. All the cases included in the study had preoperative Contrast Enhanced Thorax CT.

According to the postoperative histopathological results of the cases, they were grouped into two groups as specific (tuberculosis) and nonspecific (chronic pleuritis, intrapleural hydatid cyst rupture, diffuse malignant mesothelioma=non-tuberculosis).

The effects of the duration of preoperative treatment on the thickness of the decortication material and postoperative hospital stay were investigated in each group. Thorax CTs of all cases were reported by the same radiologist, pleural thickening measurements in CT were compared with pleural thicknesses in postoperative histopathological evaluations.

Since there was no Ethics Committee in our hospital in the year 2000 when the study was conducted, the study was carried out under the permission and supervision of the responsible Clinical Chief.

2.1Statistics

While evaluating the study data, besides descriptive statistical methods (mean, standard deviation), t-Student test and Mann Whitney-u test were used to compare quantitative data. Pearson correlation analysis was applied to calculate the correlation coefficients. Chi-square test was used to compare qualitative data. The results were evaluated at the 95% confidence interval and the significance level at $p<0.05$.

3.Results

A total of 82 cases were included in the study. It consisted of 48 cases with tuberculosis and 34 cases with non-tuberculosis etiology who had undergone decortication. In the group of tuberculosis cases, 12 (25%) were empyema, 27 (56.3%) had pachypleuritis, 9 (18.8%) had pleurisy + parenchyma involvement. The lesion distribution of non-tuberculosis cases is; 2 (5.9%) trauma, 5 (14.7%) pneumonia +empyema, 23 (67.6%) empyema, 4 (11.8%) hydatid cyst.

Table 1: Distribution of Tuberculosis Cases According to Lesion Types

Tuberculosis	**N**	**%**
Empyema	12	25
Tuberculosis pachypleuritis	27	56.3
Pleurisy + Parenchyma involvement	9	18.8
Total	48	100

Table 2: Distribution of Non-Tuberculosis Cases According to Lesion Types

Non-Tuberculosis group	**n**	**%**
Trauma	2	5.9
Pneumonia + Empyema	5	14.7
Empyema	23	67.6
Hydatid cyst	4	11.8
Total	34	100

While the mean age of the tuberculosis group was 29.21+12.20, the mean age of the non-tuberculosis cases was 40.26+19.46. While the tuberculosis group consisted of 35 male (72.9%) and 13 female (27.1%) patients, the non-tuberculosis group consisted of 26 male (76.5%) and 8 female (23.5%) patients. Most of the cases were male in both groups. While there was a statistically significant difference between the groups according to the mean age ($p<0.05$), there was no significant difference in the distribution according to the genders ($p>0.05$).

Table 3: Demographic Data of the Groups

		Tuberculosis group	**Non-tuberculosis group**	**p**
		n = 48	**n = 34**	
Age (Mean ± Standard Deviation)		29,21 ± 12,20	40,26 ± 19,46	0,02; p<0,05*
Gender	**Male**	35 (%72,9)	26 (%76,5)	0,716
	Female	13 (%27,1)	8 (%23,5)	p>0,05

The mean preoperative treatment duration of the tuberculosis group was 2.42 ± 2.08 months for the tuberculosis group, and 0.63 ± 0.29 months for the non-tuberculous cases. A statistically significant difference was found between the groups in terms of preoperative treatment duration ($p<0.001$). The number of untreated cases in the preoperative period was 1 (2.1%) in the tuberculosis group and 6 (17.6%) in the non-tuberculosis group; The number of cases who underwent tube thoracostomy was 4 (8.3%) in the tuberculosis group and 5 (14.7%) in the non-tuberculosis group, and they were not included in the statistical evaluations of treatment periods.

Table 4: Distribution of Groups According to Duration of Preoperative Treatment

	n	Mean ± Standard Deviation(month)	p
Tuberculosis	47	2,42 ± 2,08	0,0001**
Non-tuberculosis	28	0,63 ± 0,29	p<0,0001

**p<0,01 highly significant

There was a statistically significant difference between the two groups in terms of the time of decortication and pleural thickness (p<0.01). In tuberculosis cases, the time of decortication was found to be later and pleural thicknesses were found to be greater.

Table 5: Distribution of Groups According to The Timing of Decortication and Pleural Thickness

	Groups	Mean ± Standard Deviation	p
Timing of decortication	**Tuberculosis**	4,58 ± 4,39	0,008
	Non-tuberculosis	2,39 ± 2,00	p<0,01**
Pleural thickness	**Tuberculosis**	14,73 ± 5,37	0,005
	Non-tuberculosis	11,38 ± 4,88	p<0,01**

**p<0,01 highly significant

There was no statistically significant difference between the tuberculosis (Mean ± Std. Deviation 15.81 ± 13.6 days) and non-tuberculosis groups (Mean ± Std. Deviation 18.17 ± 16.9 days) in terms of hospital stay in the postoperative period (p>0.05).

Table 6: Distribution of Groups According to Postoperative Hospital Stay

	n	Mean ± Standard Deviation(day)	p
Tuberculosis	48	15,81 ± 13,6	0,777
Non-tuberculosis	34	18,17 ± 16,9	p>0,05

When the relationship between the duration of preoperative treatment, the time of decortication, pleural thickness and postoperative hospital stay of the cases was examined: There was a positive, good, statistically significant correlation between the preoperative treatment periods of the tuberculosis cases and the decortication timing (r=0.601; p<0.01). There was no correlation between the duration of preoperative treatment and pleural thickness (r=0.032; p>0.05) and postoperative hospital stay (r=-0.165; p>0.05).

Table 7: Distribution of Correlation Between Duration of Treatment and Timing of Decortication, Pleural Thickness and Postoperative Hospital Stay in Tuberculosis Cases

	Duration of treatment correlation coefficient (r)	p
Timing of decortication	0,601	0,0001; p<0,01**
Pleural thickness	0,032	0,829; p>0,05
Postoperative hospital stay	-0,165	0,268; p>0,05

While there was a positive, moderate and statistically significant correlation between the duration of preoperative treatment and the time of decortication in non-tuberculosis cases (r=0.385; p<0.05), there

was no correlation between the duration of treatment and pleural thickness (r=0.104; p>0.05), and the patient's postoperative mortality.

Table 8: Distribution of Correlation Between Duration of Treatment and Timing of Decortication, Pleural Thickness and Postoperative Hospital Stay in Non-Tuberculosis Cases

	Duration of treatment correlation coefficient (r)	**p**
Timing of decorticaiton	0,385	0,043; p<0,05*
Pleura thickness	0,104	0,829; p>0,05
Postoperative hospital stay	-0,017	0,268; p>0,05

There was no statistically significant correlation between pleural thickness and postoperative hospital stay in both groups (p>0.05).

Table 9: Distribution of Correlation Between Postoperative Hospital Stay and Pleural Thickness According to Groups

	Correlation of pleural thickness Coefficient: (r)	**p**
Postoperative hospital stay of Tuberculosis cases	-0,006	0,968; p>0,05
Postoperative hospital stay of Non-Tuberculosis cases	-0,238	0,175; p>0,05

A statistically significant difference was found between the pleural thickness measured in Thorax CT (Mean ± Std. Deviation 7.7 ± 3.76) and decortication material pleural thickness (Mean ± Std. Deviation 13.34 ± 5.4) in all cases (p<0.001).

Table 10: Distribution of Relation Between Pleural Thickness in Thorax CT and Pleural Thickness of Decortication Material in All Cases

	n	**Mean ± Standard Deviation**	p
Pleural thickness in Thorax CT	82	7,70 ± 3,76	0,0001
Pleural thickness of decortication material	82	13,34 ± 5,40	p<0,0001

3 cases (6.25%) in the tuberculosis group and 4 cases (11.7%) in the non-tuberculosis group developed postoperative complications.

4.Discussion

Thoracic empyema is an ancient disease known since the Hippocratic period, and the most common cause is lung infections. Empyema still has significant morbidity and mortality rates; The development of modern antibiotic therapy has reduced the incidence of thoracic empyema [10,11]. The basic principle in

treatment is drainage. Factors such as delay in drainage or insufficient drainage make the event chronic and reach more serious dimensions [15,16,17,18]. As exudative effusions can transform into multiloculated fibrinopurulent effusions within days timing is critical in the drainage of complicated parapneumonic effusion [19]. Considering the etiological factors, in cases where there is no response to closed tube drainage and appropriate antibiotic therapy, decortication should be performed without delay [20,21]. The stages of the pleura are important in decortication surgery. While the decorticated tissue can be easily separated from the pleura between 2-4 months of the disease, fibrous bands develop between the fibrin layer on the visceral pleura and the septa of the parenchyma below it between 4-6 months. In the first months, these bands can be easily separated by blunt dissection in the operations. Since the parenchyma is also involved in late operated cases, the alveoli can also be peeled off together with the visceral pleura [22,23]. Therefore, as the decortication decision is delayed, the frequency of complications such as postoperative bronchopleural fistula, infection, bleeding, alveolar leaks increase; drainage and length of hospital stay are prolonged [24,25]. In 82 decortication cases that we examined retrospectively in our study; In terms of the effects of pleural thickening and the timing of decortication on morbidity and mortality, some results were similar with previous studies in the literature and some were not. The main purpose of this study was to examine the effects of delay in surgical intervention and choice of operation on morbidity. In our study, the mean age of the tuberculosis group was (29.2) considerably lower than the non-tuberculous group (40.2), and consisted of young people. There was significant male gender dominance in both groups. Although the average age for pleural tuberculosis tends to increase both in our country and in developed countries, it is more common in young people (18-38 years old) [26,27]. In another group's study to predict residual thickening in pleural tuberculosis, the mean age was found to be 35.8, and in Al-Kattan's tuberculosis empyema series, the mean age was found to be 33.8 [26,28]. In our study, the duration of preoperative treatment was found to be longer in the tuberculosis group. The number of preoperative untreated cases was higher in the non-tuberculosis group. In the decortication series previously performed in our hospital, consisting of 140 men and 57 women, the preoperative treatment period of tuberculosis cases was found to be longer than the non-tuberculosis group, similar to our study [15]. Different researchers preferred to place a small thoracostomy tube with Thorax CT as an initial drainage option, and to add fibrinolytics when loculation develops [29]. VATS can be preferred in fibrinopurulent effusions. However, the opinion of the studies is that decortication is definitely indicated in patients with organized parapneumonic pleural effusion, who developed systemic symptoms and ventilatory disorder, and gradually increasing pleural thickening in these patients shoul not be forgotten. It is observed that postoperative drainage times are longer and complications such as expansion defect and empyema reactivation are more common in patients receiving antituberculosis therapy for more than six months. It should not be forgotten that the condition of the underlying parenchyma is as important as the event in the pleura in pleural tuberculosis; If there is no clinical, radiological or bacteriological parenchymal tuberculosis or it has been cured, decortication should not be performed [5,8]. In our study, the thickness of the decorticated material was found to be significantly greater in the tuberculosis group than in the non-tuberculous group, which was associated with a more progressive course of the disease in tuberculosis. In the study of Sohaila et al., no significant correlation was found between the duration of antituberculosis treatment received by patients and pleural thickening [20]. Thorax CT pleural thickness and mean hospital stay found in Al-Kattan's tuberculosis empyema series were similar to those in our study [28]. In the study of Martinez and Corderon, in which they examined residual pleural thickening after parapneumonic effusion, pleural thickness was found similiar with our study. In our study, the time to decide on decortication was prolonged as the preoperative treatment time increased in both groups; however, no correlation was found between preoperative treatment times, decortication material thickness, and postoperative hospital stay. Similarly, in different series, it was shown that the postoperative drainage time gets longer as the pleural thickness increases in tuberculosis cases but no significant correlation was found in the non-tuberculous group [30]. In this present study, the pleural thickness measured in Thorax CT was smaller than the pleural thickness in the decorticated material. Tube drainage and even thoracentesis alone may be sufficient in some empyema cases in the exudation phase; even tube drainage can still be tried in the fibrinopurulent phase, but only open drainage or decortication can be effective in the organization phase. Today, many data suggest that delay in surgical intervention in the organization phase increases morbidity. Burford et al.'s study results support the effectiveness of early decortication, which showed low morbidity and mortality rates [31]. In the decortication case series of Musgera et al.in pachypleuritis, it was shown that the postoperative results

deteriorate, when the duration of symptoms is prolonged and no correlation was found with the etiology [32]. In our study, two mesothelioma cases preoperatively histopathologically diagnosed with chronic nonspecific pleuritis, differ from the others because of their pleural thickness and the nodular and irregular thickening. Again, the thickness of the decortication materials of the hydatid cyst cases in our study was found to be close to the group average, unlike the previous series. Early decortication of perforated hydatid cysts plays an important role in these results.

If tube drainage fails to expand the lung, early decortication is performed under appropriate antibiotic therapy. Here the main purpose is; elimination of empyema, reexpansion of the lung, re-mobilization of the chest wall and diaphragm, normalization of respiratory functions, reduction of complications or the risk of chronicity, and shortening of hospital stay.

5. Conclusion

Fibrothorax; is formed by the placement of connective tissue in thick layers on the visceral pleura and to a lesser extent on the parietal pleura, which is rich in fibrin, hyaline and collagen, but without elastic fibers, Tuberculous pleurisy, pyogenic empyema and traumatic hemothorax are the main causes. Thickening and sticking pleural layers and the organized fibrin layer between them restrict the expansion of the lung and thorax, creating a restrictive type of respiratory disorder. Although thoracic CT is a good guide for pleural thickening, in the decortication decision the clinician's clinical and radiological evaluation is essential. There may be no need for decortication in a significant part of tuberculous pleurisy cases when they are followed up under medical treatment for a sufficient period, The opinion that decortication should be performed in the early period in order to eliminate sepsis and provide expansion of the lung in pyogenic empyemas where pleural sepsis cannot be controlled with closed tube drainage has gained weight.

6.References

1.Takasugi JE, Godwin JD, Teefey SA. The extrapleural fat in empyema: CT appereance.BR J Radiol 1991:64:580-3.

2.Kaplan DR. Treatment of empyema thoracis (Editorial). Thorax 1994; 49:845-6.

3.Neff CC, Vansonnenberg E, Lawson DW et. Get. CT follow up empyemas; pleural peels resolve after percutaneous catheter drainage. Radiology 1990; 176:649-52.

4.Chan CH, Arnold M, et al. Clinical and pathological features of tuberculous pleural effusion and its long-term consequences. Respiration 1991; 58(3-4): 171-5.

5.Rızalar R, Somuncu S, Bernay F, et al. Postpneumonic empyema in children treated by early decortication: Eur J Pediatr Surg 1997 Jun; 7(3): 135-7.

6.Dov Weisberg MD, Yael Refaely MD. Pleural Empyema:24 years experience; Ann Thorac Surg 1996; 62:1026-1029.

7. Jerome Mouroux MD, Joseph Maalouf MD, et al. Surgical management of pleuropulmonary tuberculosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111:662-670.

8.Gilbert Massard MD, Clotide Rouge MD, et al. Decortication is a valuable option of late empyema after collapse therapy, Ann Thorac Surg 1995; 60: 888-895.

9. Suzuki T. Kitami et al. Video-Assisted Thoracoscopic sterilization for exacerbation of chronic empyema Thoracis. Chest 119: 277-280.

10. Çelik M., Şenol C., Halezaroğlu S., Uysal A., Zonuzi F., Kıral H., Kurutepe M., Saygı A., Arman B. The role of thoracoscopic Debridement and irrigation in treatment of nontuberculous empyema. 4th European Conference on General Thoracic Surgery. 24-26 October, 1996. Cordoba, Spain (Abstract Book).

11.Çelik M., Şenol C., Halezaroğlu S., Uysal A., Keleş M., Zonuzi F., Ürek Ş., Yalçın Z., Süngün F., Arman B. Videothoracoscopic surgery. Heybeliada Medical Bulletin 1(3): 13-20, 1995.

12. Ridley PD., Braimbridge MV. Thoracoscopic debridement and pleural irrigation in the management of empyema thoracis. Ann Thorac Surg 1991; 51 P:461-464.

13.David A. Waller and Arvind Rengarajan Thoracoscopic decortication: a role for video-assisted surgery in chronic postpneumonic pleural empyema Ann. thorac. Surg. 2001 71: 1813-1816.

14.Tomas A., Angelillo Mackinlay, Gustavo A.Lyons, Domingo J. Chimondeguy, Miguel A. Barboza Piedras, Gustavo Angaramo, and Juan Emery VATS Debridement Versus Thoracotomy in the treatment of loculated postpneumonic empyema Ann. thorac. Surg. 1996 61:1626-1630.

15.Senol C., Halezaroğlu S., Uysal A., Arman B., Keleş M. Decortication in infective pleural pathologies. Respiration 17: 1994. P:201-207,1992.

16.Frikodt Moller PC., Vejlsed H. Early surgical intervention in nonspecific pleural empyema. Thorac Cardiovasc Surg. 1985:33(1)P:41-43.

17. Musket A., Burton NA., Karwande SV., Collins MP. Management of refractory empyema with early decortication. AM J Surg. 1988. 156(6)P:529-532.

18.Coon JL., Shuck JM. Failure of tube thoracostomy for post-traumatic empyema: An indication for early decortication. J Trauma. 1975,15(7)P:588-594.

19. Murray F., Nadel A. Textbook of Respiratory Medicine, 3rd edd., 2000, Vol 2., Tuberculous Pleurisy P:2035-2040.

20.Sohaila Mohsin Ali, Abdulaziz Siddiqui, Joseph S. McLaughlin Open Drainage of Massive Tuberculous Empyema with progressive reexpansion of the lung: An old concept revisited Ann. thorac. Surg. 1996 62:218-223.

21.VH Tourani, KM Brady, KA Mansour, JI Miller Jr, RB Lee Evaluation of treatment modalities for thoracic empyema: a cost-effectiveness analysis. Ann. Thorac. Surg. 1998 66:1121-1127.

22.Patel J., Leger L. Nouveau traite de technique chirurgicale. Masson et Cie, Paris, 3rd ed. Chapter 18, P:401(1973).

23.Sabinston D.C., Spencer F.C. Gibbon's surgery of the chest. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Toronto, 4th ed. (1993) 391-405.

24. David G. Asbaugh, MD, F.C.C.P. Empyema Thoracis: Factors influencing morbidity and mortality. Chest/99/5/May, 1991, P: 1162-1166.

25.Hood RM.: Techniques in General Thoracic Surgery W.B.Saunders Company Philadelphia-1985. Pleural decortication: P:48-50, Pleura and chest Wall:P:161-165.

26.Banjer Ahmed, Alamri Salim et al. bilateral empyema thoracis treated by staged thoracotomies; Ann Of Saudi Medicine, Vol 19, Nov 4.1999.

27.Gözü O., Özyardımcı N., Saraçoğlu İ., Yaman Ö., Fakı İ. The relationship between the diagnosis and the amount of fluid in pleurisy. Respiration 7:200, 1982.

28. Khaled M. Al-Kattan. Management of Tuberculous Empyema; Eur J Cardiothorac Surg 2000; 17:251-254.

29. Martinez MA, Cordero PJ et al.: Prognostic features of residual pleural thickening in metapneumonic pleural effusion. Arch Bronchopneumol. 1999 Mar; 35(3):108-112.

30.Adriano Rizzi, Gaetano Rocco, Mario Robustellini, Gerolamo Rossi, Claudio Della Pona, Fabio Massera. Results of surgical management of tuberculosis: Experience in 206 patients undergoing operation. Ann. thorac. Surg. 1995 59:896-900.

31.Burford TH, Parker et al. Early pulmonary decortication in the treatment of post traumatic empyema. Ann Surg 1945; 163-96

32.Musgera CK, Mbuyi-Muanba Jmetal: Indication pleuropulmonary decortications in the University Hospital of Kinshasa Acta Chir Belg 1996 Sept-Oct.;96(5):217-222.

Presentation ID / Sunum No= 139

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-9788-521X

Probiyotik Tedavisiyle İntihar Vakalarının Önlenmesi

Dr. Murat Öğdür[1]
[1]*Mardin İl Emniyet Müdürlüğü, Mardin, Türkiye, dr.murat.ogdur@gmail.com*

Özet

İntihar teşebbüsünde bulunarak adli vaka girişi yapılan kişilerin büyük bir kısmının tıbbi hikâyesinde depresyon, kaygı bozukluğu, duygu durum bozukluğu gibi bir takım psikiyatrik hastalıkların var olduğu bilinmektedir. Geçmiş son 10 yıl içerisinde psikiyatrik hastalıklar ile bağırsak bakterileri arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu tespit edilmiş, Türkiye'de de akademik çalışmalara ve yeni tıbbi tedavilere ışık tutmuş, bu rahatsızlıkların pre ve pro biyotikler ile tedavisi uygulamaya başlamıştır. Çalışmamızda; intihar nedeniyle ölümle sonuçlanmış vakaların bağırsak mikrobiyotaları; intihar dışındaki ölümlerdeki cesetlerin bağırsak mikrobiyotaları ile mukayese edilmiş, floralar arasındaki farklar tartışılmıştır. Özellikle literatür çalışmalarına göre intihar vakalarına etkisi olduğu değerlendirilen Bacteroides sp., Clostridium sp., Lactobacillus sp. ve Bifidobacterium sp. türleri araştırılmıştır. İntihar sonucu ölümlerle, diğer ölümlerde cesetlerin bağırsak floraları arasındaki farklar öğrenilmesi ile intihar meyli olan kişilerin bağırsak floralarındaki farklılığın ve düzensizliğin probiyotik tedavisi ile tamamlanması sonucu psikiyatrik hastalıkların tedavi edilebileceği ve dolayısıyla intihar sayılarının azaltılabileceği değerlendirilmiş, alternatif tedavi yöntemleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İntihar, Bağırsak Mikrobiyomu, Probiyotik Tedavisi

Prevention of Suicides by Probiotic Treatment

Abstract

It is known that most of the people who have attempted suicide and enroll forensic cases have a number of psychiatric diseases such as depression, anxiety disorder and mood disorder in their medical history. In the past 10 years, it has been determined that there is a significant relationship between psychiatric diseases and intestinal bacteria, shedding light on academic studies and new medical treatments in Turkey, and the treatment of these disorders with pre- and pro-biotics has begun. In our study; gut microbiota of cases with death by suicide; Intestinal microbiota of corpses in non-suicide deaths were compared and differences between flora were discussed. Bacteroides sp., Clostridium sp., Lactobacillus sp. and Bifidobacterium sp. types have been investigated. It has been evaluated that

psychiatric diseases can be treated and thus the number of suicides can be reduced as a result of learning the differences between the intestinal flora of corpses and deaths as a result of suicide, and the completion of the difference and irregularity in the intestinal flora of people with suicidal tendencies, with probiotic treatment, and alternative treatment methods have been discussed.

Keywords: Suicide, Intestinal Microbiome, Probiotic Therapy

1. GİRİŞ:

Gerçekleşmiş veya teşebbüste kalmış intihar olgularında, birçok kişinin hafif ve major depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk gibi çeşitli psikiyatrik rahatsızlık şikayetiyle daha önceden sağlık kuruluşlarına başvurduğu ve genellikle ilaç tedavisi gördüğü saptanmıştır. psikiyatrik rahatsızlığı olan hastaların bağırsak problemleri yaşadığı bilinmekle beraber, bağırsak bozukluklarının sebebinin kullanılan ilaçların yan etkisi olabileceği değerlendirilmiş, bağırsak mikrobiyotası bozukluklarının psikiyatrik rahatsızlıklara sebep olabileceği nadiren düşünülmüştür.

Son yirmi yılda, bağırsak düzensizliği, psikiyatrik bu rahatsızlıkların sebepleri arasında gösterilmiş, intestinal sistemdeki aksaklıkların ve düzensizliğin giderilmesi ile psikiyatrik hastalıkların tedavi edilebileceği ve dolayısıyla intihar vakalarının azaltılabileceği düşünülmüştür.

Bağırsak Florasının düzeltilmesi ile ilgili oral yoldan gastrointestinal sisteme prebiyotik ve/veya probiyotik aktarılması; ya da anal veya cerrahi yolla bağırsak içerisine istenen mikroorganizmaların transfer edilmesi metotları uygulanabilir bulunmuş veya hayvan deneyleri ile işe yaradığı tespit edilmiştir.

Hayvan deneyleri ile başlayan, deneklerin duygu-durum bozukluklarının probiyotik veya sterilizasyon metotlarıyla değiştirilmesi çalışmaları insanlara taşınmış ve hasta kişilerin probiyotik ile tedavisine başlanmıştır.

Her ne kadar probiyotik tedavisi ile intihar olgularının azaltıldığı somut olarak ispatlanmamış olsa da gelecekte probiyotik tedavisi ile intiharların azaltılabileceği ve anksiyete, agresyon ve saldırganlık davranışlarının önlenebileceği değerlendirilmektedir.

2. İNTİHAR

Bazı kaynaklarda Özkıyım olarak da geçen intihar kelimesi, Latince kökenli olup, birinin kendini öldürmesi anlamındadır. İngilizcesi olan Suicide kelimesi de Latinceden İngilizce diline geçmiş olup sui caedere kökünden türetilmiş olan suicidium kelimesinden kaynaklanmıştır (Benjamin, 2011). İntihar davranışı kişinin kendisine, özüne yönelik bir saldırıdır. Kişi iç dünyasındaki duygu ve düşüncelerin etkisiyle kendi öz benliğine karşı bir öldürme ve yok etme duygusuna kapılarak istemli olarak hayatını sonlandırır. İntihar vakaları sadece kişinin iç dünyası ile ilgili bir süreç olmayıp, sosyoekonomik, kültürel, dini yönleri olan bir olgudur (Sayıl).

İntiharlar, adli vaka olduklarından dolayı yargısal süreçleri olduğu gibi sosyoloji, psikoloji, tıp, psikiyatri, aile hukuku, borçlar hukuku, genetik, biyoloji, hatta gastroenteroloji bilim dalının ilgisini çekmiştir. İntihar ile ilgili akademik çalışmalarda psikolojik otopsinin yanında, genetik, ikiz kardeş çalışmaları, evlat edinme, genetik yapı ve benzeri kıstaslar ile çalışmalar yürütülmüştür.

Kadın ve erkeklerin intihar meyli ile ilgili istatistiki veriler incelendiğinde; İntihara teşebbüs sayısının kadın şahıslarda daha fazla olduğu, ancak başarıya ulaşmış intiharlarda erkeklerin sayıca üstün olduğu tespit edilmiştir (Küçüker, 2002). Bir intihar teşebbüsünün başarıya ulaşması için niyetin yanında intihar etmeyi becerebilmek de önemli bir etkendir. Bu konuda erkeklerin tercih ettikleri yöntemin daha başarılı olduğu görülmüştür. Ayrıca kendinden vazgeçme ve hayatına feda etme konusunda erkeklerin daha cesaretli olduğu görülmüştür. Hayatına son verme iradesine sahip kişinin nasıl ölmeyi tercih ettiği de ölümün gerçekleşip gerçekleşmeyeceği konusunda belirleyicidir. Örneğin

erkekler genetik yapının etkisiyle silahla (ateşli veya ateşsiz) ve yüksekten atlamak suretiyle ölmeyi tercih ederken, kadınların ise ilaç yardımıyla kendilerini zehirlenerek ölmeyi tercih ettikleri görülmüştür.

Gelişmişlik seviyesi ile intihar vakaları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda toplumun gelişmişlik seviyesi ile intihar arasında anlamlı bir bağ bulunamamıştır. Orta yaş grubundaki ölüm sayıları araştırıldığında ölüm sebeplerinden İntiharlar gelişmiş ve şehirleşmiş çevrelerde, orta yaş üstü bireylerin ölüm sebeplerinin sıralanmasında, ilk on ölüm nedeni arasında sayılmıştır (Yavuz, 2006). Orta yaş altındaki gençlerde ve ergenlerde görülen intiharlar ise ilgili yaş grubunun önemli ölüm sebepleri arasında sayılmıştır. İntihar yöntemi yani kişinin nasıl ölmeyi tercih ettiği veya imkân bulduğu hususunda yapılan çalışmalarda kişinin bilgi seviyesi, imkânları, silaha ulaşma şansı veya hayatta geride bıraktığı kişilere mesaj verme isteği doğrultusunda şekillenir. Genel olarak kadınlar dış görünüşe ve güzelliğe erkeklerden daha fazla önem verdikleri için intihar kararında da bu düşüncenin etkisi altında kalırlar. İntihar etme aşamasında silah bulma imkânı olan kadınların şakak, alın veya yüz kısmı yerine göğüs ve kalplerine doğru ateş ettikleri birçok vakada görülmüştür.

Türkiye'de başarıya ulaşmış ve otopsisi yapılan intiharda en sık görülen yöntemler; kendini asma (ası yönteminin), zehirlenme (tarım, ilaçları, fare zehiri, fazla miktarda tıbbi ilaç), kesici-delici alet (bileklerini veya şah damarını kesme) yüksekten suya atlama (Boğaz köprüsü gibi), yüksekten atlama (bina tepesi, balkon vb.) ve ateşli silahla intihar yöntemleridir (Küçüker, 2002).

Majör depresyon gibi psikiyatrik rahatsızlığı olan hastaların tedavi süreci esnasında da intiharların meydana gelebildiği, dolayısıyla ilaç kullanımı gibi tıbbi müdahalelerin, intihar teşebbüsünü engellemede büyük bir başarı kat edemediği düşünülmemektedir. Literatür çalışmasında intihar etmiş kişilerin % 29'unda fiziksel hastalık, % 61,1'inde ruhsal bozukluk olduğu, 20,65'inin psikiyatrik tedavi gördüğü anlaşılmıştır (Ata; 2021). Bu ve buna benzer intihar ile ilgili benzer araştırmalarda epidemiyolojik araştırmalar, arşiv kayıt araştırması ve psikolojik otopsi denen intihar edenin hikâyesinin araştırılmasıdır (Şahin, 2017).

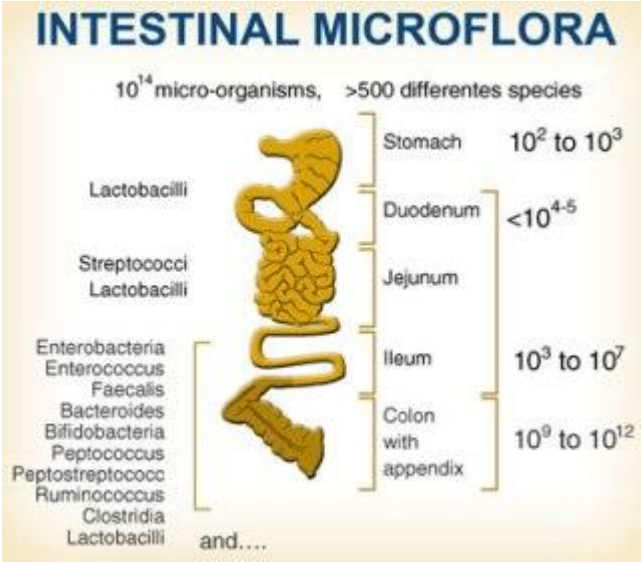
İntihar sonucu vefat etmiş birinin, intihar etmesine etkisi olabilecek travmatik olaylarının genel bir portresinin çıkarılması, kurbanın çevresel, genetik ve duygusal durumunun öğrenilmesi sürecinde toplanan bilgilerin derlenmesi ve genel bir çerçevenin oluşması süreci intiharın psikolojik otopsisi olarak tanımlanır (Taktak, 2012). Psikolojik otopsi, bir diğer tanımla ölümle alakalı bilgilerin toplandığı araştırma yöntemidir (Şahin, 2017).

İntiharla sonlanan süreçte yaşanan önleme girişimleri ve tedavilerle intihar düşüncesi tamamen silinmemekte kullanılan psikiyatrik ilaçlar, kalıcı çözüm sunamamaktadır. Bu nedenle intiharların azaltılabilmesi ve mümkünse önlenebilmesi için alternatif yöntemlere ihtiyaç bulunmaktadır.

3. BAĞIRSAK MIKROBIYOTASI

Mikrobiyota, bir ortamda metabolik faaliyetlerine devam eden farklı cind ve türdeki mikroorganizma topluluğuna denmektedir. Tıbbi literatürde mikrobiyom, bir organizmada yaşayan bakteri, virus, parazit ve benzeri tüm mikroorganizmaların topluluk ismidir. Mikrobiyota, organizmanın bir bölgesinde yaşayan mikroorganizmaları tanımlar. (Deri, ağız, bağırsak, cilt mikrobiyotası gibi) (Khanna, 2014). Sağlıklı bir insan bağırsağında, organizmadaki hücre sayısının 8-10 katı kadar bu küçük canlılar yaşamaktadır. Bu canlıların genetik materyallerinin sayısı da kendi çoğunlukları ile orantılı olarak ingan genomundan 150-200 kat daha fazladır. (De voz, 2012; Lozupone, 2012).

İnsan kalın bağırsağında Firmikütler, Bakterioidesler, Aktinobakterler ve Proteobakterler ağırlıklı olarak yaşamaktadır (Khanna, 2014). Bu mikroorganizma ailelerinin binden fazla tür ve 7500'den fazla alttürü bulunmaktadır (Lozupone, 2012). Mikroorganizmaların, kültür yöntemlerinin yanında biyokimyasal ve genetik yöntemlerle kimliklendirilmesiyle beraber tespit edilen tür sayısı da artmaktadır.



Resim 1: Mikrobiyotada baskın olarak bulunan türler (drjockers.com).

3.1. Bağırsak Mikrobiyotasının Davranışlara Etkisi

Bağırsak mikrobiyotası ve psikiyatrik rahatsızlıklar arasındaki bağlantının araştırıldığı ilk çalışmalarda deney hayvanları kullanılmıştır. Campylobacterlerin ağız yoluyla verildiği kobaylarda kaygı bozukluğu geliştiği görülmüştür (Lyte, 1998). Bağırsakları steril hale getirilmiş germ free kobaylarda görülen adrenal (HPA) eksen refleksi ve depresyon, psikiyatrik hastalıklarda faydalı olduğu düşünülen Bifidobacterium sp'nin ağız yoluyla verilmesiyle tedavi edilmiştir (Desbonnet, 2010). Bifidobacterium infantis sadece anne sütüyle beslenen 0-6 ay bebeklerin bağırsağında ve probiyotik ilaçlarda baskın şekilde bulunmaktadır. Depresyona karşı etki gösterdiği için "psikobiyotik" olarak adlandırılmıştır (Timoty, 2011).

3.2. Bağırsak Mikrobiyotasının Probiyotik Tedavisi ile Düzenlenmesi

Bağırsak problemlerinin ağız yoluyla veya ileri derecedeki problemlerin makattan probiyotik transplantasyonu ile iyileştirilebilceği milattan önce bile düşünülmüştür. Depresyon gibi psikiyatrik rahatsızlıklarda ise ilk probiyotik tedavinin 1910 yılında uygulandığı bildirilmiştir (Phillips, 1910). Prebiyotik, belli bir mikroorganizma türünün veya grubunun çoğalmasını diğer mikroorganizmaların baskılanmasını sağlayan katkı maddesidir, probiyotik tedavisi ise bir ortamda sayısının arttırılması istenen küçük canlıların o ortama doğrudan aktarılmasıdır. Ağız veya kolondan bu mikroorganizmalar, kapsül ve benzeri bir ortam içerisinde vücüda aktarılarak bağırsaklara yerleşmeleri sağlanır (Khanna, 2014). Probiyotiklerin reçete ile eczanelerden alınması zorunlu değildir. Aktar denen tıbbi bitkiler satılan dükkanlarda, marketlerde hatta küçük marketlerde bile probiyotik içerikli kefir, turşu, sütler ve benzeri gıdalar satılmaktadır. Bu pazarın Amerika Birleşik Devletlerinde yıılık 1 milyar dolaraklık ciroya sahip olduğu bilinmektedir (Jon, 2008). Probiyotikler, bağırsakların gıdaları sindirmesinde büyük rol aldığı gibi karbonmonoksit zehirlenme olaylarında ve ilaçla intoksikasyonlarda zehirin vücuttan atılmasında önemli rol alırlar. Probiyotikler ayrıca vucuttaki zehirli maddelere bağlanarak hücre içlerine emilimlerini engellemektedirler. İshal, kabızlık, bağırsak düzensizliği ve şişkinlik gibi şikayetlerin azaltılmasında ticari olarak üretilen ve organik olarak elde edilen probiyotik hap ve kapsüller kullanılmaktadır. Ayrıca bağırsakta bulunan zararlı toksn üreten mikroorganizmaların aşırı çoğalmasını engelleyerek gastrointestinal sistemin dengesini sağlamaktadırlar (Evrensel, 2015).

Makattan kolonoskobi benzeri yöntemle kalın bağırsağa aktarılan probiyotikler, Clostridium iltihabı, huzursuz bağırsak sendromu ve çeşitli iltihabi enfeksiyonların (ülseratif kolit ve crohn hastalığı) tedavisinde başarılı sonuçlar alınmasını sağlamıştır (Lawrence, 2013). Kardiyometabolik ve otoimmun bozuklukların tedavisindeki etkinliği üzerine son zamanlarda çalışmalar artmıştır (Loek, 2013; Graham,

2015). En sağlıklı probiyotik takviyesi yöntemi operasyona gerek kalmadan faydalı mikroorganizmaların ağız yoluyla alınarak bağırsak mikrobiyotasının dengelenmesidir.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bağırsak mikrobiyotasının ve mikrobiyotada bulunan bakterilerin bağırsak düzeni ve dolayısıyla genel sağlık üzerine etkilerinin gelecek yıllarda sinir biliminde popüler bir araştırma alanı olacağı düşünülmektedir. Duygu-durum bozukluklarının giderilmesinde klasik tıbbi ilaçlara alternatif olarak "psikomikrobiyotik" ilaç grubu adıyla alternatif tıp uygulaması olacağı değerlendirilmektedir.

Bağırsak mikrobiyotası ile ilgili çalışmalar yardımıyla nöropsikiyatrik bozuklukların teşhisinde ilerleme kaydedilebilecei ve yeni bir tedavi yöntemi bulunabileceği değerlendirilmektedir.

Tam olarak anlaşılmasını ve tedavi edilmesini sağlayacak kayıp bir halkadır. Çünkü birçok hastalığa sebep olan etkenler tam olarak bilinmemekte, genetik çalışmalara çok büyük bütçe ayrılmaktadır. Genetik-Çevre tartışmaları bir türlü sonuçlanamayan tartışmalardandır. Literatürde ve sosyal medyada her gün birçok hastalıkla ilgili "… Geni bulundu" şeklinde haberler yer almaktadır. Ancak nedense o bulunan genler hastalıklara çözüm olamamaktadır.

Birçok hastalık ile bağırsak düzensizliği arasında ilişki bulunmuştur. Örneğin, kanser türleri, otizm ve birçok psikiyatrik hastalıkta, bu hastalıkların bağırsakları da olumsuz etkilediği şeklinde tespitler yapılmıştır. Bu yapılan tespitler hasta kişilerin ortak ek rahatsızlığının olduğunun öğrenilmesiyle ortaya çıkmaktadır. Ancak bağırsak hastalıkları veya düzensizliğinden dolayı diğer hastalıkların meydana geldiği neredeyse 2000'li yıllara kadar önemsenmemiştir. Gen-çevre ikileminin anlaşılmazlığı ve bilim insanlarının birbirlerinin tezini çürüterek kesin teoriler oluşturulamaması alternatif sebepler aramaya sebebiyet vermiştir.

Bağırsak mikroorganizmalarının birçok hastalığın faili olabileceği ile ilgili çalışmalar yapılmakta ve sonuçlar genetik çalışmalara nazaran daha anlamlı çıkmaktadır. Bu nedenle bu çalışmalar sürerken, suçların önlenmesinde de probiyotiklerin kullanılabilirliği gündeme gelmiştir.

Suça iten sebeplerin anlatıldığı bilimsel yayınlar, magazine programları ve günlük sabah programlarına kadar hatta fantazi boyutuna ulaşan bilim kurguları kapsayan akademik olan veya olmayan çalışmalarda probiyotiklerin konuşulmaya ve çalışılmaya devam edeceği birçok biyolojik teorilerin bağırsak mikroplarının çalışılmasıyla daha da önem kazanacağı değerlendirilmektedir.

5. KAYNAKLAR

Benjamin J. Sadock ve Virginia A. Sadock, "Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry" Behavioral sciences/clinical psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Sayıl, I. (2002). İntihar davranışı ve epidemiyolojisi. In O. Doğan (Eds.) Psikiyatrik epidemiyoloji (pp.118-123): Ege Psikiyatri Yayınları, İzmir.

Hüdaverdi Küçüker, Atınç Aksu, Elazığ'da görülen intihar vakalarının Adli tıp açısından incelenmesi, Düşünen Adam; 2002, 15(1):16-20

Yücel Yavuz ve ark. İntihar sonucu meydana gelen ölümlerin incelenmesi Genel Tıp Derg 2006;16(4):181-185

Derya Şahin, İntihar Araştırmaları ve Psikolojik Otopsi. Ayrıntı Dergisi, 2017, 5.56.

Şafak Taktak, İbrahim Üzün, İbrahim BALCIOĞLU, İstanbul'da tamamlanmış intihar olgularının psikolojik otopsisi. Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2012, 13.2.

Sahil Khanna, Pritish K. Tosh, A clinican's primer on the role of the microbiome in human health and disease. Mayo Clin Proc, 89:107-114.

Willem De Vos, Elisabeth De Vos, Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. Nutrition reviews, 2012, 70.suppl_1: S45-S56.

Catherine A Lozupone, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature, 2012, 489.7415: 220.

Mark Lyte et al. Anxiogenic effect of subclinical bacterial infection in mice in the absence of overt immune activation. Physiol Behav, 1998 65:63-68.

Leive Desbonnet et al. Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression. Neuroscience, 2010 170:1179-1188.

Timothy G. Dinan and Eamonn M. Quıgley, Probiotics in the treatment of depression: science or science fiction?. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 2011, 45.12: 1023-1025.

https://drjockers.com/gut-flora-balance/intestinal-microflora/ (Erişim Tarihi 15.07.2021)

George Porter Phillips, The treatment of melancholia by the lactic acid bacillus. Journal of Mental Science, 1910, 56.234: 422-430.

Jon A Vanderhoof, Rosemary Young, Probiotics in the United States. Clinical infectious diseases, 2008, 46.Supplement_2: S67-S72.

Lawrence J. Brandt, American Journal of Gastroenterology Lecture: Intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of C. difficile infection. The American journal of gastroenterology, 2013, 108.2: 177.

Loek P. Smits et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation, Gastroenterology, 2013, 145.5: 946-953.

Graham A. Rook, et al. Hygiene and other early childhood influences on the subsequent function of the immune system. Brain research, 2015;1617, 47-62.

Evrensel, A., & Ceylan, M. E. (2015). Bağırsak beyin ekseni: Psikiyatrik bozukluklarda bağırsak mikrobiyotasının rolü. Psikiyatride güncel yaklaşımlar, 7(4), 461-472.

Ata, Elvan Emine, Nurten Gülsüm Bayrak, and Emel BAHADIR YILMAZ. "İntihar girişimi nedeniyle acil servise başvuran olguların incelenmesi: bir yıllık retrospektif bir çalışma." Cukurova Medical Journal 46.4 (2021): 1675-1686.

Presentation ID / Sunum No= 143

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0773-2824

Kronik Gastrit Tanılı Olguların Helicobacter Pylori ve İntestinal Metaplazi Bağlamında İncelenmesi

Dr. Öğretim Üyesi Hale Demir[1]

[1]*Amasya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD, patdrhd1@hotmail.com*

Özet

Amaç: Helicobacter Pylori (HP) enfeksiyonu sıklığı coğrafi bölgelere ve sosyoekonomik seviyeye göre değişkenlik gösterir. Gelişmekte olan ülkelerde HP enfeksiyonu prevelansı %90'larda iken, gelişmiş ülkelerde bu oran azalmaktadır. HP enfeksiyonunun kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi (İM), displazi ve sonuçta gastrik karsinoma giden bir kaskadın tetikleyicisi olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada kronik gastrit tanılı olgularda HP ve İM'nin sıklığını, yaş ve cinsiyete göre dağılımlarını, HP'nin İM ve İM tipleriyle, İM tiplerinin de atrofi ve displazi ile ilişkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: 2018-2021 tarihleri arasında, Amasya ilinde, non-neoplastik nedenlerle alınan, aynı patolog tarafından değerlendirilen ve kronik gastrit tanısı alan 666 olguya ait endoskopik biyopsi materyali çalışmaya alındı. Retrospektif olarak patoloji raporlarından hasta yaşı, cinsiyet, HP ve İM durumu kaydedildi. İM saptanan olgularda atrofi ve displazi gibi diğer ek bulgular da not edildi. Bulgular: HP pozitifliği %41.4, İM sıklığı %22.1 oranındaydı. HP durumu cinsiyet ayrımı göstermezken, İM gelişimi erkeklerde anlamlı düzeyde daha fazlaydı. HP pozitifliği ≤50 yaş olgularda, İM gelişimi ise >50 yaş olgularda anlamlı düzeyde daha fazla olup, HP ve İM arasında eş zamanlı bir korelasyon görülmedi. İnkomplet İM sıklığı komplet tipten daha fazla olup, HP durumu ile İM tipleri arasında anlamlı ilişki görülmedi. Olgu sayısı az olmakla birlikte gastrik karsinom için prekürsör kabul edilen lezyonların eşlik ettiği İM'li olgularda, çoğunlukla inkomplet İM saptandı Sonuç: Literatür verileriyle birlikte değerlendirildiğinde çalışma sonuçlarımız, HP'nin erken tespiti ve eradikasyonu ile HP gastritinden gastrik karsinoma ilerleyen sürecin engellenebileceği varsayımını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Gastrit, Helicobacter Pylori, İntestinal Metaplazi, Displazi

Investigation of Chronic Gastritis Cases in Terms of Helicobacter Pylori and Intestinal Metaplasia

Abstract

Objective: The prevalence of Helicobacter Pylori (HP) infection varies according to geographical regions and socioeconomic level. While its prevalence is around 90% in developing countries, it decreases in the developed countries. HP infection was reported as an initiator of a cascade including chronic gastritis, atrophic gastritis, intestinal metaplasia (IM), dysplasia and finally gastric carcinoma. In this study, we aimed to evaluate the frequency of HP and IM, their distribution according to age and gender, the relationship of HP with IM and IM types, and the relationship of IM types with atrophy and dysplasia, in chronic gastritis cases. Materials and Methods: The study included endoscopic biopsy materials of 666 cases with non-neoplastic indications, and were diagnosed as chronic gastritis by the same pathologist, in Amasya, between 2018 and 2021. Retrospectively, age, gender, HP and IM status were recorded by using the pathology reports. Atrophy and dysplasia presence were also recorded for the cases with IM. Results: The frequencies of HP positivity and IM development were 41.4% and 22.1%, respectively. While HP positivity was similar in both gender, IM development was significantly higher in males. HP positivity was significantly more common in cases ≤50 years of age, while IM development was significantly more common in cases >50 years of age, and no simultaneous correlation was observed between HP and IM. Incomplete IM was more frequent than the complete type, no significant relationship was found between HP status and IM types. Although the number of cases is too small, incomplete IM was more common in the cases accompanied by the lesions considered as precursor for gastric carcinoma. Conclusion: When evaluated together with the literature, our study results support the assumption that the process from HP gastritis to gastric carcinoma can be prevented by early detection and eradication of HP.

Keywords: Chronic Gastritis, Helicobacter Pylori, Intestinal Metaplasia, Displasia

1. GİRİŞ

Helicobacter Pylori (HP) gram (-) bir bakteri olup, HP enfeksiyonu sıklığı coğrafi bölgelere ve sosyoekonomik seviyeye göre değişkenlik gösterir.[1,2] Özellikle gelişmekte olan ülkelerde HP enfeksiyonu prevelansı %90'lara varmakta, gelişmiş ülkelerde ise %5-10'a kadar düşebilmektedir.[2, 3] Ülkemizde son 15 yılda yapılan ve HP tespiti için çeşitli yöntemlere (CLO test, dışkı HP antijen testi, üre-nefes testi) dayalı çalışmalarda HP sıklığı %13-76 arasında tespit edilmiş ve yıllara bağlı azalma gösterdiği bildirilmiştir.[2]

HP ile enfekte bireylerin çoğu asemptomatiktir veya hafif dispeptik yakınmalar görülür.[3] Bununla birlikte, HP enfeksiyonunun kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi (İM), displazi ve sonuçta gastrik karsinoma giden bir kaskadın tetikleyicisi olduğu bildirilmektedir.[4] İM gastrik tip müsinöz epitelin ince barsak tipi epitelle yer değiştirmesidir; genellikle, antrum mukozasında ortaya çıkar.[1,3,5] HP de çoğunlukla antrumda yerleşir ve İM'nin HP pozitif hastalarda, HP negatif olanlara göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir.[1,5]

Gelişmekte olan ülkelerde HP ile karşılaşma çocukluk çağlarında olur. Sosyoekonomik açıdan gelişmiş ülkelerde ise HP ile karşılaşma daha ileri yaşlarda olma eğilimindedir, bu da erişkinlerdeki düşük HP enfeksiyonu prevelansı ile sonuçlanır.[3] Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda HP pozitifliğinin erken yaşlarda daha fazla olduğu bulunmuştur.[6,7] İM'nin ise birçok çalışmada daha sıklıkla ileri yaş hastalarda ortaya çıktığı bildirilmiştir.[6-8] Literatürde HP pozitifliği ve İM gelişiminin erkeklerde daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar vardır.[6,8,9]

Histolojik ve histokimyasal özelliklerine göre, İM alt tiplere ayrılır: Tip I (komplet tip) (sialomüsin içeren goblet hücreleri, fırçamsı kenar yapan emici hücreler), Tip II (IIa/inkomplet tip) çoğunlukla sialomüsin içeren goblet hücreleri, nötral müsin ve sialomüsin içeren kolumnar hücreler), Tip III (IIb/inkomplet tip) (sialomüsin veya sulfomüsin içeren goblet hücreleri, çoğunlukla sulfomüsin içeren

kolumnar hücreler).[3,10,11] Komplet tiple kıyaslandığında, inkomplet tipte (özellikle Tip III) gastrik karsinom gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.[10]

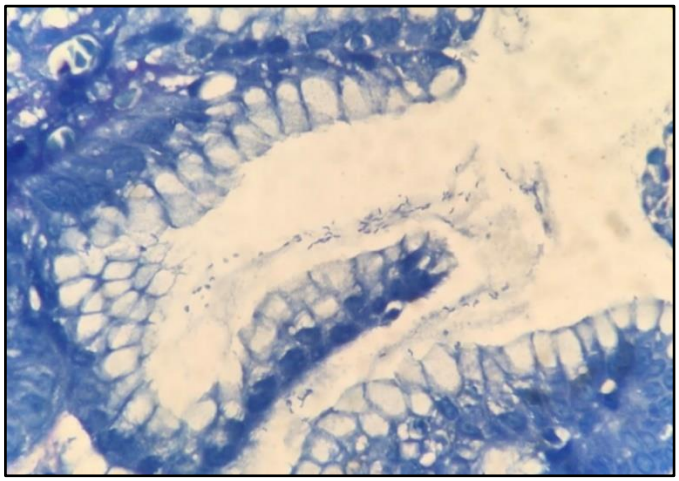
Bu çalışmada, Amasya ili ve çevresinde endoskopik biyopsi ile kronik gastrit tanısı alan 666 olguluk seride HP ve İM'nin sıklığını, yaş ve cinsiyete göre dağılımlarını, HP'nin İM ve İM tipleriyle, İM tiplerinin de atrofi ve displazi ile ilişkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 2018 - Eylül 2021 tarihleri arasında Amasya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde non-neoplastik nedenlerle alınan, aynı patolog tarafından değerlendirilen ve kronik gastrit tanısı alan 666 olguya ait endoskopik biyopsi materyali çalışmaya alındı. Daha önceden HP gastriti veya İM tanısı olan ve tedavi aldığı bildirilen olgular çalışma dışı bırakıldı.

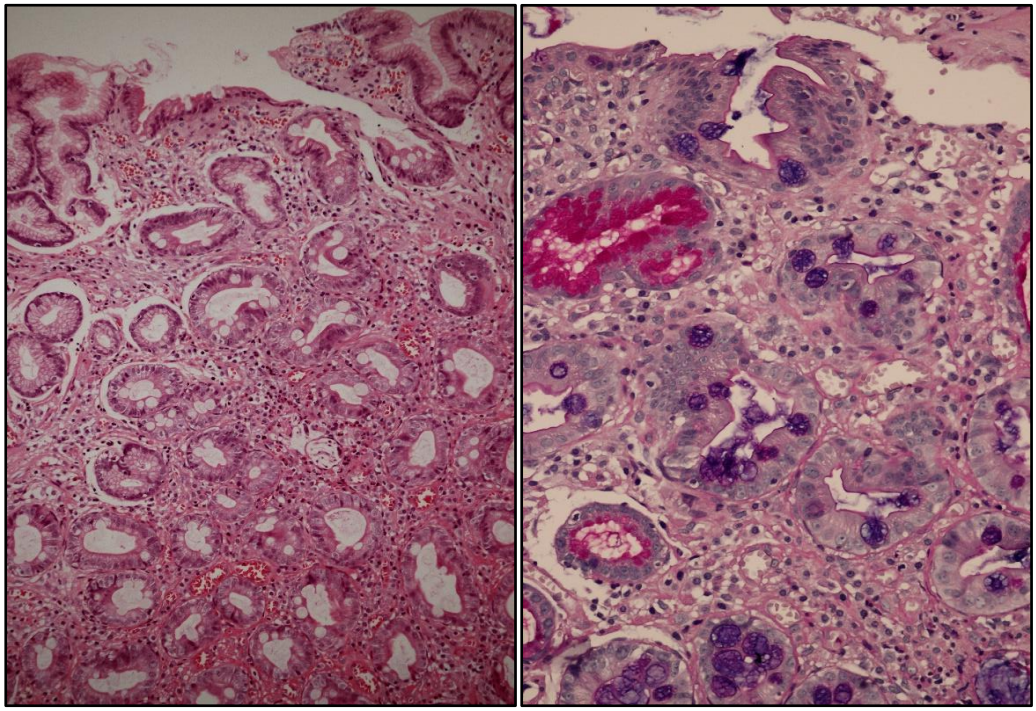
Hastalara ait patoloji raporlarından yararlanılarak hasta yaşı, cinsiyeti, biyopsi alınma yeri, toplam biyopsi sayısı, HP ve İM durumu kaydedildi. Rutin uygulamada her bir biyopsi materyali HP tespiti için eş zamanlı yapılan M. Giemsa boyası ile birlikte incelenmiş olup, HP pozitif olgular bakteri yoğunluğuna göre 3 gruba ayrıldı: 1+ (seyrek: 1-2 pitte 1-3 bakteri), 2+ (orta yoğunlukta: 1-5 pitte 1-5 bakteri) ve 3+ (yoğun: tüm yüzey ve pitlerde) (Resim 1).

Resim 1. M. Giemsa boyası ile H. Pylori



İM açısından da her bir biyopsi materyali PAS-AB (Periodic Acid Schiff -Alcian Blue) boyası ile birlikte değerlendirilmiş olup olgular İM'nin biyopsi örneğindeki yaygınlığına göre 3 gruba ayrıldı: 1+ (<1/3), 2+ (1/3-2/3), 3+(>2/3) (Resim 2). Ayrıca saptanan İM; komplet tip, inkomplet tip ve mikst tip (aynı biyopsi örneğinde her ikisi de görülen) olarak sınıflandı. İnkomplet tip için alt tiplendirme yapılmadı. Literatür bilgisi rehberliğinde, mikst tip İM grubu inkomplet gruba dahil edildi.[10] İM saptanan olgularda atrofi, displazi için belirsiz değişiklikler ve displazi gibi diğer ek bulgular da kaydedildi.

Resim 2. H&E ve PAS-AB boyası ile İM (gastrik-nötral müsin magenta, intestinal-asidik müsin mavi)



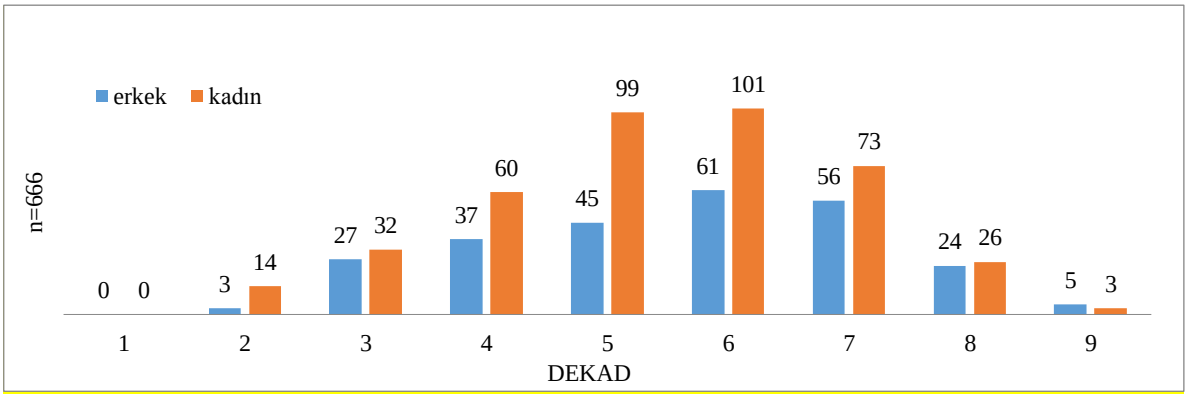
Mevcut seride HP ve İM görülme sıklıkları hesaplandı. HP ve İM'nin hasta yaşı ve cinsiyet ile, HP'nin İM ve İM tipleriyle ilişkisi değerlendirildi. Atrofi ve displazi gibi ek bulguların İM tiplerine göre dağılımı belirlendi.

İstatsitiksel analizler IBM SPSS Statisitics, Version 20 deneme sürümü kullanılarak yapıldı. Verileri tanımlamak için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin analizinde Ki-kare testi sonuçları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak belirlendi.

3. BULGULAR

666 olguluk seride kadınlar çoğunlukta olup kadın:erkek oranı 10:6.3, yaş ortalaması 50.7±15.15, medyan yaş 52 (18-88) idi (Grafik 1).

Grafik 1: Çalışmaya alınan olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı (n=666)



Alınan doku örneği sayısı 1-8 arasında değişmekte olup ortalaması 2 idi. %91.2 olguda biyopsi örnekleri tek bölgeyi yansıtır nitelikteydi ve en çok antrum örneklenmişti (%76.3). Olguların %8.8'inde ise örnekler birden fazla bölgeden alınmış olup hem antral ve hem de oksintik mukozaları temsil etmekteydi. HP pozitif olgu oranı %41.4, İM saptanan olgu oranı %22.1 idi; olguların %7.2'sinde ise

her ikisi de mevcuttu. Çalışmaya alınan olguların genel özellikleri Tablo 1'de, HP ve İM pozitif olguların özellikleri sırasıyla Tablo 2 ve Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 1. Kronik gastrit olgularının genel özellikleri (n=666)

	n	%
Yaş (yıl)		
≤50	317	47.6
>50	349	52.4
Cinsiyet		
Erkek	258	38.7
Kadın	408	61.3
Biyopsi lokalizasyonu	508	76.3
Antral mukoza	75	11.3
Korpus-antrum geçişi	24	3.6
Oksintik mukoza	59	8.8
Antral ve oksintik mukoza		
H. Pylori		
Negatif	390	58.6
Pozitif	276	41.4
İntestinal Metaplazi		
Negatif	519	77.9
Pozitif	147	22.1

Tablo 2. H. Pylori (HP) pozitif olguların özellikleri (n=276)

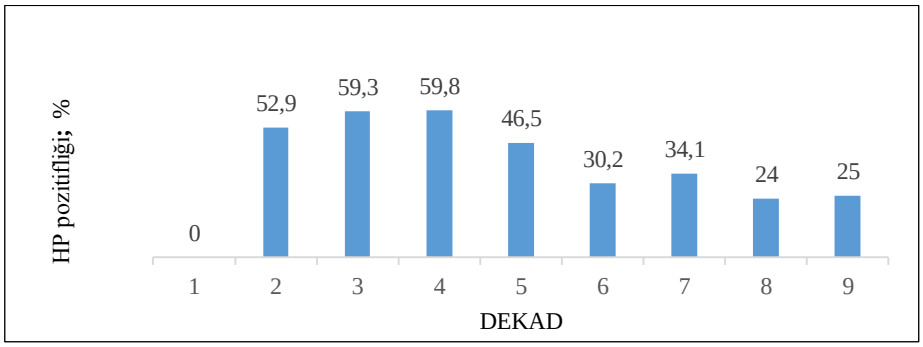
	n	%
HP saptanan lokalizasyon		
Antral mukoza	210	76.1
Korpus-antrum geçişi	23	8.3
Oksintik mukoza	14	5.1
Antral ve oksintik mukoza	29	10.5
Antral	1	0.4
Oksintik	2	0.7
Her ikisi	26	9.4
HP yoğunluğu		
1+	79	28.6
2+	73	26.5
3+	124	44.9

Tablo 3. İntestinal metaplazi (İM) saptanan olguların özellikleri (n=147)

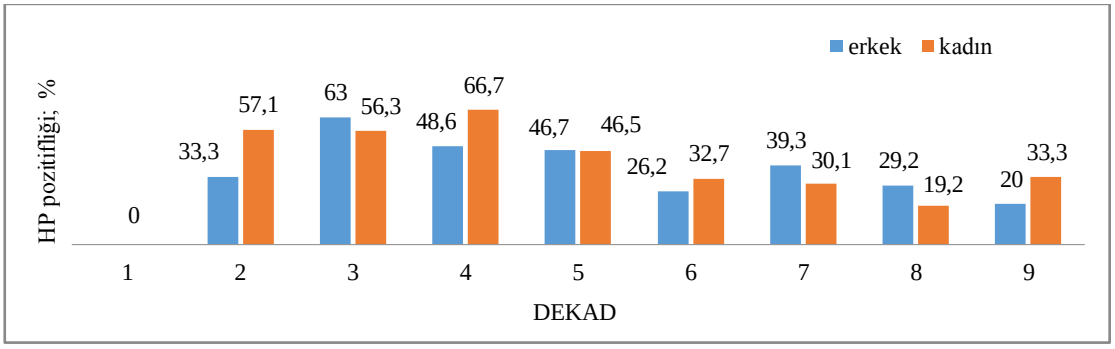
	n	%
İM saptanan lokalizasyon		
Antral mukoza	119	81.0
Korpus-antrum geçişi	12	8.1
Oksintik mukoza	1	0.7
Antral ve oksintik mukoza	15	10.2
Antral	14	9.5
Oksintik	1	0.7
İM yaygınlığı		
1+	124	84.4
2+	13	8.8
3+	10	6.8
İM tipi		
Komplet	44	29.9
İnkomplet	39	26.5
Mikst, komplet ve inkomplet	64	43.6
Ek bulgu		
Yok	137	93.1
Hafif atrofi	6	4.1
Displazi için belirsiz	2	1.4
değişiklikler	2	1.4
Düşük dereceli displazi		

HP pozitifliği, diğer yaş gruplarına kıyasla, 4. ve 3. dekadlarda daha fazlaydı. HP 4. dekaddaki olguların %59.8'inde, 3. dekaddaki olguların ise %59.3'ünde pozitifti (Grafik 2). Hasta yaşı ve cinsiyete göre karşılaştırıldığında, HP pozitifliği erkeklerde 3. dekadda, kadınlarda 4. dekadda daha fazlaydı (Grafik 3).

Grafik 2: Hasta yaşına göre H. Pylori (HP) pozitifliği oranları (n=666)



Grafik 3: Hasta yaşı ve cinsiyete göre H. Pylori (HP) pozitifliği oranları (n=666)



≤50 yaş olgularda HP pozitifliği %53.3 oranında bulundu, >50 yaş olgularda ise bu oran %30.7 idi. Aradaki fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı (p<0.001). HP pozitifliği erkeklerde %39.9, kadınlarda ise %42.4 oranında bulundu. HP pozitifliği ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.581). İM sıklığı ≤50 yaş olgularda %15.5, >50 yaş olgularda ise %28.1 oranındaydı. Erkek olguların %29.5'inde, kadın olguların %17.4'ünde İM saptandı. İstatistiksel çalışmada 50 yaş üstü hastalarda ve erkeklerde İM gelişiminin anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu (p<0.001) (Tablo 4).

Tablo 4: H. Pylori (HP) ve intestinal metaplazi (İM) durumlarının hasta yaşı ve cinsiyetle ilişkisi

	HP					**İM**						
	Negatif		**Pozitif**		**p**	**Negatif**		**Pozitif**		**p**	**TOPLAM**	
	n	**%**	**n**	**%**		**n**	**%**	**n**	**%**		**n**	**%**
Yaş (yıl)												
≤50	148	46.7	169	53.3	**<0.001***	268	84.5	49	15.5	**<0.001***	317	100
>50	242	69.3	107	30.7		251	71.9	98	28.1		349	100
Cinsiyet												
Erkek	155	60.1	103	39.9	0.581	182	70.5	76	29.5	**<0.001***	258	100
Kadın	235	57.6	173	42.4		337	82.6	71	17.4		408	100
TOPLAM	**390**	**58.6**	**276**	**41.4**		**519**	**77.9**	**147**	**22.1**		**666**	**100**

Olgu serisinin tümüne bakıldığında, HP durumu ve İM arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. İM saptanma oranı HP negatif grupta, HP pozitif gruba kıyasla daha fazlaydı (sırasıyla %25.4 ve %17.4) (p=0.019) (Tablo 5). Sadece HP pozitif olgular ele alındığında, HP yoğunluğu ile İM arasında anlamlı ilişki görülmedi (p=0.597) (Tablo 6). İM saptanan gruba bakıldığında, İM yaygınlığının az olduğu olgularda HP pozitifliğinin anlamlı düzeyde daha fazla olduğu izlendi (p=0.015) (Tablo 7). İM saptanan 147 olgunun 48 (%32.7)'inde HP de pozitifti. Bu grupta İM yaygınlığı ve HP yoğunluğunun karşılaştırılmalı değerleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo5: H. Pylori (HP) durumunun intestinal metaplazi (İM) ile ilişkisi

	HP						
	Negatif		Pozitif		p	TOPLAM	
İM	**n**	**%**	**n**	**%**		**n**	**%**
Negatif	291	74.6	228	82.6		519	77.9
Pozitif	99	25.4	48	17.4	**0.019***	147	22.1
TOPLAM	**390**	**100**	**276**	**100**		**666**	**100**

Tablo 6: H. Pylori (HP) yoğunluğunun intestinal metaplazi (İM) ile ilişkisi

	HP yoğunluğu								
	1+		2+		3+		p	TOPLAM	
İM	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**		**n**	**%**
Negatif	65	82.3	63	86.3	100	80.6		228	82.6
Pozitif	14	17.7	10	13.7	24	19.4	0.597	48	17.4
TOPLAM	**79**	**100**	**73**	**100**	**124**	**100**		**276**	**100**

Tablo 7: İntestinal metaplazi (İM) yaygınlığının H. Pylori (HP) durumu ile ilişkisi

	İM yaygınlığı								
	1+		2+		3+		p	TOPLAM	
HP	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**		**n**	**%**
Negatif	80	64.5	9	69.2	10	100		99	67.3
Pozitif	44	35.5	4	30.8	0	0	**0.015***	48	32.7
TOPLAM	**124**	**100**	**13**	**100**	**10**	**100**		**147**	**100**

Tablo 8: H. Pylori (HP) yoğunluğu ile intestinal metaplazi (İM) yaygınlığının karşılaştırılması

	HP yoğunluğu							
	1+		2+		3+		TOPLAM	
İM yaygınlığı	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
1+	13	92.9	10	100	21	87.5	44	91.7
2+	1	7.1	0	0	3	12.5	4	8.3
3+	0	0	0	0	0	0	0	0
TOPLAM	**14**	**100**	**10**	**100**	**24**	**100**	**48**	**100**

İM saptanan 147 olgunun %70.1'inde İM inkomplet tipteydi. Buna benzer şekilde, HP pozitif olgularda saptanan İM'lerin de çoğunluğu (%64.6) inkompletti. HP negatif ve HP pozitif gruplar

karşılaştırıldığında, İM tipleri açısından benzer oldukları görüldü (p=0.413) (Tablo 9). HP yoğunluğu ile İM tipleri arasında da anlamlı ilişki yoktu (p=0.297) (Tablo 10).

Tablo 9: H. Pylori (HP) durumunun intestinal metaplazi (İM) tipleriyle ilişkisi

	HP						
	Negatif		**Pozitif**		**p**	**TOPLAM**	
İM tipi	**n**	**%**	**n**	**%**		**n**	**%**
Komplet	27	27.3	17	35.4		44	29.9
İnkomplet	72	72.7	31	64.6	0.413	103	70.1
TOPLAM	**99**	**100**	**48**	**100**		**147**	**100**

Tablo 10: H. Pylori (HP) yoğunluğunun intestinal metaplazi (İM) tipleriyle ilişkisi

	HP yoğunluğu								
	1+		**2+**		**3+**		**p**	**TOPLAM**	
İM tipi	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**		**n**	**%**
Komplet	7	50	2	20	8	33.3		17	35.4
İnkomplet	7	50	8	80	16	66.7	0.297	31	64.6
TOPLAM	**14**	**100**	**10**	**100**	**24**	**100**		**48**	**100**

İM saptanan gruptaki 10 olguda ek olarak başka bulgulara (atrofi, displazi vb.) da rastlandı. Bunların tümünde inkomplet tip İM oranı yüksekti (Tablo 11).

Tablo 11: İntestinal metaplazi (İM) ye eşlik eden ek bulguların İM tiplerine göre dağılımı

	İM tipi					
	komplet		**inkomplet**		**TOPLAM**	
Ek bulgu	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Yok	42	30.7	95	69.3	137	100
Hafif atrofi	2	33.3	4	66.7	6	100
Displazi için belirsiz değişiklikler	0	0	2	100	2	100
Düşük dereceli displazi	0	0	2	100	2	100

4. TARTIŞMA

Dünya nüfusunun yaklaşık yarısının HP ile enfekte olduğu kabul edilmektedir.[1] Gelişmekte olan ülkelerde HP enfeksiyonu prevelansı %90'larda iken, gelişmiş ülkelerde bu oran azalmaktadır.[2,3] Ülkemizde yapılan çalışmalarda HP enfeksiyonu prevelansı bölgelere ve yaş gruplarına göre değişmekte olup son yıllarda azalma gösterdiği bildirilmektedir.[2] Bunun hijyen koşullarının ve sosyoekonomik durumun iyileşmesi, HP'nin non-invaziv yöntemlerle tespit edilerek ampirik olarak tedavi edilmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir.[7]

Histopatolojik inceleme HP tespitinde kullanılan invaziv yöntemlerden biridir. Rutin H&E kesitlerinde veya ek olarak uygulanan M. Giemsa boyası ile değerlendirilebilir.[12] Ülkemizde yapılan, histopatolojik incelemeye dayandırılan çalışmaların bazılarında HP pozitiflik oranları Tablo 12'de özetlenmiştir. Sunulan çalışmada kronik gastrit tanılı 666 olguda HP sıklığı %41.4 idi.

Tablo 12. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda H. Pylori (HP) ve intestinal metaplazi (İM) sıklığı

	Yıl	Şehir	N	HP %	İM %	HP (+) grupta İM %
Atik ve ark.[13]	2005	Maraş/Hatay	141	68.1	41.1	42.7
Emre ve ark.[7]	2013	İstanbul	2052	44.8	13.4	12.1
Mete ve ark.[1]	2014	Tekirdağ	797	73.7	13.5	13.6
Kesici ve ark.[6]	2021	İstanbul	1589	34.6	8.6	6.4
Sunulan çalışma	2022	Amasya	666	41.4	22.1	17.4

Sydney Sistem protokolüne göre mide mukoza biyopsilerinin 2 tanesi antrumdan, 2 tanesi korpustan ve 1 tanesi insisura angularisten olmak üzere 5 ayrı alandan alınması önerilmektedir.[3,12] Retrospektif nitelikte olan bu çalışmada mukoza örneklemesinde bir standart olmadığı görüldü. Örnek sayısı 1-8 arasında değişmekte olup ortalaması 2 idi ve olguların çoğunda tek bölge (%76.3, antrum) örneklenmişti. Bu durum, çalışmanın sınırlayıcı özelliklerinden biridir.

İşlemin hemen öncesinde hastanın tedavi almış olması HP tespitini olumsuz etkileyebilir. Uygulanacak testten 1-2 hafta önce proton pompa inhibitörü alımının durdurulmuş olması önerilmektedir; ancak, pratikte bu çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Antibiyotik tedavisinin de biyopsi alımından en az 4 hafta öncesinden durdurulması gerekir.[12] Bu çalışmada, sonuçları bu etkiden arındırabilmek için tedavi almış olduğu bildirilen olgular çalışma dışı bırakıldı. Ancak, retrospektif arşiv çalışması olduğundan klinik bilgi eksikliği olabileceği göz önünde bulundurularak sonuçlar yoruma açık bırakıldı.

Ülkemizde Sakman ve ark. dışkıda HP hızlı antijen testi kullanarak yaptıkları bir çalışmada HP antijen pozitifliğinin en sık 46-65 yaşta görüldüğünü ve bu pozitifliğin yaşla arttığını göstermiştir.[14] Histopatolojik incelemeye dayandırılan çalışmalarda ise, Emre ve ark., HP pozitifliğini 50 yaş altı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulmuştur.[7] Kesici ve ark. da 15-29 yaş aralığındaki olgularda, HP pozitifliğinin daha ileri yaş gruplarına göre daha sık olduğunu ve yaş ilerledikçe azaldığını göstermiştir.[6] Sunulan bu çalışmada, hasta yaşları 18-88 arasında dağılım gösteriyordu; histopatolojik incelemeyle tespit edilen HP pozitifliği en sık 4. ve 3. dekadda (sırasıyla) saptandı ve ≤50 yaş olgularda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

Martel ve ark. 18 çalışmanın verilerini içeren meta-analiz çalışmasında, yetişkin olgularda erkek cinsiyet ile HP pozitifliği arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmiştir.[9] Ülkemizde yapılan çalışmalardan Kesici ve ark. da HP pozitifliğinin erkeklerde anlamlı olarak daha fazla olduğunu bulmuştur.[6] Emre ve ark. ise kadın ve erkek hastalarda HP pozitifliği açısından anlamlı fark bulamamıştır.[7] Sunulan bu çalışmada da her iki cinsiyette HP pozitifliği oranları benzerdi.

HP enfeksiyonunun kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi (İM), displazi ve sonuçta gastrik karsinoma giden bir kaskadın tetikleyicisi olduğu bildirilmektedir.[4] Malignite dışı endikasyonlarla gastrik biyopsi alınan 405.172 olguluk bir çalışmada, 20 yıl içinde mide kanseri gelişme riskinin normal mide mukozası olanlarda yaklaşık 1/256 iken kronik gastrit, atrofik gastrit, İM ve displazi gelişimine paralel olarak riskin gittikçe arttığı belirlenmiştir, sırasıyla, 1/85, 1/50, 1/39 ve 1/19.[4]

Çeşitli çalışmalar İM'nin en çok HP gastritinde ortaya çıktığını göstermektedir.[3] İM'nin HP eradikasyon tedavisi ile regrese olabileceğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte, aksi fikirler de mevcuttur.[6] Çeşitli çalışmalarda İM sıklığı, muhtemelen çalışılan grupların heterojenitesi nedeniyle farklılık göstermektedir.[6] Ülkemizde yapılan, histopatolojik incelemeye dayandırılan çalışmalardan bazılarında İM görülme oranları, HP pozitif olgularda görülme oranları ile birlikte yukarıda Tablo 12'de

özetlenmiştir. Sunulan çalışmada tüm seride İM saptanma oranı %22.1 idi ve HP pozitif olguların %17.4'ünde İM mevcuttu.

Tan ve ark., Amerika'da çoğunluğu göçmen olmayan bir grupta yaptıkları çalışmada ileri yaş, erkek cinsiyet, beyaz olmayan ırk ve sigara öyküsünün İM ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirmiştir.[8] Ülkemizde yapılan çalışmalardan Emre ve ark. ile Adım ve ark. İM saptanma oranının ≥50 yaş hastalarda daha yüksek olduğunu bulmuştur.[5,7] Kesici ve ark. 65 yaş üstü ve erkek olmanın İM gelişimi için risk faktörü olduğunu bildirmiştir.[6] Sunulan çalışmada da İM saptanma oranı, literatürle uyumlu olarak, 50 yaş üstü hastalarda ve erkeklerde anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

İM'nin HP pozitif hastalarda, HP negatif olanlardan daha sık görüldüğü bildirilmektedir.[1,5] Aksi sonuçların bulunduğu çalışmalar da vardır. Güner ve ark. duodenal ülser tanılı ve non-ülser dispepsi yakınması olan hasta grubunda, HP negatif ve pozitif 60'ar olguyu karşılaştırmış, İM'nin HP negatif grupta daha sık olduğunu bulmuştur.[15] Kesici ve ark. da benzer bir sonuç elde etmiş ve bu durumun HP'nin İM için bir risk faktörü olmadığını göstermeyeceğini belirtmiştir. İM ve HP pozitifliği arasında eş zamanlı bir korelasyon olmaması durumunun, HP pozitifliğinin erken yaşlarda, İM'nin ise zamanında HP eradikasyon tedavisi yapılmamasının uzun vadeli bir sonucu olarak ileri yaşlarda daha sık görülmesi ile açıklanabileceğini bildirmişlerdir.[6] Sunulan bu çalışmada da İM saptanma oranı HP negatif grupta (%25.4) HP pozitif gruba (%17.4) kıyasla daha yüksekti ($p=0.019$) ve İM yaygınlığının az olduğu olgularda HP pozitifliğinin daha fazla olduğu izlendi ($p=0.015$).

İM'in komplet ve inkomplet olarak iki tipi tanımlanmış, bazı yazarlar inkomplet tipi de müsin içeriğine göre sınıflandırmıştır. İnkomplet tipi sınıflamak için ek histokimyasal (high iron diamin-HID) veya immunohistokimyasal yöntemler (MUC alt tipleri) gerekir.[3] Komplet tiple kıyaslandığında, inkomplet tipte (özellikle TipIII) gastrik karsinom gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.[10]

Adım ve ark. 122 kronik gastrit olgusunun 14 (%11.5)' ünde İM tespit etmiş ve histokimyasal çalışma ile bu olguları İM tipine göre 3 gruba ayırmıştır. Olguların çoğunun (%64.3) Tip II İM olduğu bulunmuştur. Tip III İM ise 1 olguda izlendiğinden tip II ile birlikte değerlendirilmiş, yapılan analizlerde HP durumu ile İM tipleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.[5]

Sunulan çalışmada, İM saptanan 147 olgu komplet ve inkomplet olarak sınıflandı. Çalışma patoloji raporlarındaki rutin veriler baz alınarak yapıldığından ve ek çalışma uygulanmadığından inkomplet tip için alt sınıflama yapılamadı. Mikst, komplet ve inkomplet İM içeren olgular da inkomplet gruba dahil edildiğinde inkomplet tip, kompletten daha sıktı (%70.1). HP pozitif ve negatif gruplar karşılaştırıldığında, HP durumu ile İM tipleri arasında anlamlı ilişki görülmedi.

İM saptanan grupta gastrik karsinom için prekürsör kabul edilen lezyonların eşlik ettiği az sayıda olgu vardı. Bu olguların İM tipine göre dağılımı incelendiğinde hafif atrofi gösteren 6 olgunun 4'ünde, displazi için belirsiz değişiklik içeren 2 ve düşük dereceli displazi izlenen 2 olguda inkomplet tip İM mevcuttu. Olgu sayısı az olmakla birlikte bu sonuç, inkomplet tip İM'nin komplet tipe göre karsinom gelişimi açısından daha riskli olduğu bilgisine destek kabul edilebilir.

5. SONUÇ

Amasya ilinde, kronik gastrit tanılı 666 olguda HP pozitifliği %41.4, İM sıklığı %22.1 oranındaydı. HP pozitif olguların %17.4'ünde İM saptandı. HP pozitifliği cinsiyet ayrımı göstermezken, İM erkeklerde anlamlı düzeyde daha fazlaydı. HP pozitifliği ≤50 yaş olgularda, İM ise 50 yaş üzeri olgularda anlamlı düzeyde daha sık olup HP ve İM arasında eş zamanlı bir korelasyon görülmedi. İnkomplet İM, komplet tipten daha sık olup, HP durumu ile İM tipleri arasında anlamlı ilişki görülmedi. Olgu sayısı az olmakla birlikte gastrik karsinom için prekürsör kabul edilen lezyonların eşlik ettiği İM'li olgularda çoğunlukla inkomplet tip İM mevcuttu. Literatür verileriyle birlikte değerlendirildiğinde çalışma sonuçlarımız, HP'nin erken tespiti ve eradikasyonu ile HP gastritinden gastrik karsinoma ilerleyen sürecin engellenebileceği varsayımını desteklemektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Mete R, Oran M, Güneş H et al. The prevalence of Helicobacter pylori in Tekirdag region and multi-faceted analysis of pathological parameters: Updated with the literature. Genel Tıp Derg. 2014;24:1-6.

2. Maçin S, Çiftçi N, Başer S. Prevelance of helicobacter pylori infection, in a Turkish tertiary hospital. Genel Tıp Derg. 2021;31(1):45-49.

3. Lash RH, Lauwers GY, Odze RD, Genta RM. Inflammatory disorders of the stomach. Editor: Odze RD, Goldblum JR. Odze and Goldblum surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas, Third Edition. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2015:352-401.

4. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. BMJ. 2015;351:h3867.

5. Adım ŞB, Filiz G, Gürel S, Yerci Ö, Özgür T. Kronik gastrit olgularinda intestinal metaplazi sikliği ve intestinal metaplazi ile helicobacter pylori ilişkisi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2008;34(1):1-4.

6. Kesici U, Öztürk G , Kesici S , Yılmaz A. Comparison of intestinal metaplasia and Helicobacter Pylori positivity in patients from different age groups with antral gastritis. J Surg Med. 2021;5(3):226-229.

7. Emre E, Ahıshalı E, Dolapçıoğlu C et al. The frequency of Helicobacter Pylori in patients diagnosed with peptic ulcer and gastritis. J Kartal TR. 2013;24(2):87-92.

8. Tan MC, Mallepally N, Liu Y, El-Serag HB, Thrift AP. Demographic and Lifestyle Risk Factors for Gastric Intestinal Metaplasia Among US Veterans. Am J Gastroenterol. 2020;115(3):381-387.

9. De Martel C, Parsonnet J. Helicobacter pylori Infection and Gender: A Meta-Analysis of Population-Based Prevalence Surveys. Dig Dis Sci. 2006;51:2292–2301

10. Isajevs S, Savcenko S, Liepniece-Karele I et al. High-risk individuals for gastric cancer would be missed for surveillance without subtyping of intestinal metaplasia. Virchows Arch. 2021;479(4):679-686.

11. El-Zimaity HM, Ramchatesingh J, Saeed MA, Graham DY. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. J Clin Pathol. 2001;54(9):679-83.

12. Guevara B, Cogdill AG. Helicobacter pylori: A review of current diagnostic and management strategies. Dig Dis Sci. 2020;65(7):1917-1931.

13. Atik E, Kantarçeken B, Bülbüloğlu E, Çetinkaya A. The frequency of intestinal metaplasia and dysplasia among Helicobacter pylori positive and negative patients. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2005;4(3):168-171.

14. Sakman A, Bayram Y, Parlak M, Güdücüoğlu H. The frequency of helicobacter pylori in patients admitted to family health center. TJFMPC. 2021;15(3):418-423.

15. Güner Şİ, Tuncer M. Incidence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients with helicobacter pylori positive duodenal ulcer and non-ulcer dyspepsia. Bakırköy Tıp Dergisi. 2019;15:272-9.

Presentation ID / Sunum No= 144

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-6012-2112

Hl60 ve NB4 Hücrelerinde miR-638-5P/PGK1 Gen Etkileşimi

Simge Özbakış[1], Öğr. Gör. Dr İlknur Suer[1], Dr. Murat Kaya[1], Prof. Dr. Şükrü Öztürk[1]

[1]*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul/Türkiye, E-Mail: simgeozb@gmail.com*

[2]*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul/Türkiye, E-Mail: ilknursuer@istanbul.edu.tr*

[3]*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul/Türkiye, E-Mail: kmurat@istanbul.edu.tr*

[4]*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul/Türkiye, E-Mail: sozturk @istanbul.edu.tr*

Özet

miR-638-5p önemli bir tümör baskılayıcı mikroRNA'dır. PGK1 ve SPAG1 genleri AML dahil birçok kanser türünde onkogenik etkisi bilinen genlerdir. İn silico olarak miR-638-5p hedefi olarak gösterilen bu iki genin AML hücrelerindeki ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden çalışmada, AML hücre hatlarına miR-638-5p mimik transfeksiyonu gerçekleştirilmiş, bu transfeksiyonun proliferasyon ve gen ekspresyonu düzeyinde hücrelere etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda transfeksiyonun doğrulanması için qRT-PZR yöntemi kullanılmıştır. Proliferasyon ölçümü WST8 yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Transfekte edilen HL60 ve NB4 hücrelerinden RNA izolasyonu yapılarak cDNA sentezlenmiştir. qRT-PZR yöntemi aracılığıyla PGK1 ve SPAG1 gen ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. İstatiksel analiz için Student's t test ve 2-ΔΔCt yöntemleri kullanılmıştır. Hücrelerde transfeksiyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiği TaqMan primer-prob kullanılarak qRT-PZR ile doğrulanmıştır. Hücre proliferasyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. qRT-PZR sonucuna göre transfekte edilen her iki hücre hattında da PGK1 gen ifadesinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda azaldığı tespit edilmiştir. SPAG1 geninin ifadesinde istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlenmemiştir. Sonuç olarak miR-638-5p'nin HL60 ve NB4 hücre hatları proliferasyonun azalmasında etkili olduğu ve PGK1'in de bu hücre hatlarında miR-638-5p'nin hedef genlerinden biri olduğu mRNA düzeyinde belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: miR-638-5P, AML, PGK1, SPAG1

Abstract

miR-638-5p is an crutial tumor supressor microRNA. PGK1 and SPAG1 genes which are shown as miR-638-5p targets in silico, are known to have oncogenic effects in many cancer types, including AML. There is no study examining the relationship of these genes with miR-638-5p in AML in the literature. Therefore, in this study, miR-638-5p mimic transfection was performed on AML cell lines, and it was aimed to investigate the effect of this transfection on cells at the level of proliferation and gene expression. For this purpose, the qRT-PCR method was used to confirm the transfection. Proliferation measurement was performed using the WST8 method. RNA isolation and cDNA synthesis were performed from transfected HL60 and NB4 cells. PGK1 and SPAG1 gene expression levels were investigated by qRT-PCR method. Student's t test and 2-ΔΔCt methods were used for statistical analysis. Transfection was confirmed by qRT-PCR using the TaqMan primer-probe. It was observed that the cell proliferation in the transfected cells decreased significantly compared to the control group. According to the results of qRT-PCR, it was determined that significantly diminished level of PGK1 gene in both transfected cell lines compared to the control group. No statistically significant alteration was observed in the expression of the SPAG1 gene. As a result, it was determined, at the mRNA level, that miR-638-5p was effective in the decrease of cell proliferation and also PGK1 is targeted by miR-638-5p in HL60 and NB4 cell lines.

Keywords: miR-638-5P, AML, PGK1, SPAG1

Acknowledgement: This study was supported by the Scientific Research Projects Unit of Istanbul University (Project No: 37151)

1.1 Giriş

Akut Myeloid Lösemi (AML), hematopoez sürecinde çeşitli nedenlerle meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşan blast hücrelerinin kanda birikmesiyle karakterize bir malign hastalıktır. Yetişkinlerde görülen en yaygın lösemi türüdür. AML, löseminin heterojen bir türü olup bu hastalığın çeşitli genetik ve epigenetik değişikliklerin birikimi sonucu oluştuğu bilinmektedir. Hastalığın tanı ve tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilebilmesi için yeni moleküler biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır[1,2].

MikroRNA'lar (miRNA) küçük, kodlama yapmayan, yüksek oranda korunan ve post-transkripsiyonel olarak gen ekspresyonunu düzenleyen moleküllerdir. Hedefledikleri mRNA'ya bağlanarak hedef gen ifadesini azaltan miRNA'lar birçok hastalık ve özellikle kanser türünün oluşmasında rol oynamaktadır[3]. Kanser dışında otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik hastalıklar gibi diğer hastalıkların da miRNA'larla ilişkili olabileceği tespit edilmiştir[4].

miRNA'lar tümör baskılayıcı veya onkogenik özellik gösterebilmektedir. Onkogenik miRNA'lar kanser hücrelerinde artan ekspresyon gösterir ve tümör baskılayıcı genleri hedef alarak bu genlerin ekspresyonunu azaltıp kanser sürecine katkıda bulunur. Kanser hücrelerinde azalan ekspresyon gösteren miRNA'lar ise tümör baskılayıcıdır ve onkogenleri hedef alırlar[5]. Aynı miRNA farklı kanser türlerinde farklı özellik gösterebilir. miR-638-5p'nin prostat kanserinde[6] artan ekspresyon gösterip onkogen olarak hareket ettiği gözlemlenirken meme kanseri[7], lösemi[8] ve akciğer kanseri[9] gibi diğer kanser türlerinde azalan miR-638-5p ekspresyonu kanser oluşumuyla ilişkilendirilmiş ve tümör baskılayıcı rol aldığı tespit edilmiştir[10]. Kolorektal kanserde ise farklı genler üzerinden hem onkogen hem tümör baskılayıcı rol oynayabileceği gözlemlenmiştir[11,12].

Phosphoglycerate kinase 1 (*PGK1*) glikoliz yolağında görevli önemli bir enzimdir. Karaciğer kanseri, meme kanseri, mide kanseri ve akciğer kanseri gibi malign hastalıklarda tümör büyümesi, artan invazyon, tedaviye verilen kötü yanıt ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir[13]. *PGK1* ekspresyonunun yüksek olduğu durumlar tümör malignitesinde ve tümör hücre çoğalmasında artış, kemoterapiye direnç ile ilişkilendirilmiştir [14]. Prostat kanserinde artan miR-215-5p miktarının metastaz ve kötü prognozla

ilişkili olduğu bildirilmiştir ve miR-215-5p'nin *PGK1'i* hedefleyerek prostat kanserinde tümör baskılayıcı etki gösterdiği tespit edilmiştir[15]. Kolorektal kanserde miR-548c-5p ekspresyonunun azaldığı gözlemlenmiş ve miR-548c-5p'nin kanser baskılayıcı rolü gözlemlenmiş, *PGK1* de hedef genlerinden biri olarak tespit edilmiştir[16].

Sperm-associated antigen 1 (*SPAG1*) karaciğer kanseri, pankreas kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde artan ekspresyon gösterdiğinden son yıllarda yapılan terapötik kanser çalışmalarında önemli hedef genlerden birisi olmuştur[17,18]. AML hastalarında yüksek *SPAG1* ekspresyonu yüksek nüks ve düşük sağ-kalım oranıyla ilişkilendirilmiştir[19].

Bu çalışmada miR-638-5p'nin AML hücre hatlarında PGK1 ve SPAG1 genlerini hedefleyerek biyobelirteç olma potansiyeli sebebiyle miR638-5p transfeksiyonunun HL60 ve NB4 hücre proliferasyonuna ve bu hücre hatlarında hedef genlerin ifade düzeylerine fonksiyonel etkileri RNA izolasyonu, cDNA sentezi ve qRT-PZR yöntemleri kullanılarak incelenmiştir.

1.2 Yöntemler

1.2.1 HL60 ve NB4 Hücrelerinin Çoğaltılması

AML hücre hatlarını (HL60 ve NB4) çoğaltmak için RPMI 1640 besiyeri (%10 FBS, %1 PSA) kullanıldı ve 37°C, %5 CO_2 inkübasyon koşulları sağlandı. Hücreler %70 yoğunluğa ulaştıktan sonra pasajlanarak çoğaltılan hücreler deneylerde kullanıldı.

1.2.2 Hücrelere miR638-5p Mimik Transfeksiyonu

Mimik transfeksiyonu için, hücreler Thoma lamı ve Tripan blue boyası ile sayıldıktan sonra her kuyucuğa 400.000 hücre ekilecek şekilde 6 kuyucuklu plateler hazırlandı. Hücreler ekildikten 24 saat sonra Lipofectamine 2000 reagent ile bir gruba miR-638-5p transfeksiyonu bir gruba da kontrol olarak hücrede hedefi olmayan miRNA (non-targeting miRNA, nt kontrol) transfeksiyonu gerçekleştirildi.

1.2.3 RNA İzolasyonu ve cDNA Sentezi

Transfekte edilen hücrelerden RNA izolasyonu TRIzol (MRC Inc) kullanılarak gerçekleştirildi. RNA'ların saflık ve konsantrasyon ölçümleri NanoDrop ND-200c (ThermoFisher) spektrofotometre cihazı kullanılarak yapıldı. Elde edilen RNA'lar kullanılarak cDNA sentezi TaqMan Reverse Transcriptase Kit (Thermo Fisher) kullanılarak gerçekleştirildi.

1.2.4 Transfeksiyon Validasyonu

Transfeksiyonun gerçekleştiğini doğrulamak için qRT-PZR yöntemi, LightCycler480 (Roche) cihazı ile birlikte TaqMan Universal Master Mix (Thermo Fisher) kiti, TaqMan miRNA probları (Thermo Fisher) ve TaqMan kontrol probları (RNU43) kullanılarak yapıldı.

1.2.5 Hücrelerin Proliferasyon Analizi

Proliferasyon analizi için 96 kuyucuklu plateler her bir kuyucuğa 5000 hücre ekilerek hazırlandı. Transfekte edilmiş hücreler ekildikten 24 saat sonra, Cell Viability Detection Kit kullanılarak WST8 (Sigma) yöntemi ile Elisa Reader cihazında hücre canlılığı değerlendirildi. Hücrelerin 48. ve 72. saatlerdeki proliferasyon ölçümleri yapıldı.

1.2.6 Gen Ekspresyon Düzeyi İncelenmesi

PGK1 ve *SPAG1* genlerinin ifade düzeylerinin incelenmesi için EvaGreen qPCR Supermix kullanılarak qRT-PZR gerçekleştirildi ve normalizasyon için house-keeping gen olarak β-aktin kullanıldı.

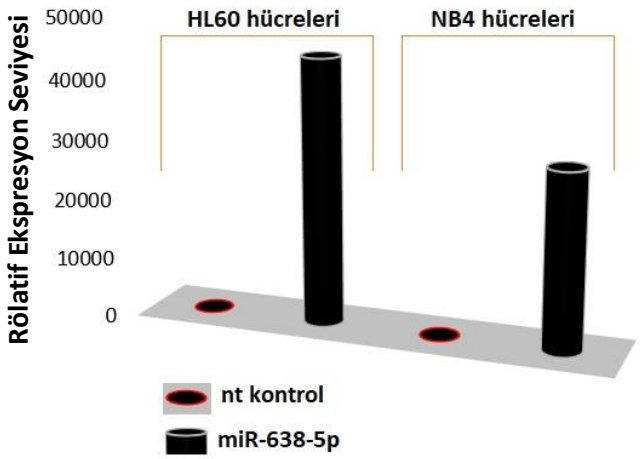
1.2.7 İstatiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiki değerlendirmesi Student's t test ve $2^{-\Delta\Delta Ct}$ metodu kullanılarak yapıldı ve p değeri 0,05'ten küçük olan veriler anlamlı kabul edildi.

1.3 Bulgular

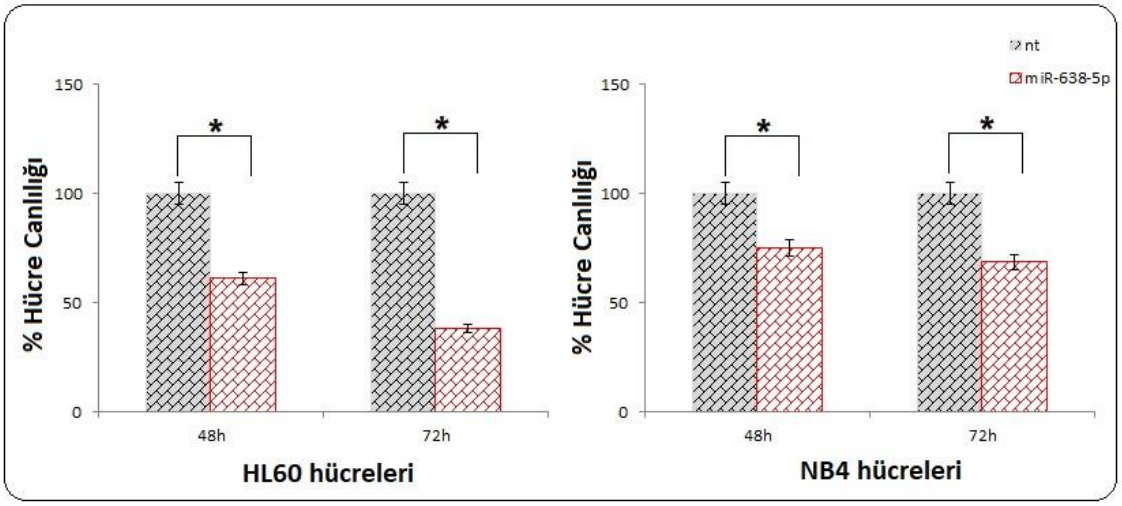
Transfeksiyon validasyonu sonucunda kontrol grubu ve çalışma grubu karşılaştırıldığında, çalışma grubuna miR-638-5p transfeksiyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştiği doğrulanmıştır (*Şekil 8*).

Şekil 8: HL60 ve NB4 Hücreleri İçin Transfeksiyon Validasyonu



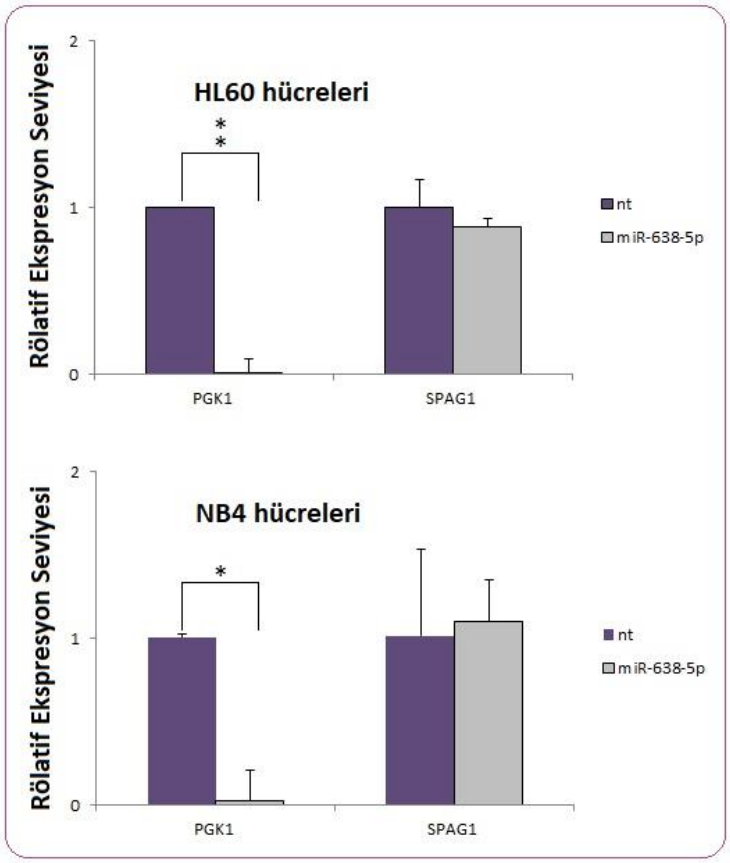
NB4 hücre hattı için miR-638-5p transfekte edilen hücreler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 48. (p=0,028) ve 72. (p=0,027) saatlerde proliferasyonun istatistiki açıdan anlamlı ölçüde baskılandığı gözlemlenmiştir. miR-638-5p transfekte edilen HL-60 hücre hattı için 48. (p=0,033) ve 72. (p=0,032) saatlerde proliferasyonda anlamlı oranda azalma tespit edilmiştir (*Şekil 9*).

Şekil 9: HL60 ve NB4 Hücrelerinin Proliferasyonu



Transfekte edilen hücrelerdeki PGK1 ve SPAG1 gen ifade düzeylerini karşılaştırmak için qRT-PZR yöntemi kullanıldı. miR-638-5p transfekte edilen HL60 hücrelerinde, PGK1 ekspresyonunun anlamlı ölçüde (p=0,003) baskılandığı, SPAG1 geninde ise istatistiki açıdan anlamlı bir değişim gözlemlenmediği (p=0,448) tespit edildi. NB4 hücre hattında çalışma grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PGK1 gen ifadesinin anlamlı ölçüde (p=0,016) baskılandığı, SPAG1 geni için anlamlı bir değişim gerçekleşmediği (p=0,844) tespit edildi (*Şekil 10*).

Şekil 10: HL60 ve NB4 Hücre Hatlarında PGK1 ve SPAG1 Gen Ekspresyonları



2 SONUÇ

Kanser hem genetik hem de epigenetik değişimlerin birikimiyle oluşan heterojen bir hastalık olduğu için ve epigenetik değişikliklerin tersine çevrilebilme potansiyeli bulunduğundan miRNA'lar son yıllarda kanser ile ilişkileri açısından sıklıkla incelenen moleküllerdir. Özellikle tümör baskılayıcı miRNA'lar, hedefledikleri onkogenlerin ekspresyonlarını baskılayabildikleri için bu potansiyelleri onları son yıllardaki terapötik kanser çalışmalarında oldukça önemli hale getirmiştir. Bu projede, miR-638-5p'nin AML hücre hatlarındaki proliferasyona etkisi ve bu miRNA'nın potansiyel hedef genleri arasında yer alan *PGK1* ile *SPAG1* genlerinin ekspresyonları üzerindeki etkisi incelenmiştir. Elde edilen verilere göre miR-638-5p'nin, hücre canlılığını hem HL60 hem de NB4 hücrelerinde istatistiki olarak anlamlı ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir. Gen ifadesi analizinde, miR-638-5p transfekte edilen hücrelerde kontrol hücrelerine göre anlamlı oranda azalmış *PGK1* ekspresyonu tespit edilmiş fakat *SPAG1* seviyesinde istatistiki olarak anlamlı değişim gözlemlenmemiştir. Bu bulguların ilerleyen çalışmalarla ve protein seviyesinde doğrulanması gerekse de hücrede artan miR-638-5p ekspresyonunun hem potansiyel hedef genlerden biri olan *PGK1* ifade düzeyindeki azalmayı sağladığını hem de AML hücrelerinde proliferasyonu baskıladığını gösteren bu sonuçlar, miR-638-5p yardımıyla *PGK1* geninin hedeflenmesini içeren yeni AML tedavi yöntemleri ve miRNA kanser ilişkisini araştıran diğer çalışmalar için öncü olacaktır.

3 KAYNAKÇA

1. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood Cancer J.* 2016;6(7):e441.

2. Prada-Arismendy J, Arroyave JC, Rothlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. *Blood Rev.* 2017;31(1):63-76.

3. Budakoti M, Panwar AS, Molpa D, et al. Micro-RNA: The darkhorse of cancer. *Cell Signal.* 2021;83:109995.

4. Lundstrom K. Micro-RNA in disease and gene therapy. *Curr Drug Discov Technol.* 2011;8(2):76-86.

5. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol.* 2007;302(1):1-12.

6. Chan JJ, Kwok ZH, Chew XH, et al. A FTH1 gene:pseudogene:microRNA network regulates tumorigenesis in prostate cancer. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(4):1998-2011.

7. Li M, Wang J, Liu H. Downregulation of miR-638 promotes progression of breast cancer and is associated with prognosis of breast cancer patients. *Onco Targets Ther.* 2018;11:6871-6877.

8. Lin Y, Li D, Liang Q, et al. miR-638 regulates differentiation and proliferation in leukemic cells by targeting cyclin-dependent kinase 2. *J Biol Chem.* 2015;290(3):1818-1828.

9. Wang F, Lou JF, Cao Y, et al. miR-638 is a new biomarker for outcome prediction of non-small cell lung cancer patients receiving chemotherapy. *Exp Mol Med.* 2015;47:e162.

10. Chong ZX, Yeap SK, Ho WY. Dysregulation of miR-638 in the progression of cancers. *Pathol Res Pract.* 2021;220:153351.

11. Ma K, Pan X, Fan P, et al. Loss of miR-638 in vitro promotes cell invasion and a mesenchymal-like transition by influencing SOX2 expression in colorectal carcinoma cells. *Mol Cancer.* 2014;13:118.

12. Tay Y, Tan SM, Karreth FA, Lieberman J, Pandolfi PP. Characterization of dual PTEN and p53-targeting microRNAs identifies microRNA-638/Dnm2 as a two-hit oncogenic locus. *Cell Rep.* 2014;8(3):714-722.

13. Fu Q, Yu Z. Phosphoglycerate kinase 1 (PGK1) in cancer: A promising target for diagnosis and therapy. *Life Sci.* 2020;256:117863.

14. He Y, Luo Y, Zhang D, et al. PGK1-mediated cancer progression and drug resistance. *Am J Cancer Res.* 2019;9(11):2280-2302.

15. Chen JY, Xu LF, Hu HL, Wen YQ, Chen D, Liu WH. MiRNA-215-5p alleviates the metastasis of prostate cancer by targeting PGK1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(2):639-646.

16. Ge J, Li J, Na S, Wang P, Zhao G, Zhang X. miR-548c-5p inhibits colorectal cancer cell proliferation by targeting PGK1. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):18872-18878.

17. Lin S, Lv Y, Zheng L, Mao G, Peng F. Expression and Prognosis of Sperm-Associated Antigen 1 in Human Breast Cancer. *Onco Targets Ther.* 2021;14:2689-2698.

18. Silina K, Zayakin P, Kalnina Z, et al. Sperm-associated antigens as targets for cancer immunotherapy: expression pattern and humoral immune response in cancer patients. *J Immunother.* 2011;34(1):28-44.

19. Richard-Carpentier G, Marquis M, Sauvageau G, Hebert J. High Expression of SPAG1 Is Associated with a Worse Clinical Outcome in Intermediate Risk Acute Myeloid Leukemia That Can be Partially Overcome By Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):2804-2804.

Presentation ID / Sunum No= 145

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0819-6733

Büyük Boyutlu Benign Uterin Leiomyona(Kugel Myomu)

Dr. Öğretim Üyesi Mustafa Doğan Özçil[1]

[1]*Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, m.d.ozcil@hotmail.com*

Özet

selim tümördür. Reprodüktif dönemde kadınların %80'de görülür, ancak %30 vaka klinik olarak semptom verir. Myoma Uterinin başlıca infertilite, tekraralayan gebelik kaybı, anormal uterin kanamlar, çevre organlara bası semptomları verir. Uterusu 18 haftalık gebelik cesamette alışıla gelmişin dışında bir vaka tespit ettik. Vakamızı sunmak ve myomlar hakkında literatür bilgilerini vermek istedik. Vaka takdimi: Hasta anormal uterin kanama, sekonder infertilite şikayetiyle başvurmaktadır, 44 yaşındadır, 1 normal spontan vajinal doğum, partus 1, abortus sayısı 12, hastaya 7-8 yıl önce myoma uteri tanısı konmuş, ancak hasta çocuk istediğinden dolayı amaliyat olmamış. Hastanın şu anda anormal uterin kanaması olması nedeniyle oral kontraseptif kullanıyormuş. Hastanın fizik muayenesi: Uterus, göbek altı 2 parmak seviyesine kadar yaklaşık 18 haftalık gebelik cesamette tespit edildi. Ultrasonografik incelemede bu kitlenin solid olduğu izlendi. Kontrastlı üst ve alt abdomen bilgisayarlı tomografi incelemesinde; Uterusta belirgin diffuz büyüme, uterus 18,2x17,7x11,3 cm ölçüsünde, heterojen kontrastlaşma gösteren yumuşak doku dansiteli kitle izlenmiştir. Uterin myoma ön tanısı konarak operasyona karar verildi. Operasyon: Midline insizyon yapıldı. Eksplorasyonda tüm batını kaplayan myoma uteri ön tanısı kondu. total abdominal histerektomi ve sol salpingo-oferektomi yapıldı. Operasyon piyesi 2550 gr ağırlığındaydı. Operasyon esnasında toplam kanama miktarı 50 ml'den azdı. Per operatif ve post operatif komplikasyon gelişmedi. Hasta post-op 2. günde şifaen taburcu edildi. Sonuç: Histopatolojik İnceleme: Leiomyoma tanısı kondu.

Anahtar Kelimeler: Anormal Uterin Kanama, Myoma Uteri

Abstract

Introduction: Myoma uteri is a benign tumor arising from the smooth muscle bundles of the uterus. It is seen in 80% of women in the reproductive period, but 30% of cases are clinically symptomatic. Myoma Uterine mainly causes symptoms of infertility, recurrent pregnancy loss, abnormal uterine bleeding, and compression on surrounding organs. We detected an unusual uterin myoma, 18 weeks pregnant in size. We wanted to present our case and give literature information about myomas. Case presentation: She is admitted with the complaint of abnormal uterine bleeding, She is 44 years old, 1 normal spontaneous vaginal delivery, 1 partus, 12 abortion numbers, The patient was diagnosed with myoma uteri 7-8 years ago, but the operation was not performed because the patient wanted a child. The patient was taking oral contraceptives due to abnormal uterine bleeding. On physical examination of the patient: The uterus was detected at the level of 2 fingers below the umbilicus, in size at 18 weeks of gestation. Ultrasonographic examination revealed that this mass was solid. In contrast-enhanced upper and lower abdomen computed tomography examination; Pronounced diffuse enlargement in the uterus, a mass of 18.2x17.7x11.3 cm in size of uterus with heterogeneous contrast enhancement and soft tissue density was observed. We decided to operate with a preliminary diagnosis of uterine myoma. A midline incision was made. During the exploration, a preliminary diagnosis of myoma uteri covering the entire abdomen was made. Total abdominal hysterectomy and left salpingo-opherectomy were performed. The operation piece weighed 2550 g. The total amount of bleeding during the operation was less than 50 ml. There were no preoperative and postoperative complications. The patient was discharged on the 2nd post-op day. Result: Histopathological examination: A diagnosis of leiomyoma was made.

Keywords: Abnormal Uterine Bleeding, Myoma Uteri

Giriş

Tanım: Myom düz kas demetlerinden ve myometriumun fibroblastlarından orjin alan selim tümördür. Vücutta düz kasın olduğu her bölgede oluşabilir, yer aldığı organın adını alarak adlandırılır[1] (Ör: myoma uteri, dermato myoma).

İnsidensi: Uterin myoma 50 yaşından genç kadınların % 70-80'inde görülür, fakat bu hastalardan sadece %20-30 semptom verir, diğerleri rutin muayene veya tarama sırasında tesadüfi olarak teşhis edilir[2].

Semptomları: Myoma uteri, anormal uterin kanamalara, tekrarlayan gebelik kayıplarına, preterm doğuma, infertiliteye, çevre organlara basıya neden olabilir. Myomların semptomu lokalizasyonuna göre değişir[3].

Lokalizasyonu: Myoma uteri lokalizasyonuna göre sınıflandırıldığında, submuköz myom, intramural myom, subseröz myom şeklinde sınıflandırılır. FİGO (The International Federation of Gynecology and)'a göre sınıflandırıldığında, submuköz (FİGO 0,1,2), intramural (FİGO 3,4,5), subseröz (FİGO 6,7), Servikal myom (Figo 8) şeklinde sınıflandırılır [4,5]. Bu lokalizasyonların kombinasyonu da olabilir. Bunun dışında submuköz myom uterin kaviteye doğru büyüyerek, serviksten dışarı çıkar buna Myoma Nasandii denir. Subseröz myom uterustan pediküllе uterin ligamentlere doğru büyüyerek pedinküllü (saplı) myom adını alır. Saplı myom sapı etrafında dönerek ayrılıp pelviste başka yere implante olur buna da parazitik myom denir. Uterus cidarında myomlar çok sayıda olur, bu duruma da myomatosus uteri denir. Myom uterusun tümünü diffuz bir şekilde büyütür buna da KUGEL myomu denir. Uterusu diffuz bir şekilde büyüten myomlarda uterusun ağırlığı 11.4 kg'ı geçerse bunlarada dev myomlar denir [4-7].

Büyüklüğü: Uterus myomlarında myomların büyüklüğü birkaç mm.den 11,4 kg ve üzerine kadar büyüyebilir [3-6].

Tanı: Myoma uterinin tanısı, fizik muayene, ultrasonografi, Pelvik MRI (Magnetik Resonans Imaging) ile konur[3,5,8].

Vakamızda uterusu diffuz bir şekilde büyüten büyük boyutlu myom olması nedeniyle, vakamızın klinik özelliklerini sunmak ve büyük boyutlu myomlar hakkında literatür bilgilerini sunmak istedik.

Vaka Takdimi

Hastanın şikayeti: Anormal uterin kanama, sekonder infertilite şikayetiyle başvuran hasta 44 yaşındadır. Hasta karnında şişlikten şikayet etmektedir. Hastanın şu anda anormal uterin kanaması olması nedeniyle oral kontraseptif kullanıyormuş.

Özgeçmişi: 27 yıl önce 1 normal spontan vajinal doğum, partus 1, abortus sayısı 12, en son abortus 10 yıl önce, hastaya 7-8 yıl önce myoma uteri tanısı konmuş, ancak hasta çocuk istediğinden dolayı amaliyat olmamış.

Hastanın fizik muayenesi: Uterus, göbek altı 2 parmak seviyesine kadar yaklaşık 18 haftalık gebelik cesamette tespit edildi. **Ultrasonografik incelemede** bu kitlenin solid olduğu izlendi.

Kontrastlı üst ve alt abdomen bilgisayarlı tomografi incelemesinde; Uterusta belirgin diffuz büyüme, uterus 18,2x17,7x11,3 cm ölçüsünde, heterojen kontrastlaşma gösteren yumuşak doku dansiteli kitle izlenmiştir. Uterin myoma ön tanısı konarak operasyona karar verildi.

Hastanın preop incelemelerinde hastanın vital bulguları, hemogram ve kan biyokimya analizi normal bulundu. Tümör markırlarından Ca-125, Ca-19.9, Ca-15.3 analizleri normal bulundu.

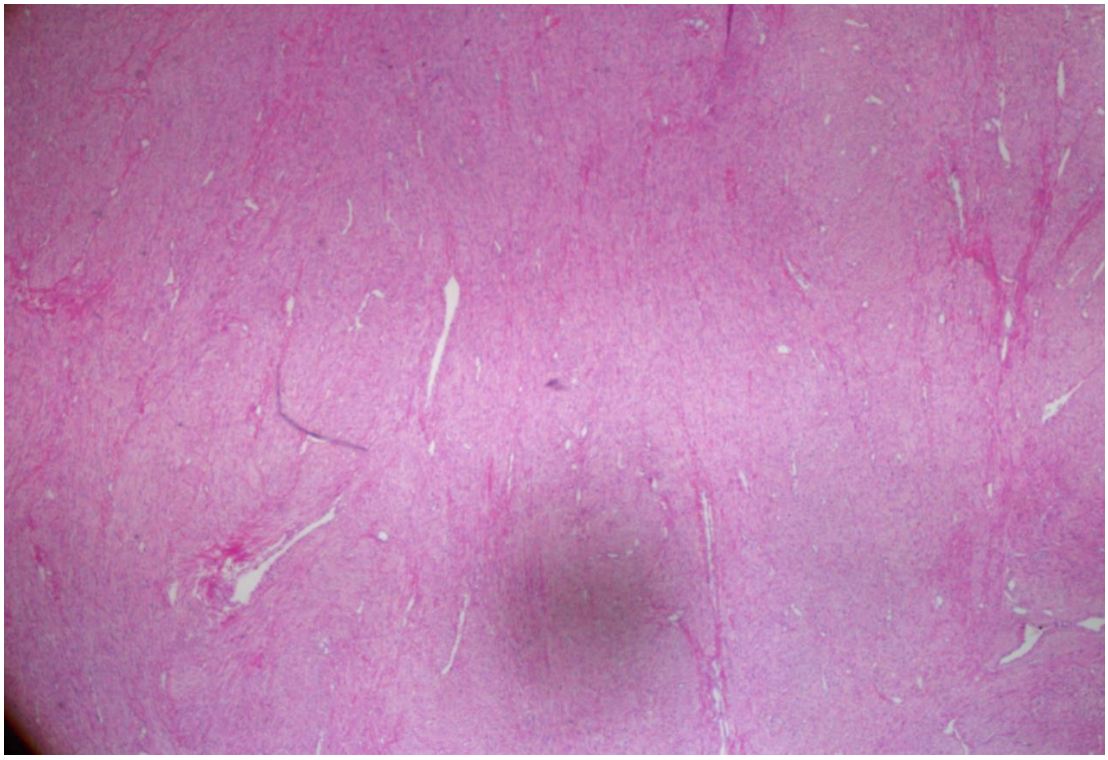
Operasyon: Midline insizyonla batın açıldı. Eksplorasyonda tüm batını kaplayan, çevre dokuya yapışık solid kitle gözlendi, myoma uteri ön tanısı kondu. Uterus çevre dokudan ayrıştırılarak, serbestleştirildi. total abdominal histerektomi ve sol salpingo-oferektomi yapıldı. Operasyon piyesi **2550 gr** ağırlığındaydı. Operasyon esnasında toplam kanama miktarı 50 ml'den azdı. Per operatif ve post operatif komplikasyon gelişmedi. Hasta post-op 2. günde şifaen taburcu edildi.

Anatomi Patolojik İnceleme: 26x18x9 cm ölçüsünde total abdominal histerektomi piyesi, materyale kesit atılıp açıldığında 17.5x15x15 cm boyutunda tüm uterin kavite ve uterusu kaplayan myom izlendi (Resim 1, Resim 2). Amaliyat piyesi üzerinde 4x2 cm. boyutta, paraovarial kistler mevcuttu. Sol over 4x4x3.5 cm boyutunda olup, kesitte seröz yapıda kist izlendi.

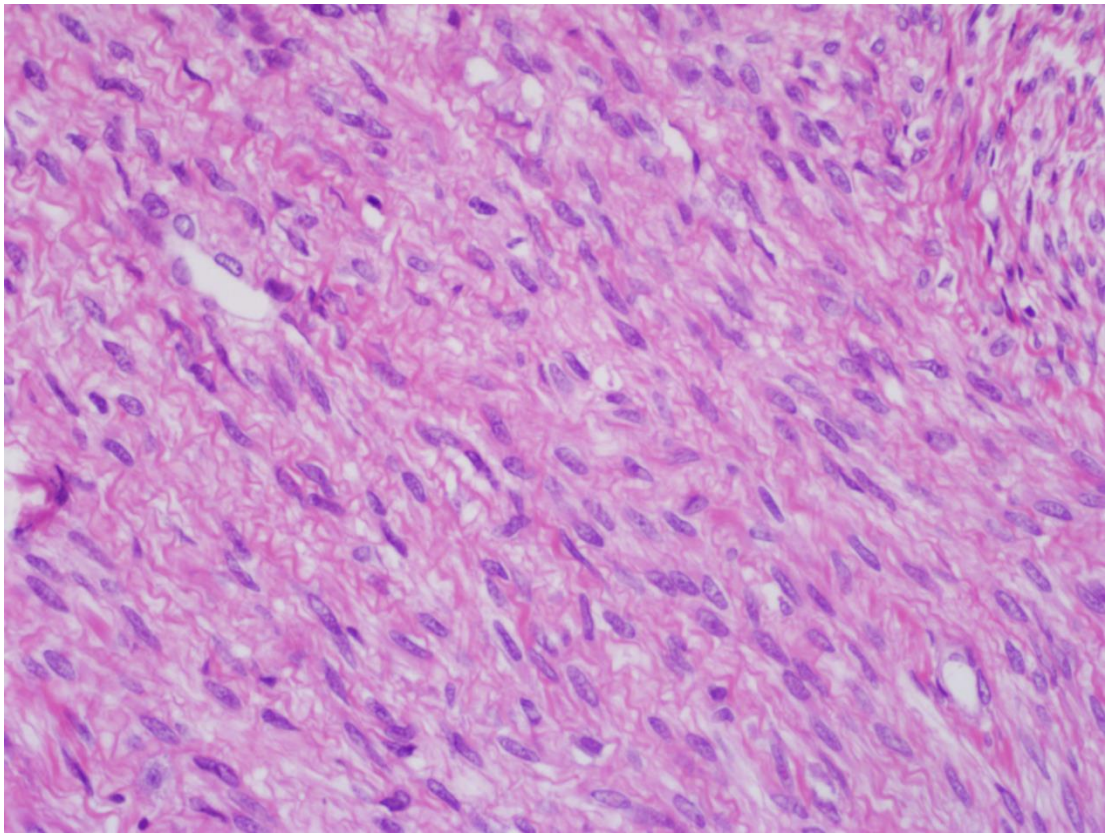
Resim 1:Total Abdominal Histerektomi Piyesi

Resim 2: Total Abdominal Histerektomi Piyesi Kesiti

Histopatolojik mikroskobik incelemede: Uterus düz kas demetlerinden oluşan birbirine paralel yer yer girdaplar oluşturan balık sürüsü tarzında iğsi hücrelerden oluşan benign tömör yapısı görüldü (Resim 3, resim 4) Hücrelerde atipi gözlenmedi. Dört yüzlük büyütmede 10 ayrı mikroskobik alan incelemesinde mitotik hücre sayısı 5'in altındaydı.



Resim 3: Kitlenin Kesitinin 4X10= 40' lık Büyütme Hematoksilen&Eozine (H&E Boyaması)



Resim 4: Kitlenin Kesitinin 40X10=400'lük Büyütme H&E Boyaması

Tanı: Makroskopik ve mikroskobik inceleme sonucunda uterusu diffuz bir şekilde büyüten **büyük boyutlu benign myoma uteri (Kugel Myomu)** tanısı kondu.

Hastanın daha sonraki takiplerinde komplikasyona rastlanmadı. Halen hasta şifaen durumunu devam ettirmektedir.

Tartışma:

Uterusun büyük boyutlu myomları anormal uterin kanama, tekrarlayan gebelik kaybı, infertilite, preterm doğuma neden olmasının yanı sıra, uterusa komşu, ureter, böbrek, barsaklara, rektuma bası yaparak bu organların fonksiyonunu bozabilir[3,6,7,8]. Bizim hastamızda, anormal uterin kanama şikayeti bulunmaktadır. Pre-op hastalarda utrerusa komşu organların fonksiyon bozukluğu araştırılmalıdır. Komşu organlarla myomun ilişkisi araştırılmalıdır. Gerektiği takdirde IVP (intravenöz pyelografi), EMAR, kontrastlı Pelvik tomografi, böbrek USG yapılarak, ureter ve böbreğe bası var mı, hidronefroz var mı araştırılması gerekir[3, 6,-8]. Eğer uretere bası varsa pre-op ureterlere operasyon esnasında ureteri rahat bulmak ve ureteri travmadan korumak amacıyla uretere double J kateter takılmalıdır. Bizim hastamıza yapmış olduğumuz böbrek USG incelemesi, transvajinal USG incelemesinde ve kontrastlı üst, alt batın tomografi incelemesinde, böbrek ve uretere bası, pelvis ve kalislerde genişleme ureterde dilatasyon gözlenmedi.

Ayrıca hastamız 27 yıl önce 1 doğum yapmış daha sonra 12 tane abortus yapmış, yanı myoma uteri gelişmesi nedeniyle tekrarlayan gebelik kaybı meydana gelmiştir. Son 5 yıl içinde de hasta gebe kalamamıştır. Literatürde myoma uterinin tekralayan gebelik kaybına, infertiliteye, neden olduğunu desteklemektedir[3, 6-8].

Uterusun büyük boyutlu myomlarında sarkoma dönüşme durumu dikkate alınmalıdır [6,-8], bizim kendi vakamızda hastaya 7-8 yıl önce myoma uteri tanısı konması sebebiyle myomun yavaş büyümüş olduğu göz önünde bulundurularak, pek sarkom düşünmedik, histopatolojik incelemedede sarkomu destekleyecek bulgulara rastlanmadı.

Sonuç: Büyük boyutlu uterin myomlar, infertiliteye, tekrarlayan gebelik kayıplarına, anormal uterin kanamalara, komşu organlara basıya neden olabilmektedir. Uterusun büyüklüğünün özellikle 16 haftalık gebelik cesametinden büyük olduğu, büyük boyutlu myomlar diğer daha küçük boyutlu uterin myomlardan daha farklı bir şekilde yaklaşım gerekir**.**. Uterusun büyük boyutlu myomları operasyona hazırlanırken geniş kapsamlı pre-op tetkikler yaptırılmalı ve bu hastalara multidisipliner yaklaşım gösterilmelidir. Komşu organlara bası özellikle üretere, böbreğe bası durumu araştırılmalıdır. Büyük boyutlu myomların sarkomatöz dejenerasyon gösterebileceği dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar:

1. Kempson, R. L., & Hendrickson, M. R. (2000). Smooth muscle, endometrial stromal, and mixed Müllerian tumors of the uterus. *Modern Pathology*, *13*(3), 328-342.

2. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol. 2003 Jan;188(1):100-7. doi: 10.1067/mob.2003.99. PMID: 12548202.

3. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1646-55. doi: 10.1056/NEJMcp1411029. PMID: 25901428.

4. Laughlin-Tommaso SK, Hesley GK, Hopkins MR, Brandt KR, Zhu Y, Stewart EA. Clinical limitations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification of uterine fibroids. Int J Gynaecol Obstet. 2017 Nov;139(2):143-148. doi: 10.1002/ijgo.12266. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28715088; PMCID: PMC5629115.

5. Bajaj S, Gopal N, Clingan MJ, Bhatt S. A pictorial review of ultrasonography of the FIGO classification for uterine leiomyomas. Abdom Radiol (NY). 2022 Jan;47(1):341-351. doi: 10.1007/s00261-021-03283-6. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34581926.

6. Brito LGO, Ueno NL, Machado MR. Does Big Mean Evil? Giant, but Benign Uterine Leiomyoma: Case Report and Review of the Literature. Rev Bras Ginecol Obstet. 2021 Jan;43(1):66-71. English. doi: 10.1055/s-0040-1721351. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33513639.

7. Steward, R. G., DenHartog, H. W., & Katz, A. R. (2011). Giant uterine leiomyomata. *Fertility and sterility*, *95*(3), 1121-e15.

8. TANIR, H. M. (2000). Leiomyom: Tanımı, Tanısı veGüncel Tedavi Seçenekleri. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*, *10*(4), 211-221.

Presentation ID / Sunum No= 147

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-4946-555X

Akut Appendisit Tanısında Cilt Isısı Ölçümünün Değerlendirmesi: Ön Sonuçlar

Uzman Dr. Uğur Duman[1]
[1]*Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği,*
drugurduman@yahoo.com

Özet

Amaç: Akut apandisit, akut cerrahi karın ağrısının en yaygın nedenidir ve derinin kızılötesi termal monitörizasyonu, bazı intra-abdominal inflamatuar patolojiyi tanımlamak için onlarca yıldır kullanılmaktadır. Karın alt kadranlarındaki cilt ısı farkını değerlendirerek akut apandisiti tespit etmeyi amaçladık. Gereç ve Yöntemler: Apendektomi yapılan 69 hastanın verileri prospektif olarak incelendi. Tüm hastaların vücut sıcaklıkları, 0.1ºC çözünürlük ve ±0.2ºC doğruluk ile standart bir kızılötesi cilt termometresi ile sağ ve sol alt karın kadranlarından aynı anda üç kez ölçüldü. Tüm hastalar ek olarak ultrasonografi ile tetkik edildi. Ayrıca hastaların lökosit ve C-reaktif protein düzeyleri değerlendirildi. Bulgular: Laboratuvar bulgularında yüksek lökosit ve CRP seviyeleri saptandı. Ortanca aksiller ısı 37.23°C bulundu. Sağ ve sol alt kadranlardan vücut ısısı ölçümlerinin medyan değerleri sırasıyla 37.13°C ve 37°C bulundu. Aksiller ısı ile McBurney nokta ısısı arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p=0.054). Bununla birlikte, McBurney noktasından ölçülen vücut sıcaklığı ile soldaki karşılık gelen anatomik pozisyonunun karşılaştırılması, anlamlı istatistiksel fark gösterdi (p=0.030). Her iki alt abdominal kadran arasındaki deri ısısı farkının medyan değeri 0.17°C bulundu. Ultrasonografinin sensitivitesi %73.5, spesifisitesi %100 bulundu. Tüm ultrasonografik incelemelerin pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %100 ve %5,2 olarak bulundu. Sağ ve sol iliak fossadan ölçülen deri sıcaklığındaki farkın duyarlılığı ve pozitif prediktiflik değeri sırasıyla %94,2 ve %98,4 bulundu. Sonuç: Yaygın olarak kullanılan modern kızılötesi cilt termometre cihazları ucuz ve pratiktir. Ayrıca ölçüm hızlı, kolay ve zararsızdır. Sık görülen bu hastalığın tanısı yine de hekimin klinik kararına bağlı olsa da sağ ve sol alt kadran arasındaki cilt ısısı farkı, negatif laparotomi oranlarını azaltmak için bir tanı kriteri olarak kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Akut Apandisit, İnflamasyon, Ateş, Tanı, Ultrasonografi, Cilt Isısı, Kızılaltı Termografi, Mcburney Noktası.

Evaluation of Skin Temperature Measurement in Diagnosis of Acute Appendicitis: Preliminary Results

Abstract

Background: Acute appendicitis is the most common cause of acute surgical abdominal pain and infrared thermal monitorization of the skin has been used for decades to define several intraabdominal inflammatory pathologies. We aimed to detecte acute appendicitis by evaluating the skin temperature difference of lower abdominal quadrants. Material and Methods: The datas of 69 patients who underwent appendectomy were investigated prospectively. All the patients' body temperature was measured simultaneously three times from right and left lower abdominal quadrants by a standard infrared skin thermometer with 0.1ºC resolution and ±0.2ºC accuracy. All patients were examined additionally with ultrasonography. Also, the patients' initials leucocyte and C-reactive protein levels were evaluated. Results: Laboratory finding revealed elavated leucocyte and CRP levels. Median axillary heat was found 37.23°C. Median values of body temperature measurement from right and left lower quadrants were found 37.13°C and 37°C respectively. No statistically difference was found between axillary heat and McBurney's point heat (p=0.054). However, comparison of body temperature measured from McBurney's point and its corresponding anatomical position on the left showed significant statistical difference (p=0.030). Median value of skin temperature difference between both lower abdominal quadrants was found 0.17°C. Sensitivity of ultrasonography was found 73.5% and its specificity 100%. Positive and negative predictivity of all ultrasonographic examination were found 100% and 5.2% respectively. Sensitivity and value of positive predicitivity of difference in skin temperature measured from right and left iliac fossae were found 94.2% and 98.4% respectively. Conclusion: Widely used modern infrared skin thermometer devices are cheap and practical. Furthermore, the measurement is fast, easy and harmless. Even though the diagnosis of this common disease is still dependent on the physician's clinical judgement, skin temperature difference between right and left lower quadrant might be considered as a diagnostic criteria to reduce the non-therapeutic laparotomy rates.

Keywords: Acute Appendicitis, Inflammation, Fever, Diagnosis, Ultrasonography, Skin Temperature, İnfrared Thermography, Mcburney's Point.

Introduction

Acute appendicitis is still one of the most common surgical emergencies [1, 2]. The incidence is approximately 1.2/1000 per year and lifetime prevalence ratio is one in seven [2, 3]. The classical clinical presentation is the migration of the initial periumblical pain to right lower abdominal quadrant [4]. Nevertheless, the clinical scenario might be very various and the diagnosis can be challenging [3, 4]. The dignosis based on medical history and physical examination alone lead the clinician to a non-therapeutic negative appendectomy which has a rate up to 30% reported in literature [3]. To decrease negative appendectomy rates, several scoring systems – such as Alvarado, RIPASA, Tzanakis, Eskelinen, Ohhmann, etc. – have been suggested [5-8]. Increased body temperature is one of the most important findings in each and every scoring system. The main purpose of all these scoring systems is to provide an accurate dignosis within an algorithm and avoid a non-therapeutic surgery [8]. However, scoring systems are getting more and more complicated because of the many new criteria added as a result of recent studies. Thus, still in most of the surgery clinics, the patients are put on acute appendicitis diagnosis based on symptoms and clinical findings alone without using any classification or scoring system.

The aim of the study is to simplfy making decision about the patients prediagnosed as acute appendicitis. Our purpose was to evaluate the body heat at McBurney's point alone as an additional diagnostic criteria in such patients. Also the correlation between the McBurney's point body temperature and preoperative ultrasonografic findings – postoperative hystopatological examination results was investigated in the study.

Material and Methods

This prospective clinical study was approved by the ethics committee of Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital (Approval Number: 2011-KAEK-25; 2015/18-03) and was conducted in Department of General Surgery, Written informed consent was obtained from all patients.

Two hundred and fifty-one patients who underwent appendectomy between january 2015 – october 2015 were investigated prospectively. To ensure the homogeneity of the study, only male patients were evaluated aiming to exclude the overian and other gynecological pathology. Patients who have >25 kg/m² body mass index were excluded from the study to minimalize the fallibility due thick adipous tissue. Thence 69 patients were included to the study. All the patients' body temperature was measured simultaneously three times from each selected point – axilla, McBurney point and its corresponding anatomical position on the left called "opposite-McBurney point" – by a standard well-calibrated non-contact gun-shaped liquid crystal display infrared skin thermometer with a 0.1 ºC resolution and ±0.2 ºC accuracy. The measurement distance was 10 cm as recommended in the users manual of the thermometer. All patients were examined with ultrasonography (USG) additional to detailed physical examinations before the surgery. Also, the patients' initials leucocyte and C-reactive protein (CRP) levels were evaluated.

None of the patients who were included to the study developed early complications (massive bleeding requiring re-laparotomy, colonic fistula, surgical site infections, etc.).

Statistical analysis:

The statistical analyses were performed using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences ver. 21.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) computer program. Because the number of sample is >50, normality was analyzed using Kolmogorov-Simirnov test. In descriptive analyses, mean ± standard deviation was used for data following the normal distribution and median and minimum-maximum values for non-parametric datas. Non-parametric values were compared using Mann Whitney U. The correlation between ultrasonography and histophatology was analysed using Spearman correlation coefficients. were compared using test. Comparison of categorical variables such as datas of ultrasonograpy and histopathology was conducted using Fisher's exact chi-square test. In all statistical tests conducted as part of the study, α value was taken as 0.05 and $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results

All patients were male and their body mass index under >25 kg/m². Patients median age was found 27 (min:16; max:59). Six of 69 patients (8.7%) were admitted to the hospital with only an abdominal tenderness. Tenderness and defense was found in 23 patients (33.3%). The majority of acute appendicitis patients had tenderness, defense and rebound in the same time during the physical examination as clinical signs (n=40; 58%) (Table 1). Laboratory finding revealed elavated leucocyte (mean: 15549.71±4765.15/mm³) and CRP (median: 28.1 mg/L [min:3.45; max: 142.4]) levels (Table 2). In 72.5% (n=50) patients, ultrasonograpic examination could be able to detecte acute appendicitis preoperatively. On the other hand radiologist could not visualized the appendix in 13 patient (18.8%) by USG. Furthermore in 6 patients (8.7%) radiologist reported that the appendix were normal and there were no significant sonographic evidence in favor of acute appendicitis.

The median axillary heat was found 37.23°C (min:36.6; max:38.96). Median values of body temperature measurement from McBurney's point and opposite-McBurney's point were found 37.13°C (min:36.36; max:38.73) and 37°C (min:36.3; max:38.56) respectively. No statistically difference was found between axillary heat and McBurney's point heat (p=0.054). However, comparison of body temperature measured from McBurney's point and opposite-McBurney's point showed a significant statistical difference (p=0.030). Median value of skin temperature difference between both lower abdominal quadrants was found 0.17°C (min:-0.04; max:0.6). Only in two patients (2.8%) body temperature measured from the opposite-McBurney's point were higher than the one of McBurney's point's skin. Also in one patient (1.4%), there was no skin heat difference between both lower quadrants (Table 2).

Histopathological examination of the appendectomy specimen revealed simply acute appendicitis in 46 patients (66.7%), supurative, necrotic or perforated appendicitis in 20 patients (29%) and appendicitis due to lymphoid hyperplasia in 2 patients (2.9%). Only in one specimen, pathologists raported a normal appendix; hence non-therapeutic negative appendectomy rate was found 1.4% in the study. No carcinoid tumors was detected in 69 patients' specimen (Table 3).

Between results of histopathological examination of specimens and preoperative ultrasonographic findings of 56 patients – whose appendix had been visualized with USG – was found a statistically positive corralation (r=0.389; p=0.003). Regarding the datas of these 56 patients, no statistically difference was found between the reports of radiologists and histopatologists (p=0.107). When the histopatological examination is considered as the "gold standard", the sensitivity of USG (n=69) was found 73.5% and its specificity 100%. Positive and negative predictivity of all USG examination were found 100% and 5.2% respectively. On the other hand when USG examination which have been reported as "non-visualized appendix" were excluded (n=56), the sensitivity of USG was found 90.9% and negative predictivity 16.6% (Table 4).

The sensitivity and value of positive predicitivity of difference in skin temperature measured from right and left iliac fossae were found 94.2% and 98.4% respectively. Specificity and negative predictivity rates were found 0%, however those are not accurate values because there were only a single patient who underwent a negative appendectomy and had a difference in skin heat measurement (Table 5 and 6).

Discussion

Although appendicitis is one of the most common cause of acute abdomen, still negative laparotomy/laparoscopy rates are high [3]. Delayed acute appendicitis may cause abdominal sepsis due to bacterial peritonitis; thus clinicians still prefer surgical exploration in case of atypical abdominal semptoms and signs. As mentioned, to prevent non-theurapeutic laparotomy or laparoscopy, many scoring systems have been created in years.

Alvarado [5] was the "pioneer" in this field. In 1986, he recommended a helpfull scoring system to diagnose the acute appendicitis and estimate its prognosis. Pain migration, anorexia, nausea/vomiting, tenderness, rebound, fever, leukocytosis and shift of leukocytes to left have been chosen as criterias. In this scoring system total score is ten which indicates a precise diagnosis and a poor prognosis. On the other hand RIPASA (Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis) scoring system was relatively new and much more complex than Alvarado's system [6]. Many new criteria were added to the Alvarado's initial scoring system; such as gender, age, duration of symptoms, Rovsing sign, negative urine analyses ect. Although the RIPASA score is a complicated system, Butt et al. [6] reported a 96.2% sensitivity and 90.5% specificity. The authors claimed a higher positive and negative predictivity of this scoring system – 98.9% and 73.1% respectively. Erdem et al. [8] compared four most commonly used diagnostic scoring systems (Alvarado, Eskelinen, Ohhmann and RIPASA scores) and found Eskelinen and RIPASA had the highest sensitivity. Nevertheless, same authors reported that these two scoring system had a very low specificities. They also reported that Alvarado and Eskelinen scores had 88% and 79% of positive predictivities respectively. Negative predictivity rates of Alvarado and Ohhmann were found 66% and 83%. Despite all these varied ratios, diagnostic accuracy of all four scores were similar and between 77-82%. Alvarado scoring system had a lowest negative appendectomy rate with 12%. Other three scoring systems' negative appendectomy rates were higher than 20%. All scoring systems seems to be helpful, however many of them are not practical.

Ultrasonography – as a simple, easy, rapid, harmless and cheap radiological modality – has a wide range application in clinical practice. It is one of the first imaging choice in acute abdomen [9]. According the literature, reported diagnostic sensitivity and specificity of USG in acute appendicitis varie between 75-94% and 73-100% respectively; its positive predicitivity was reported 84-94% and negative predictivity 89-96% [10]. It is obvious that the combination of a scoring system and USG may reduce negative appendectomy rates. On the other hand, efficacy of USG is dependent to the radiologist. Likewise, in our study, the ratios of sensitivity, specificity and positive predictivity of overall USG examination were found high concordant to literature, but negative value of predicitivity was much lower than expected.

In early eighties, Zakharov et al. [11], Lobenko et al. [12] and Kochnev et al. [13] published studies about thermography of the abdominal wall in acute appendicitis. As we know, they were the firsts reports on utilization of thermography to diagnose acute appendicitis. The diagnostic value of the liquid crystal thermography have been proved by the authors. Especially, Kochnev et al. [13] evaluated 223 patients with acute diseases of abdominal cavity organs such as appendicitis, cholecystitis and pancreatitis and they recommended thermography method for wide application in clinical practice. In the following years, some other studies were published particularly in Russian [14-16]. The authors claimed that was a very effective modality in acute appendicitis diagnosis. For example, Polous et al. [16] examined 69 patients and the authors demonstrated that was possible to diagnose by using of indices of skin thermal flow and argued to provide a high diagnostic value from this approach. On the other hand, in 1993, Davies et al. [17] designed a similar study with ours in which their examined 100 patients prediagnosed as acute appendicitis and evaluated their skin temperature in the right and left iliac fossae and reported that measurement of superficial temperature was not a diagnostic criteria nor a surgical indicator in patients with acute right lower quadrant pain.

Jones [18] publised an article in which digital infrared camera technology had been reevaluated. The author concluded that the usage of compact and portable infrared cameras – which had sensitivities of 0.1°C – would diagnose some major physiological dysfonctions, especially oncological ones.

In early and mid 2000's, use of thermal detection in medicine seemed to be rediscovered [19-23]. And finally, in recent years, several studies were published about the usage of thermal imaging in diagnostic medicine [24, 25]. There are many scientific reports in literature about thermal detection of disease; but more or less, every studies were about utilization of this modality in malignancy [21, 23, 24]. Although the authors were recommended the rutine usage of coloured liquid crystal thermography in early reports, thermal cameras or similar industrial materials were and still are too expensive in relatively simple clinical situations such as acute appendicitis. However, compared to the developped industrial thermal cameras, standard non-contact liquid crystal display (LCD) infrared skin thermometers, which are widely used in many clinics, are cheaper and much more practical and after a fine calibration, they may measure body heat with a high accuracy.

In our surgery clinic, during the monitoring of patients' vital parameters, all body temperature measurements are performed by these infrared skin thermometers from axilla as a standard procedure. Additionally, we maesured body temperature of patients from the classical anatomical surface landmark – the junction of the lateral and middle thirds of the line joining the umbilicus with the right spina iliaca anterior superior – described by McBurney [26] and the left mirror symmetric area, which is called opposite-McBurney's point in the clinical practice.

Hambidge [27] published a controlled short case serie with 25 consecutive patients in 1990. A 1ºC skin temperature difference had been taken as a cut-off value by the author. The study revealed a high specificity and a positive predictivity of this method with a 100% ratio. The sensitivity was found 64% and negative predictive value 27%. The author was also reported an overall accuracy of 68%. In our study, the median value of the difference between skin temperature measurement from McBurney's and opposite-McBurney's points was only 0.17°C, however even this relatively small change of skin temperature showed a significant statistical difference. In our opinion, the only logical explanation of the absence of statistical difference between axillary heat and McBurney's point heat is the axillar cumulation of the temperature due to "relatively restricted" anatomical structure of axillary fossa.

In the following years, two contorversial consecutive studies were published. The first one was the report of Davies et al. [17] in 1993 and the second one was belong to Emery et al. [28] which was published in 1994. Both articles claimed that this method was useless in acute appendicitis diagnosis. Davies et al. [17] were concluded that the difference in skin temperature between the both lower abdominal quadrants could not be effective to diagnose the acute appendicitis. Likewise, Emery et al. [28] were not found a body temperature differential between the right and left iliac fossae in patients' group. In 1996, Runarsdottir et al. [29] reached at the same conclusion; the authors found the positive and negative predictive value as 33% each, sensitivity as 9% and specificity as 71%. In their study, leucocyte levels were found the most reliable criteria with predictive value of a positive test 91%, predictive value of a negative test 86%, sensitivity 91% and specificity 86%. In our study, the sensitivity

and value of positive predicitivity of skin temperature differantial were found 94.2% and 98.4% respectively which were higher than the mentioned study's white blood cell count results. According to our results, sensitivity of this method was higher than the USG. On the other hand, specificity and negative predictivity rates were found 0%; however we believe that those are not accurate results because there was no negative appendectomy patient without any McBurney/opposite-McBurney skin temperature difference.

Regarding the easily accessiblity of standard non-contact LCD infrared skin thermometers in many hospital clinics, the body temperature difference should be evaluated in acute appendicitis prediagnosed patients despite of the dissimilar results in the literature. The usage of LCD infrared skin thermometers in acute appendicitis diagnosis may not be feasible alone, but its combination with the physician's clinical judgement and laboratory findings might be able to reduce negative laparotomy rates in acute right lower abdominal quadrant pain. It is obvious that "sense clinique" and elavated leucocyte and CRP levels are more valuable criterias in laparotomy decision, however, in our opinion, skin temperature difference should be considered as a "minor" diagnostic criteria in acute appendicitis.

Conclusion

Without doubt, the firsts and mojor steps in diagnosis of acute appendicitis are detailled anamnesis and physical examination, and the efficacy of laboratory findings and radiologic modalities are certain. Although, the body surface temperature difference between McBurney's and opposite-McBurney's points, might be useful as a diagnostic criteria in acute appendicitis. The measurement is fast, easy and harmless, the widely used modern LCD infrared skin thermometer devices are cheap and practical. Thermal detection of local superficial heat augmentation due to acute inflammation of appendix may be helpful in differential diagnosis of right lower abdominal quadrant pain and ease to making decision in challenging cases.

References

1. Fagenholz PJ, de Moya MA. Acute inflammatory surgical disease. Surg Clin North Am. 2014;94(1):1-30.

2. Memon ZA, Irfan S, Fatima K, Iqbal MS, Sami W. Acute appendicitis: diagnostic accuracy of Alvarado scoring system. Asian J Surg. 2013;36(4):144-9.

3. Sammalkorpi HE, Mentula P, Leppäniemi A. A new adult appendicitis score improves diagnostic accuracy of acute appendicitis - a prospective study. BMC Gastroenterol. 2014 Jun 26;14:114.

4. Wray CJ, Kao LS, Millas SG, Tsao K, Ko TC. Acute appendicitis: controversies in diagnosis and management. Curr Probl Surg. 2013;50(2):54-86.

5. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. Ann Emerg Med. 1986;15(5):557-64.

6. Butt MQ, Chatha SS, Ghumman AQ, Farooq M. RIPASA score: a new diagnostic score for diagnosis of acute appendicitis. J Coll Physicians Surg Pak. 2014;24(12):894-7.

7. Malla BR, Batajoo H. Comparison of Tzanakis score vs Alvarado score in the effective diagnosis of acuteappendicitis. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2014;12(45):48-50.

8. Erdem H, Çetinkünar S, Daş K, Reyhan E, Değer C, Aziret M, et al. Alvarado, Eskelinen, Ohhmann and Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis scores for diagnosis of acute appendicitis. World J Gastroenterol. 2013;19(47):9057-62.

9. Farina R, Catalano O, Stavolo C, Sandomenico F, Petrillo A, Romano L. Emergency radiology. Radiol Med. 2015;120(1):73-84.

10. Nautiyal H, Ahmad S, Keshwani NK, Awasthi DN. Combined use of modified Alvarado score and USG in decreasing negative appendicectomy rate. Indian J Surg. 2010;72(1):42-8.

11. Zakharov SN, Svitich IuM, Baskakov VA. [Electrothermometry in the diagnosis of destructive forms of acute appendicitis and acute cholecystitis]. Khirurgiia (Mosk). 1981;(10):37-9. [Article in Russian]

12. Lobenko AA, Chuzhina ES, Asmolov AK, Borshevskaia NV. [Liquid crystalline thermography in the diagnosis of acute appendicitis]. Vestn Khir Im I I Grek. 1983;131(10):66. [Article in Russian]

13. Kochnev OS, Fedotov SS. [Liquid crystal thermography in the diagnosis of acute appendicitis, cholecystitis and pancreatitis]. Vestn Khir Im I I Grek. 1983;130(2):52-5. [Article in Russian]

14. Panchenkov RT, Ivanov VR, Liulinskiĭ DM, Gorina II. [Thermography of the anterior abdominal wall in acute appendicitis]. Khirurgiia (Mosk). 1984;(3):112-5. [Article in Russian]

15. Polous IuM, Gerasimets IuM, Bulat LP. [Heat flow in the differential diagnosis of acute appendicitis and right-sided renal colic]. Vestn Khir Im I I Grek. 1991;147(7-8):53-4. [Article in Russian]

16. Polous IuM, Gerasimets IuM, Bulat LP. [Use of thermography in the diagnosis of acute appendicitis]. Klin Khir. 1991;(2):3-4. [Article in Russian]

17. Davies MS, Cunningham S, Cooke DA, Donaldson DR, Thomas MH. Is the hot appendix really hot? Postgrad Med J. 1993;69(817):862-4.

18. Jones BF. A reappraisal of the use of infrared thermal image analysis in medicine. IEEE Trans Med Imaging. 1998;17(6):1019-27.

19. Diakides NA. Infrared imaging: an emerging technology in medicine. IEEE Eng Med Biol Mag. 1998;17(4):17-8.

20. Harrison B, Mabuchi K. Biomedical infrared imaging in Japan. IEEE Eng Med Biol Mag. 1998;17(4):66-70.

21. Anbar M, Milescu L, Naumov A, Brown C, Button T, Carty C, et al. Detection of cancerous breasts by dynamic area telethermometry. IEEE Eng Med Biol Mag. 2001;20(5):80-91.

22. Jiang LJ, Ng EY, Yeo AC, Wu S, Pan F, Yau WY, et al. A perspective on medical infrared imaging. J Med Eng Technol. 2005;29(6):257-67.

23. Mital M, Scott EP. Thermal detection of embedded tumors using infrared imaging. J Biomech Eng. 2007;129(1):33-9.

24. Gescheit IM, Dayan A, Ben-David M, Gannot I. Minimal-invasive thermal imaging of a malignant tumor: a simple model and algorithm. Med Phys. 2010;37(1):211-6.

25. Ring EF, Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine. Physiol Meas. 2012;33(3):R33-46.

26. McBurney C. The indications for early laparotomy in appendicitis. Ann Surg. 1891;13(4):233-54.

27. Hambidge JE. Use of skin thermometer to diagnose acute appendicitis. BMJ. 1990;300(6726):722.

28. Emery M, Jones J, Brown M. Clinical application of infrared thermography in the diagnosis of appendicitis. Am J Emerg Med. 1994;12(1):48-50.

29. Runarsdottir VA, Gudbjartsson T, Magnusson J. [Is there a connection between skin temperature and appendicitis? A prospective study on the predictive value of traditional tests and skin temperature for acute appendicitis.] Laeknabladid. 1996;82(6):465-470. [Article in Icelandic]

Table 1. Signs of patients in initial clinical examination

Sign

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	only tenderness	6	8,7	8,7	8,7
	tenderness and defense	23	33,3	33,3	42,0
	tenderness, defense and rebound	40	58,0	58,0	100,0
	Total	69	100,0	100,0	

Table 2: Demographic datas and results of patients.

Age (year)		27 (16-59)		
Sign	Only tenderness	n=6 (8.7%)		n=69 (100%)
	Tenderness and defense	n=23 (33.3%)		
	Tenderness, defense and rebound	n=40 (58%)		
CRP (mg/L)		28.1 (min:3.45; max:142.4)		
Leucocyte (/mm³)		15549.71±4765.15		
Axillar temperature (°C)		37.23 (min:36.6; max:38.96)	p=0.054	
McBurney's point temperature (°C)		37.13 (min:36.36; max:38.73)		**p=0.030**
Opposite – McBurney's point temperature (°C)		37.00 (min:36.3; max:38.56)		
Skin temperature difference between lower quadrants (°C)		0.17 (min:-0.04; max:0.6)		

Table 3. Crosstables of ultrasonographic and histopatological findings of patients

		Histopatologic findings	
		Appendicitis (+)	Appendicitis (-)
Sonographic findings	Appendicitis (+)	50 (72.5%)	0 (0%)
	Appendicitis (-)	5 (7.2%)	1 (1.4%)
	Appendix “non-visualized”	13 (18.8%)	0 (0%)

Table 4. Sensitivity, specificity, positive predictivity and negative predictivity of ultrasonography

	USG examination except USG with “non-visualized” appendix (n=56)	**All USG examination** (n=69)
Sensitivity of USG	50/55 (90.9%)	50/68 (73.5%)
Specificity of USG	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Positive predictivity of USG	50/50 (100%)	50/50 (100%)
Negative predictivity of USG	1/6 (16.6%)	1/19 (5.2%)

Table 5. Crosstables of skin temperature difference between both lower quadrants and histopatological findings of patients

		Histopatologic findings	
		Appendicitis (+)	Appendicitis (-)
Skin temperature difference between both lower quadrants	Different	65 (94.2%)	1 (1.4%)
	Not different	3 (4.4%)	0 (0%)

Table 6. Sensitivity, specificity, positive predictivity and negative predictivity of skin temperature difference of right and left lower quadrants

	All measurements (n=69)
Sensitivity of temperature difference	65/69 (94.2%)
Specificity of temperature difference	0/1 (0%)
Positive predictivity of temperature difference	65/66 (98.4%)
Negative predictivity of temperature difference	0/3 (0%)

Presentation ID / Sunum No= 149

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1495-6508 / 0000-0002-5922-0847

Orta ve Yüksek Doz Kortikosteroid İle Tedavi Edilen COVID-19 Pnömonisi Olan Hastaların Sonuçları

Uzman Dr. Şeyma Başlılar[1], Doç. Dr. Bengü Şaylan [2]
Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

Outcomes of Patients With Covıd-19 Pneumonia Treated With Moderate and High Dose Corticosteroids

Abstract

Introduction and aim: The use of corticosteroids (CS) in treatment of COVID-19 pneumonia is reported to be effective on decreasing mortality and maintained better prognosis but the results of some studies are against the use of CS due to delayed virus cleaning and indeterminant clinical effect. We aimed to evaluate the effect of CS use COVID-19 pneumonia patients on clinical course and mortality. Methods: Demographic and clinical data and, mortality of inpatients with COVID-19 pneumonia followed at Sultan 2. Abdülhamid Han Training and Research Hospital between 15.03.2020 and 15.06.2021 were collected. The whole cases were divided to two groups as CS group (who were given CS) and control group (who did not receive CS) and compared. Results: A total of 185 patients (122 CS group and, 63 control group) were included in the study. In CS group compared to controls, the number of cases followed in ICU and intubated was lower (55 [45.1%] cases vs. 53 [84.1%] cases, p<0.001 and 40 [32.8%] cases vs. 53 [84.1%] cases respectively, p<0.001) but, the time for ICU and hospital stay was longer (13 [1-32] days vs.6 [1-29] days, p<0.001 and 11 [5-44]days vs.9 [4-35]days respectively , p=0.005). The number of cases died were less in CS group compared to controls significantly (35 [28.7%] cases vs. 53 [84.1%] cases respectively, p<0.001).Conclusion: CS treatment may be related to better prognosis and less mortality in COVID-19 pneumonia inpatients although it may prolong the time for ICU follow up and hospitalization.

Keywords: COVID-19, pneumonia, corticosteroid, mortality.

INTRODUCTION

The mortality due to coronavirus disease-2019 (COVID-19) was explained with multi-organ failure developed as a result of severe hyperimmune response named “cytokine storm” in most of the patients

[1,2].The use of corticosteroids (CS) is reported to be effective on decreasing mortality and resulting in a better outcome [3-10] . In contrast, some studies reported that CS use was associated with delayed virus clearing and did not improve survival, reduce hospitalization duration or intensive care unit (ICU) admission rate and/or use of mechanical ventilation [11,12]. In this retrospective, observational study we aimed to evaluate the effect of CS use in hospitalized COVID-19 pneumonia patients on clinical course and mortality.

MATERIALS AND METHODS

Adult inpatients aged over 18 years, treated for COVID-19 pneumonia in the Sultan 2. Abdulhamid Han Training and Research Hospital Chest Diseases Clinic between 15.03.2020 and 15.06.2021 were included in the study. COVID-19 pneumonia was diagnosed based on polymerase chain reaction (PCR) positivity in nasopharyngeal swab or lower respiratory tract samples and radiological findings consistent with COVID-19 pneumonia on chest computed tomography (CT). This study was approved by the local ethics committee. (approval number, B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/179, date 27 May, 2021). The following data were obtained from the hospital's medical records: Data on demographic information, smoking status, comorbidities , severity of pneumonia according to CT findings, duration of CS treatment, number of cases followed in ICU, duration of ICU stay and hospitalization, SpO2 (oxygen saturation) level, number of cases intubated, cases treated with nasal, mask, reservoir mask oxygen and high flow nasal cannula oxygen (HFNCO), severity of COVID-19 according to oxygen need, need for oxygen treatment at time of hospitalization and day 1,3 and, 7 and, number of cases died at hospital .

The patients were divided into two groups: those treated with corticosteroids, defined as CS group, and those not treated with CS , defined as control group. The groups were compared in terms of demographic, clinical, laboratory data and, outcome.

At the first few months of pandemics the treatment with CS was not included in the treatment regimen of COVID-19 patients. The control group was consisted from inpatients hospitalized before the start of CS use for COVID-19 with respiratory distress. The CS group included inpatients treated with CS. The CS treatment was started when the patients suffered from respiratory distress and had a SpO_2 level below 90% in room air at rest/on effort. The dose of CS was, an equivalent dose of 0.5 -1 mg/kg methylprednisolone/day for 5-7 days in mild cases (who were followed up with nasal oxygen) and 250mg-500mg/day methylprednisolone for 3 days followed with 0.5-1mg/kg/day methylprednisolone which was temporarily decreased and stopped in days/weeks according to the clinical severity. The clinical severity of COVID-19 was determined according to oxygen as follows: mild(room air), moderate (nasal oxygen), severe (Reservoir mask oxygen) and, very severe (HFNCO/MV[mechanical ventilation]).

STATISTICAL ANALYSIS

Patient data collected in the study were analyzed with the IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 23.0 package program (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA). Discrete data was given as frequency and percentage. The variables were not normally distributed so the median (range) for continuous data was given as descriptive value. "Mann Whitney U test" was used to compare the two groups. "Pearson Chi-Square Test" was used to compare two categorical groups. The results were considered statistically significant when the P value was less than 0.05.

RESULTS

A total of 185 patients (122 CS group and, 63 control group) hospitalized with SARS-CoV-2 pneumonia were included in the study. The comparison of demographic and clinical features was shown in Table 1. Patients in CS group were younger (median age was 63 [30-91]years and 71 [34-91) years, p<0.001). The smoking history was less frequent in CS group (6 [4.9%] cases were current, 7 [5.7%] cases were ex-smoker and 109 [89.3%] cases were none smoker in CS group while 9 [14.3%]cases were current, 7 [11.1%] cases were ex-smoker and,47 [74.6%]cases were nonsmoker in controls, p=0.028). Among comorbidities obesity was more and DM was less common in CS group.(14 [11.5%] vs 0 [0%], and, 34 [27.9%] vs. 29 [46%], p=0.003 and, p=0.013, respectively). In CS group, the number of cases followed in ICU and intubated was lower (55 [45.1%] cases vs. 53 [84.1%] cases, p<0.001 and 40

[32.8%] cases vs. 53 [84.1%] cases, p<0.001 respectively), while median time for ICU and hospital stay was longer (13 [1-32] days vs.6 [1-29] days, p<0.001 and 11 [5-44] days vs.9 [4-35] days, p=0.005).The number of cases died were significantly less in CS group (35 [28.7%] cases vs. 53 [84.1%] cases , p<0.001).

Oxygen need and laboratory data of two groups were shown in Table2.The number of cases needed oxygen treatment at time of hospitalization was more in CS group (Nasal oxygen: 60 [49.2%] cases vs.21 [34.4%] cases, mask oxygen16 [13.1%] cases vs.11 [18%] cases, reservoir mask oxygen:21 [17.2%]cases vs.1 [1.6%] case, HFNCO:4 [3.3%] cases vs. 12 [19.7%] cases, MV:1 [0.8%] case vs.1 [1.6%] case respectively, p<0.001).

On day 1 the oxygen need was less in CS group compared to controls (nasal oxygen:55 [45.1%] cases vs. 26 [41.9%] cases, mask oxygen: 18[14.8%] cases vs. 12[19.4%] cases, reservoir mask oxygen: 34 [27.9%] cases vs. 5 [8.1%] cases, HFNCO: 7 [5.7%] cases vs. 2 [3.2%] cases and, MV 2 [1.6] cases vs. 14 [22.6%] cases, p<0.001). The median number of lymphocytes were lower in CS group compared to controls(0.73 [0.13-18.7]$\times 10^3$/ml vs. 1[0.1-51.6]$\times 10^3$/ml, p=0.007). The median D-Dimer level was lower in CS group (0.6 [0.01-4.8] ng/dl vs.0.9 (0.05-5.7] ng/dl, p=0.028).

On day 3, the need for oxygen support was less in CS group (nasal: 46 [37.7%] cases vs. 9 [14.8%] cases, mask: 9 [7.4%] cases vs. 5 [8.2%] cases, reservoir mask: 22 [18%] cases vs. 5 [8.2%] cases , HFNCO: 19 [15.6%] cases vs.5 [8.2%] cases and, MV: 10 [8.2%] cases vs. 29 [47.5%] cases, p<0.001). The median serum CRP and D-Dimer level was lower in CS group (64.1 [1.6-280.87] vs. 16.6 [2-202], and, 0.57 [0.01-8.43] vs. 0.89 [0.04-4.38], p=0.027 and p=0.039 respectively).

On day 7 the median number of cases needed oxygen support was lower in CS group(nasal: 25 [20.5%] cases vs.4 [6.6%] cases, mask: 19 [15.6%] cases vs. 4 [6.6%] cases, reservoir mask: 18 [14.8%] cases vs. 7 [11.5%] cases, HFNCO: 16 [13.1%] cases vs.2 [3.3%] cases and, MV:23 [18.9%] cases vs. 41 [67.2%] cases, p<0.001). The median serum CRP level was lower in CS group(21.48 [0.1-285.69] vs. 89.55 [4.1-326], p<0.001).

Table 1.Clinical and demographic features of the two groups.

	CS group (N=122)	**Control (N=63)**	**P value**
Age (min-max)	63 (30-91)	71 (34-91)	<0.001
Sex			
Male	79 (64.8)	38 (60.3)	0.553
Female	43 (35.2)	25 (39.7)	
Smoking status			
None smoker	109 (89.3)	47 (74.6)	0.028
Smoker	6 (4.9)	9 (14.3)	
Ex-smoker	7 (5.7)	7 (11.1)	
Comorbidities			
Hypertension	66 (54.1)	37 (58.7)	0.548
Respiratory disease	22 (18)	14 (22.2)	0.627
Coronary artery disease	34 (27.9)	17 (27)	0.898
Obesity	14 (11.5)	0 (0)	0.003
Cancer	9 (7.4)	5 (7.9)	1
Renal disease	6 (4.9)	8 (12.7)	0.078
Diabetes mellitus	34 (27.9)	29 (46)	0.013
Duration of steroid treatment (days)	0	8 (2-31)	NA
Number of cases followed in ICU	55 (45.1)	53 (84.1)	<0.001
Time for ICU stay(days)	13 (1-32)	6 (1-29)	<0.001
Time for hospitalization(days)	11 (5-44)	9 (4-35)	0.005
Number of cases intubated	40 (32.8)	53 (84.1)	<0.001
Cases treated with HFNCO	30 (24.6)	23 (36.5)	0.127
Severity of COVID-19 according to oxygen need			0.381
None	20(16.4)	15(24.6)	
Moderate	78 (63.9)	40 (63.5)	
Severe	37 (30.3)	22 (34.9)	
Very severe	7 (5.7)	1 (1.6)	

Outcome			
Survival	87 (71.3)	10 (15.9)	<0.001
Death	35 (28.7)	53 (84.1)	

* n (%) or median (minimum-maximum). ICU: Intensive care unit, HFNCO:High flow nasal cannula,SpO2: Oxygren saturation.

Table 2. Oxygen need and laboratory data of two groups

	CS group (N=122)	**Control (N=63)**	**P value**
Oxygen need on admission			<.0.001
None	20 (16.4)	15 (24.6)	
Nasal	60 (49.2)	21 (34.4)	
Mask	16 (13.1)	11 (18)	
Reservoir mask	21 (17.2)	1 (1.6)	
HFNCO	4 (3.3)	12 (19.7)	
MV	1 (0.8)	1 (1.6)	
DAY 1			
SpO_2	88 (72-93)	88 (62-93)	0.477
Oxygen need			<.0.001
None	6 (4.9)	3 (4.8)	
Nasal	55 (45.1)	26 (41.9)	
Mask	18 (14.8)	12 (19.4)	
Reservoir	34 (27.9)	5 (8.1)	
High flow	7 (5.7)	2 (3.2)	
MV	2 (1.6)	14 (22.6)	
Number of lymphocytes($\times 10^3$/ml)	0.73 (0.13-18.7)	1 (0.1-51.6)	0.007
CRP (mg/dl)	120.6 (2-350)	133.5 (3-318)	0.602
IL-6	35.7 (2-297)	18 (6-202)	0.518
D-Dimer (ng/ml)	0.6 (0.01-4.8)	0.9 (0.05-5.7)	0.028
Ferritin	729.6 (24.5-2000)	356.7 (20.7-36872.5)	0.086
DAY 3			
SpO_2	93 (70-99)	92 (79-100)	0.875
Oxygen need			<0.001

None	16 (13.1)	8 (13.1)	
Nasal	46 (37.7)	9 (14.8)	
Mask	9 (7.4)	5 (8.2)	
Reservoir mask	22 (18)	5 (8.2)	
High flow	19 (15.6)	5 (8.2)	
MV	10 (8.2)	29 (47.5)	
Number of lymphocytes($\times 10^3$/ml)	0.65 (0.17-18.34)	0.87 (0.12-14.75)	0.098
CRP(mg/dl)	64.1 (1.6-280.87)	77.7 (2-307)	0.027
IL-6	16.6 (2-202)	30.8 (7.71-501)	0.108
D-Dimer(ng/ml)	0.57 (0.01-8.43)	0.89 (0.04-4.38)	0.039
Ferritin	706 (87.2-2000)	461 (60-100000)	0.124
DAY 7			
SpO_2	94 (74-100)	90 (49-99)	<0.001
Oxygen need			<0.001
None	21 (17.2)	3 (4.9)	
Nasal	25 (20.5)	4 (6.6)	
Mask	19 (15.6)	4 (6.6)	
Reservoir mask	18 (14.8)	7 (11.5)	
High flow nasal canula oxygen	16 (13.1)	2 (3.3)	
Mechanical Ventilation	23 (18.9)	41 (67.2)	
Number of lymphocytes($\times 10^3$/ml)	0.8 (0.15-18.32)	0.79 (0.1-158.28)	0.873
CRP(mg/dl)	21.48 (0.1-285.69)	89.55 (4.1-326)	<0.001
IL-6	36.90 (2.82-5689)	43.3 (5,85-733)	0.571
D-Dimer (ng/ml)	0.99 (0.01-8.05)	1.44 (0,12-19,4)	0.193
Ferritin	669 (47.48-2000)	540.92 (103-1106,9)	0.119

* n (%) or median (minimum-maximum). SpO2: Oxygen saturation, CRP: C reactive protein, IL-6: Interleukine 6.

DISCUSSION

In this retrospective observational study, the use of CS was related with better prognosis and increased survival in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. Primary endpoint was hospital mortality rate which was significantly lower in CS group although DM and obesity were more frequent in this group. On the other hand CS group was younger than controls. There are several studies reported that both DM, obesity and older age increased the COVID-19 related morbidity and mortality[2,13]. Our findings about positive effect of CS on mortality was compatible with the results of several previous

studies [3-10]. A meta-analysis including more than 20,000 patients confirmed a beneficial effect of CS treatment on short-term mortality and a reduction in need for MV in hospitalized COVID-19 patients [10]. But there are few studies against the use of CS which reported that the CSs did not maintain beneficial clinical outcome and decreased the hospital mortality but resulted in adverse effects such as bacterial superinfections and delayed viral clearance[2,13]. As we did not have detailed data on PCR conversion time and complications related to CS treatment we only focused on effect of the treatment on clinical course and survival rate. Secondary endpoint was clinical course. Although the ratio of cases with oxygen need on admission were more in CS group, on follow up the oxygen need was less and, laboratory parameters related with worse prognosis and mortality were lower in CS group. This may be explained with potent anti-inflammatory effect of CS.

The number of cases transferred to ICU was more in control group. CS treatment may prevent the worsening of the cases and decrease the need for ICU follow up. Liu et al. reported that although the early start of CS treatment before the need for oxygen support is beneficial, there was no significant differences in hospital mortality rate between patients with and without CS treatment [3]. .In our study we did not furtherly analyzed the effect of CS treatment in relation with time of initiation of the treatment but we showed the positive effect of CS on morbidity and mortality.

The duration for hospitalization and ICU was shorter in controls. This may be due to adverse effects of CS such as bacterial superinfections or hyperglycemia which may result in need for extra treatment and prolong hospital stay. Also, the ratio of the patients who needed oxygen treatment on admission were more in CS groups, so the longer hospital stay may be due to presence of more severe patients in the study group compared to controls.

There are several studies evaluating the effect of CS treatment on COVID-19 pneumonia, but the results may be confusing and include some bias due to the varying indication, dose and, duration of CS treatment and, different mortality measures (hospital mortality, 28 days mortality etc.). It was reported that CS might have beneficial effects to reduce the hyperinflammatory response and results in clinical improvement in patients with ARDS 3-10. On the other hand, the adverse effects, such as delayed viral clearance, opportunistic fungal and bacterial superinfections and, hyperglycemia has to be kept in mind during making decision to start of CS treatment and follow up. It was reported that CS treatment did not improve survival, reduce hospital stay or ICU admission rate and/or use of mechanical ventilation and prolonged viral clearance11,12.

This study had a few limitations. The study group was heterogenous including a large spectrum of patients from mild to very severe cases. The sample size was small so subgroup analysis could not be performed. The patients who received CS were younger which may affect the clinical course and mortality in a positive manner. The adverse effects and complications such as secondary bacterial infections were not evaluated which may be related with clinical outcome and mortality.

CONCLUSIONS

CS treatment is related to better prognosis and less mortality in inpatients with COVID-19 pneumonia. In addition, it prolonged the duration of hospital and ICU stay. It may be beneficial in cases with moderate and severe COVID-19 pneumonia.

REFERENCES

1.Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. Inflamm Regen. 2020 Oct 1;40:37.

2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.

3. Liu Z, Li X, Fan G, et al. Low-to-moderate dose corticosteroids treatment in hospitalized adults with COVID-19. Clin Microbiol Infect. 2021 Jan;27(1):112-117

4. Budhathoki P, Shrestha DB, Rawal E, et al. Corticosteroids in COVID-19: Is it Rational? A Systematic Review and Meta-Analysis. SN Compr Clin Med. 2020 Oct 19:1-21.

5. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, et al. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019. Crit Care Explor. 2020;2(4):e0111.

6.Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Belizna C, et al. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: a comprehensive review. Autoimmun Rev. 2020;19(7):102569.

7. Jiang S, Liu T, Hu Y, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019;98(26):e16239.

8. Singh AK, Majumdar S, Singh R, et al. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(5):971–978.

9. Veronese N, Demurtas J, Yang L, et al. Use of corticosteroids in coronavirus disease 2019 pneumonia: a systematic review of the literature. Front Med (Lausanne) 2020;7:170.

10. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. Crit Care. 2020 Dec 14;24(1):696.

11.Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet. 2020;395(10223):473–475.

12. Cogliati Dezza F, Oliva A, Cancelli F, et al. Determinants of prolonged viral RNA shedding in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. Diagn Microbiol Infect Dis. 2021 Jun;100(2):115347.

13. Wu C, Chen X, Cai Y, et al.Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020 Jul 1;180(7):934-943.

L

* n (%) veya medyan (minimum-maksimum).

Presentation ID / Sunum No= 151

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-9301-9525

Son Dönem Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Hemodiyaliz Seansının İnteratriyal Blok Üzerine Etkisi

Uzman Dr. Abdulmecit Afşin[1], Dr. Öğretim Üyesi Aşkı Vural[2]
[1]Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği
E mail: abdulmecitafsin@gmail.com
[2]Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı
E mail: dr_askivural@hotmail.com
**Corresponding author: Dr. Abdulmecit Afşin*

Özet

Amaç: Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında kardiyovasküler ölüm nedenleri arasında koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve aritmiler yer almaktadır. SDBY hastalarında görülen atriyal dilatasyon ve atriyal fibrozis interatrial blok (İAB) patofizyolojisinde rol alan en önemli etyolojik faktörlerdir. Diyaliz seansının İAB üzerindeki etkisi ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Bu çalışmada, SDBY nedeniyle diyalize giren hastalarda diyaliz seansının İAB üzerine etkisini araştırmak istedik. Yöntemler: Çalışmamıza Aralık 2021- Ocak 2022 tarihleri arasında en az 6 aydır hastanemiz hemodiyaliz ünitesinde düzenli bir şekilde diyaliz tedavisi alan 34 SDBY hastası (19 erkek, ortalama yaş: 60.8±5.5 yıl) alındı. Diyaliz seansının hemen öncesinde ve sonrasında tüm hastaların yüzeyel 12 derivasyonlu elektrokardiyografileri (EKG) çekildi. İAB varlığı, EKG'de P dalga süresinin ≥120 ms olması olarak tanımlandı. Parsiyel İAB (P dalga süresinin ≥120 ms, inferior derivasyonlarda P dalgası pozitif) ve tam İAB (P dalga süresi ≥120 ms, inferiyor derivasyonlarda [bifazik pozitif /negatif morfoloji]) olarak tanımlandı. Bulgular: Kalp hızı ve QRS süresinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi. P dalga süresi diyaliz seansı sonrası anlamlı olarak düştü (p=0.002). İAB diyaliz seansı sonrası anlamlı olarak düştü (p=0.002). Diyaliz seansı öncesinde parsiyel İAB'si olan hasta sayısı 6, tam İAB olan hasta sayısı 6 idi. Diyaliz seansı sonrası parsiyel İAB'si olan hasta sayısı 1, tam İAB'si olan hasta sayısı 2 idi. Sonuç: Çalışmamızın sonuçları diyaliz seansı sonrasında P dalga süresi ve İAB sıklığının azaldığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Son Dönem Böbrek Yetmezliği, Hemodiyaliz, Elektrokardiyografi, İnteratriyal Blok.

The Effect of Hemodialysis Session On Interatrial Block in Patients With End-Stage Renal Disease

Abstract

Objective: Coronary artery disease, heart failure and arrhythmias are among the causes of cardiovascular death in patients with end-stage renal disease (ESRD). Atrial dilatation and atrial fibrosis seen in ESRD patients are the most important etiological factors involved in the pathophysiology of interatrial block (IAB). There are not enough studies on the effect of dialysis session on IAB. In this study, we aimed to investigate the effect of dialysis session on IAB in patients undergoing dialysis due to ESRD. Methods: Thirty-four ESRD patients (nineteen males, mean age: 60.8±5.5 years) who had been receiving regular dialysis treatment in the hemodialysis unit of our hospital for at least 6 months between December 2021 and January 2022 were included in our study. The standard 12 lead electrocardiogram (ECG) of all patients were taken just before and after the dialysis session. Presence of IAB was defined as P wave duration ≥120 ms on ECG. It was defined as partial IAB (P wave duration ≥120 ms, P wave positive in the inferior leads) and complete IAB (P wave duration ≥120 ms, inferior leads [biphasic positive/negative morphology]). Results: No statistically significant change was observed in heart rate and QRS duration. P wave duration decreased significantly after the dialysis session (p=0.002). IAB decreased significantly after the dialysis session (p=0.002). Before the dialysis session, the number of patients with partial IAB was 6, and the number of patients with complete IAB was 6. After the dialysis session, the number of patients with partial IAB was 1, and the number of patients with complete IAB was 2. Conclusion: The results of our study showed that the P wave duration and frequency of IAB decreased after the dialysis session.

Keywords: End-Stage Renal Disease, Hemodialysis, *Electrocardiogram*, Interatrial Block.

1. GİRİŞ

SDBY nedeniyle diyalize giren hastaların benzer yaş ve cinsteki toplumla karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık riski 10–30 kat daha yüksek bulunmuştur[1]. Kronik böbrek yetmezliği (KBY)'nin en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. KBY hastalarında kardiyovasküler ölüm nedenleri arasında koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve aritmiler yer almaktadır[2]. KBY'de sol ventrikül hipertrofisi, miyokardda kollajen birikimi, fibrozis ve kalsifikasyon gibi yapısal değişiklikler sonucunda kalbin ileti sistemi ile sistolik ve diyastolik fonksiyonları bozulabilmektedir. Kardiyak miyositlerin elektriksel ve yapısal özelliklerini değiştiren atriyal dilatasyon ve fibrozis interatrial blok (İAB) patofizyolojisinde altta yatan majör mekanizmalardır. İAB sol ve sağ atriyum arasındaki elektriksel iletide bir gecikme veya blokaj olması anlamına gelmekte olup, elektrokardiyografide (EKG) kendisini P dalga süresinin ≥120 msn olması şeklinde göstermektedir. Geniş popülasyon temeli bir çalışmada, P dalga süresinin kardiyovasküler ve tüm nedenli mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür[3]. Ek olarak, çalışmalarda artmış P dalga süresinin atrial fibrilasyon ve iskemik inme insidansında da artışa neden olduğu gösterilmiştir[4]. SDBY hastalarında P dalga süres ve IAB sıklığı normal popülasyona göre arttığı bildirilmiştir[5]. SDBY hastalarında diyaliz seansının P dalga süresi üzerinde etkisi ile ilgili veriler tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda diyaliz seansının P dalga süresini arttırdığı[6], bazı çalışmalarda ise P dalga süresinin değişmediği gösterilmiştir[7]. Diyaliz seansının İAB üzerindeki etkisi ile ilgili ise yeterli çalışma yoktur. Bu çalışmada, SDBY nedeniyle diyalize giren hastalarda diyaliz seansının İAB üzerine etkisini araştırmak istedik.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Çalışma Populasyonu

Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır. Kesitsel vaka-kontrol çalışması olarak tasarlandı. Ocak- Şubat 2022 tarihleri arasında en az 6 aydır hastanemiz hemodiyaliz ünitesinde düzenli bir şekilde diyaliz tedavisi alan 35 SDBY hastası (19 erkek, ortalama yaş: 60.8±15.5 yıl) alındı. Çalışmadan dışlama kriterleri şunlardı: (1) kalıcı kalp pili, implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör, ventriküler destek

cihazı gibi kalp içi cihazlara sahip olanlar; (2) atriyal fibrilasyon veya tam sağ/sol dal bloğu olan hastalar; (3) pulmoner emboli veya mitral darlığı öyküsü olanlar; (4) çalışmaya katılmak istemeyenler; (5) kalp yetmezliği olanlar; (6) akut böbrek yetmezliği olanlar. Çalışma protokolü, Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar kılavuzlarına dayanarak hastane yerel etik kurulu tarafından onaylandı (2021/08-12 – 26/10/2021).

2.2 Elektrokardiyografi Analizi

Diyaliz seansının hemen öncesinde ve sonrasında tüm hastaların 5 dakikalık istirahat sonrasında yüksek çözünürlüklü yüzeyel 12 derivasyonlu EKG kaydı (10 mm/mv voltaj ve 25 mm/s hızda) çekildi (Nihon Kohden Cardiofax ECG-9132). EKG çekimi sırasında hastalara normal şekilde nefes almaları söylendi, fakat öksürmelerine veya konuşmalarına izin verilmedi. EKG kağıtlarının hepsi dijital bir görüntü işleme yazılımı (https://imagej. nih.gov/ij/) ile taranarak bilgisayara yüklendi ve yeterli oranda büyütülerek analiz edildi. Ölçümler standart EKG kâğıdı üzerinde kalibre edildi. P dalgasının ilk eğiminin izoelektrik hattı geçtiği nokta P dalgası başlangıcı olarak kabul edilirken, P dalgasının son eğiminin izoelektrik hattı geçtiği nokta P dalgası sonu olarak kabul edildi. İnferior (DII, DIII ve aVF) derivasyonlarından ölçülen ortalama P dalgası süresi kayıt edildi. İAB varlığı, EKG'de P dalga süresinin ≥120 ms olması olarak tanımlandı. Parsiyel İAB (P dalga süresinin ≥120 ms, inferior derivasyonlarda P dalgası pozitif) ve tam İAB [P dalga süresi ≥120 ms, inferiyor derivasyonlarda bifazik (pozitif /negatif) morfoloji] olarak tanımlandı.

2.3 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde, SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) paket programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluk kontrolleri Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Parametrelerin dağılımları normal dağılıma uygun bulunduğunda tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ± standart sapma değerleri, dağılımları normal dağılıma uygun bulunmadığında ortanca ve parantez içinde 25. ve 75. yüzdelik değerleri verildi. Kategorik veriler için tanımlayıcı istatistik olarak sıklık ve yüzde değerleri hesaplandı. Diyaliz seansı öncesi ve sonrasındaki EKG parametreleri için veriler normal dağılıyorsa Paired t-test, veriler normal dağım göstermiyorsa Wilcoxon signed rank kullanıldı. Kategorik değişkenler için McNemar testi kullanıldı. Tüm istatistik analizlerde $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3. SONUÇLAR

Çalışma grubunun laboratuvar ve demografik verileri Tablo-1'de gösterilmiştir. Hastaların %55 erkekti ve yaş ortalamaları 60.8± 15.5 idi.

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik ve laboratuvar özellikleri

	Hasta grubu (n= 34)
Demografik parametreler	
Cinsiyet (erkek), n (%)	19 (55)
Yaş (yıl)	60.8± 15.5
Vücut kitle indeksi, kg/m^2	26.8±4.4
Sigara, n (%)	7 (20)
Diyabetes mellitus, n (%)	10 (30)
Hipertansiyon, n (%)	20 (60)
Koroner arter hastalığı, n (%)	10 (30)
Dislipidemi, *n* (%)	2 (5)
Labaratuvar parametreleri	
Hemoglobin, g/dL	10.5 ± 13
Beyaz kan hücresi, (×10^3/µL)	7.6±1.6
Platelet (10^3/µL)	237±63
Açlık glukozu, mg/dl	129.5±35.1
Kreatinin, mg/dl	7.5 ± 1.7
Glomerular filtration hızı, mL/min	15.2±6.2
Total protein, g/dL	7.1±0.4
Albumin, g/dL	4.0 ± 0.3
Serum sodyum, mmol/L	137 ± 3.3
Serum potasyum, mmol/L	5.5 ± 0.6
Serum kalsiyum,	9.0 ± 0.7
Magnezyum, mg/dL	2.2 ± 0.3
Fosfor	5.2 ± 1.2

Hastaların diyaliz seansı öncesi ve sonrası elektrokardiyografik özellikleri Tablo-2'de gösterilmiştir. Kalp hızı ve QRS süresinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi. P dalga süresi diyaliz seansı sonrası anlamlı olarak düştü (p=0.002). İAB diyaliz seansı sonrası anlamlı olarak düştü (p=0.002). Diyaliz seansı öncesinde parsiyel İAB'si olan hasta sayısı 6, tam İAB olan hasta sayısı 6 idi. Diyaliz seansı sonrası parsiyel İAB'si olan hasta sayısı 1, tam İAB'si olan hasta sayısı 2 idi.

Tablo-2. Hastaların diyaliz öncesi ve sonrası elektrokardiyografi parametreleri

	Diyaliz öncesi	Diyaliz sonrası	P değeri
Kalp hızı, atım/dk	74.6±17.5	76.4±12.9	0.351
P dalga süresi, ms	90 [125-80]	80 [96-80]	**0.002**
QRS süresi, ms	90.1±13.1	88.4±14.3	0.210
İnteratriyal blok, n (%)	12 (35)	3 (6)	**0.002**
Parsiyel interatriyal blok, n (%)	6 (18)	1 (3)	
Tam interatriyal blok, n (%)	6 (18)	2 (6)	

4. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada SDBY nedeniyle diyalize giren hastalarda diyaliz seansının P dalga süresini azaltığı ve İAB sıklığının düşürdüğünü gözlemledik. Sağ atriumdaki sinüs düğümünden çıkan uyarıları atriyoventriküler düğüme ileten çeşitli özel yollar bulunmaktadır. Bu yollar daha hızlı ileti sağlarlar ve histolojisi bulundukları atrial dokudan farklıdır. Bu özel yollardan biri olan Bachmann demeti atriumların üst tarafından interatrial sulcustan geçerek sinatrial nod ile sol atrium arasında bağlantıyı sağlayan yoldur. İAB'nin bu Bachman demetindeki bloktan kaynaklandığı düşünülmektedir[8]. KBY hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu ve atriyal dilatasyon ve disfonksiyon gibi önemli kardiyak değişikliklerin olduğu iyi bilinmektedir. Yapısal kardiyak değişiklikler başlangıçta adaptif olsa da zamanla ilerleyebilir ve kardiyak fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır[9]. SDBY hastalarında İAB'nın varlığı dilate ve zayıflamış sol atrial kontraksiyon ile ilişkilidir[10]. Bu anormallik interatrial iletimde gecikmeye yol açıp EKG de P dalga süresinin uzaması ile tespit edilmektedir. SDBY hastalarında İAB prevelansının yüksek olduğu bildirilmiştir[5]. Bizim çalışmamızda diyaliz öncesinde 12 (%28) hastada İAB bulunuyordu.

Diyaliz seansının P dalga süresi üzerine etkisi araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Drighil ve ark. 17 hastayı kapsayan çalışmalarında diyaliz seansı sonrası sol atriyal çap ve volumün azaldığını belirtmişlerdir. Fakat, tüm derivasyonlarda ölçtükleri ortalama P süresinin diyaliz seansı ile değişmediğini bildirdiler[7]. Solak ve ark.[5] yaptığı çalışmada hemodiyalize giren hastaların %61'inde, periton diyalizine giren hastaların %55'inde İAB olduğunu saptadılar. Fakat, diyalizin P dalga süresi ve İAB üzerine etkisini araştırmamışlardı. Szabo ve ark.[6] 28 hastayı kapsayan çalışmalarında diyaliz süresi sonunda P dalga süresinin arttığını bildirdiler. Çalışmaya alınan hastaların diyaliz öncesi P dalga süresi 58±16 ms idi ve hemodiyaliz öncesi İAB olan hasta yoktu. Özben ve ark.[11] yaptığı çalışmada ise P dalga süresinin hemodiyaliz süresince arttığını, fakat diyaliz seansı öncesi ve hemen sonrasında değerlerin değişmediğini bildirdiler.

Çalışmamızda diyaliz seansının P dalga süresini ve İAB'yi azaltmasının nedenleri arasında şunlar olabilir. (1) KBY hastalarında diyaliz seansı öncesinde artmış volüm yükü, sol ventrikülü dilate ederek ve kompliyansını azaltarak diyastol sonu basıncını arttırmaktadır. Buna bağlı olarak sol atriyal basınç ve sol atriyal boyutta bir artış olmaktadır. Bu atriyal değişiklikler EKG'de P dalga süresini de uzatmaktadır. (2) Böbrek hastalarında meydana elektrolit (potasyum ve kalsiyum gibi) değişiklikleridir. Diyaliz seansı öncesi artan potasyum değeri miyosit fonksiyonu üzerindeki ilk etkisi, istirahat membran potansiyelinin uyarılabilirliği artırmaktır. Bunun sonunca repolarizasyon süresi kısalır, ST- T segment depresyonu, sivri T dalgaları ve kısa QT aralığı gibi erken EKG belirtileri gözlenir. Potasyum seviyeleri yükselmeye devam ettikçe, impuls hızı azalır, PR aralığı ise artar. Diyaliz seansı sonrası potasyum seviyesinin düşmesi ile P dalga süresi düşmüş olabilir.

Çalışmamızın sonuçları diyaliz seansı sonrasında P dalga süresi ve İAB sıklığının azaldığını göstermiştir.

Kaynaklar

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol. 1998;9(12):16–23.

2. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2011;80(6):572-86.

3. Magnani JW, Gorodeski EZ, Johnson VM, et al. P wave duration is associated with cardiovascular and all-cause mortality outcomes: the National Health and Nutrition Examination Survey. Heart Rhythm. 2011;8(1):93-100.

4. Martínez-Sellés M, Elosua R, Ibarrola M, et al. BAYES Registry Investigators. Advanced interatrial block and P-wave duration are associated with atrial fibrillation and stroke in older adults with heart disease: the BAYES registry. Europace. 2020;22(7):1001-1008.

5. Solak Y, Gul EE, Kayrak M, et al. Electrocardiographic P-wave characteristics in patients with end-stage renal disease: P-index and interatrial block. Int Urol Nephrol 2013;45(2):511–517

6. Szabó Z, Kakuk G, Fülöp T, et al. Effects of haemodialysis on maximum P wave duration and P wave dispersion. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(9):1634-8.

7. Drighil A, Madias JE, El Mosalami H, et al. Impact of hemodialysis on P-wave amplitude, duration, and dispersion. Indian Pacing Electrophysiol J. 2007;7(2):85-96.

8. Bayés de Luna A, Baranchuk A, Alberto Escobar Robledo L, Massó van Roessel A, Martínez-Sellés M. Diagnosis of interatrial block. J Geriatr Cardiol. 2017;14(3):161-165.

9. Hewing B, Dehn AM, Staeck O, et al. Improved left ventricular structure and function after successful kidney transplantation. Kidney Blood Press Res. 2016;41(5):701–9.

10. Kalçık M, Yetim M, Doğan T, et al. Echocardiographic predictors of interatrial block in patients with severe chronic kidney disease. Int Urol Nephrol. 2020;52(5):933-941

11. Ozben B, Toprak A, Koc M, et al. P wave dispersion increases during hemodialysis sessions. Nephron Clin Pract. 2009;112(3):c171-6.

Presentation ID / Sunum No= 178

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7218-8124 / 0000-0002-8535-8794 / 0000-0003-0558-2882
0000-0001-7332-686X / 0000-0002-5696-4752

Kronik HCV Hastalarında Genotip Dağılımı

Uzman Dr. Tacettin Akçal[1], Uzman Dr. Muhammed Hanefi Aytekin[1], Doç. Dr. Murat Bıyık[1], Doç. Dr. Mehmet Asıl[1], Dr. Öğretim Üyesi Muharrem Keskin[1]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. Gastroenteroloji BD. Konya, Türkiye, t-akcal@hotmail.com
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. Gastroenteroloji BD. Konya, Türkiye, dr.hanefi@hotmail.com.tr
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. Gastroenteroloji BD. Konya, Türkiye, drmuratbiyik@gmail.com
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. Gastroenteroloji BD. Konya, Türkiye, drmehmetasil@yahoo.com.tr
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. Gastroenteroloji BD. Konya, Türkiye, muharremkeskin@gmail.com
**Corresponding author: TACETTİN AKÇAL*

Özet

Amaç: Çalışmamızın amacı kronik Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda genotip dağılımını, genotiplerin iv madde kullanımı ile ilişkisini ve yeni direk etkili antivirallerin etkinliğini araştırmaktır. Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2013-Aralık 2021 tarihleri arasında gastroenteroloji/hepatoloji polikliniğimizde kronik hepatit C tanısı konulan 18 yaş üstü toplam 132 hasta alınmıştır. Hastaların verilerine hastanemizin otomasyon sistemi retrospektif taranarak ulaşıldı. Bulgular: Kronik HCV hastaları tanı tarihine göre 2013-2017 yılları (grup1) ve 2018-2021 yılları (grup2) olmak üzere iki gruba ayrıldığında grup 1 de HCV genotip 1b oranı %81.6, genotip3 %5.3 bulunurken, grup 2 de ise genotip 1b oranı %44.6, genotip 3 % 37.5 oranında bulunmuştur. Sadece genotip 2 ve 3'e sahip hastalarda iv madde kullanımı izlenmiştir. Çoğunlukla genç erkek hastalardan oluşan genotip 2 ve 3'te iv madde kullanım oranı sırasıyla %60 ve % 68 bulunmuştur. Tedavide, Direk etkili yeni oral antiviral ilaçların başarı oranı %97,6 bulunmuştur. Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında en sık görülen HCV genotipinin tip 1b olduğu ancak son yıllarda tip 1b oranında azalma olduğu, özellikle genotip 3'ün artışa geçtiği bulunmuştur. Genotip 2 ve 3' e sahip hastalarda iv madde kullanım oranının sırasıyla %60 ve %68 olduğu ve bu hastaların genelde genç erkek hasta olduğu bulunmuştur. HCV tedavisinde ise direk etkili yeni oral antivirallerin etkinlik oranı % 97,6 olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hepatit C Virüsü, HCV Genotip, IV Madde Kullanımı, Direk Etkili Antiviralller

Abstract

Aim: The aim of our study is to investigate the genotype distribution, the relationship of genotypes with IV substance use and the effectiveness of new direct-acting antivirals in patients with chronic hepatitis C infection. Patients and Methods: A total of 132 patients over the age of 18 who were diagnosed with chronic hepatitis C in our gastroenterology/hepatology outpatient clinic between January 2013 and December 2021 were included in the study. The data of the patients were obtained by retrospectively scanning the automation system of our hospital. Results: When chronic HCV patients were divided into two groups, 2013-2017 (group1) and 2018-2021 (group2), according to the date of diagnosis, the HCV genotype 1b rate was 81.6% and the genotype3 5.3% was found in group 1, while the genotype 1b rate was 44.6% in group 2, genotype 3 was found to be 37.5%. In genotypes 2 and 3, which mostly consisted of young male patients, the rate of IV substance use was 60% and 68%, respectively. In treatment, the success rate of new direct-acting oral antiviral drugs was found to be 97.6%. Conclusion: When the results of our study were examined, it was found that the most common HCV genotype was type 1b, but there has been a decrease in the rate of type 1b in recent years, especially genotype 3 has increased. It was found that the rate of IV substance use in patients with genotypes 2 and 3 was 60% and 68%, respectively, and these patients were generally young males. In the treatment of HCV, the efficacy rate of new direct-acting oral antivirals was found to be 97.6%.

Keywords: Hepatitis C Virus, Hcv Genotype, IV Substance Use, Direct-Acting Antivirals.

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV), hem akut, hem de kronik hepatite sebep olabilen,flaviviridea ailesinden ve hepacivirus cinsine ait dışında 40-50 nm çapında lipit yapıda zarfa sahip, bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür [1].Hepatit C'nin pozitif anlamda, tek sarmallı, 9.6kb uzunluğundaki RNA genomu, yapısal ve yapısal olmayan proteinleri kodlar. Çekirdek (C) ve zarf proteinleri (E1 ve E2) virüsün yapısal proteinleridir. Konakçı hücrede viral replikasyonda yer alan yapısal olmayan proteinler ise, helikaz (NS3), proteaz (NS2, NS3, NS4A) ve RNA'ya bağlı RNA polimeraz (NS5B) gibi proteinlerdir [2]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2015 yılında dünya genelinde yaklaşık 100 milyon kişinin HCV'ye maruz kaldığını ve 71 milyon kişinin ise kronik HCV enfeksiyonuna (prevalans yüzde 1) sahip olduğunu tahmin etmiştir [3].Türkiye'de ise yaklaşık 1 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir [4].Virüs en sık cinsel ve parenteral yol ile bulaşmakla birlikte kan transfüzyonu, cerrahi ve diş tedavileri, damardan ilaç kullanımı yoluyla da bulaşır [4].Genellikle asemptomatik enfeksiyona neden olmakla birlikte nadiren akut karaciğer yetmezliğine neden olur. Akut enfeksiyonu takiben kronik hepatit (%85), siroz (%20) ve hepatosellüler karsinom (%1-4) gelişimi mortalite ve morbidite açısından önemlidir [5].Dünyada kronik karaciğer hastalığının ve karaciğer transplantasyonunun en sık nedenleri arasında yer alır.Hepatit C'nin Koruyucu aşısı yoktur.Kronik hepatit C tedavisi için kullanılan ilk ajanlar interferon alfa, pegileinterferon ve ribavirindir.Bu tedavilerin önemli bir problemi zayıf toleransı ve yan etkileriydi.2010 yılında, HCV'ye özgü üç proteaz inhibitörü (boceprevir, telaprevir ve simeprevir) kullanım için onaylanmıştır.Bunların üçü de genotip 1 HCV'ye spesifikti ve genotip 2 ,3, 4, 5, 6'ya karşı daha az etkiliydi veya hiç etkili değildi. Peginterferon, ribavirin ve HCV'ye özgü bir proteaz inhibitörü (boceprevir, telaprevir veya simeprevir) ile üçlü tedavi, genotip 1 kronik hepatit C'li hastalarda yanıt oranını %40-45'ten %65-75'e yükseltmiştir. Ancak bu ajanların peginterferon ile kombinasyon ihtiyacının devam etmesi ve bu şekilde yan etkilerin artması tedaviyi zorlaştırmıştır.2013 yılında HCV'ye özgü bir RNA polimeraz inhibitörü olan sofosbuvir'in onaylanmasıyla tedavide önemli bir ilerleme olmuştur. 2014 yılında, genotip 1 olan hastalarda %95'i aşan yanıt oranları sağlayan tümHCV'ye özgü oralantiviral rejimler onaylanmıştır.Bu oral rejimler, hepatit C tedavisinde devrim yaratmıştır, hastalığın ciddiyeti veya eşlik eden hastalıklardan bağımsız olarak hemen hemen tüm hastalardadaha az yan etki ile 8, 12 veya 24 haftalık tedavi süreleri ile tedaviye imkan sağlamıştır. Hepatit C'nin daha az yaygın genotiplerine yönelik tedaviler de dahil olmak üzere diğer tüm oral rejimler

2015, 2016 ve 2017'de kullanıma sunulmaya başlanmıştır. İki, üç veya dört ilaç rejiminde birleştirilen çeşitli ajan sınıfları, HCV RNA polimeraz inhibitörlerini (nükleosit ve nükleosit olmayan), HCV NS5A antagonistlerini ve HCV proteaz inhibitörlerini içerir.Halihazırda kullanılan yeni direk etkili oral rejimlerin çoğu 8 ila 12 hafta süreyle veriliyor ve %95 üzerindeyanıt oranı sağlıyor.Bu tedavilerin yaygın olarak uygulanması, muhtemelen bu hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltacak ve dünya çapında kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselülerkarsinom yükünün azaltılmasında önemli ilerlemeler sağlayacaktır [6].Hepatit C'nin 6 ana genotipi tanımlanmıştır ve 50'den fazla alt tip tanımlanmıştır; genotiplerinin oranı ve dağılımı bölgesel olarak farklılık gösterse de 1a, 1b, 2a, 2b, 3a ve 3b yaygın olarak bulunan genotiplerdir [7,8,9]. Dünya genelinde ve Ülkemizde de en sık görülen tipi genotip 1b' dir [5,10].Genotip ve alt tip dağılımı, coğrafi köken ve bulaşma risk kategorisine göre farklılık göstermektedir.Tedavi başarısızlığına neden olduğu için karışık genotipenfeksiyonunutespit etmek önemlidir. Bu Çalışma, gastroenteroloji ve hepatoloji polikliniğimizde kronik hepatit C tanısı konulan hastaların genotiplerinin yıllar içindeki dağılımını ortaya koymayı, genotip ile iv madde kullanımının ilişkisi ve yeni direk etkili antiviral tedavilerin etkinliğini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2013-Aralık 2021 tarihleri arasında gastroenteroloji/hepatoloji polikliniğimizde kronik hepatit C tanısı ile takipli toplam 132 hasta alınmıştır. Hastaların verilerine hastanemizin otomasyon sistemi retrospektif taranarak ulaşıldı. Çalışmaya 18 yaş üstü hastalar alındı.Hastaların yaşına ,cinsiyetine, HCV genotiplerine, anamnezde iv madde kullanıp kullanmadıklarına, hastaların aldıkları tedavilere bakılmıştır.

İSTATİKSEL ANALİZ

Araştırmadan elde edilen verilerin analizi bilgisayar ortamında IBM SPSS 23.0(IBM SPSS Statistics, sürüm 23.0 Armonk, NY:IBM corp) programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama (standart sapma) ve % dağılımı kullanılarak verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza alınan 132 hastanın % 53'ü (n=70) erkek % 47'si (n=62) kadın idi. Hastalarımızın yaşları 18-90 yaş aralığında idi. Çalışmamızın esasını oluşturan ana bulgu hastaların tanı tarihi yıllara göre 2013-2017 (grup1) ve 2018-2021 (grup2) olmak üzere iki gruba ayrıldığında grup1(2013-2017) de HCV genotip 1b oranı %81.6, genotip1a %3.9, genotip2 %3.9, genotip3 %5.3, genotip 4 %5.3 bulunurken, grup 2 (2018-2021) de ise genotip1b oranı %44,6, genotip1a %10,7, genotip2 %3,6, genotip 3 % 37,5, genotip 4 %3,6 oranında bulunmuştur. İki grup arasında dikkat çeken farklılık son yıllarda (grup 2) genotip1b oranının ciddi şekilde azalması, genotip 3'ün oranında ise ciddi bir artış olmasıdır (tablo 1).

Tablo 1 : Yıllara Göre HCV Genotip Dağılımı

HCV genotipi	Genotip 1a	Genotip 1b	Genotip 2	Genotip 3	Genotip 4
2013-2017 yılları	% 3,9	% 81,6	% 3,9	% 5,3	% 5,3
2018-2021 yılları	% 10,7	% 44,6	% 3,6	% 37,5	% 3,6

Genotip 2,3,4 olan toplam 36 hastanın %55,6'sının (n=20) iv madde kullandığı bulunmuştur ve bu hastaların %86,1'i (n=31) erkekti yaş ortalamaları ise 35 ti, genotip 1b hastalarının ise yaş ortalaması 64

idi. Genotip 2 de iv madde kullanım oranı %60 iken genotip 3 te ise bu oran % 68 bulundu. Genotip 2 ve 3 dışındaki Diğer genotiplerin iv madde kullanımı ile ilişkisi yoktu (tablo 2).

Tablo 2: İv Madde Kullanımı Olan HCV'li Hastalarda Genotip Dağılımı

HCV genotipi	Genotip 1a	Genotip 1b	Genotip 2	Genotip 3	Genotip 4
İv madde kullanımı	yok	yok	% 60	% 68	yok

Tedavide ise ikili rejimlerde (pegile interferon+ribavirin) başarı oranı %66,7 bulunurken, pegile interferon+ribavirin ve HCV'ye özgü bir proteaz inhibitörü (boceprevir, telaprevir) ile üçlü tedavi rejimlerinde ise %77,8 bulunmuştur. Peginterferon ve ribavirinin kullanılmadığı yeni direk etkili oral antivirallerin kullanıldığı rejimlerde ise başarı oranı %97,6 bulunmuştur .

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, büyük bir küresel sağlık sorunudur. Hepatosellüler karsinomun (HCC), karaciğer sirozu ve karaciğer yetmezliğinin başlıca nedenidir ve dünya çapında yaklaşık 71 milyon insanı enfekte ettiği düşünülmektedir [11]. Hepatit C'nin genotipik çeşitliliği, ilaç ve aşı geliştirmede büyük bir engel olmuştur. Hepatit C'ye karşı etkili antiviral ilaçlar varken, henüz bir aşı bulunmamaktadır. Bu nedenle, antiviral tedavi, HCV enfeksiyonunu yönetmenin temel noktası olmaya devam etmektedir. HCV RNA'sının tespiti ve genotipin belirlenmesi, kronik HCV enfeksiyonunun erken tespiti ve tedavisi için çok önemlidir [12]. Hepatit C'de genotiplerin belirlenmesi, antiviral tedavide, antiviral ilaçların doz ayarlamasında, tedavi süresinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın izlenmesinde ve prognozun tahmin edilmesinde önem taşımaktadır [10]. Doğrudan etkili antiviraller (DAA), kronik HCV enfeksiyonun tedavisinde başarıyı önemli ölçüde artırmıştır. Kalıcı virolojik yanıt (KVY) Tedavinin bitiminden 12 hafta sonra HCV RNA'nın sıfır olması durumudur [13]. Ülkemizde HCV genotiplerinin dağılımını gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Genotip 1, dünyadaki tüm HCV enfeksiyonlarının %46'sını oluşturur [10]. Bizim çalışmamızda HCV genotip 1b (2013-2017 yılları arasında % 81.6, 2018-2021 yıllları arasında ise % 44,6) en sık görülen genotip olmuştur. Türkiyede yapılan bir çok çalışma da bu verimizi desteklemektedir. Ülkemizde HCV enfeksiyonunun genotipinin büyük çoğunluğunun genotip 1 olduğu ve prevalansının %51,7 ile %97,1 aralığında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. 2008 yılında Türkiye'de yapılan bir çalışmada genotip 1 prevalansının %97,1 olduğu subtip olarak genotip 1a'nın %9,9, genotip 1b'nin %87,2 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Hastaların sırasıyla %0.9, %1.4 ve %0.6'sında genotip 2, 3 ve 4 olduğu belirtilmiştir [14]. 2015 yılında ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise genotip 1 prevalansının %51,7 olduğu , genotip 3,2 ve 4 oranlarının sırasıyla %46 , %1.3 ve %1 olduğu belirtilmiştir [15]. Bu iki çalışma karşılaştırıldığında son yıllarda HCV genotip 3'ün bizim çalışmamızda olduğu gibi artış gösterdiği görülmektedir. Aynı şekilde Ülkemizde yapılan başka çalışmalarda da genotip 1'in %81,3 oranla en sık görülen genotip olduğu gösterilmiştir. Alt tip genotip 1b'nin ise,%97.4 ile %52.7 arasında değişen prevalans ile en yaygın genotip olduğu bildirilmiştir [16,17]. Yine mart 2021'de istanbulda yapılan bir çalışmada, En sık görülen genotipin tip 1 (%81,3) olduğu, tip 1a ve 1b'nin sırasıyla %10,9 ve %67,8 oranında görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca sırasıyla %8,8, %3,4, %2,9, %0,8 oranlarında genotip 3, 2, 4, 5 görüldüğü saptanmıştır [18]. Dünyada olduğu gibi Ülkemizde de iv madde kullanıcılarının prevalansında artış olduğu bilinmektedir, ancak bu grupta HCV genotiplerinin dağılımını araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda genel olarak HCV'nin en sık görülen genotipi 1b idi. Ancak yıllara göre bakıldığında son yıllarda genotip 1b nin oransal olarak azaldığı, genotip 1a ve genotip 3'ün artış gösterdiği bulundu. Genotip 2,3 ve 4'ün daha çok genç erkeklerde görüldüğü bulundu. İv madde kullanımı açısından bakıldığında genotip 1b hastalarında iv madde kullanımının olmadığını ,genotip 2 ve 3 hastalarında ise sırasıyla %60 ile % 68 oranında iv madde kullanımı olduğunu ve bu hastaların %86,1'nin erkek ve yaş ortalamalarının 35 olduğunu gördük. Ocak 2021 de Türkiyede yapılan bir çalışmada verilerimizi destekleyen sonuçlar bulunmuştur. Bu çalışmada İv madde kullanan grupta en sık genotip 1a ve 3 tespit edilmiştir. Ek olarak çalışmamıza benzer şekilde Genotip 3'ün genç erkeklerde daha sık olduğu bulunmuştur [19]. Dünyaya bakıldığında ise

Belçikada yapılan bir çalışmada HCV enfeksiyonu olan bir grup hastada iv madde kullanım oranının en sık genotip 1a (%51,7) ve genotip 3'e (%15) sahip hastalarda olduğu bulunmuştur [20]. Amerika Birleşik Devletleri'nde, HCV genotip 2 ve 3'ün genel olarak genotip 1 enfeksiyonundan daha az olduğu, ancak genç bireyler ve iv madde kullanan kişiler arasında genotip 3 enfeksiyonu prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [21,22]. Direk etkili yeni oral antivirallerin etkinliğine bakıldığında çalışmamızda tedavi sonrası 12. haftada kalıcı virolojik yanıt %97,6 bulundu, benzer şekilde korede 2021 yılında yapılan bir çalışmada direk etkili yeni oral antivirallerin etkinliği ve kalıcı yanıt oranı %98,9 bulunmuştur [23]. Hepatit C nin en sık görüldü ülkelerin başında gelen Mısırda 2018 yılında yapılan bir çalışmada direk etkili antivirallerin etkinliği kalıcı virolojik yanıt çalışmamıza benzer oranda %98,8 çıkmıştır [24]. İspanyada 2017 yılında yapılan bir çalışmada ise Ribavirinli veya Ribavirinsiz direk etkili antiviral ilaçlarla yapılan tedavide kalıcı virolojik yanıt oranları %95,8 ile %96,8 arasında bulunmuştur [25].

KAYNAKLAR

1. He LF, Alling D, Popkin T, et al. Determining the size of non-A, non-B hepatitis virus by filtration. *J Infect Dis*. 1987;156(4):636-640. doi:10.1093/infdis/156.4.636.

2. Farci P. New insights into the HCV quasispecies and compartmentalization. *Semin Liver Dis*. 2011;31(4):356-374. doi:10.1055/s-0031-1297925.

3.World Health Organization. Web Annex B. WHO estimates of the prevalence and incidence of hepatitis C virus infection by WHO region, 2015. In: Global hepatitisreport2017. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277005/WHO-CDS-HIV-18.46-eng.pdf (Accessed on May 21, 2019)

4.Tiryaki Y, Cetin Duran A, Ozcolpan OO. Distribution of hepatitis C virusgenotypes in Aydın province. *ViralHepat J*. 2018;24:70–4.

5.Çizmeci Z. Thedistribution of hepatitis C virusgenotypes in patientswithchronichepatitis C infection. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2016;46:27–32.

6. Liver Tox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Hepatitis C (HCV) Agents. 2022 Feb 7. PMID: 31644192.

7. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology*. 1994;19(5):1321-1324.

8. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005;42(4):962-973. doi:10.1002/hep.20819.

9. Çekın Y, Gür N, Çekın AH, Altuğlu İ, Yazan Sertöz R. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kronik hepatit C hastalarının genotip dağılımının araştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2014;48(3):484-490. doi:10.5578/mb.7288.

10. Selek MB, Baylan O, Karagöz E, Özyurt M. Changes in hepatitis C virus genotype distribution in chronic hepatitis C infection patients. *Indian J Med Microbiol*. 2018;36(3):416-421. doi:10.4103/ijmm.IJMM_18_10.

11. Foung SKH, Baumert TF. Editorial: Current Progress and Challenges in the Development of a B Cell Based Hepatitis C Virus Vaccine. *Front Immunol*. 2018;9:2577. Published 2018 Nov 9. doi:10.3389/fimmu.2018.02577.

12. Çil T, Özekinci T, Göral V, Altıntaş A. Hepatitis C virus genotypes in the southeast region of Turkey. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2007;27:496–500.

13. Wilson EM, Rosenthal ES, Kattakuzhy S, Tang L, Kottilil S. Clinical Laboratory Testing in the Era of Directly Acting Antiviral Therapies for Hepatitis C. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(1):23-42. doi:10.1128/CMR.00037-16.

14. Altuglu I, Soyler I, Ozacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *Int J Infect Dis*. 2008;12(3):239-244. doi:10.1016/j.ijid.2007.07.003.

15. Caliskan A, Kirisci O, Ozkaya E, et al. Distribution and predominance of genotype 3 in hepatitis C virus carriers in the province of kahramanmaras, Turkey. *Hepat Mon*. 2015;15(4):e25142. Published 2015 Apr 25. doi:10.5812/hepatmon.15(4)2015.25142.

16. Aktaş E, Ogedey ED, Külah C, Beğendik Cömert F. Zonguldak bölgesinde hepatit C virusu genotipleri. *Mikrobiyol Bul*. 2010;44(4):647-650.

17. Gökahmetoğlu S, Atalay MA, Kılınç A. Determination of the hepatitis C virus genotypes with 'pyrosequencing'method. *Erciyes Medical Journal*. 2011;33:99–102.

18. Bulut ME, Topalca US, Murat A, et al. HCV Genotype Distribution of Patients with Chronic Hepatitis C in Istanbul. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2021;55(1):86-92. Published 2021 Mar 17. doi:10.14744/SEMB.2020.66990.

19. Erman Daloğlu A, Parkan ÖM, Erdoğan A, et al. Damar İçi Madde Bağımlılığı Olan ve Madde Bağımlısı Olmayan Hastalar Arasında Hepatit C Virus (HCV) Genotiplerinin Dağılımı. Mikrobiyol Bul. 2021 Jan;55(1):30-40. Turkish. doi: 10.5578/mb.20108. PMID: 33590979.

20. Busschots D, Bielen R, Koc ÖM, et al. Hepatitis C reinfection in former and active injecting drug users in Belgium. *Harm Reduct J*. 2021;18(1):102. Published 2021 Oct 12. doi:10.1186/s12954-021-00552-x.

21. Robaeys G, Bielen R, Azar DG, Razavi H, Nevens F. Global genotype distribution of hepatitis C viral infection among people who inject drugs. *J Hepatol*. 2016;65(6):1094-1103. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.042.

22. Gordon SC, Trudeau S, Li J, et al. Race, Age, and Geography Impact Hepatitis C Genotype Distribution in the United States. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(1):40-50. doi:10.1097/MCG.0000000000000872.

23. Heo J, Kim YJ, Lee JW, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Korean Patients with Chronic Hepatitis C: A Pooled Analysis of Five Phase II/III Trials. *Gut Liver*. 2021;15(6):895-903. doi:10.5009/gnl20321.

24. Waked I, Esmat G, Elsharkawy A, et al. Screening and Treatment Program to Eliminate Hepatitis C in Egypt. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1166-1174. doi:10.1056/NEJMsr1912628.

25. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol*. 2017;66(6):1138-1148. doi:10.1016/j.jhep.2017.01.028.

Presentation ID / Sunum No= 179

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-8535-8794

Peptik Ülser Kanamalarının Kan Gruplarına Göre Sıklığı ve Kan Gruplarının Peptik Ülser Kanama Şiddeti İle İlişkisi

Uzman Dr. Muhammed Hanefi Aytekin[1]

[1]*Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. Gastroenteroloji BD. Konya, Türkiye, dr.hanefi@hotmail.com.tr*

Özet

Amaç: Bu çalışmada, peptik ülser kanamalarının kan gruplarına göre sıklığı ve kan gruplarının peptik ülser kanama şiddeti ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız retrospektif ve gözlemsel bir çalışma olup bu çalışmaya, hastanemiz İç Hastalıkları Kliniğinde 2015-2018 tarihleri arasında peptik ülser kanama tanısı almış, 18-85 yaş aralığındaki 206 hasta dahil edilmiştir. Antiagregan ve antikoagulan grubu ilaç kullanan hastalar çalışmamıza alınmamıştır. Hastaların peptik ülser kanama şiddeti tespit edilirken; Forrest sınıflaması kullanılmıştır. Ayrıca hastaların tanı anındaki hemoglobin değerleri, hastane yatış süreleri, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyaçları dikkate alınmıştır. Bulgular: Çalışmamızdaki 206 hastanın Forrest sınıflamasına göre hasta dağılımı; ağır (1a, 1b) grubu için 53 (%25.73), orta (2a, 2b ve 2c) grubu için 94 (%45.63) ve hafif (3) grubu için 59 (%28.64) hasta şeklindedir. Çalışmamızdaki 206 hastanın kan gruplarına göre dağılımları şöyleydi; 85 (%41.27)'ü 0, 94 (%45.63)'i A, 22 (%10.68)'ü B, 5 (%2.43)'i AB. Kan grupları arasında; hastane yatış süresi (gün) açısından (p=0.81), tanı anı hemoglobin değerleri bakımından (p=0.82), eritrosit süspansiyonu ihtiyacı (ünite) açısından (p=0.33) ve Forrest sınıflaması açısından (p=0.09) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Sonuç: Çalışmamızda 0 ve A kan grupların verileri birbirine yakındır. B kan grubunun daha hafif kanama sebebi olacağı konusunda bulgular tespit ettik; B kan grubunun, tanı anı hemoglobin değeri, diğer kan gruplarına göre daha yüksekti, ortalama eritrosit süspansiyonu ihtiyacı, diğer kan gruplarına göre daha azdı. Forrest sınıflamasına göre hafif ve orta gruplardaki hasta sayısı, diğer kan gruplarındaki hasta sayısından daha fazlaydı.

Anahtar Kelimeler: Forrest Sınıflaması, Kan Grupları (A,b,0,AB), Peptik Ülser

Evaluate the Frequency of Peptic Ulcer Bleeding According to the Blood Typing and the Relationship Between Blood Typing and the Severity of Peptic Ulcer Bleeding

Abstract

Aim: We aimed to evaluate the frequency of peptic ulcer bleeding according to the blood typing and the relationship between blood typing and the severity of peptic ulcer bleeding. Material and Methods: This study is a retrospective and observational study. 206 patients who were diagnosed as peptic ulcer bleeding range 18-85 years in the Internal Medicine Clinic of our hospital between 2015-2018 were enrolled to the study. Patients using antiaggregant and anticoagulant drugs were excluded from our study. Forrest classification is used to determinete the severity of peptic ulcer bleeding. Also hemoglobin values at the time of diagnosis, hospitalization period and transfusion of erythrocyte suspension needs were taken into consideration. Results: In our study, the distribution of 206 patients according to Forrest classification; 53 (25.73%) for the severe (1a, 1b) group, 94 (45.63%) for the moderate (2a, 2b and 2c) group and 59 (28.64%) for the mild (3) group. The distribution of 206 patients in our study by blood groups was as follows; 85 (%41.27) 0, 94 (%45.63) A, 22 (%10.68) B, 5 (%2.43) AB. Hospitalization period (days) (p=0.81), hemoglobin values at diagnosis (p=0.82), erythrocyte suspension requirement (units) (p=0.33) and Forrest classification (p= 0.09) were not statistically different among the blood groups. Conclusion: In our study, the data of blood groups 0 and A were similar. We found evidence that blood group B may be the cause of milder bleeding; Hemoglobin value of the B blood group at the time of diagnosis was higher than the other blood groups, and the mean requirement for erythrocyte suspension was less than the other blood groups. According to the Forrest classification, the number of patients in the mild and moderate groups was higher than the other blood groups.

Keywords: Forrest Classification, Blood Groups (A,B,0,AB), Peptic Ulcer

GİRİŞ

Peptik ülser; asit ve pepsinin zararlı etkisi ile mide ve duodenum mukozasında oluşan, muskularis mukozayı geçen, sınırları belirli doku kaybıdır. Peptik ülser nedenleri arasında Helicobakter pylori infeksiyonu, aspirin ve nonsteroid antienflamatuar ilaç kullanımı ilk sıralarda gelmektedir. Peptik ülser en sık duodenumda gözlenmektedir. Peptik ülser üst gastrointestinal sistem kanamalarının en sık nedenidir, tüm üst GİS kanamalarının yaklaşık %50'sinden sorumludur [1-3]. Kan grupları içerisinde 0 kan grubu peptik ülser kanamaları için bilinen bir risk faktörüdür [4]. Akut peptik ülser kanamalı hastaların %20'ye yakınında kanamanın durması için endoskopi ya da cerrahi girişime ihtiyaç duyulur [5,6]. Bu çalışmada, peptik ülser kanamalarının kan gruplarına göre sıklığı ve kan gruplarının peptik ülser kanama şiddeti ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Bunun için; Forrest sınıflaması, tanı anı hemoglobin değeri, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacı, hastane yatış süreleri dikkate alınmıştır. Forrest sınıflamasında kanayan ülserler görünümlerine göre şu şekilde sınıflanır; Forrest 1a; fışkırır tarzda aktif kanama, Forrest 1b; sızıntı tarzında aktif kanama, Forrest 2a; kanamayan görünür damar, Forrest 2b; yapışık pıhtı, Forrest 2c; düz pigmente lezyon, Forrest 3; kanama bulgusu yok (Tablo 1) [7].

Tablo 1. Forrest sınıflamasına göre ülserlerde tekrar kanama riski (7)

Forrest Sınıflaması	Tanım	Tekrar Kanama Riski
1a	Aktif kanama (pulsatil)	%90-100
1b	Aktif kanama (sızma)	%80-85
2a	Görünen damar + pıhtı	%40-50
2b	Yapışık pıhtı	%20-30
2c	Siyah zemin (kahverengi leke)	%5
3	Kanama bulgusu yok	%1-2

4.HASTALAR VE YÖNTEM

Retrospektif ve gözlemsel olan çalışmamıza; 2015-2018 tarihleri arasında hastanemize başvurmuş, klinik, laboratuar ve endoskopik olarak peptik ülser kanaması tanısı almış, 18-85 yaş aralığındaki 206 hasta dahil edilmiştir. Antiagregan ve antikoagülan grubu ilaç kullanmayan hastalar çalışmamıza alınmıştır. Hastalar kan gruplarına göre ayrıldı. Hastaların endoskopik bulguları Forrest sınıflamasına uygun olarak değerlendirilmeye alınmış olup; hastalar ağır (1a ve 1b), orta (2a, 2b ve 2c) ve hafif (3) şeklinde sınıflandırıldı. Ayrıca hastaların tanı anı hemoglobin ≥ 10 g/dl ve < 10 g/dl, eritrosit süspansiyonu ihtiyacı 0-1 ünite ve ≥ 2 ünite ve hastane yatış süresi 0-3 gün, 4-7 gün ve > 7 gün şeklinde değerlendirmeye alındı. Çalışma için, Klinik Araştırmalar Etik Kurulun 30.03.2018 tarih ve 2018.03.3.02.033 karar sayılı izni alınmıştır. İnsan katılımcıları içeren bu çalışmada gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki deklarasyonuna ve sonraki değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygundur.

5. İSTATİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS(NumberCruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standartsapma, frekans ve yüzde) yanı sıra nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

6.BULGULAR

Çalışmaya alınan 206 hastanın; 153 (%74.27)'ü erkek, 53 (%25.73)'ü kadındır. Hastaneye yatış süreleri; 0-3 gün 80 hasta (%38.83), 4-7 gün 86 hasta (%41.75) ve >7 gün 40 hasta (%19.42) şeklindedir. Tanı anı hemoglobine bakıldığında; ≥ 10 g/dl 84 hasta (%40.78), < 10 g/dl 122 hasta (%59.22) şeklindedir. Eritrosit süspansiyonu İhtiyacı (ünite); 0-1 ünite 114 hasta (%55.34), ≥ 2 ünite eritrosit süspansiyonu ihtiyacı olan 92 hasta (%44.66)'dir. Forrest sınıflamasına göre hasta dağılımı; ağır (1a,1b) 53 (%25.73), orta (2a,2b ve 2c) 94 (%45.63) ve hafif (3) 59 (%28.64) olarak görüldü (tablo 2).

Tablo 2. Tüm Hasta Gruplarının Dağılımı

		Tüm Hasta Grubu	
Cinsiyeti	**Erkek**	153	74,27%
	Kadın	53	25,73%
Hastane Yatış Süresi (gün)	**0-3 Gün**	80	38,83%
	4-7 Gün	86	41,75%
	>7 Gün	40	19,42%
Tanı Anı Hemoglobin	**>10 Hb**	84	40,78%
	<10 Hb	122	59,22%
EritrositSuspansiyonu İhtiyacı (Ünite)	**0-1**	114	55,34%
	>2	92	44,66%
Forrest Sınıflaması	**3 (Hafif)**	59	28,64%
	2a,2b,2c (Orta)	94	45,63%
	1a,1b (Ağır)	53	25,73%

Çalışmamızdaki erkek hastaların ortalama yaşı 44.41 ± 16.71, hastane yatış süresi (gün) 5.14 ± 3.76, tanı anı hemoglobin değeri 10.03 ± 2.12 g/dl, eritrosit süspansiyonu ihtiyacı (ünite) 1.61 ± 1.97'dir. Kadın hastaların ortalama yaşı 51.77 ± 19.27, hastane yatış süresi (gün) 6.11 ± 4.63, tanı anı hemoglobin değeri 9.45 ± 1.57 g/dl, eritrosit süspansiyonu ihtiyacı (ünite) 1.64 ± 1.56 'dır. Tüm hasta grubuna bakıldığında ortalama yaş 46.30 ± 17.65, hastane yatış süresi (gün) 5.39 ± 4.01, tanı anı hemoglobin değeri 9.88 ± 2 g/dl, eritrosit süspansiyonu ihtiyacı (ünite) 1.62 ± 1.87'dir (tablo 3).

Tablo3. Hastaların; Yaş, Hastane Yatış Süresi, Tanı Anı Hemoglobin ve Eritrosit Süspansiyonu İhtiyacına Göre Dağılımı

	Erkek		**Kadın**		**Tüm Hasta Grubu**	
	Ort ± SS	**Min-Max**	**Ort ± SS**	**Min-Max**	**Ort ± SS**	**Min-Max**
Yaş	44.41 ± 16.71	17-84	51.77 ± 19.27	18-85	46.30 ±17.65	17-85
Hastaneye Yatış Süresi (gün)	5.14 ± 3.76	1-22	6.11 ± 4.63	2-23	5.39 ± 4.01	1-23
Tanı Anı Hemoglobin	10.03 ± 2.12	5-16	9.45 ± 1.57	7-14	9.88 ± 2	5-16
Eritrosit Süspansiyonu İhtiyacı (Ünite)	1.61 ± 1.97	0-10	1.64 ± 1.56	0-5	1.62 ± 1.87	0-10

Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Min: Minimum; Max; Maksimum

Çalışmamızdaki 206 hastanın kan gruplarına göre dağılımları şöyleydi; 85 (%41.27)'ü 0, 94 (%45.63)'i A, 22 (%10.68)'ü B, 5 (%2.43)'i AB (tablo 4).

Tablo 4. Hastaların Kan Gruplarına Göre Sıklığı

	n	%
0	85	%41,27
A	94	%45.63
B	22	%10,68
AB	5	2,43%
Total	206	100,00%

Kan grupları (O, A, B, AB) arasında; cinsiyet dağılımları açısından (p=0.89), hastane yatış süresi (gün) açısından (p=0.81), tanı anı hemoglobin değerleri bakımından (p=0.82), eritrosit süspansiyonu ihtiyacı (ünite) açısından (p=0.33) ve Forrest sınıflaması açısından (p=0.09) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (tablo 5).

Tablo 5**.** Kan Gruplarına Göre Hastaların Dağılımı

		0 Grubu		**A Grubu**		**B Grubu**		**AB Grubu**		**p**
Cinsiyeti	**Erkek**	64	75,29%	70	74,47%	16	72,73%	3	60,00%	0,894
	Kadın	21	24,71%	24	25,53%	6	27,27%	2	40,00%	
Hastane Yatış Süresi (Gün)	**0-3 Gün**	35	41,18%	35	37,23%	9	40,91%	1	20,00%	0,813
	4-7 Gün	32	37,65%	42	44,68%	10	45,45%	2	40,00%	
	>7 Gün	18	21,18%	17	18,09%	3	13,64%	2	40,00%	
Tanı Anı Hemoglobin	**>10 Hb**	33	38,82%	38	40,43%	11	50,00%	2	40,00%	0,822
	<10 Hb	52	61,18%	56	59,57%	11	50,00%	3	60,00%	
Eritrosit Süspansiyonu İhtiyacı (Ünite)	**0-1**	46	54,12%	50	53,19%	16	72,73%	2	40,00%	0,335
	>2	39	45,88%	44	46,81%	6	27,27%	3	60,00%	
Forrest Sınıflaması	**3(Hafif)**	22	25,88%	27	28,72%	8	36,36%	2	40,00%	0,094
	2a,2b,2c (Orta)	44	51,76%	38	40,43%	12	54,55%	0	0,00%	
	1a,1b (Ağır)	19	22,35%	29	30,85%	2	9,09%	3	60,00%	

Ki Kare testi

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmaya alınan 206 hastanın ortalama yatış süresi (gün) 5.39 ± 4.01 olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların 80 tanesi 0-3 gün, 86 tanesi 3-7 gün ve 40 tanesi > 7 gün hastanede yatmıştır. Düğeroğlu ve arkadaşlarının [8] çalışmasında peptik ülser kanaması nedeniyle hastaneye yatan hastaların ortalama yatış süresi (gün) 5.8 ± 4.22 olarak bulunmuştur. Keçeci ve ark.[9] yapmış olduğu çalışmada; ortalama yatış süresi 6.2 ± 3.8 gün tespit edilmiştir. Her iki çalışmada da hastaların ortalama yatış süreleri bizim çalışmamızdaki hastaların ortalama yatış sürelerine benzer şekildedir. Ayrıca Gölgeli ve ark.[10] çalışmasında, ek hastalığı olan hastalardaki ortalama yatış süresinin 9.06 ± 2.34 gün, ek hastalığı olmayan hastalardaki ortalama yatış süresine 6.91 ± 3.1 gün göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmıştır. Bu çalışmada ek hastalığı olmayan grubun ortalama yatış süresi bizim çalışmamıza benzer şekilde bir haftadan kısa saptanmıştır. Bu nedenle bizim çalışmamızda da antiagregan ve antikoagulan grubu ilaç kullanımı dışlandığından ek hastalıklar yönünden, kardiyovasküler ve serebrovasküler gibi komorbiditelerin GİS kanamaya eşlik etmemesinin hastaların yatış sürelerini azalttığını düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda tüm hastalarda tanı anı hemoglobin değeri ortalama 9,88 ± 2 g/dl'dir. Hemoglobin ≥ 10 g/dl olan hasta sayısı 84 (%40.78) ve hemoglobin < 10g/dl olan hasta sayısı 122 (%59.22) olarak bulundu. Tomizawa ve ark.[11] çalışmasında, peptik ülser kanamalı hastaların ortalama hemoglobin değeri 10.8 ± 2.7 g/dl saptanmıştır. Ayrıca Keçeci ve ark.[9] çalışmasında; toplam 345 tane peptik ülser kanamalı hastanın tanı anı hemoglobin değeri ortalama 9.4 ± 2.1 g/dl saptanmıştır. Her iki çalışmada da, hasta grupları bizim çalışmamızdakine benzer şekilde belirlenmiş olup tanı anı hemoglobin değerleri birbirine yakın elde edilmiştir.

Çalışmamızda 114 (%55.34) hastanın 0-1 ünite es transfüzyonu ihtiyacı, 92 (%44.66) hastanın ise ≥ 2 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacı oldu. Tüm hastalara bakıldığında ortalama eritrosit süspansiyonu trasfüzyonu ihtiyacı 1.62 ± 1.87 ünitedir. Koçoğlu ve arkadaşlarının [12] çalışmasında hastaların ortalama eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacı 2.19 ± 1.78 ünite olarak tespit edilmiştir. Keçeci ve ark.[9] yapmış olduğu çalışmada ortalama eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacı 2.60 ± 1.94 ünite saptanmıştır.

Çalışmamızdaki hastaların Forrest sınıflamasına göre dağılımı; ağır (1a,1b) 53 (%25.73), orta (2a, 2b ve 2c) 94 (%45.63) ve hafif (3) 59 (%28.64) olarak görüldü. Ateş ve ark.[13] çalışmasında; Forrest 1a,1b (ağır) 44 (% 12), Forrest 2a, 2b ve 2c (orta) 83 (% 22.6), Forrest 3 (hafif) 240 (% 65.4) olarak tespit edilmiştir. Bayan ve ark. [14] yapmış olduğu çalışmada; 301 hastanın, 169 (%56.1) forrest 3 (hafif), 95 (%31.5) forrest 2a, 2b ve 2c (orta), 37 (%12.3)'si forrest 1a ve 1b (ağır)'dir. Bizim çalışmamızda, hastaların hemen hemen yarısının forrest 2a, 2b ve 2c (orta) gruplarda toplandığı ve ağır ve hafif grup dağılımlarının yaklaşık birbirine denk olduğunu görüyoruz. Bayan ve ark.[14] yapmış olduğu çalışmada hastaların hafif ve orta gruplarda toplandığını görmekteyiz. Yine aynı çalışmada; 0 kan grubundaki 135 hastanın; 13 (%9.6)'ü forrest 1a ve 1b (ağır), 42 (%31.1)'si forrest 2a, 2b ve 2c (orta), 80 (%59.3)'i forrest 3 (hafif) şeklindedir. A kan grubundaki 100 hastanın; 13 (%13.0)'ü forrest 1a ve 1b (ağır), 36 (%36)'sı forrest 2a, 2b ve 2c (orta), 51 (%51)'i forrest 3 (hafif) şeklindedir. B kan grubundaki 48 hastanın; 9 (%18.8)'u forrest 1a ve 1b (ağır), 12 (%25)'si forrest 2a, 2b ve 2c (orta), 27 (%56.3)'si forrest 3 (hafif) şeklindedir. AB kan grubundaki 18 hastanın; 2 (%11.1)'si forrest 1a ve 1b (ağır), 5 (%27.9)'i forrest 2a, 2b ve 2c (orta),11 (%61.1)'i forrest 3 (hafif) şeklindedir. Tüm veriler ışığında Bayan ve ark.[14] kan gruplarına göre forrest sınıflaması; forrest 3 ağırlıklıdır. Bizim çalışmamızda 0 ve A kan grupları için forrest 2a, 2b ve 2c (orta) grup hemen hemen hastaların yarısıdır. Diğer gruplar (ağır ve hafif), yaklaşık olarak birbirine denktir. B kan grubunda, hafif ve orta gruplar ön plana çıkmaktadır. AB kan grubu için hasta yetersizliğinden dolayı tam bir kıyas yapmak mümkün değildir. Bizim verilerimizin diğer çalışmadaki verilerle benzer çıkmamasının sebebini; hasta sayılarının farklı olması, grupların homojen dağılmaması, ilaç (antiagregan ve antikoagulan) kullanma durumunun dışlanması gibi faktörlere bağlamaktayız. Hem bizim çalışmamızda hem de Bayan ve ark.'nın [14] çalışmasındaki sonuçlar anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızdaki 206 hastanın; 85 (%41.27) hasta 0, 94 (%45.63) hasta A, 22 (%11.65) hasta B, 5 (%2.43) hasta AB kan grubundadır. Bayan ve ark.[14] çalışmasında 0 kan grubu (%46.2), A kan grubu (%32.4), B kan grubu (%15.7), AB kan grubu (%5.8) bulunmuştur. Kuyvenhoven ve ark.[15] incelemiş olduğu 227 peptik ülser hastasının 107 (%49.3)'si 0 kan grubu, 81 (%37.3)'i A kan grubu, 20 (%9.2)'si B kan grubu ve 9 (%4.1)'u AB kan grubu şeklindedir. Bizim çalışmamızdaki sonuçlara yakın dağılımlar görülmektedir.

Ayrıca peptik ülser ve O kan grubunun ilişkisi; 1954'te Aird ve ark.[16] O kan grubuna sahip katılımcıların A kan grubuna sahip kişilere göre %20 daha fazla peptik ülser görüldüğünü rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda A kan grubu 0 kan grubundan biraz daha fazla tespit edilmiştir. Bu sonucun; çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta sayısının azlığına, antiagregan ve antikoagülan ilaç grubu kullanımını dışladığımız için bazı hasta gruplarını çalışmamıza dahil edememize bağlamaktayız.

Sonuç olarak, çalışmamızda 0 ve A kan gruplarının verileri birbirine yakındır. B kan grubunun daha hafif kanama sebebi olacağı konusunda bulgular tespit ettik; B kan grubu tanı anı hemoglobin değeri

diğer kan gruplarına göre daha yüksekti ve ortalama eritrosit süspansiyonu ihtiyacı diğer gruplara göre daha azdı. Ayrıca Forrest sınıflamasına göre hafif ve orta grup hasta sayısı, diğer kan gruplarındaki hasta sayısından daha fazlaydı. Bu sonuçların anlamlı çıkmamasının nedenini, B kan grubu hasta sayısının, A ve O kan grubu hasta sayılarından daha az olmasına ve çalışmamızda AB kan gruplu hasta sayısının azlığından dolayı hasta gruplarının homojen dağılamamasına bağlamaktayız. Ortaya çıkan bu sonuçlar doğrultusunda, daha geniş ve homojen hasta gruplarıyla yapılacak prospektif, çok merkezli, daha geniş kapsamlı çalışmalarla konunun aydınlatılacağı düşünülmektedir.

8. KAYNAKLAR

1.FriedmanLS, Peterson WL. Peptic ulcer and related disorders. In:Fauci AS, ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Ed. NewYork, Mc Graw-Hill, 1998:1596-1616.

2.Soll H, Isenberg J. Peptic ulcer disease: epidemiology, pathophisiology, clinical manifestations and diagnosis. In: DrazenM, ed. Goldman Bennett Cecil Texbook of Medicine. 21st Ed. Philadelphia, Saunders, 2000:671-685.

3.Soll H. Peptic ulcer and its complications. In: Feldman M, Scharschmidt B, ed. Slesenger Fordtran's Gastrointestinal and Hepatic Disease: Pathophisiology, Diagnosis, Management. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1998:620-78.

4.Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with non variceal upper gastrointestinal bleeding. Ann İnternal Medical Journal 2003;139(10):843-857.

5.Lee JG, Turnipseed S, Romano PS, et al: Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of upper GI bleeding: A randomized controlled trial. Gastrointestinal Endoscopy 1999;5(7):50-55.

6.Longstreth GF: Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: A population- based study. Am J Gastroenterol 1997; 9(2):206-10.

7.Alkım H, Sasmaz N. Akut üst gastrointestinal sistem kanaması. Özden A, Sahin B, Yılmaz U, ed. Gastroenteroloji. 1. baskı. 2002:141-148.

8.Düğeroğlu H, Kaya Y, Özbilen M. Üst Gastrointestinal Kanamalı Hastalarda Hastanede Yatış Süresini ve Mortaliteyi Etkileyen Parametreler: 71 Vakanın Değerlendirilmesi Van Tıp Dergisi 2018;25(3):344-48.

9.Keçeci M, Sevinç C, Kayataş K, et al. Varis dışı akut üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda lökositoz ile kanama ciddiyeti arasındaki ilişki akademik gastroenteroloji dergisi 2014;13(1):07-12.

10.Gölgeli H, Ecirli Ş, Kutlu O. Üst gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle izlenen hastaların değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi 2014;41(3):495-501.

11. Tomizawa M, Shinozaki F. Low hemoglobin levels are associated with upper gastrointestinal bleeding. Biomedical reports 2016;5(3):349–352.

12. Koçoğlu H, Okuturlar Y, Oğuz B. VI. UlusalHaseki Tıp Kongresi. 30 Nisan-2 Mayıs 2015, Muğla.

13. Ateş F, Karıncaoğlu M, Aladağ M. Varis Dışı Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalı 524 Olgunun Değerlendirilmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008;15(2):93-98.

14. Bayan K, Tüzün Y, Yilmaz S. Clarifying the relationship between ABO/Rhesus blood group antigens and upper gastrointestinal bleeding. Dig. Dis. Sci. 2009;54(5):1029-34.

15. Kuyvenhoven J, VeenendaalR, Vandenbroucke P. Peptic Ulcer Bleeding: Interaction between Non-Steroidal Anti- Inflammatory Drugs, Helicobacter pyloriInfection, and the ABO Blood Group System.Scand J Gastroenterol 1999;48(11):168-174.

16. Aird I, Bentall HH, Mehigan JA, et al. The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast, and bronchus; an association between the ABO groups and peptic ulceration. Br Med J. 1954;2(4883):315-21.

Presentation ID / Sunum No= 185

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1460-6965

Anormal Uterin Kanamanın Tanısında Transvajinal Ultrasonografi İle Endometriumun Değerlendirilmesi ve Histopatoloji Sonuçları İle Karşılaştırılması

Uzman Dr. Fatma Tanılır Çağıran[1]
[1]*Özel Muaynehane*

Özet

Amaç: Bu çalışma; anormal uterin kanama şikayeti ile başvuran hastalarda, Transvajinal ultrasonografi (TVUSG) bulgularını histopatolojik bulgularla karşılaştırmak ve TVUSG'un endometrium patolojilerini değerlendirmesindeki güvenilirliğini araştırmak amacıyla yapılmıştır. • Materyal ve metod: Çalışmamız, Özel Genesis Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2020-2021 tarihleri arasında yapıldı. Menoraji, menometroraji, metroraji, intermenstruel yada postmenapozal kanama gibi kanama anormalliği olan hastalar çalışmaya alındı. Gebelik nedeniyle kanaması olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen postmenapozal hastalar hormon replasman tedavisi almıyordu. • Bulgular: toplam 44 hasta (Hastaların ortalama yaşı 44,44 (Min: 32, Max: 45), Endometrium kalınlık ortalaması 15,26 mm (Min: 10mm, Max: 24 mm)) çalışmaya alındı. Sonucunda;8 hastada Endometrial polip, 20 hastada Basit atipisiz endometrial hiperplazi, 8 hastada Proliferatif endometrium,1 hasta Yetersiz materyal, 3 hastada Disorder proliferatif endometrium, 1 hastada Atrofik Endometrium, 3 hastada Erken Sekretuar Endometrium tesbit edildi. • Sonuç: AUK'lu hastalarda ve asemptomatik postmenopozal kadınların taranmasında TVUSG yol gösterici dir ancak her zaman kesin tanı yöntemi değildir. Endometirum kalınlık değeri, net olmamakla beraber biyopsi için yol göstericidir.

Anahtar Kelimeler: Anormal Uterin Kanama, Transvaginal Ultrasonografi, Endometrium Kalınlığı

Evaluation of the Endometrium With Transvaginal Ultrasonography in the Diagnosis of Abnormal Uterine Hemorrhage and Comparison With Histopathology Results

Abstract

Purpose: This study has been carried out in order to compare Transvaginal ultrasonography (TVUSG) findings with histopathological findings and to research the reliability of TVUSG in the evaluation of endometrial pathologies in patients having a complaint about abnormal uterine hemorrhage. Material and method: Our study was carried out in Private Genesis Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between January 2020-2021. Patients with bleeding abnormalities such as

menorrhagia, menometrorrhagia, metrorrhagia, intermenstrual or postmenopausal bleeding were included in the study. Patients with bleeding due to pregnancy were excluded from the study. Postmenopausal patients included in the study were not receiving hormone replacement therapy. Results: A total of 44 patients (mean age of patients 44.44 (Min: 32, Max: 45), mean endometrial thickness 15.26 mm (Min: 10mm, Max: 24 mm)) were included in the study. As a result; Endometrial polyps were detected in 8 patients, endometrial hyperplasia without simple atypia in 20 patients, Proliferative endometrium in 8 patients, Insufficient material in 1 patient, Disorder proliferative endometrium in 3 patients, Atrophic Endometrium in 1 patient, and Early Secretory Endometrium in 3 patients. • Conclusion: TVUSG is a guide in screening patients with AUB and asymptomatic postmenopausal women, but it is not always a definitive diagnosis method. The endometrial thickness value, although not precise, is a guide for biopsy.

Keywords: Abnormal Uterine Hemorrhage, Transvaginal Ultrasonography, Endometrium Thickness

Amaç

Bu çalışma; anormal uterin kanama şikayeti ile başvuran hastalarda Transvajinal ultrasonografi (TVUSG) bulgularını histopatolojik bulgularla karşılaştırmak ve TVUSG'un endometrium patolojilerini değerlendirmesindeki güvenilirliğini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmamız, Özel Genesis Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2020-2021 tarihleri arasında yapıldı. Menoraji, menometroraji, metroraji, intermenstruel ya da postmenapozal kanama gibi kanama anormalliği olan hastalar çalışmaya alındı. Gebelik nedeniyle kanaması olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen postmenapozal hastalar hormon replasman tedavisi almıyordu.

44 hasta, TVUSG ile değerlendirildi (Voluson E6 5 Mhz endovaginal probe).TVUSG ile;

Endometrial kalınlıkları >5 mm olan postmenapozal hastalara, endometrial kalınlığı >8 mm olan premenapozal ve perimenapozal hastalara, TVUSG ile endometriumları tam tanımlanamayan hastalara probe yapıldı. Alınan patoloji örnekleri incelendi.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 44,44 (Min: 32, Max: 45), endometrium kalınlık ortalaması 15,26 mm (Min: 10mm, Max: 24 mm) idi.

Toplam 44 hastadan; 8 hastada endometrial polip, 20 hastada basit atipisiz endometrial hiperplazi, 8 hastada proliferatif endometrium, 1 hastada yetersiz materyal, 3 hastada disorder proliferatif endometrium, 1 hastada atrofik endometrium,3 hastada erken sekretuar endometrium saptandı.

Tartışma

Normal menstrüel siklus; 28 ± 7 gün uzunluğundadır, mens kanaması 4 ± 2 gün sürerve total kanama miktarı 40 ± 20 ml'dir.

Anormal uterin kanamalar, menstrüel kanamalar dışındaki kanamalardır;

Oligomenore; 35 günden daha uzun aralıklarla ortaya çıkan foliküler fazın uzaması sonucu meydana gelen genelde ovulatuar kanamalardır.

Polimenore; 21 günden uzun süren foliküler fazın kısalması ile karakterli genelde ovulatuar kanamalardır.

Östrojen (E) çekilme kanaması; östrojenin ortamdan çekilmesine bağlı olan kanamalardır. Östrojen hormonunun kesilmesi, ameliyat sonrası (ooferektomi, over rezeksiyonu) kanamalar bu gruba girer.

Progesteron (P) çekilme kanaması; progesteronun ortamdan çekilmesi ile olan kanamadır. Adet kanaması bu gruba örnektir.

Östrojen (Ö) kırılma kanaması; ortamdaki östrojenin azalması, endometriumu besleyecek seviyede olmaması sonucu meydana gelir. Ortamda östrojen vardır ama yetersizdir, endometrium yer yer dökülerek bu kanamalara yol açar. Bu tip kanama anovulautar kanama grubu içindedir.

Progesteron kırılma kanaması; ovulatuar kanamalardır. Ortamdaki progesteronun endometrium için yetersiz olduğu bir durumdur. Premenstrüel kanamalar bu gruba örnektir.

Ovulasyon kanaması; siklus arası kanama olup ovulasyonu hemen takiben olan az miktardaki kanamadır.

Premenstrüel lekelenme; luteal faz yetmezliği ile (yumurtlama-ovulasyon sonrası, progesteron hakimiyeti olan dönem ,siklus) oluşabilir. Progesteron yetersizliği neden olur.

Hipomenore; menstrüel kanamanın az miktarda olmasıdır.

Hipermenore; menstrüel kanamanın miktar olarak fazla olmasıdır, siklus süresi normaldir.

Menoraji; menstrüel kanamanın süre olarak uzun olmasıdır.

Metroraji; irregüler kanamanın süre olarak uzun olmasıdır.

Menometroraji; irregüler aralıklarla oluşan, miktarca çok olan kanamalardır.

Menstrual siklus düzensizliği ile başvuran hastada problemlerin başladığı yaşın bilinmesi değerlendirme açısından önemlidir. Menarşı takiben geçen 7 yıl ve menapozdan önceki 7 yıl boyunca, siklus düzeninde değişiklikler olabileceği beklenirken, yaşla birlikte servikal ve uterin malignite riski artmaktadır. Dolayısıyla 35 yaş üstünde vajinal kanama, postmenopozal dönemdeki kadınlarda önemli bir problemdir. Bu durumda hastanın endometrial kanser açısından araştırılması gerekmektedir. Bu hastalarda önerilen ve eskiden beri kullanılan yöntem D&C'dir fakat invaziv bir işlem olması, hastane şartlarına ve genel anesteziye ihtiyaç olabilmesi nedeniyle belli bir morbidite ve mortalite riski vardır (1). Başlıca komplikasyonları; dilatasyon işlemi sırasında malign hücrelerin uterus duvarına yayılması, perforasyon, kanama, enfeksiyondur (2).

Çalışmamızda D&C yapılan hastaların hiçbirinde komplikasyon gelişmemiştir. D&C ile % 60 vakada kavitenin yarısından daha azı kürete edildiğinden tüm patolojiler saptanamamaktadır. Çalışmamızda D&C ile % 97,8 (43 hasta) oranında histopatolojik tanı konabilmiş ve %2,2 (1 hasta) oranında yetersiz materyal gelmiştir. Bu hastaların yapılan kontrol D&C materyallerinin histopatolojik tanıları 1 vakada atrofik endometrium , 1 vakada tekrar yetersiz materyal, 8 vakada polip saptanmıştır.

Anormal uterin kanama (AUK)'lı kadınların yaklaşık %10'unda endometrial kanser tespit edilir. AUK'lu kadınların % 20–40'ında kanama nedeni olarak hiperplazi, endometrial polip veya endometriumun başka bir patolojisi bulunur (1). Bizim çalışmamızın; % 6,6'sında endometrial hiperplazi ve %17,7'sinde endometrial polip tespit edilmiştir.

TVUSG ile AUK'lu hastalarda normal ve patolojik endometriumun ayırt edilebileceği gösterilmiştir. TVUSG endometrial kanserli hastalarda miyometriyal infiltrasyon ve evrelemeyi değerlendirmek için de kullanılır. Endometrial kanserdeki miyometriyal yayılım, merkezi endometrial yüzeylerde kalınlaşma ve düzensizlikle birlikte sıklıkla subendometrial haloda bütünlük kaybına sebep olur.

Endometriuma ait sonografik bulgular ile histopatolojik bulguların birbiri ile korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir. Atrofik uterusun endometriumu sonografik olarak 2–3 mm kalınlığındadır ve östrojen replasmanı yapılmayan kadınlarda 5 mm'den kalın olması anormaldir (1, 2).

Karlsson ve arkadaşlarının AUK'u olan veya hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımı sırasında irregüler kanaması bulunan 36 kişilik bir çalışmada; TVUSG ile endometrial kalınlığı 5 mm ve üzeri olanlarda (n = 198) D&C uygulanmış ve %18.2 (n = 36) endometrial kanser, % 1.5 (n = 3) atipik hiperplazi, % 0.5(n = 1) endometriuma metastaz (meme kanseri), % 0.5 (n = 1) ovaryal kanser

saptanmıştır. Endometrial kalınlık 4 mm ve altında olanlarda (n = 163) ise smear alınmış, 4. ve 12. aylarda jinekolojik ve TVUSG ile kontrol edilmiş. Kontroller sırasında endometrial kalınlık artışı olanlara veya yeni kanama şikayeti olanlara D&C yapılmış ve %0.6 (n = 1) endometrium kanseri saptanmıştır (3).

Vajinal kanamalı postmenopozal kadınlarda endometrium kalınlığı TVUSG ile ölçülemediği takdirde durum anormal olarak değerlendirilmeli ve hasta D&C için refere edilmelidir. Endometrium kanseri serozal yüzeye kadar infiltre ise endometrium TVUSG ile ayırt edilemeyebilir (4). Bu nedenle endometriumun ayırt edilemediği vakalar daima patolojik kabul edilmelidir.

Nasri ve arkadaşları tarafından bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmada, endometrial kalınlığı 1–5 mm arası olan olguların tümünde patolojik tanı; inaktif endometrium olarak saptanmıştır. Endometrial patolojiyi ön görmede TVUSG ile ölçülen endometrial kalınlık eş değeri 5 mm kabul edildiğinde, yanlış–negatif sonuç elde edilmediğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada endometrium kanseri olgularında endometrial kalınlık 8–38 mm arasında ölçülmüştür (5).

2009 yılında ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists) tarafından, AUK'lu olup endometrial kalınlığı 4 mm ve altı saptanan olgularda endometrial örneklemenin gereksiz olduğu vurgulanmıştır (5). TVUSG'un postmenopozal asemptomatik ve yüksek riskli kadınlarda, endometrial kanser için tarama metodu olarak kullanılabileceğini gösterir. Ayrıca TVUSG, postmenopozal kadınlarda non–uterin (overyal neoplazm) patolojiler açısında da tarama olanağı sunmaktadır (1, 6).

Sonuç

Sonuç olarak, AUK'lu hastalarda ve asemptomatik postmenopozal kadınların taranmasında TVUSG yol göstericidir ancak her zaman kesin tanı yöntemi değildir. Endometirum kalınlık değeri net olmamakla beraber biyopsi için yol göstericidir. Biyopsi sonucuna göre 23 hastaya total abdominal histerektomi yapılmış. TAH Materyali sonucuna göre; 4 hastada endometrial polip, 6 hastada sekretuar endometrium, 6 hastada basit atipisiz hiperplazi, 4 hastada proliferatif endometrium, 3 hastada disorder endometrium tespit edildi.

Kaynaklar

1-Seith G, Mats W, Bengt K, et al. Endometrial thickness as measuret by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. Am J Obstet and Gynecol 1991;164:47–52

2- Dorum A, Kristensen GB, Lon GA, et al. Evaluation of endometrial thickness measuret by endovaginal ultrasond in women with posmenopusal bleeding. Acta Obstet And Gynecol 1993;72:116–9

3- Bcritt G, Grangberg MD. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. Is it always necessary to perform on endometrial biopsy. Am j of Obstet and Gynecol 2000;182:509–15

4- Wikland M, Grangber S. Endometrial thickness as measuret by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality: A Nordic multicenterstudy. Am J Obstet Gynecol 1995;172:1488–94

5- Nasri MN. The role of vaginal scan in measurament of endometrial thickness in postmenopausal women. Br J Gynecol 1991;9898:470–7

6- Rudelstorger R, Bernocshek G. Vaginosonography and its diagnostic value in patient with postmenopausal bleeding. Arch Gynecol and Obstet 1990;248:37–44

Presentation ID / Sunum No= 186

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-3894-9986

Elektif Cerrahi Girişimlerde Sevofluran, Desfluran veya Propofol ile Kombine Edilmiş Remifentanilin Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Uzman Dr. Seray Türkmen[1], Prof. Dr. Ülkü Aygen TÜRKMEN[1]
1Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi

Özet

Amaç: Genel anestezi uygulamalarından sonra kognitif fonksiyonlar değişik derecelerde etkilenmektedir. Çalışmamızın amacı baş ve boyun cerrahisi planlanan hastalarda remifentanil ile birlikte sevofluran, desfluran veya propofol kullanımının hemodinami, derlenme ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmaktır. Yöntem: Çalışma; ASA I-II grubu, 20–60 yaş arası, en az 8 yıl eğitim almış, genel anestezi altında elektif cerrahi girişim planlanan, 60 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Anestezi indüksiyonu 0.5 µg kg-1 dak-1 remifentanil infüzyonu, verbal uyarıya cevap kaybolunca kadar 1 mg kg-1 propofol ve 0.15 mg kg-1 cisatrakuryum ile sağlandı. Entübasyon sonrasında remifentanil dozu tüm gruplarda % 50 azaltıldı. Anestezi idamesi; Grup P'de (n=20) % 50 O2 + % 50 hava ve 6 mg kg-1 saat-1 propofol infüzyonuyla, Grup S'de (n=20) % 50 O2 + % 50 hava ve % 1 sevofluran ile, Grup D'de (n=20) ise % 50 O2 + % 50 hava ve % 3 desfluran ile sağlandı. İndüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası ve entubasyon sonrası 1 ve 15. dk. ve ameliyat süresince 30 dk aralıklarla ortalama arter basıncı (OAB), kalp tepe atımı (KTA) kaydedildi. Ameliyat bitimini takiben spontan göz açma zamanı, Aldrete skoru ≥ 9 süresi, yan etkiler ve kognitif fonksiyonlar değerlendirildi. Operasyondan bir gün önce ve operasyon sonrası 15. 60. ve 120. dakikalarda TDT ve DSST uygulandı. Bulgular: Demografik veriler ve cerrahi süresi üç grupta da benzer bulundu. İndüksiyon sonrasındaki birinci dakikada ölçülen OAB değerlerinde Grup D ve Grup P arasında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü($p<0.05$). Aldrete derlenme skoru (>9) her üç grupta da 15. dakikada tamamlandı. Yan etkiler, DSST ve TDT skorları açısından gruplar arasında fark yoktu. Sonuç: Her üç yöntemin de güvenle kullanılarak birbirine alternatif olabileceği kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: Remifentanil, Sevofluran, Desfluran, Propofol, Anesteziden Derlenme, Kognitif Fonksiyon

1.GİRİŞ

Anestetiklerin tüm organ ve sistemler üzerine etkiler olmakla beraber asıl etkileri sinir sistemi üzerine olmaktadır. Bu da üst beyin faaliyetleri olan kognitif fonksiyonların anestezi sonrası değişen derecelerde etkilenmesine neden olur. Anestezi ve cerrahi girişimin neden olduğu mental değişiklikleri araştırmak ya da anestetiklerin artık etkilerini belirleyerek derlenme düzeyini saptamak amacıyla postoperatif kognitif fonksiyonlar değerlendirilmektedir (1-4). Postoperatif kognitif fonksiyon ve psikomotor yetilerde bozulmaların sıklıkla kısa süreli ve geçici olduğu, çok kısa süreli cerrahi girişimleri

bile izleyebileceği gösterilmiştir. Operasyon sonrası uzun süreli kognitif ve psikomotor bozukluk seyrek görülmekle beraber, geliştiğinde ciddi bir problemdir (3–8). Hayvanlar üzerinde ger çekleştirilen deneysel çalışmalarda da anestetiklerin kognitif fonksiyonlar üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (9,10).

Günübirlik cerrahide başlıca amaç hızlı ve kısa etkili anestezik ve analjezik ilaçlar kullanarak derlenme döneminde ortaya çıkabilecek yan etkileri azaltmaktır. Opioidler bu uygulamalarda sedatif ve analjezik olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (11).

Derlenme süresinin ölçümünde sıklıkla sözel uyarana göz açma, kişi-yer zaman oryantasyonu değerlendirilmektedir (12). Sevofluran kısa derlenme süresi nedeniyle tercih edilen bir inhalasyon ajanıdır. Sevofluranın kan/gaz çözünürlük katsayısının düşük olması hızlı indüksiyon, anestezi derinliğinde hızlı değişiklikler ve hızlı eliminasyona neden olur ve bu özellikleriyle hızlı derlenme sağlar (15).

Günübirlik cerrahide genel anestezi uygulamasında total intravenöz anestezi kısa etki süreli hipnotik ve opioidlerin kullanılmaya başlanması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (13,14). Propofol hızlı dağılım ve kısa eliminasyon yarı ömrü olması nedeniyle hızlı derlenme sağlamaktadır.

Postoperatif dönemde kognitif fonksiyonların değerlendirilmesindeki amaç; artık etkileri belirleyerek derlenme düzeyini saptamak, anestezi ile cerrahi girişimin neden olduğu mental değişiklikleri araştırmaktır. Postanestezik etkilenme süresinin belirlenmesinde ajanların solunum ve dolaşım sistemleri üzerine etkileri kadar, hafıza, diğer kognitif fonksiyonlar ve psikomotor kabiliyetler üzerine etkileri de önemldir. Anestezi sonrası uzun süreli kognitif ve psikomotor bozukluk nadir olmakla beraber, geliştiğinde ciddi bir problemdir.

Derlenme, erken devreleri intraoperatif bakımı da kapsayan devamlı bir süreçtir. Hastalar preoperatif fizyolojik ve psikomotor durumlarına geri döndüğünde tamamen derlenmiş kabul edilir. Erken dönem derlenmede, vital bulguların stabilliği, hastanın anesteziden uyanması, koruyucu refleksleri kazanması, motor aktivitenin geri dönmesi ve emirleri yerine getirme kriterleri değerlendirilir (16). Bu amaçla birçok farklı skorlama kullanılmaktadır. Bu skorlamalar içinde günümüzde en yaygın olarak kullanılanlardan biri Aldrete derlenme skorudur (17). Bu skorlama maksimum 10 skorunu verecek şekilde düzenlenmiştir. Aldrete skoru ≥9; hastanın postanestezik bakım ünitesinden servise geçiş için derlenmenin yeterli olduğunu göstermektedir.

Orta dönem derlenmede, hastalar oturtularak ayağa kaldırılır, sıvı alımı başlatılır ve taburcu edilme için hazırlanılır. Orta dönem derlenme süresini geciktiren en önemli nedenler, postoperatif ağrı ve bulantı-kusmadır. Uzamış erken ve orta dönem derlenme, ameliyatın maliyetini önemli ölçüde artırmaktadır. Güvenli bir anestezi uygulamasını takiben psikomotor ve kognitif yetersizliğin en az düzeyde olmasını sağlamak için, taburcu olma durumu iyi değerlendirilmeli ve hastaların kooperasyonundan emin olunmalıdır (18).

Kaynak taramalarımızda ülkemizde genel anestezi sonrası psikomotor derlenmeyi değerlendirmede, kognitif fonksiyonların değerlendirilmesiyle ölçülen çok az sayıda araştırma olduğunu belirledik. Oryantasyon, dikkat, hafıza, genel bilgiler, yakın hafıza, nörolojik yüksek kortikal fonksiyonlar gibi kognitif fonksiyonların bileşenlerinin değerlendirildiği bir çalışmaya ise rastlamadık. Bu nedenle peroperatif kognitif fonksiyonları etkileyebileceği düşünülen dolaşım ve solunum fonksiyonlarına ait parametreleri izlerken; remifentanile eklenen sevofluran, desfluran veya propofol ile sürdürülen genel anestezi sonrası kognitif fonksiyonları DSST (Digit symbol substition test) ve TDT (Trieger Dot testi) ile ölçülmesi amaçlandı.

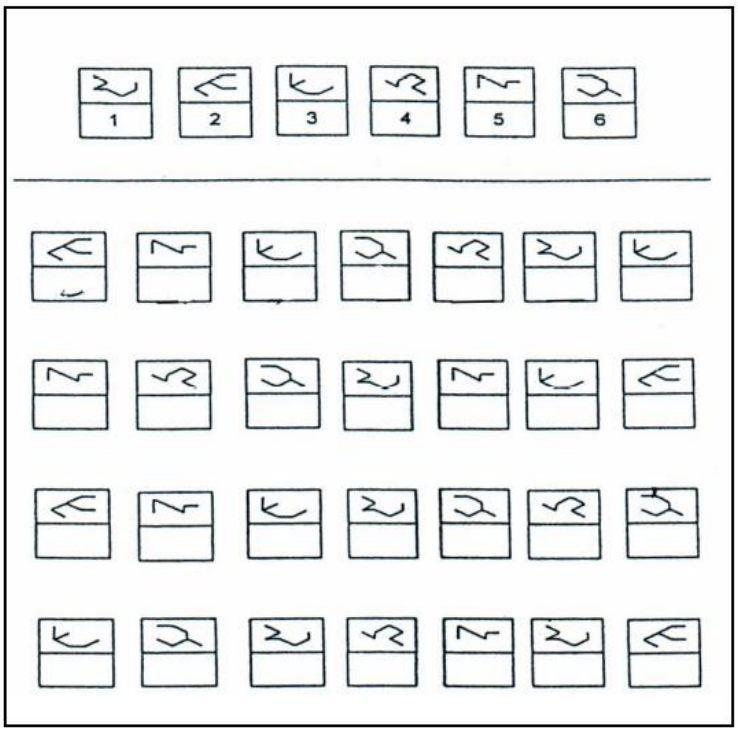
2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, elektif baş boyun cerrahi girişim planlanan, ASA I-II risk grubuna giren, 20-60 yaş grubunda, 60 hastada, remifentanil ile kombine edilen desfluran, sevofluran ve propofol ile sağlanan anestezilerin peroperatif hemodinamik ve erken postoperatif kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkilerini karşılaştırmak amacı ile gerçekleştirildi. Her hasta konu hakkında bilgilendirilerek yazılı onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. SSS ve kognitif fonksiyonları etkileyen nörolojik veya psikiyatrik bir hastalığı olan, SSS'ini etkileyen herhangi bir ilaç kullanan, haftada iki veya daha fazla düzenli alkol alan veya herhangi bir madde bağımlılığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Operasyondan bir gün önce TDT ve DSST yapılarak hastaların normal kognitif fonksiyon düzeyleri

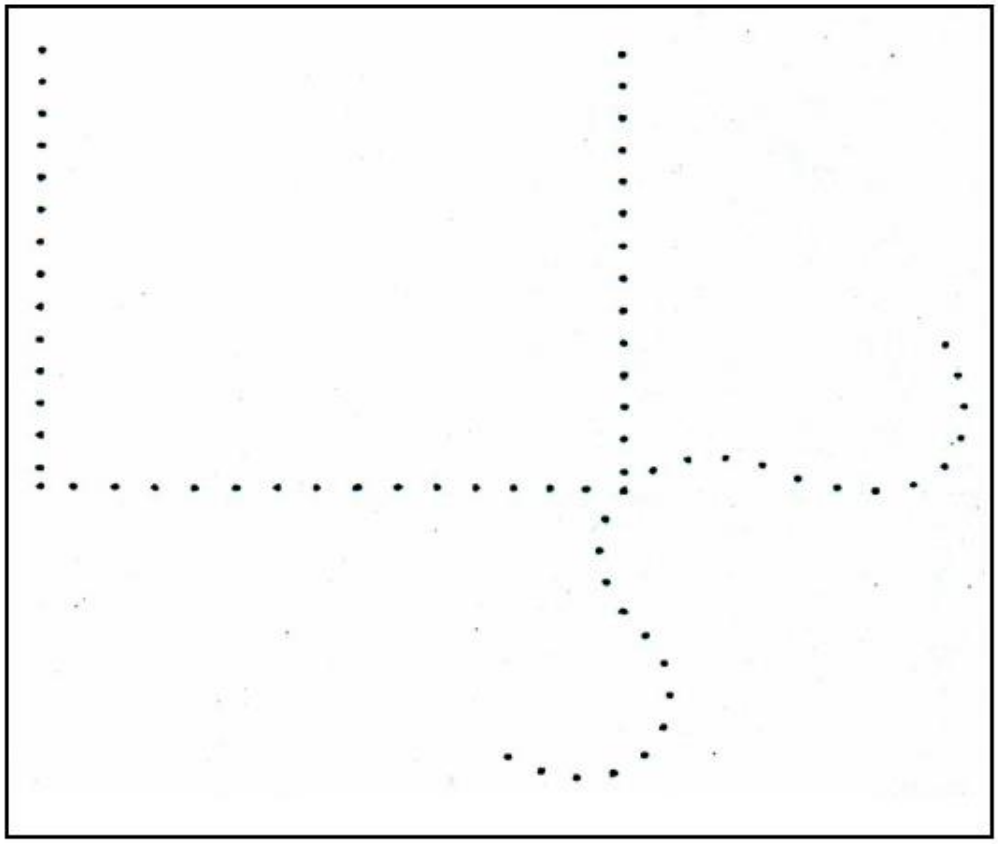
tespit edildi (Şekil 5,6). TDT de hastalardan noktalardan oluşmuş bir şekli noktaların üzerinden geçerek çizmeleri istendi.Atlanılan nokta sayısı kaydedildi ve istatistiksel değerlendirme için yüzdesi alındı.DSST de ise hastalardan karışık olarak dizilmiş şekilleri rakamlarla eşleştirilmeleri istendi ve bir dakika içinde doğru olarak eşleştirdikleri şekil sayısı kaydedildi ve istatistiksel değerlendirme için yüzdesi alındı. Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. Hastalara kognitif fonksiyonların etkilenmemesi için premedikasyon verilmedi. Operasyon odasına alınan hastalara 16 veya 18 gauge kanülle periferik damar yolu açılarak ve anestezi indüksiyonuna kadar 500 cc % 0,9 NaCl solüsyonu verildi. Elektrokardiyogram (EKG), periferik oksijen satürasyonu (SpO2) ve non invaziv arteriyel basınç monitörizasyonu uygulandı. Operasyon odasına alınan hastalara indüksiyon öncesinde, %100 O2 ile 3 dakika preoksijenasyon uygulandı. İndüksiyondan 1 dk. öncesi ve 1 dk.sonrası , entübasyondan sonra 1. ve 15. dk ve operasyon sonlanana kadar her 30 dakikada bir olmak üzere OAB, KTA ve dermografik veriler kaydedildi. (Tablo 3,4) Operasyon süresince OAB ve KTA değerlerinin, bazal değerin ± %20 sınırında tutulacak şekilde anestezik ve analjezik gereksinimi ayarlandı. Hastanın OAB bazal değerinden %20'lik artış ve/veya KTA'nın > 90 atım/dakika olması yüzeyel anestezi kabul edilerek remifentanil dozu %25 artırıldı. OAB bazal değerinden %20 azalma ve /veya KTA'nın < 50 atım/dakika olması ise derin anestezi olarak kabul edilerek remifentanil dozu %25 azaltıldı. Buna rağmen 2 dakika süre ile devam eden bradikardi varlığında atropin kullanıldı. Grup D (Desfluran)'deki (n=20) hastalara anestezi indüksiyonu amacı ile intravenöz yoldan 0,5 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu başlanarak, 2 dk sonra 1 mg/kg propofol ve kas gevşemesi için 0,15 mg/kg dozunda cisatrakuryum uygulandı ve 3 dk sonra hasta orotrakeal yolla entübe edilerek mekanik ventilasyon desteğine alındı. Anestezi idamesi %50 O2 + %50 hava ile birlikte %3 Desfluran ve 0,25 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. 8 mL/kg tidal volüm ve 10-14 /dakika solunum sayısı ile ETCO2 değeri 30-35 mmHg olacak şekilde ventilasyon sağlandı. Grup S (Sevofluran)'deki (n=20) hastalara anestezi indüksiyonu amacı ile intravenöz yoldan 0,5 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu başlandı ve 1 mg/kg propofol, kas gevşemesi için 0,15 mg/kg cisatrakuryum uygulandı ve 3 dk sonra hasta orotrakeal yolla entübe edilerek mekanik ventilasyon desteğine alındı. Anestezi idamesi %50 O2 + %50 hava ile birlikte %1 sevofluran ve 0,25 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. 8 mL/kg tidal volüm ve 10-14 /dakika solunum sayısı ile ETCO2 değeri 30-35 mmHg olacak şekilde ventilasyon sağlandı. Grup P(Propofol)'deki (n=20) hastalara anestezi indüksiyonu amacı ile intravenöz yoldan 0,5 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu başlandı ve 1 mg/kg/ propofol, kas gevşemesi için 0,15 mg/kg cisatrakuryum uygulandı ve 3 dakika sonra hasta orotrakeal yolla entübe edilerek mekanik ventilasyon desteğine alındı. Anestezi idamesi %50 O2 + %50 hava ile birlikte 6 mg/kg/saat propofol infüzyonu ve 0.25 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. 8 mL/kg tidal volüm ve 10-14 /dakika solunum sayısı ile ETCO2 değeri 30-35 mmHg olacak şekilde ventilasyon sağlandı. Operasyonun sonlanmasına yakın cilt kapatılmaya başlandığında remfentanil infüzyonu ve cilt tamamen kapatıldığında hava ve genel anestezik ajan sonlandırıldı. Nöromusküler bloğun 0,01 mg/kg atropin ve 0,03 mg/kg neostigmin ile antagonizasyonunu takiben, spontan solunumları yeterli düzeye ulaştığında hastalar ekstübe edildi. Her 3 gruptaki hastaya postoperatif analjezi amacı ile parasetamol 1000 mg intravenöz olarak uygulandı. Spontan göz açma zamanı, ekstübasyon sonrası 2. ve 5. dakikalardaki Aldrete Derlenme Skorları kaydedildi. Aldrete Derlenme Skoru 9 olduğunda hastalar postoperatif bakım odasından kiniklerine transfer edildi. Herhangi bir yan etki (bulantı, kusma, indüksiyonda göğüs rijidtesi) açısından hastalar takip edildi. Anestezi derlenmesinden 15, 60, 120 dakika sonra, DSST ve TDT ile kognitif fonksiyonlar değerlendirildi (Şekil:1,2).

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Şekil 1: Digit Symbol Substition Test (DSST)



Şekil 2:Trieger Dot Test (TDT)



3. BULGULAR

3.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışma S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Anestezi ve Reanimasyon Kliniğinde 30'u erkek; 30'u kadın olmak üzere toplam 60 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 19 ile 61 arasında değişmekte olup, ortalaması 35,98±10,75 dır. Hastaların demografik verileri kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna göre üç grup arasında yaş, cinsiyet, kilo ve boy değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik özelliklerin dağılımı

	Grup P	Grup S	Grup D	*P*
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)	33,60±11,55	36,35±9,52	38,0±11,16	***0,433***
Kilo (kg)	75,70±13,70	76,0±12,12	72,95±12,15	***0,706***
Boy (cm)	169,0±6,92	169,05±8,03	163,90±8,59	***0,086***
	n (%)	n (%)	n (%)	^{+}p
Cinsiyet				
Erkek	12 (%60)	10 (%50)	8 (%40)	***0,449***
Kadın	8 (%40)	10 (%50)	12 (%60)	

3.2. Grupların Peroperatif Ortalama Arter Basınçları Açısından Değerlendirilmesi

Gruplara göre indüksiyon öncesi 1. dakika, entübasyon sonrası, 15. dakika, 45. dakika, 75. dakika ve 105. dakika OAB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamakta iken (p>0,05); indüksiyon sonrası 1. dakika OAB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05) (Tablo 2, Şekil 3).

Tablo 2. Grupların intraoperatif ortalama arter basıncı değerleri

OAB(mm hg)	Grup P	Grup S	Grup D	*P*
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
İnd. Öncesi 1. dak.	109,20±13,28	103,80±12,44	105,05±13,82	***0,219***
İnd. Sonrası 1. dak.	103,60±24,19	91,35±18,67	89,45±12,28	***0,046****
Ent. Sonrası	89,55±24,59	84,40±11,71	77,50±23,31	***0,191***
15. dak.	78,85±13,21	78,60±16,03	77,68±11,48	***0,962***
45.dak.	76,41±10,15	79,78±21,36	88,06±24,18	***0,232***
75. dak.	74,72±9,75	77,00±16,16	85,25±20,53	***0,336***
105. dak.	79,00±9,21	75,00±10,94	92,75±23,79	***0,168***
İnd. Ön. – İnd. Son.	*0,290*	*0,002***	*0,005***	
İnd. Ön. – Ent.Son.	*0,001***	*0,001***	*0,001***	
İnd. Ön. – 15. dak.	*0,001***	*0,001***	*0,001***	
İnd. Ön. – 45. dak.	*0,001***	*0,001***	*0,031**	
İnd. Ön. – 75. dak.	*0,001***	*0,001***	*0,036**	
İnd. Ön. – 105. dak.	*0,007***	*0,014**	*0,260*	

* Gruplar arası karşılaştırma p<0.05, ** Grup içi karşılaştırma p<0.05

Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan Post-Hoc Tukey HSD testi sonucunda; Propofol grubunun indüksiyon sonrası 1. Dakika OAB düzeylerinin Desfluran grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,046; p<0,05)(Tablo 2, Şekil 3).

Propofol grubunda;

İndüksiyon öncesi 1. dakika OAB düzeylerine göre indüksiyon sonrası 1. dakikada istatistiksel olarak anlamlı değişim bulunmamakta iken (p>0,05); entübasyon sonrası, 15. dakika, 45. dakika, 75. dakika ve 105. dakikalarda anlamlı düşüşler özlenmektedir (p<0,01).

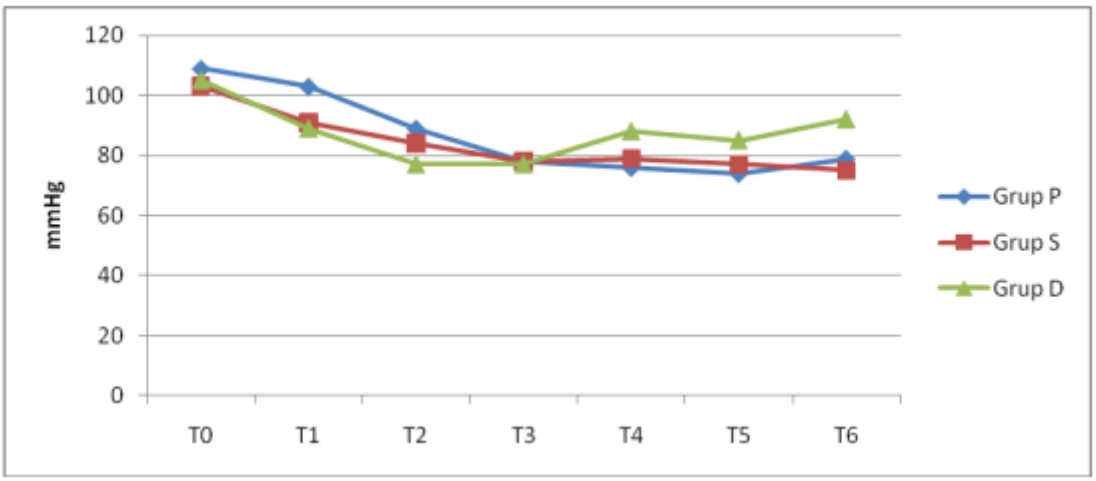
Sevofluran grubunda;

İndüksiyon öncesi 1. dakika OAB düzeylerine göre indüksiyon sonrası 1. dakika, entübasyon sonrası, 15. dakika, 45. dakika ve 75. dakikalarda p<0,01 düzeyinde; 105. dakikada ise p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlenmektedir.

Desfluran grubunda;

İndüksiyon öncesi 1. dakika OAB düzeylerine göre indüksiyon sonrası 1. dakika, entübasyon sonrası ve 15. dakikalarda p<0,01 düzeyinde; 45. dakika ve 75. dakikada p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlenmekte iken; 105. dakikada istatistiksel olarak anlamlı değişim bulunmamaktadır (p>0,05).

Şekil 3. Grupların intraoperatif ortalama arter basıncı değerleri grafiği



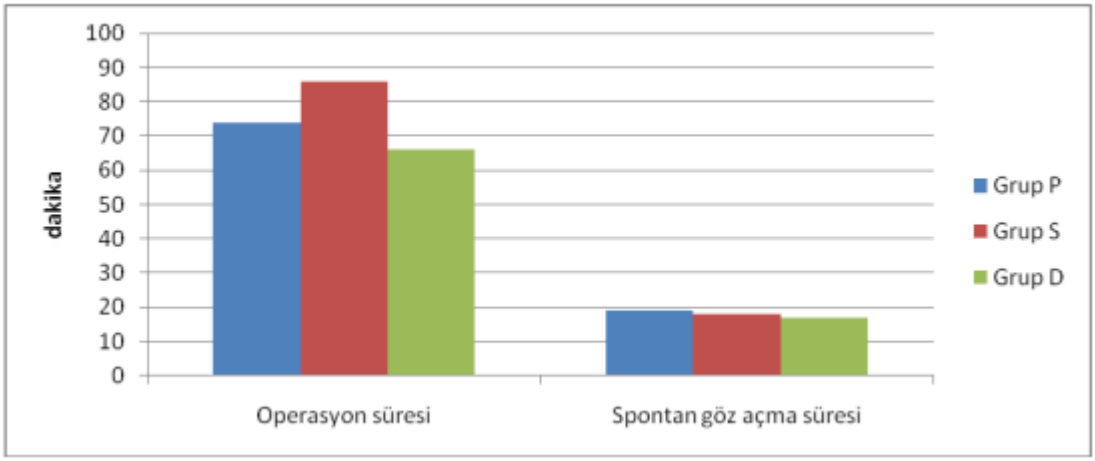
3.3. Grupların Operasyon Süresi ve Spontan Göz Açma Süresi Açısından Değrlendirilmesi

Operasyon süreleri ve spontan göz açma süreleri ortalama değerleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05)(Tablo 3, Şekil 4).

Tablo 3. Gruplara göre operasyon süresi, spontan göz açma süresi değerleri

	Grup P Ort±SD (medyan)	Grup S Ort±SD (medyan)	Grup D Ort±SD (medyan)	*P*
Operasyon süresi (dak)	73,85±40,49 (62,5)	86,50±34,45 (85,0)	66,0±30,80 (60,0)	***0,170***
Spontan göz açma süresi (dak)	18,95±3,67 (18,5)	17,50±3,27 (17,5)	16,85±3,16 (17,0)	***0,164***

Şekil 4. Gruplara göre operasyon süresi, spontan göz açma süresi değerleri grafiği



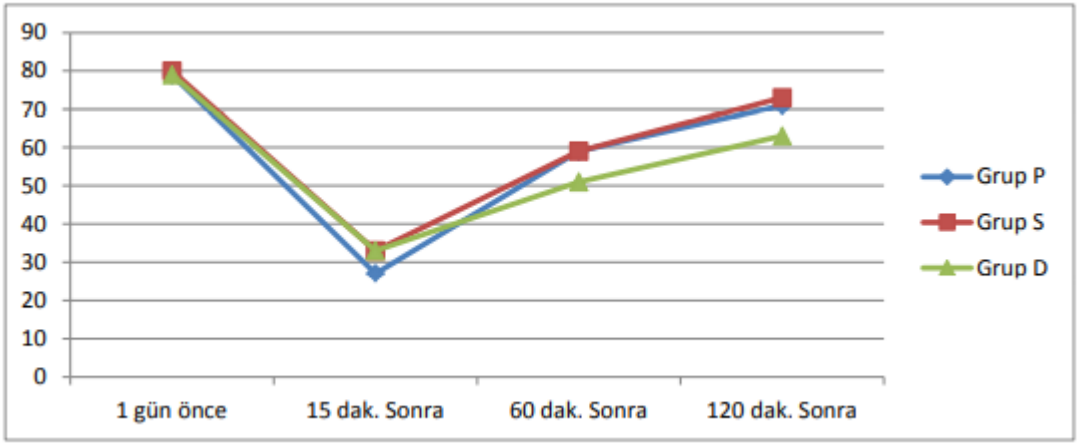
3.4. Grupların Digit Symbol Substitution Test (DSST)

Sonuçları Gruplara göre 1 gün önce, derlenmeden 15 dakika sonra, 60 dakika sonra ve 120 dakika sonra alınan DSST ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05)(Tablo 4, Şekil 5).

Tablo 4. Gruplara göre DSST değerleri

DSST (%)	Propofol Ort±SD	Sevofluran Ort±SD	Desfluran Ort±SD	*P*
1 gün Önce	78,80±23,31	79,65±22,88	78,55±24,64	***0,988***
15 dak. Sonra	27,05±15,91	33,45±16,74	33,40±19,01	***0,410***
60 dak. Sonra	59,70±21,19	59,35±18,04	51,25±21,12	***0,332***
120 dak. Sonra	71,80±24,81	73,75±22,38	63,42±23,65	***0,359***

Şekil 5. Gruplara göre DSST değerleri grafiği



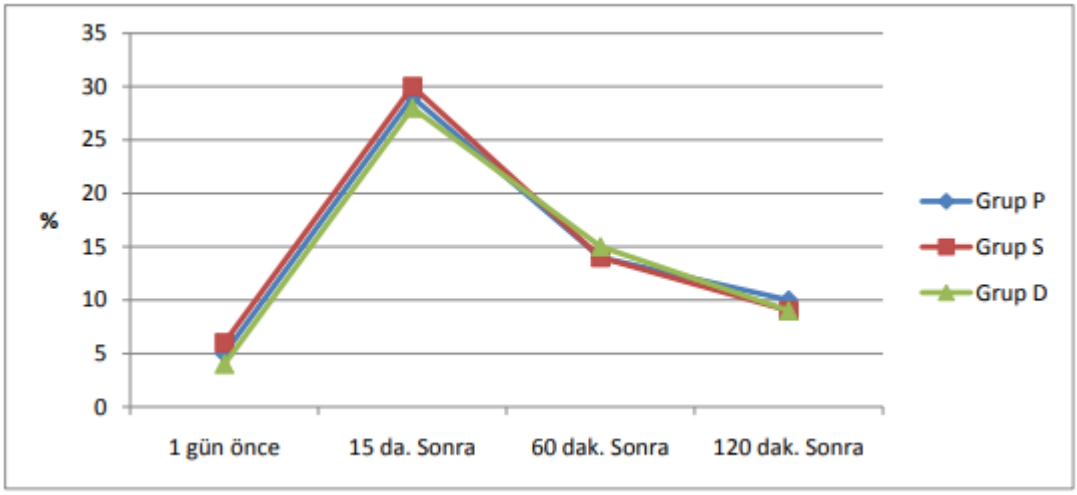
3.5. Grupların Trieger Dot Testi Değerlendirmesi

Gruplara göre 1 gün önce, 15 dakika sonra, 60 dakika sonra ve 120 dakika sonra alınan TRG DOT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05)(Tablo 5, Şekil 6).

Tablo 5. Grupların TDT değerleri

TDT (%)	Grup P Ort±SD (medyan)	Grup S Ort±SD (medyan)	Grup D Ort±SD (medyan)	*P*
1 gün Önce	5,50±6,77 (3,0)	6,00±8,81 (0,5)	3,75±4,23 (3,0)	***0,934***
15 dak. Sonra	29,70±14,21(26,5)	29,85±18,61(22,5)	28,05±12,56(26,5)	***0,965***
60 dak. Sonra	14,0±10,14 (11,0)	14,25±12,10(12,0)	14,45±10,09(12,0)	***0,939***
120 dak. Sonra	10,15±10,32 (5,0)	9,20±8,29 (7,0)	9,80±7,12 (7,5)	***0,916***

Şekil 6. Grupların TDT değerleri grafiği



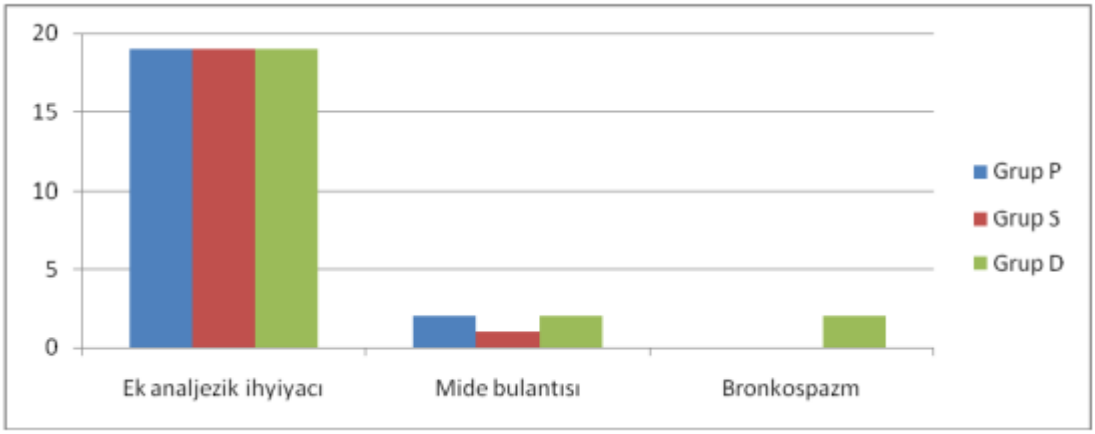
3.6. Grupların Ek Analjezik İhtiyacı, Mide Bulantısı ve Bronkospazm Açısından Değerlendirilmesi

Ek analjezik ihtiyaç, mide bulantısı ve akciğer spazmı dağılımları gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05)(Tablo 6, Şekil 7).

Tablo 6. Gruplara göre ek analjezik ihtiyacı, mide bulantısı ve bronkospazm değerleri

	Grup P n (%)	Grup S n (%)	Grup D n (%)	*P*
Ek Analjezik	19 (%95)	19 (%95)	19 (%95)	***1,000***
Mide Bulantısı	2 (%10)	1 (%5)	2 (%10)	***0,804***
Bronkospazm	0 (%0)	0 (%0)	2 (%10)	-

Şekil 7. Gruplara göre ek analjezik ihtiyacı, mide bulantısı ve bronkospazm değerleri grafiği



4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Son yirmi yıl süresince sağlık hizmetlerindeki en belirgin değişimlerden biri, uzun süreli hastane bakımı gerektiren cerrahi işlemlerden, günübirlik cerrahiye doğru bir yönelim olmasıdır (108/19).

İdeal bir günübirlik anestezik ajan; hızlı etki başlama süresine sahip olmalı, intraoperatif amnezi ve analjezi sağlamalı, derlenme süresi kısa olmalı ve yan etkisi olmamalıdır.

Anestezi uygulamalarında kullanıma en son sunulmuş inhalasyon ajanı olan desfluranın yağ, kan ve sudaki çözünürlüğü diğer volatil anesteziklerden belirgin derecede daha düşüktür (105/20). Bu nedenle desfluranın absorbsiyonu, dağılımı, akciğerlerden atılımı benzeri ajanlara göre daha hızlıdır. Bu özelliklerinden dolayı desfluran anestezisinin süratli indüksiyon ve derlenmeye neden olduğu ve günübirlik olgularda desfluranın tercih edilebileceği öne sürülmektedir (21,22,23). Sevofluran, kan gaz dağılım katsayısı diğer inhalasyon ajanlarından daha düşüktür ve hızlı indüksiyon, uyanma ve derlenme sağlar (24). Propofol günübirlik vakalarda hızlı indüksiyon ve derlenme sağlaması ve antiemetik etkisi olması nedeniyle TİVA uygulaması şeklinde sıklıkla kullanılmaktadır(25,26).

Heidi ve Korttila (27) desfluran ve propofolün ondansetronla kombine edilerek postoperatif derlenmeye etkilerini inceledikleri çalışmalarında psikomotor değerlendirmede Maddox Wing test ve DSST testlerini kullanmıştır. Her üç grupta da 30., 60., 90. dk.'larda kognitif fonksiyonların sonuçlarını benzer olarak bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda da,inhalasyon anestezikleri remifentanil ile kombine edilmiş ve benzer sonuçlar bulunarak gruplar arasında postoperatif dönemde DSST'de farklılık tespit edilmemiştir.

Chen ve ark.'larının (28) çalışmasında, anestezinin sonlanmasından göz açmaya kadar olan derlenme zamanı, ekstübasyon zamanı, verbal komutları takip etme ve oriyentasyon süreleri desfluran grubunda sevofluran grubuna göre belirgin olarak daha kısa bulunmuştur. Preoperatif bazal MMT değerleriyle karşılaştırıldığında, ortalama MMT skorları her iki grupta da postoperatif birinci saatte düşmüştür. Her iki gruptaki hastaların % 85'ten fazlası postoperatif 3. saatte preoperatif bazal seviyelerine dönmüştür. Postoperatif 24. saatte bütün hastalar (sevofluran grubundaki bir hasta dışında) bazal MMT skorlarına dönmüştür. Desfluran ve sevofluran grupları arasında preoperatif ve postoperatif 1., 3., 6., ve 24. saatlerdeki MMT skorlarına göre farklılık tespit edememişlerdir.

Postoperatif kognitif fonksiyonlarda bozulma yaratan nedenler yeterince aydınlatılamamış olmakla birlikte risk faktörleri arasında operasyonun türü, ileri yaş, önceden var olan kognitif bozukluk, ilaç bağımlılığı, intraoperatif hipoksi, hipotansiyon, glikoz, üre, elektrolit ve kan pH düzensizlikleri bildirilmektedir(3). Öte yandan Biedler ve ark. (29) ise hipoksemi ve hipotansiyonun erken veya geç kognitif disfonksiyon için risk faktörü olmadığını bildirmektedir. Çalışmamızda gruplar arasında operasyon türü ve yaşları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştr.OAB değerleri arasında zaman zaman istatistiksel anlamda düşük değerler tespit edilmiştir ancak tüm değerler normal sınırlarda kalmıştır.İntraoperatif hipotansiyon tespit edilmemiştir. Fredman ve ark.'nın (30), günübirlik cerrahi

uygulanan hastalarda fentanil ile kombine edilen sevofluran ve propofol anestezilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında; derlenme süreleri ve kognitif fonksiyonlar değerlendirilmiştir. Derlenme süresi her üç grupta da benzer sürede gerçekleşmiş olup, kognitif fonksiyonlar ile hastaneden taburcu olma süreleri yönünden gruplar arasında herhangi bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda benzer olarak kognitif fonksiyonlar açısından fark bulunmamıştır. Wandel ve ark. (31) günübirlik cerrahi uygulanan erişkinlerde sevofluran veya propofol anestezisini takiben derlenme karakteristiklerini karşılaştırdıkları çalışmada preoperatif ve postoperatif kognitif fonksiyonları DSST ile değerlendirmişlerdir. Sevofluran grubunda ekstübasyon, göz açma ve el sıkma süreleri propofol grubuna göre daha kısa olup kognitif fonksiyonlar sevofluran grubunda belirgin olarak daha hızlı preoperatif değerlere dönmüştür. Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre yazarlar, günübirlik anestezide sevofluranın propofole karşı iyi bir alternatif olduğunu belirtmişlerdir. Larsen ve ark. (32), remifentanil ve propofol anestezisinden sonra kognitif fonksiyonların düzelmesini, desfluran ve sevofluran anestezisi ile karşılaştırmışlardır. Remifentanil/propofol grubundaki hastalar, erken derlenme fazında desfluran veya sevofluran grubundaki hastalardan belirgin olarak hızlı derlenme ve uyanıklık göstermiş olup, TDT testinde de desfluran ve sevofluran anestezisi uygulanan hastalara oranla daha az yanlış yanıtlar oluşturmaya eğilim göstermişlerdir. Anestezinin sonlandırılmasından 30 ve 90 dk. sonra, remifentanil/propofol ve desfluran grubundaki hastalar sevofluran grubundaki hastalara oranla DSST testinde belirgin olarak daha fazla doğru yanıtlar vermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise; propofol, sevofluran ve desfluran grupları arasında, ameliyattan 15, 60, ve 120 dk. sonra DSST sonuçlarında herhangi bir farklılık gözlenmedi. Larsen ve ark'nın bu çalışmasında remifentanil/propofol grubundaki daha hızlı uyanmanın, bu ilaçların desfluran ve sevofluran ile karşılaştırıldığında daha hızlı eliminasyonu sebebiyle ve desfluran ve sevofluran gruplarında fentanil uygulandığı için, her iki anesteziden derlenmede rezidüel etkisi olabileceği belirtilmektedir. Larsen ve ark.'nın çalışmasında, desfluran ve sevofluran anestezleri ile karşılaştırıldığında kognitif fonksiyonların erken derlenmesi açısından remifentanilin klinik olarak önemli avantajlar sunduğu görülmektedir. Derlenme sürecini değerlendiren testler bilincin geri dönüşünün değerlendirilmesi gibi basit teslerden kompleks psikomotor testlere kadar değişir. Çalışmamızda olgularımızı spontan göz açma süresine göre değerlendirdik. Anestezik madde verilmesi sonlandırılmasından spontan göz açmalarına kadar geçen sürede her üç grup arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik ($p>0.05$). Spontan göz açma süresi Propofol grubunda 18.95±3.67 dk. sevofluran grubunda 17.50±3.27 dk. desfluran grubunda ise 16.85±3.16 bulundu. Araştırmamızda her üç grup arasında göz açma süreleri açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Dubin ve ark. (33), yetişkin günübirlik hastalarda sevofluranın propofole benzer derlenme sağladığını bildirmişlerdir. Motsch ve ark. (34) yaptığı çalışmada, spontan göz açma sevofluran grubunda 7.2±2 dk., propofol grubunda 12.6±9 dk. bulmuştur. Rodino ve ark. (35) ile Palazon ve ark. (36) yaptıkları benzer çalışmalarda spontan göz açma süresini sevofluran gubunda daha kısa bulmuştur. Ebert ve ark. (37), sevofluran, propofol ve isofluran anestezisi sonrası bilinç süreleri, sözlü uyaranlara yanıt ve ilk analjezik gereksinim sürelerinin kaşılştırıldığı çalşmalarında sevofluran ve propofol gruplarında bu sürelerde fark olmadığını ancak isofluran grubunda bu sürelerin daha uzun olduğunu bildirmişlerdir. Loop ve ark. (13), çalışmamızdaki aynı dozlarda remifentanil infüzyonu ile desfluran, sevofluran ve propofol anestezisi sonrası spontan göz açma süresi, ekstübasyon süresi ve adını söyleme sürelerini karşılaştırmışlar ve üç grup arasında çalışmamıza benzer şekilde anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir.

Pensado ve ark. (38), desfluran, sevofluran ve isofluran anestezisinden sonra spontan göz açma süresi, spontan solunum süresi, ekstübasyon süresi, bilinç süresini belirlemişler, çalışma sonunda desfluran ve sevofluran arasında fark tespit edilmemiş fakat isofluran grubunda bu süreler desfluran ve sevoflurandan daha uzun bulunmştur. Aynı çalışmada postoperatif bulantı ve kusma komplikasyonları üç grup için benzer bulunmuştur (39). Çalışmamızda bulantı-kusma insidansı her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Jellish WS ve ark. (40) da sevofluran ile propofol arasında çalışmamızda olduğu gibi fark bulmamıştır. Bulantı-kusma insidansı açısından sonuçlarımıza benzer başka bir çalışma Castagnini ve ark. çalışmasıdır (40). Karlsen (41) ve arkadaşları postoperatif bulantı ve kusmayı inceledikleri çalışmada, inhalasyon ajanı olarak desfluran, sevofluran ve isofluranı karşılaştırmış hastaları erken postoperatif dönemde ve postoperatif 24 saat içinde bulantı ve kusma açısından takip etmişlerdir. Erken postoperatif dönemde her üç grupta bulantı ve kusma açısından anlamlı farklılık gözlemlememişler ancak 24 saatlik izlem sonunda desfluran grubunda (%67), isofluran (%22) ve sevofluran grubuna (%36) göre anlamlı derecede fazla bulantı ve kusma görmüşlerdir. Bizim çalışmamız da ise desfluran ve

sevofluran grupları arasında postoperatif bulantı kusma açısından anlamlı farklılık oluşmamıştır. Biz bu faklılığın her iki çalışma arasındaki yaş, cinsiyet, operasyon türü ve kullanılan opioid türünün farklılığına bağlı olduğuna inanıyoruz. Erişkinlerde bazı çalışmalarda desfluran anestezisinin sevofluran ve isoflurana göre daha fazla bulantı yaptığı savunulurken, bazı çalışmalarda ise bulantı-kusma insidansı benzer bulunmuştur (42,43). Biz de yaptığımız çalışmada yan etkiler açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığını gördük. İndüksiyonda propofol uygulanan olgularda arter basıncı, propofolün periferik vasküler rezistansı düşürücü etkisinden dolayı düşmektedir. Propofol ile yapılan çalışmalarda indüksiyonda kullanılan propofol dozuna, kullanılan opiyoide ve opiyoid dozuna, premedikasyonda kullanılan ajana bağlı olarak indüksiyon sonunda arter basınçlarındaki düşüş farklı oranlardadır. Disk hernisi gibi minimal travmalı cerrahi uygulamalarda remifentanil infüzyonu ile birlikte desfluran ve sevofluran anestezisinde hemodinamik stabilite sağlanmıştır (44). Çalışmamızda da, her üç grupta anestezi indüksiyonundan sonra arter basınçları düşük tespit edildi. Arter basıncında görülen bu düşmeler diğer çalışmalarda belirtildiği gibi herhangi bir vazopressör ya da sıvı infüzyonu gerektirmedi (45). İndüksiyondan sonraki 1. dakikada desfluran grubunda ölçülen ortalama arter basınçları, propofol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı derecede daha düşük seyretti.

Sonuç olarak, her üç yönteminde güvenle kullanılarak birbirine alternatif olabileceği kanısına vardık.

Kaynaklar

1. Mashour GA, Forman SA, Campagna JA. Mechanisms of general anesthesia: from molecules to mind. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2005; 19: 349–64.

2. Heinke W, Koelsch S. The effects of anesthetics on brain activity and cognitive function. Curr Opin Anaesthesiol. 2005;18(6):625–31.

3. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. Br J Anaesth. 2005; 95(1):82–7.

4. Hope AT, Woolman PS, Gray WM, Asbury AJ, Millar KA. A System for Psychomotor Evaluation Design, Implementation and Practice Effects in Volunteers. Anaesthesia. 1998; 53:545–50.

5. Tzabar Y, Asbury A J, Millar K. Cognitive Failures After General Anesthesia for Day- Case Surgery. Br J Anaesth. 1996;76:194–7.

6. Motsch J, Breitbarth J, Salzman R, Bach A, Martin E. Kognitive und Psychomotorische Leistungsföhigkeit nact Isofluran-Midazolam/Alfentanil und Propofol-Anösthesia. Anaesthesist 1992; 41:185–91.

7. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2006; 20:315–30.

8. Ancelin ML, De Roquefeuil G, Ritchie K. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a review of clinical and epidemiological observations Rev Epidemiol Sante Publique. 2000; 48: 459–72.

9. Butterfield NN, Graf P, Ries CR, MacLeod BA. The effect of repeated isoflurane anesthesia on spatial and psychomotor performance in young and aged mice. Anesth Analg. 2004; 98:1305–11.

10. Culley DJ, Baxter M, Yukhananov R, Crosby G. The memory effects of general anesthesia persist for weeks in young and aged rats. Anesth Analg. 2003; 96:1004–9.

11. Rosow CE. An overview of remifentanil. Anesth Analg 1999; 89:1-3.

12. Nishikawa K, Nakayama M, Omote K, Namiki A. Recovery characteristics and postoperative delirium after long-duration laparoscope-assisted surgery in elderly patients: propofol-based vs. sevoflurane-based anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48:162–8.41

13. Loop T, Priebe HJ. Recovery after anesthesia with remifentanil combined with propofol, desflurane, or sevoflurane for otorhinolaryngeal surgery. Anesth Analg 2000; 91:123-129.

14. Hogue CW, Bowdle A, O'leary C. A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. Anesth Analg 1996; 83:279-285.

15. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatile anesthetic agents. In: Clinical Anesthesiology. 3rd edition. Los Angeles, USA: Appleton& Lange; 2002; 151-177.

16. Marshall SI, Chung F. Discharge criteria and complications after ambulatory surgery. Anesth Analg 1999; 88:508-517.

17. Vlymen JM, White PF. Outpatient anesthesia. In: Miller RD, ed. Anesthesia, 5th edition. Pennsylvania, USA: Churchill Livingstone; 2000; 2213-2246.

18. Tombaugh TN, Mc Intyre NI. The mini-mental state examination: a comprehensive review. J Am Ger Soc 1992; 40:922-935.

19. Ackerman S. Outpatient anesthesia. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds). Clinical Anesthesiology. 3rd edition. Los Angeles, USA: The McGraw-Hill Companies; 2002; 882-888.

20. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology. 3rd edition. Los Angeles, USA: The McGraw-Hill Companies; 2002; 127-150.

21. Graham SG, Aitkenhead AR. A comparison between propofol and desflurane anesthesia for minor gynaecological laparoscopic surgery. Anaesthesia 1993; 48:471-475.

22. White PF. Studies of desflurane in outpatient anesthesia. Anesth Analg 1992;75:547-554.

23. Van Hemelrijck J, Smith I, White PF. Use of desflurane for outpatient anesthesia. Anesthesiology 1991 75:197-203.

24. Patel S. Goa K.L. Sevoflurane, A Review Of Its Pharmacodynamic And Pharmacokinetic Properties And Its Clinical Use In General Anaesthesia, Drugs. 1996; 51: 658-700.

25. Lebenbom-Mansour MH, Pandit SK, Kothary SP, et al. Desflurane versus propofol anesthesia: a comparative analysis in outpatients. Anesth Analg 1993;76:936-941.

26. McCollum JSC, Milligan KR, Dundee JW. The antiemetic action of propofol. Anaesthesia 1988; 43:239-240.

27. Heidi E, Korttila K. Recovery profile after desflurane with or without ondansetron compared with propofol in patients undergoing gynecological laparoscopy. Anesth Analg 1996; 82:533-538.

28. Chen X, Zhao M, White PF, et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: A Comparison of desflurane and sevoflurane. Anesth Analg 2001; 93:1489-1494.

29. Biedler A, Juckenhofel S, Larsen R et. al. Postoperative cognition disorders in elderly patients. The results of the "International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction" (ISPOCD 1) Anaesthesist. 1999; 48(2):884–95.

30. Fredman B, Nathanson MH, Smith I, et al. Sevoflurane for outpatient anaesthesia: A Comparison with propofol. Anesth Analg 1995; 81:823-828.

31. Wandel C, Neff S, Bohrer H, et al. Recovery characteristics following anaesthesia with sevoflurane or propofol in adults undergoing outpatient surgery. Eur J Clin Pharmacol 1995; 48(3-4):185-188.

32. B Larsen, A Seitz and R Larsen. Recovery of Cognitive Function After Remifentanil-Propofol Anesthesia: A Comparison with Desflurane and Sevoflurane Anesthesia. Anesth Analg 2000;90:168–7449

33. Dubin SA, Huang S, Martin E, List W. Multicenter comparative study evaluating sevoflurane versus propofol in anesthesia maintenance and recovery in adult outpatients. Anaesthesiology 1994; 81:2.

34. Motsch J, Wandel CH, Boher H, Martin E. Recovery characteristics after sevoflurane and propofol anaesthesia. Dept of Anesthesia D-69120.

35. Rodino S, Rama P, Pensado A, et al. Comparison of sevoflurane and propofol in the maintenance of and recovery from anesthesia. Rev Esp Anestesiol Reanim 1999; 46(10):427-32.

36. Palazon H, Asensi P, Lopez S, et al. Comparison of anesthetic maintenance and recovery with propofol versus sevoflurane combined with remifentanil in craniotomy for supratentorial neoplasm. Rev Esp Anestesiol Reanim 2006; 53(2):88-94.

37. Ebert TJ, Robinson BJ, Uhrich TD, Mackenthun A, Pichotta PJ. Recovery from sevoflurane anesthesia: a comparison to isoflurane and propofol anesthesia. Anesthesiology 1998; 89: 1524-31.

38. Pensado Castineiras A, Rama Maceiras P, Molins Gauna N, Fiqueira Moure A, Vasquez Fidalgo A. Immediate anesthesia recovery and psychomotor function of patient after prolonged anesthesia with desflurane, sevoflurane or isoflurane. Rev Esp Anestesiol Reanim 2000; 47: 386-92

39. Jellish WS, Lien CA, Fontenot HJ, Hall R. The comparative effects of sevoflurane versus propofol in the induction and maintainence of anaesthesia in adult patients. Anesth Analg 1996; 2:479-485.

40. Castagnini HE, Van Eijs F, Salevsky FC, Nathanson MH. Sevoflurane for interventional neuroradiology procedures is associated with more rapid early recovery than propofol. Can J Anaesth 2004; 51:486-91.

41. Karlsen KL, Persson E, Wennberg E, Stengvist O. Anesthesia, recovery and postoperative nause and vomiting after breast surgery; a comparison between desflurane, sevoflurane and izoflurane anesthesia. Acta Anaesthesiol. 2000 Apr; 44(4): 489-93.

42. Kleinschmdt S, Grundmann U, Rauber K: Anesthsia with remifentanil combined with desflurane or sevoflurane in intervertebral disk operations. Anaesthesiol Reanim 2000; 25:151-157.

43. Lee Y, Lin PC, Lai HY: Prevention of PONV with dexamethasone in female patients undergoing desflurane anesthesia for thyroidectomy. Acta Anaesthesiol Sin 2001; 39:151-156.50

44. Kleinschmdt S, Grundmann U, Rauber K: Anesthsia with remifentanil combined with desflurane or sevoflurane in intervertebral disk operations. Anaesthesiol Reanim 2000; 25:151-157.

45. Lodes U: Total intravenous anesthsia and balanced anesthsia with shortacting anesthetics for ENT surgery in children. Anesthesiol Reanim 1999; 24:13-28

Presentation ID / Sunum No= 190

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7218-8124

Diyalize Girmeyen Evre 3 ve Evre 4 Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Basit Böbrek Kisti Sıklığının Araştırılması ve Bu Hastaların Böbrek Fonksiyonları Normal Olup Basit Böbrek Kisti Olan Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması

Uzman Dr. Tacettin Akçal[1]

[1]*Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. Gastroenteroloji BD. Konya, Türkiye, t-akcal@hotmail.com*

Özet

Amaç: Basit böbrek kistleri erişkinlerde yaygındır. çoğunlukla semptomsuzdur ve görüntüleme tetkiklerinde rastlantısal olarak tespit edilir. Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği (evre III -IV) olan hastalar ile böbrek fonksiyonları normal kontrol grubunda basit böbrek kistlerinin görülme sıklığını bulmak, ayrıca kistlere neden olan risk faktörlerinin ve ilişkili sayılabilecek parametrelerin incelenmesi hedeflenmiştir. Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya, kronik böbrek yetmezliği (Evre III-IV) olan (1.grup) 225 hasta ile böbrek fonksiyon testleri normal (2.grup) 201 hasta alınmıştır. Toplamda 426 hastanın (197 kadın, 229 erkek, yaş ortalaması 65, yaş aralığı 19-91) dosyası Ocak 2015- Mayıs 2016 tarih aralığında retrospektif olarak taranmıştır. Basit böbrek kisti tanısında ultrasonografi kullanılmıştır. Bulgular: Basit böbrek kistlerinin genel sıklığı %27 bulundu. Böbrek fonksiyonları normal olan kontrol grubunda basit böbrek kist sıklığı %14.4 iken, evre III ve IV kronik böbrek yetmezliği olan grupta %38.2'idi ($p<0.001$). Basit böbrek kisti olanlar her iki grupta da kisti olmayanlara kıyasla daha yaşlıydı ($p<0.05$). Her iki grupta da kisti olan hastalarda erkek kadın oranı 1,88'di. Grup 1'de glomerüler filtrasyon hızı (GFR) basit böbrek kisti olanlarda kisti olmayanlara göre azalmış bulundu ($p=0.018$). Basit böbrek kisti olan hastalarda serum kreatinin düzeyi kist olmayanlara göre yüksek bulundu ($p<0.001$). 2. Grupta basit böbrek kistine sahip hastalarda kisti olmayanlara göre hipertansiyon daha sıktı (%18.0 ve %34.5 $p=0.042$). Sonuç: Basit böbrek kistlerinin kronik böbrek yetmezliği olanlarda, yaşlılarda ve erkeklerde daha sık olduğu saptandı. Ayrıca bu kistlerin hipertansiyonla ilişkili olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Basit Böbrek Kisti, Kronik Böbrek Yetmezliği, Evre Iıı-Iv, Sıklık

Investigation of the Frequency of Simple Renal Cyst in Patients With Stage 3 and Stage 4 Chronic Renal Failure Not On Dialysis and Comparison of These Patients With the Control Group With Normal Renal Function and Simple Renal Cyst

Abstract

Aim: Simple kidney cysts are common in adults. It is mostly asymptomatic and detected incidentally on imaging studies. In our study, it was aimed to find out the incidence of simple kidney cysts in patients with chronic renal failure (stage III-IV) and control group with normal kidney function, and also to examine the risk factors that cause cysts and related parameters. Patients and Methods: 225 patients with stage III and IV chronic renal failure (group 1) and 201 patients with normal kidney functions (group 2) were included in our study. The files of a total of 426 patients (197 females, 229 males, mean age 65.41 years 19-91 years) were reviewed retrospectively between January 2015 and May 2016. Ultrasonography was used in the diagnosis of simple kidney cyst. Results: The overall frequency of simple kidney cysts was 27%. The frequency of simple renal cysts was 14.4% in the control group with normal kidney functions, while it was 38.2% in the group with stage III and IV chronic kidney failure ($p<0.001$). Those with simple kidney cysts were older in both groups compared to those without cysts ($p<0.05$). The male-female ratio was 1.88 in patients with cysts in both groups. In group 1, glomerular filtration rate (GFR) was found to be decreased in patients with simple kidney cysts compared to those without cysts ($p=0.018$). Serum creatinine level was found to be higher in patients with simple kidney cysts than in patients without cysts ($p<0.001$). In Group 2, hypertension was more common in patients with simple renal cysts than in patients without cysts (18.0% vs. 34.5% $p=0.042$). Conclusion: Simple renal cysts were found to be more common in patients with chronic renal failure, in the elderly, and in men. Also, these cysts were found to be associated with hypertension.

Keywords: Simple Renal Cyst, Chronic Renal Failure, Stage III-IV, Prevelance

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality İnitiative (NKF/DOQI) tarafınca 3 ay veya daha uzun süreli böbrek hasarı olsun ya da olmasın, Glomerüler Filtrasyon Hızının 60 ml/dak/1.73m^2 altında seyretmesi olarak tanımlanmıştır [1]. Kronik böbrek hastalığı (KBH), yetişkinlerin %10-16'sını etkileyen bir hastalıktır [2]. Yapılan araştırmada KBH'nın Türkiyede sıklığı %15.7 bulunmuştur [3]. (NKF) tarafından önerilen ve MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) çalışma grubunun geliştirdiği formül renal fonksiyonu evreleyerek göstermektedir [4] . Böbreğin basit kistleri akkiz kistlerdir [5]. Boyutları 2 mm veya 2 mm' den büyük olabilen tek veya çok sayıda ,medüller kistik hastalık ,erişkin polikistik böbrek hastalığı benzeri kalıtsal kist hastalıkları dışında kalan edinilmiş kistler olarak tanımlanır [6]. Böbreğin Basit kistleri yaklaşık %10 sıklıkta görülür. Üçüncü dekatta Basit böbrek kist sıklığı yaklaşık % 4 iken, 50 yaş sonrası kişilerde ise bu oran % 50'den daha fazladır [7]. Erkek cinsiyet, ileri yaş, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyon Basit böbrek kistlerinin ortaya çıkmasında risk faktörü olarak belirtilmiştir [8]. Kronik böbrek hastalarında Basit Böbrek kistlerinin ne sıklıkta olduğu konusu yeteri kadar tartışılmamıştır. Benign özellikteki basit böbrek kistleri çoğu zaman semptomsuz olduğu için takibinin gerekli olmadığı düşünülmüştür [9]. Basit böbrek kistlerinin radyolojik tanısında US ilk tercih edilen görüntüleme metodudur. Basit böbrek kistlerinin bulundurması gereken tanısal sonografik özellikler; anekoik olmaları, kist posteriorunda akustik güçlenmeye neden olmaları, sınırlarının keskin olması ancak net duvar yapısı göstermemeleri, yuvarlak veya ovoid görünümde olmaları gibi tarif edilebilir [10]. Böbrekte görüntülenen kist basit kist ile uyumlu değilse ileri incelemeye geçilmesi gerekir. 1986' da bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları kullanılarak Bosniak böbrek kistleri klasifikasyonu raporlandırılmıştır [11] .

Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği olan (evre 3-4) diyalize girmeyen hastalarda ve böbrek fonksiyon testleri normal olan grupta basit böbrek kisti görülme sıklığının bulunması ve bu iki grupta kisti olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca böbrek kisti sıklığına etki eden demografik ve klinik özelliklerin araştırılması hedeflenmiştir.

4HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, İlaç ve Tıbbi Cihaz dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 01.09.2015 tarihli onayı (onay no:1068) alındıktan sonra yapıldı.

Çalışma retrospektif ve kesitsel bir çalışmadır. Araştırmanın kapsamını Nefroloji polikliniğimizde Ocak 2015 – Mayıs 2016 tarihleri arasında takipli renal ultrasonografi (usg) yapılmış yetişkin diyalize girmeyen Evre III ve IV kronik böbrek hastaları ile aynı tarihler içerisinde dahiliye polikliniklerine başvuran, renal usg yapılmış yetişkin böbrek fonksiyonları normal kontrol hastaları oluşturmaktadır. Kayıtlarına ulaşılan hasta verilerinin çalışmaya uygunluğu değerlendirilmiştir. Retrospektif araştırma sonucunda MDRD formülü ile hesaplanan eGFR değeri 60 ml/dk'nın altında olan 225 Evre III ve IV KBH hastası ile benzer yaş grubuna sahip eGFR değeri normal 201 kontrol hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

Veriler, polikliniğimize başvuran hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenerek toplanmıştır. Yaş, cinsiyet, gibi demografik özellikleri, Hipertansiyon ve Diyabeteus Mellitus gibi komorbiditeleri, hemoglobin, üre, kreatinin, ferritin gibi biyokimya ölçümleri, tam idrar tetkikinde eritrosit, lökosit varlığı, MDRD formülü ile hesaplanan eGFR değeri, eGFR ye göre böbrek yetmezliği evresi ve böbrek ultrasonuyla değerlendirilen sağ ve sol böbrek boyutu, basit böbrek kisti varlığı, kistin büyüklüğü, hangi böbrekte yer aldığı ve sayısı gibi görüntüleme sonuçları hastaların kayıtlarından elde edilmiştir. Hipertansiyon tanımı; anti hipertansif ilaç kullanan ve/veya ilaç almadığı halde kan basıncı ≥140/90 mmHg olarak kabul edildi. Böbrek USG'de; yuvarlak/oval şekilli, ince ve düz duvarlı, içerisinde debris ve septası olmayan kistler basit böbrek kisti (Evre I kist) şeklinde yorumlanmıştır. Kist büyüklüğünde kistin en büyük çapı temel alınmıştır. MDRD değeri ile hesaplanan eGFR değeri 30-59 ml/dk olduğunda Evre III, 15-29.9 ml/dk olduğunda Evre IV KBH kabul edilmiştir.

Çalışmaya;18 yaşından büyük, Son 6 ayda 3 ay ara ile en az 2 kez bakılan eGFR (MDRD ile hesaplanan) değeri 60 ml/dk'nın altında olan, Son 6 ay içinde en az 1 kez Renal ultrason yapılmış olan hastalar ile Kontrol grubu için kreatinin değerleri laboratuar referans sınırı olan 1.2 mg/dL'nin altında olan kişiler dahil edilmiştir.

Çalışmaya; 18 yaşın altında olan, Son dönem böbrek yetmezliği olan ,Otozomal dominant polikistik böbrek hastaları ve Komplike böbrek kisti olan hastalar dahil edilmemiştir.

İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmamızın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 programı ile yapıldı. Tüm değişkenlere ait tanımlayıcı ölçüler hesaplandı. Kategorik değişkenlere ait ölçüler frekans ve yüzde oranı, sayısal değişkenlere ait ölçüler ortalama±SS (medyan) şeklinde tablolar kullanılarak sunuldu. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılıma uygun olan değişkenlerin grup karşılaştırmaları için Student t-testi, parametrik olmayan durumlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmalarında parametrik durumda tek yönlü varyans analizi (ANOVA), parametrik olmayan durumlarda Kruskal-Wallis (KW) testi kullanıldı. Anlamlı bulunan sonuçlar için ikili karşılaştırmalar Tukey HSD ve KW için düzeltilmiş ikili karşılaştırma testi ile gerçekleştirildi. Tablolar içerisinde aynı üstel küçük harfler, farklılığı anlamlı ikili sonuçları göstermek için kullanıldı. Anlamlı bulunan sonuçlar grafikler ile görselleştirildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi için ki-kare analizi kullanıldı ve çapraz tablolar oluşturuldu. Analizlerin tamamında tip-I hata değeri %5 kabul edilerek $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamız toplamda 426 hastayı kapsıyordu. Erkek hastaların oranı %53,8 iken (n=229) kadın hastaların oranı %46,2 idi. Katılımcıların ortalama yaşı 65,41 ±11,84 yıldı (19-91 yaş aralığında). Katılımcıların %52,9'unde (n=225) kronik böbrek hastalığı (KBH) vardı, geriye kalan katılımcılar ise (n=201) kontrol grubu olarak belirlendi. Katılımcıların %54'ünde (n=230) HT varken %32.4'ünde (n=138) DM vardı. KBH grubunda anti hipertansif kullanım oranı % 92,9 olarak bulunurken kontrol grubunda anti hipertansif kullanım oranı % 19,4 idi.

Basit böbrek kisti varlığı açısından hastalar değerlendirildiğinde 426 katılımcının %27'sinde (n=115) böbrek kistinin olduğu görüldü. Kronik böbrek hastalarında kist varlığı %38.2 iken (n=86), kontrol grubunda %14.4'tü (n=29) .

KBH olanlar basit böbrek kisti varlığına göre ayrıldığında, laboratuvar ölçümleri içerisinde yalnızca kreatinin klirensi gruplar arasında farklılık göstermekteydi (p=0,019). Basit böbrek kisti olan grupta kreatinin klirensi ortalaması (yaklaşık 39 ml/dk) kisti olmayanlardan daha düşüktü (47,5 ml/dk). Kontrol hastaları basit böbrek kisti varlığına göre ayrıldığında, laboratuvar ölçümleri içerisinde yalnızca ferritin değerleri gruplar arasında farklılık göstermekteydi (p=0,049). Basit böbrek kisti olan grupta ferritin değeri 219,7 ± 240 ng/mL iken, kist olmayan grupta bu değer 89,7 ± 114 ng/mL'di (tablo 1).

Tablo 1. Kontrol Hasta Grubunda Basit Böbrek Kisti Varlığına Göre Laboratuvar Düzeyleri

	Kist Olan (n=29)	Kist Olmayan (n=172)	
	Ortalama±SS		*p*
Hgb(gr/dL)	14,0±1,6	14,1±1,5	*0,735*
Üre(mg/dL)	32,9±10,5	29,9±11	*0,137*
Kreatinin (mg/dL)	0,7±0,1	0,7±0,1	*0,146*
Ferritin(ng/mL)	219±240	89,7±114	*0,049*

Hgb:Hemoglobin

KBH' larda basit böbrek kisti varlığı ile hastaların yaşı, HT, DM varlığı ve eGFR evreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; erkek hastalarda basit böbrek kisti sıklığının kadın hastalara kıyasla daha fazla olduğu görüldü (p=0.001). KBH olan erkeklerin %47.66'sında basit böbrek kisti varken, kadınlarda ise bu oran %25.2 idi. Erkek/kadın oranı 1.88 bulundu. KBH grubunda kisti olan hastaların %70,9' u (n=61) erkek iken, % 29,1'i (n=25) kadın idi. Hastalar 40 yaş ve altı, 41-60 yaş ve 61 yaş üzeri şeklinde gruplandırıldığında; hastaların yaş grubu arttıkça basit böbrek kisti sıklığının artış gösterdiği görüldü (p=0.002). 60 yaş ve altı, 61 yaş ve üzeri şeklinde gruplandırıldığında da benzer şekilde yaşlı hastalarda basit böbrek kisti sıklığının daha yüksek olduğu görüldü (p=0.001), Ancak basit böbrek kisti varlığına göre DM (p=0.07), HT (p=0.303) varlığı ve eGFR evreleri (p=0.61) farklılık göstermiyordu (Tablo 2).

Tablo 2. Kronik Böbrek Yetmezliği Olanlarda Cinsiyet, Yaş, HT , DM ve GFR' nin Kist Sıklığına Etkisi

KBH	Basit Kist	Var(n=86)	Yok(n=139)	*P*
		N (%)	N (%)	
Cinsiyet	*Erkek*	61 (70,9)	67 (48,2)	*0,001*
	Kadın	25 (29,1)	72 (51,8)	
Yaş Grubu (2li)	*60 yaş ve altı*	11 (12,8)	45 (32,4)	*0,001*
	61 yaş ve üzeri	75 (87,2)	94 (67,6)	
Yaş Grubu (3lü)	*40 yaş ve altı*	2 (2,3)	10 (7,2)	*0,002*
	41-60 yaş	9 (10,5)	35 (25,2)	
	61 yaş ve üstü	75 (87,2)	94 (67,6)	
HT(+)	*Var*	75 (87,2)	114 (82)	*0,303*
DM(+)	*Var*	36 (41,9)	75 (54)	*0,078*
GFR evre	*3.evre*	63 (73,3)	106 (76,3)	*0,613*
	4.evre	23 (26,7)	33 (23,7)	

HT:Hipertansiyon, DM:Diyabetus Mellitus, GFR:Glomerüler filtrasyon hızı

Kronik böbrek hastası grupta, basit böbrek kisti varlığı ile idrar analiz sonuçlarının ilişkisi değerlendirilmiştir. Basit böbrek kisti olan ve olmayan gruplar arasında TİT'de eritrosit (p=0.90) ve lökosit (p=0.71) varlığı açısından farklılık yoktu (Tablo 3).

Tablo 3. Kronik Böbrek Hastalarında Basit Böbrek Kistinin İdrarda Eritrosit ve Lökosit ile İlişkisi

KBH KİST	Var(n=86)	Yok(n=139)	
	N (%)	N (%)	*P*
İdrarda Eritrosit (+)	29 (33,7)	48 (34,5)	*0,901*
İdrarda Lökosit(+)	23 (26,7)	40 (29)	*0,717*

Kontrol grubunda, basit böbrek kisti varlığı ile idrar analiz sonuçlarının ilişkisi değerlendirilmiştir. Basit böbrek kisti olan hastalarda idrarda eritrosit, lökosit pozitifliği oranı kisti olmayanlara göre daha yüksekti; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Kontrol Hasta Grubunda Basit Böbrek Kistinin İdrarda Eritrosit ve Lökosit ile İlişkisi

KONTROL KİST		Var (n=29)	Yok (n=172)	*P*
		N (%)	N (%)	
İdrarda eritrosit(+)	*Var*	8 (28,6)	25 (16,4)	*0,128*
İdrarda lökosit(+)	*Var*	7 (25,0)	26 (17,1)	*0,322*

Kontrol hastalarında basit böbrek kisti varlığı ile hastaların yaşı, HT ve DM varlığı ve eGFR evreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kronik böbrek hastalarına benzer şekilde hastaların yaşı arttıkça kist sıklığı artış göstermekteydi. Erkeklerin %18,8'inde basit böbrek kisti varken, kadınların %10'unda vardı. Erkek/kadın oranı 1.88'di. Hastalar 40 yaş ve altı, 41-60 yaş ve 61 yaş üzeri şeklinde gruplandırıldığında hastaların yaş grubu arttıkça basit böbrek kisti sıklığının artış gösterdiği görüldü (p=0.021). 60 yaş ve altı, 61 yaş ve üzeri şeklinde gruplandırıldığında da benzer şekilde yaşlı hastalarda basit böbrek kisti sıklığının daha yüksek olduğu görüldü (p=0.023). Basit böbrek kisti olan hastalarda HT sıklığı (%34,5), kisti olmayanlardan (%18,0) daha yüksekti (p=0.042), buna rağmen basit böbrek kisti varlığına göre DM (p=0.51) sıklığı farklılık göstermiyordu (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrol Hasta grubunda Basit Böbrek Kisti İle Klinik Değişkenlerin İlişkisi (N=201)

	Kist	Var (n=29)	Yok (n=172)	
		N (%)	N (%)	*p*
Cinsiyet	*Erkek*	19 (65,5)	82 (47,7)	*0,076*
	Kadın	10 (34,5)	90 (52,3)	
Yaş Grubu (2li)	*60 yaş ve altı*	16 (55,2)	130 (75,6)	*0,023*
	61 yaş ve üzeri	13 (44,8)	42 (24,4)	
Yaş grup (3lü)	*40 yaş ve altı*	5 (17,2)	55 (32,0)	*0,021*
	41-60 yaş	11 (37,9)	75 (43,6)	
	61 yaş ve üstü	13 (44,8)	42 (24,4)	
HT(+)	*Var*	10 (34,5)	31 (18,0)	*0,042*
DM(+)	*Var*	5 (17,2)	22 (12,8)	*0,517*

HT:Hipertansiyon, DM:Diyabetus Mellitus

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Basit Böbrek kistleri sıklıkla abdominal görüntülemelerde tanımlanan sıvı veya semisolid sıvı içeriğinden oluşmaktadır [12]. Sıklıkla USG ile tanımlanan basit böbrek kistleri genellikle benign özelliktedir ve nadiren tedavi gerektirmektedir, ancak sıklığının yüksek olması dikkatleri üzerine çekmiştir [13]. Hakkındaki çalışmaların giderek arttığı basit böbrek kistleri ile ileri yaş, erkek cinsiyet ve sigara kullanımı gibi durumlar arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir [9]. Kist sıklığının artmasında son olarak böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın da etkili olduğu bildirilmiştir [14].

Çalışmamızın ilk dikkat çeken bulgusu, böbrek basit kisti görülme sıklığının Kronik böbrek yetmezliği (Evre III-IV) olan hastalarda (%38.2), böbrek fonksiyon testleri normal olan kontrol grubunda ise (%14.4) olmasıydı (p<0.001). Chang ve ark [14] tarafından yapılan çalışmada sağlıklı bireylerde basit böbrek kisti sıklığı %10.7 bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada bulgularımızı destekler nitelikte serum kreatinin değerleri arttıkça kist sıklığının arttığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda Kronik böbrek hastalarında kreatinin değerleri ile böbrek kisti arasında korelasyon gösterilmiştir. Tüm katılımcılar birlikte değerlendirildiğinde kreatinin değerlerinin böbrek kisti olan hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür (p<0.001). Ülkemizde Özveren ve ark [15] tarafindan yakın bir zamanda yapılan çalışmada sağlıklı bireylerde basit böbrek kisti sıklığı %7.7 bildirilmiş ve kist varlığında serum kreatinin değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Chin ve ark [16] çalışmasında da birden çok basit kisti olan grupta GFR değeri tek bir kisti olanlara kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular ışığında basit börek kisti sıklığının Kronik böbrek hastalarında artış gösterdiği, kist sıklığının böbrek fonksiyonlarından etkilendiği söylenebilir.

Literatürde daha önce böbrek kistlerinin renal hastalıklarda, renal hastalığı olmayanlara kıyasla sık görülme eğilimi olduğu bildirilmiştir. Marumo ve ark [17] asemptomatik mikroskopik hematüri nedeniyle yönlendirilen hastalarda renal kist sıklığını %32.6 bildirmiştir. Nijerya'da yapılan bir çalışmada, Nefroloji Bölümündeki yetişkin hastalar değerlendirildiğinde kistik böbrek hastalığının

%15.4 oranında görüldüğü ifade edilmiştir [18]. Çalışmamızın ana bulgusu olan Kronik böbrek hastalarında basit böbrek kisti sıklığının artması bu konudaki mevcut literatürle uyumludur. Bulgularımız böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın kist oluşumunu tetiklediğine işaret etmektedir. Basit böbrek kistlerinin oluşumunda renal infarktların ve tübüler obstrüksiyonun artış göstermesi sorumlu tutulmuştur [19]. Kronik böbrek hastalarında renal infarkt ve tübüler obstürksiyonun daha sık olması basit böbrek kistlerinin daha sık olmasını açıklamaktadır. Basit böbrek kistine neden olan diğer bir patolojik mekanizma tübüler bazal membranın zayıflamasıdır [20]. Yaşla birlikte artış gösteren bazal membran zayıflığının KBH hastalıklarında da hız kazandığı söylenebilir [21]. Diğer taraftan renal hasara yanıt olarak böbrek kistlerinin oluştuğu ileri sürülmüştür [22]. Renal hasar ise KBH'nin vazgeçilmez bir unsurudur.

Çalışmamızda böbrek fonksiyon testleri normal olan kontrol hasta grubunda yaklaşık %14 gösterilen basit böbrek kisti oranı, literatürde çalışmamıza benzer düzeyde %5.2 ile %15.2 arasında olduğu bildirilmiştir [6,8,16,23,24]. Bu çalışmaların çoğunda basit böbrek kisti böbrek ultrasonografisiyle değerlendirilmiştir. Ancak BT ile değerlendirildiğinde oranların %41 gibi daha yüksek olduğunu bildirilen çalışmalar da mevcuttur [25]. Otopsi serilerinde ise oranlar %50'lerin üzerine çıkmaktadır [26].

Çalışmamızın diğer önemli bir bulgusu erkek hastalarda kist sıklığının kadın hastalardan daha fazla olmasıydı, Erkek/kadın oranı çalışmamızda 1.8 bulunmuştur (p=0.001). Bu konuda yapılmış çoğu çalışmada erkek hakimiyeti doğrulanmıştır. Erkek/kadın oranının yapılan çalışmalarda 1.4 ile 2.8 arasında değiştiği bildirilmiştir [25,14]. Hong ve ark'ı [27] tarafından Güney Kore'de yapılan geniş ölçekli bir çalışmada da bu bulgular doğrulanmıştır . Özveren ve ark'ı [15] ise erkek/kadın oranını 10.4 bildirilmiştir. Bu çalışmada daha yüksek oranlarının bildirilmesinin nedeni çalışma popülasyonunun daha çok genç yaş bireylerden oluşmasına bağlanmıştır. Farklı oranların bildirilmesine rağmen birlikte düşünüldüğünde etnik köken ve yaşanılan coğrafyadan bağımsız bir şekilde basit kistlerin erkeklerde daha fazla görüldüğü sonucuna varılabilir.

Basit böbrek kisti sıklığını etkileyen faktörler içerisinde belki de en sık gösterileni yaşla birlikte artış göstermesidir. Çalışmamızda Kronik böbrek hastalarında 40 yaş ve altında %16,66 olan basit böbrek kisti sıklığı 61 yaş ve üzerinde %44,37'ye ulaşmıştır (p=0.002). Kontrol grubunda da benzer şekilde yaşla birlikte kist sıklığının belirgin artış gösterdiği görülmüştür (p=0.021). Basit böbrek kistleri 20 yaşına kadar oldukça nadir görülmektedir. 20 yaşından sonra ise yaşla birlikte artış göstermektedir [28]. Basit böbrek kistlerinin yaşla birlikte artış gösterdiği birçok çalışmada doğrulanmıştır [14,25,29,30]. O'Leary ve ark'ı [7] basit böbrek kisti olan bireylerin yaklaşık yarısının 50 yaş ve üzerinde olduğunu bildirmiştir. Bu ilişkide yaşla birlikte renal infarktların ve tübüler obstrüksiyonun artış göstermesi sorumlu tutulmuştur [19]. Yakın bir zamanda basit böbrek kistlerinin toplayıcı kanal ve distal tübülün divertiküllerinden kaynaklandığı öne sürülmüştür [20]. Bu divertiküller, tübüler bazal membranın zayıflaması sonucunda yaşlı böbrekte daha fazla görülmektedir [21].

Bu durum yaş ile basit böbrek kisti sıklığı arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. Bu ilişki için öne sürülen diğer bir mekanizma ise renal iskemi veya hasarın kist büyümesine neden olan abartılı bir hipertrofik yanıta neden olmasıdır [22]. Yaşla birlikte subklinik renal hasar yapan nedenlere maruziyetin artması ile kist sıklığının artış gösterdiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda basit böbrek kisti ile kan basınçları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Hipertansiyonu olan kontrol grubunda basit böbrek kistlerinin daha sık olduğu görülmüştür (p=0.042). Ancak kist büyüklükleri ile kan basınçları arasında ilişki olmadığı görülmüştür. Hipertansiyonun kist oluşumunda etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. İlk defa Farrel ve ark'ı [31] tarafından gösterilen hipertansiyon ve renal kistler arasındaki ilişki daha sonraki çalışmalara ışık tutmuştur . Sonrasında, Pedersen ve ark'ı [13], Terada ve ark'ı [8] kesitsel dizayndaki çalışmalarında hipertansiyonla böbrek kistleri arasında ilişki olduğunu doğrulamıştır. Çalışmamızla da desteklenen hipertansiyon-böbrek kisti ilişkisinin altında yatan mekanizmalar için kistlerin böbrek parankimine bası yaparak iskemi oluşturması ve renin salınımını arttırması sorumlu tutulmuştur. Renin seviyesinin artması ile birlikte renin-

anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olarak hipertansiyon geliştiği öne sürülmüştür. Bu ilişkiyi aydınlatmak için Lee ve ark'ı [12] tarafından yapılan çalışmada özellikle birden fazla basit böbrek kisti olan hastaların soliter kistlere kıyasla hipertansiyon için daha riskli olduğu ifade edilmiştir. Diğer taraftan kistin çıkarılması veya aspirasyonu ile hipertansiyonun gerilemesi veya düzelmesi ile bu mekanizma desteklenmiştir [32,33]. Bunun da ötesinde Lee ve ark'ı [12] hipertansiyonun öncesindeki dönem olan pre-hipertansiyon ile basit böbrek kistlerini ilişkilendirmiştir . Bu bulgular ışığında basit böbrek kisti olan hastaların kan basınçları açısından daha sıkı kontrol altında olmaları faydalı olacaktır.

Kompleks böbrek kistlerinin uzun zamandır hematüriye neden olduğu düşünülmektedir. Basit böbrek kistleri hakkındaki veriler ise kısıtlıdır. Ancak çalışmamızda hematüri sıklığının artış göstermediği görülmüştür. Özveren ve ark'ının [15] çalışmasında da hematüri sıklığının basit böbrek kistlerinden etkilenmediği bildirilmiştir. Marumo ve ark'ı da [17] hematüri şiddetinin basit böbrek kisti sıklığını etkilemediğini doğrulamıştır. Bu bulgular ışığında basit böbrek kistlerinin hematüriye neden olmadığı söylenebilir. Diğer taraftan basit böbrek kistlerinin özellikle de büyük çaplara ulaştıklarında kanama ve rüptür gibi komplikasyonlara neden olduğu ileri sürülmektedir [34].

Çalışmamızın bazı kısıtlılıklar vardı. Çalışmamız retrospektif dizaynda olduğu için bu çalışma dizaynına atfedilen tüm kısıtlılıklar çalışmamız için de geçerliydi. Diğer taraftan çalışmamızda basit böbrek kisti sıklığı tanısında böbrek USG sonuçları temel alınmıştı. Ancak hastaların USG tetkikleri tek bir hekim tarafından uygulanmamıştı. Ayrıca basit böbrek kistleri tanısında kullanılan USG'nin BT'ye kıyasla tanı sensitivite ve spesifitesinin daha düşük olduğu söylenebilir. Ancak ucuz, kolay ulaşılabilir ve iyonize radyasyon içermemesi nedeniyle sık başvurulan bir tekniktir. Çoğu epidemiyolojik çalışmada da USG tercih edilmişti. Hastaların ve kontrol grubunun bazı laboratuar değerlerine tüm hastalarda ulaşılamamıştır. Bu nedenle verilerine ulaşılabilenlerle analizler yapılmıştır. Bu durum bulgularımıza etki etmiş olabilir. Ancak değerlendirilen hasta ve kontrol sayısının kısmen yüksek olmasıyla bu sorun aşılmıştır. Önceki çalışmalarla basit böbrek kistleri ile sigara, hasta yaşı, erkek cinsiyet, hipertansiyon ve renal disfonksiyon ilişkilendirilmiştir.

Sonuç olarak**,** çalışmamızda Evre III ve IV kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda basit böbrek kisti sıklığı araştırılmıştır. Basit böbrek kisti varlığı açısından hastalar değerlendirildiğinde 426 katılımcının %27'sinde böbrek kistinin olduğu görüldü. Kronik böbrek yetmezliği olan hasta grubunda basit böbrek kisti sıklığı %38.2 saptanırken, böbrek fonksiyonları normal olan kontrol grubunda %14.4 bulunmuştur. KBH ve kontrol grubunda Erkeklerde basit böbrek kisti sıklığının kadınlara kıyasla daha fazla olduğu görüldü. Çalışmamızda Kronik böbrek hastalarında ve Kontrol grubunda benzer şekilde yaşla birlikte kist sıklığının belirgin artış gösterdiği görülmüştür.

KBH'da basit böbrek kisti varlığına göre DM, HT varlığı ve eGFR evreleri farklılık göstermezken, kontrol grubunda basit böbrek kisti olan hastalarda HT sıklığı (%34,5) kisti olmayanlardan (%18,0) daha yüksekti. Çalışmamızda basit böbrek kisti olanlarda hematüri sıklığının artış göstermediği görülmüştür. Böbreğin en sık kistik hastalığı olan basit böbrek kisti sıklığının ileri yaş, hipertansiyon varlığı, kreatinin yüksekliği, erkek cinsiyet ve GFR düşüklüğünden etkilendiği bulunmuştur. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın basit böbrek kisti sıklığında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Basit böbrek kistlerinin varlığı böbrek fonksiyonları ve kan basıncı kontrolünün yapılmasında bir uyarıcı olmalıdır. Çalışmamızda renal kistlerin klinik bağlantıları olabileceği, özellikle kronik böbrek hastalarında sıklığının arttığı, dolayısıyla böbrek fonksiyonlarıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Yapılacak olan prospektif randomize kontrollü çalışmalarla renal disfonksiyon ile basit böbrek kisti arasındaki ilişki aydınlatılabilir, renal kistlerin klinik etkileri daha kapsamlı ve kanıta dayalı bir şekilde gösterilebilir.

8. KAYNAKLAR

1. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronik kidney disease: evaluation, classification, and startification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 2002;39(suppl 2):S1-246.

2.Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. Kidney International Supplements. 2013;3(4):368-371.

3. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey the CREDIT study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2011;26(6):1862-1871.

4. Levey, A.S, A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group Ann Intern Med, 1999. 130(6): p. 461-70.

5. Laucks SP, McLachian SF. Aging and simple cysts of the kidney. Br J Radiol 1981;54:12–4.

6. Caglioti A, Esposito C, Fuiano G, et al. Prevalence of symptoms in patients with simple renal cysts. BMJ 1993, 306: 430-1.

7. O'Leary MP. Kidney and urologic diseases. In: Graham SD, Jr. ed. Glenn's Urologic Surgery, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998:1087–9.

8. Terada N, Arai Y, Kinukawa N, Yoshimura K, Terai A. Risk factors for renal cysts. BJU Int 2004, 93: 1300-2.

9. Simms RJ, Ong ACM. How simple are "simple renal cysts"? Nephrology Dialysis Transplantation. 2014;29(Suppl 4):iv106-iv112.

10. Weber, TM. Sonography of benign cystic renal disease: Ultras Clin 2006;1:15-24.

11. Israel GM, Bosniak MA. An update on the Bosniak renal cyst classification system. Urology 2005;66:484-8.

12. Lee CT, Yang YC, Wu JS, et al. Multiple and large simple renal cysts are associated with prehypertension and hypertension. Kidney Int. 2013;83:924–930.

13. Pedersen JF, Emamian SA, Nielsen MB. Simple renal cyst: relations to age and arterial blood pressure. Br J Radiol 1993; 66: 581–584.

14. Chang CC, Kuo JY, Chan WL, Chen KK, Chang LS. Prevalence and clinical characteristics of simple renal cyst. J Chin Med Assoc. 2007 Nov;70(11):486-91.

15. Ozveren, B., Onganer, E., & Turkeri, L. N. (2016). Simple Renal Cysts: Prevalence, Associated Risk Factors and Follow-Up in a Health Screening Cohort. Urol J, 13(1), 2569-2575.

16. Chin HJ, Ro H, Lee HJ, Na KY, Chae DW. The clinical significances of simple renal cysts: Is it related to hypertension or renal dysfunction? Kidney Int 2006, 70: 1468-73.

17. Marumo K, Horiguchi Y, Nakagawa K, et al. Incidence and growth pattern of simple cysts of the kidney in patients with asymptomatic microscopic hematuria. Int J Urol. 2003;10:63- 7.

18. Chijioke A, Aderibigbe A, Olarenwaju TO, Makusidi AM, Oguntoyinbo AE. Prevalence and pattern of cystic kidney diseases in Ilorin, Nigeria. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2010;21:1172-8.

19. Hepler AB. Solitary cysts of the kidney. Surg Gynecol Obstet. 1930;50:668–87.

20. Baert L, Steg A. Is the diverticulum of the distal and collecting tubules a preliminary stage of the simple cyst in the adult? J Urol 1977;118:707–10.

21. Darmady EM, Offer J, Woodhouse MA. The parameters of the aging kidney. J Pathol 1973;109:195–207.

22. Grantham JJ. Acquired cystic kidney disease. Kidney Int. 1991;40:143–152.

23. Terada N, Ichioka K, Matsuta Y, Okubo K, Yoshimura K, Arai Y. The natural history of simple renal cysts. J Urol 2002, 167: 21-3.

24. Malaeb BS, Martin DJ, Littooy FN, et al. The utility of screening renal ultrasonography: identifying renal cell carcinoma in an elderly asymptomatic population. BJU Int 2005, 95: 977-81.

25. Carrim ZI, Murchison JT. The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. Clin Radiol. 2003;58:626–629.

26. Kausik S, Segura JW, King BF Jr Classification and management of simpleand complex renal cysts. AUA Update Series 2002; Lesson 11 Vol XXI:81-7.

27. Hong S, Lim JH, Jeong I, et al. What association exists between hypertension and simple renal cyst in a screened population? J Hum Hypertens. 2013;27:539–544.

28. Eknoyan G. A clinical view of simple and complex renal cysts. J Am Soc Nephrol. 2009;20:1874–1876.

29. Ravine D, Gibson RN, Donlan J, Sheffield LJ. An ultrasound renal cyst prevalence survey: specificity data for inherited renal cystic disease. Am J Kidney Dis 1993, 22: 803-7.

30. Rule AD, Sasiwimonphan K, Lieske JC, et al. Characteristics of renal cystic and solid lesions based on contrast-enhanced computed tomography of potential kidney donors. Am J Kidney Dis. 2012;59:611–618.

31. Farrell JI, Young RH, Ill E. Hypertension caused by unilateral renal compression JAMA 1942; 118: 711–2.

32. Bryniarski P, Kaletka Z, Życzkowski M, et al. Ten-year treatment outcomes including blood cell count disturbances in patients with simple renal cysts. Med Sci Monit. 2013;19:518–523.

33. Zerem E, Imamovic G, Omerovic S. Simple renal cysts and arterial hypertension: does their evacuation decrease the blood pressure? J Hypertens. 2009;27:2074–2078.

34. Skolarikos A, Laguna MP, de la Rosette JJ. Conservative and radiological management of simple renal cysts: a comprehensive review. BJU Int. 2012 Jul;110(2):170-8.

Presentation ID / Sunum No= 195

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-2206-9928

Which Anesthesia Management Is Better in a Patient With a Two-Week Percutaneous Coronary Intervention History, TIVA Or Inhalation?

Uzman Dr. Elif Erdoğan Öngel[1]

[1]*Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Abstract

Introduction: Perioperative cardiovascular events are estimated to occur one in every thirty-three patients undergoing non-cardiac surgery in the USA. A large ratio of the surgical procedures is performed in patients with coronary artery disease. Surgery is not recommended within 4 weeks in patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI), due to the high risk of perioperative cardiac events. In addition, lower limb revascularization is associated with a high risk of adverse cardiac events. We aimed to present a case report of a 67-year-old female with a two-week PCI history, who had successfully conversion of general anesthesia from total intravenous anesthesia (TIVA) to inhalation anesthesia during the emergency surgery for an intertrochanteric femur fracture. Case: A 67-year-old female patient with ASA physical status IIIE and right intertrochanteric femur fracture presented to the anesthesiology department for the emergency surgery. For the reason that, general anesthesia administration with TIVA in high cardiac risk patients provides more cardiovascular stability compare with the inhalation anesthesia; general anesthesia with TIVA was planned for the surgery. After induction, anesthesia was maintained with TIVA (propofol and remifentanil). However, in the first 60 minutes of the surgery, patient was hypotensive and could not reach sufficient depth of anesthesia (systolic blood pressure < 90 mmHg with BIS > 60) with TIVA. Then anesthesia was converted to inhalation (sevoflurane) and provided more stabile hemodynamics with appropriate anesthesia depth. The surgical procedure lasted for 110 minutes without any complications. She was extubated in the operation theatre and transferred to the intensive care unit with stabile hemodynamics. Discussion: In our case, we were able to provide stable hemodynamics and appropriate anesthesia depth with inhalation anesthesia in a high-risk cardiac patient.

Keywords Anesthesia, Intravenous; Anesthesia, Inhalation; Percutaneous Coronary Intervention

Introduction

Perioperative cardiovascular events are estimated to occur one in every thirty-three patients undergoing non-cardiac surgery in the USA. (1) A large ratio of the surgical procedures is performed in patients with coronary artery disease (CAD), especially with percutaneous coronary intervention (PCI) history, in whom the risk of perioperative cardiac events is potentially even higher. (2, 3) As in the

general population, history of recent myocardial infarction is among the strongest predictors of adverse cardiac events in patients undergoing surgery; additional key prognostic variables include advanced age and presence of comorbid conditions such as heart failure, diabetes and chronic kidney disease. (3-10)

The pro-inflammatory and hypercoagulable states, which induced by the surgical procedure, and the hemodynamic alterations resulting anesthesia are all important triggers of perioperative cardiac events. (11, 12) The main goal in the prevention of hemodynamic alterations in high-risk ischemic event patients is maintaining an appropriate oxygen supply to myocardium and to minimize myocardial oxygen demand, such as through heart rate control. (13, 14) In patients undergoing non-cardiac surgery, the presence of prior PCI is indicative of a greater prevalence of cardiovascular risk factors. (9, 15, 16)

Moreover; lower limb revascularization is associated with a low risk of bleeding but a high risk of adverse cardiac events. (17) In addition; patients requiring surgery ≤30 days after the PCI procedure have a very high risk of MI and cardiac death compared to patients without ischemic heart disease. (8) In this article we present a case report of 67 years old female with two-week PCI history, who successfully underwent emergency surgery of intertrochanteric femur fracture under general anesthesia.

Case

A 67 years old female patient with ASA physical status III E presented to the orthopedic department with right intertrochanteric femur fracture, and she was referred to the anesthesia department for emergency preoperative evaluation. Patient had hypertension, diabetes mellitus type II, chronic renal disease without dialysis requirement, asthma, and right breast cancer history. She had an admission to the emergency department due to syncope and falling down in the house two weeks ago. In the evaluation, her (electrocardiogram) ECG showed ST-segment elevation inferior myocardial infarction, with high troponin level. She was consulted to cardiology team and underwent a percutaneous coronary intervention (PCI) immediately. Three drug-eluting stents (DES) and two bare metal stents (BMS) were implented successfully. Her blood test results were; haemoglobine 10.2 mg/dl, white blood cell 9.3 10^3/uL, platelet 224 10^3/uL, serum creatinin 1.44 mg/dl, glomerular filtration rate: 37 mL/min/1.73 m^2, glucose: 114 g/dl. Her ECG was in normal sinus rhytme. Preoperative cardiology consultation suggested elective surgery after 3 months. Due to the emergency situation, she showed in the operation theatre with physical status ASA III E.

Standard monitoring, including noninvasive arterial blood pressure, electrocardiogram (ECG), peripheral oxygen saturation, and bispectral index (BIS) was secured (HR: 81 min^{-1}, NIBP: 140/ 70 mmHg, SpO2: 98%, BIS: 97). Pre-oxygenation was provided using a suitable facemask. Two minutes later, midazolam (0.5 $mg.kg^{-1}$), fentanyl (2 $\mu g.kg^{-1}$) and propofol (1 $mg.kg^{-1}$) was administered. Tracheal intubation was facilitated using rocuronium (0.6 $mg.kg^{-1}$) and mechanical ventilation was initiated using a 50% oxygen-air mixture at a flow rate of 2 L. min^{-1} and was adjusted to tidal volumes of 6-8 $ml.kg^{-1}$, respiratory rate of 10-12 min^{-1}, aiming at SpO2 values >97% and end-tidal carbon dioxide values of about 35 mmHg through a closed-circuit anesthesia machine. Due to the high risk of patient, left radial intra-arterial blood pressure was monitored. Anesthesia was maintained with the use of total intravenous anesthesia (TIVA), either continuous propofol (4-8 $mg^{-1}.kg^{-1}.h^{-1}$) and remifentanil (0.1- 0.3 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) infusions. If muscle relaxation was required, additional rocuronium was given. In the first 60 min of the surgery, we adjusted the infusion rates of propofol and remifentanil due to the hemodynamics and BIS monitoring. We aimed to keep mean blood pressure > 60 mmHg, and BIS between 40 and 60.

Blood pressure was 90/60 mmHg, with BIS 73 after 5 min of induction. On the 10th min BP was 80/55 mmHg with BIS 75. On the 15th min surgery was started and BP was 130/70 mmHg with BIS 72. We increased the propofol and remifentanil dose in order, and tried to deepen the anesthesia. However, BP was significantly reduced without any decrease in BIS. Sixty minutes later, we changed anesthesia to inhalataion with sevoflurane 2% minimum alveolar concentration and continue iv remifentanil 0.1-0.3 $\mu g^{-1}.kg^{-1}.min^{-1}$. On the 10th min of inhalation anesthesia, BP was 110/63 mmHg with BIS 60. Inhalation anesthesia was continued with the BP between 117/65 mmHg to 106/63 mmHg, and BIS between 50 to 60. Surgical procedure lasted for 90 minutes without any complication, and sugammadex (2 mg. kg^{-1}) was applied for the reversal of rocuronium. She was transferred to the intensive care unit

with stabile hemodynamics (HR 70 min^{-1}, BP 108/63 mmHg). Total given intraoperative crystalloid was 650 ml with 150 ml diuresis.

Discussion

Patients requiring surgery ≤30 days after the PCI procedure have a very high risk of major cardiac events. Hip surgery is in the intermediate risk group according to European Society of Cardiology guideline. (18) One of the most important issues to prevent high cardiac risk patients from any cardiac events in the perioperative period was to maintain a stabile hemodynamics. A 2019 expert collaboration stated that systolic arterial pressure levels <100 mmHg should be avoided during non-cardiac surgery. Intraoperative systemic hypertension has been suggested to promote myocardial ischemia by increasing ventricular wall stress and cardiac filling pressures. (19) In a large prospective cohort study, patients undergoing non-cardiac surgery, both intraoperative tachycardia (heart rate >100 bpm) and hypotension (systolic blood pressure <100 mmHg) were associated with postoperative myocardial ischemia. (20) Sudheer *et al*. showed more cardiovascular stability with the propofol because of the significantly increased systemic vascular resistance index (SVRI) compared to the inhalation anesthesia. (21) Also, Deryck *et al.* found propofol did not affect the left ventricle afterload or ventricular performance, while sevoflurane decreased left ventricular-arterial coupling and arterial vessel tone. (22)

In the first 60 min of the surgery with TIVA administration, it was hard to maintain patient's systolic blood pressure > 100 mmHg and BIS< 60. The most common cardiovascular effect of anesthetic agents is a decrease in sympathetic tone, and result in vasodilation, systemic vascular resistance reduction, and possibly hypotension. (23-25) Intravenous anesthetics, such as propofol, may cause dose-dependent vasodilatation with a decrease in systemic blood pressure. (26) For this reason we converted anesthesia from TIVA to inhalation with sevoflurane. In some studies, sevoflurane showed high cardiovascular stability, and a significant reduction in myocardial infarction, ICU stay, time on mechanical ventilation in the ICU, hospital stay, in-hospital mortality and incidence of long term events. (27, 28) In a study of the comparison of halogenated anesthetics cardiovascular effects in children with cardiac disease; it was shown that sevoflurane maintained cardiac index and heart rate, and had less profound hypotensive and negative inotropic effects. (29)

Stent type is another issue that affects perioperative hemodynamics of patients. Stefanini *et al*. showed that DES has high rates of restenosis and repeat revascularization compared with BMS, in contrast new-generation DES seemed safer when surgery was performed 0–6 months after PCI compared to BMS. (30, 31) Though, several studies showed no relationship between stent type and postoperative outcomes. (7, 10, 32, 33)

In conclusion; general anesthesia with volatile agents had more hemodynamics stability compared with intravenous agents in patients with very high cardiovascular risk.

References

1- Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, et al. Perioperative Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events Associated With Noncardiac Surgery. JAMA Cardiol. 2017 Feb 1;2(2):181-187.
2- Sabaté S, Mases A, Guilera N, et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. Br J Anaesth. 2011 Dec;107(6):879-90.
3- Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, et al. The Incremental Risk of Coronary Stents on Postoperative Adverse Events: A Matched Cohort Study. Ann Surg. 2016 May;263(5):924-30.
4- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA. 2010 Sep 22;304(12):1350-7.
5- Livhits M, Ko CY, Leonardi MJ, et al. Risk of surgery following recent myocardial infarction. Ann. Surg 2011 May;253(5):857-64.
6- Anwaruddin S, Askari AT, Saudye H, et al. Characterization of post- operative risk associated with prior drug-eluting stent use. JACC Cardiovasc. Interv. 2009 Jun;2(6):542-9.
7- Hawn MT, Graham LA, Richman JS, et al. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. JAMA 2013 Oct 9;310(14):1462-72.

8- Egholm G, Kristensen SD, Thim T, et al. Risk Associated With Surgery Within 12 Months After Coronary Drug-Eluting Stent Implantation. J Am Coll Cardiol 2016;68:2622-2632.
9- Berger PB, Kleiman NS, Pencina MJ, et al. Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in the year after drug-eluting stent placement: results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) registry. JACC Cardiovasc. Interv. 2010 Sep;3(9):920-7.
10- Albaladejo P, Marret E, Samama CM, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart* 2011 Oct;97(19):1566-72.
11- Ellis SG, Hertzer NR, Young JR, et al. Angiographic correlates of cardiac death and myocardial infarction complicating major nonthoracic vascular surgery. Am. J. Cardiol. 1996 May 15;77(12):1126-8.
12- Dawood MM, Gutpa DK, Southern J, et al. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int. J. Cardiol.* 1996 Nov 15;**57**(1):37–44.
13- Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, et al. Perioperative myocardial infarction. *Circulation* 2009 Jun 9;**119**(22):2936–44.
14- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur. Heart J. 2019 Jan 14; 40(3): 237–269.
15- Mahmoud KD, Sanon S, Habermann EB, Lennon RJ, Thomsen KM, Wood DL, Zijlstra F, Frye RL, Holmes DR Jr. Perioperative cardiovascular risk of prior coronary stent implantation among patients undergoing noncardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016 Mar 8;67(9)**:**1038–1049.
16- Rodriguez A, Guilera N, Mases A, et al. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing noncardiac surgery: association with adverse events. *Br. J. Anaesth. Jan;***120**(1):67–76.
17- Norderud K, Egholm G, Thim T, et al. Validation of the European Society of Cardiology and European Society of Anaesthesiology non-cardiac surgery risk score in patients treated with coronary drug-eluting stent implantation. Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes 2019 Jan 1;5(1):22–27.
18- Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery; European Society of Cardiology (ESC), Poldermans D, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and peri-operative cardiac management in non-cardiac surgery. Eur Heart J 2009 Nov;30(22):2769-812.
19- Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, et al. Perioperative quality initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br. J. Anaesth.* 2019 May;122(5):563–574.
20- Abbott TEF, Ackland GL, Archbold RA. et al. Preoperative heart rate and myocardial injury after non-cardiac surgery: results of a predefined secondary analysis of the VISION study. *Br. J. Anaesth.* 2016 Aug;**117**(2):172–181.
21- Sudheer PS, Logan SW, Ateleanu B, et al. Haemodynamic effects of the prone position: a comparison of propofol total intravenous and inhalation anaesthesia. Anaesthesia. 2006; 61(2):138–41.
22- Deryck YL, Fonck K, L DEB, Naeije R, Brimioulle S. Differential effects of sevoflurane and propofol anesthesia on left ventricular-arterial coupling in dogs. Acta anaesthesiologica Scandinavica. 2010; 54 (8):979–86.
23- Akata T. General anesthetics and vascular smooth muscle: direct actions of general anesthetics on cellular mechanisms regulating vascular tone. Anesthesiology 2007 Feb;**106**(2):365–391.
24- Torri G. Inhalation anesthetics: a review. *Minerva Anestesiol.* 2010 Mar;**76**(3):215–228.
25- Veering BT, Cousins MJ. Cardiovascular and pulmonary effects of epidural anaesthesia. Anaesth. Intensive Care 2000 Dec;28(6):620–635.
26- de Wit F, van Vliet AL, de Wilde JR, et al. The effect of propofol on haemo- dynamics: cardiac output, venous return, mean systemic filling pressure, and vascular resistances. *Br. J. Anaesth.* 2016 June;**116**(6):784–789.
27- Torri G, Casati A. Cardiovascular homeostasis during inhala- tional general anesthesia. A clinical comparison between sevoflurane and isoflurane. On behalf of the Italian Research Group on Sevoflurane. J Clin Anesth 2000;12:117-22.

28- Landoni G, Biondi-Zoccai GL, Zangrillo A, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Cardiothor and Vasc Anesth 2007;14:502-11.
29- Rivenes SM, Lewin MB, Stayer SA, Bent ST, Schoenig HM, McKenzie ED, Fraser CD, Andropoulos DB. Cardiovascular effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and fentanyl-midazolam in children with congenital heart disease: an echocardiographic study of myocardial contractility and hemodynamics. Anesthesiology. 2001 Feb;94(2):223-9.
30- Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. N. Engl. J. Med 2013 Jan 17;**368**(3):254–65.
31- Saia F, Belott, LMB, Guastaroba P, et al. Risk of adverse cardiac and bleeding events following cardiac and noncardiac surgery in patients with coronary stent: how important is the interplay between stent type and time from stenting to surgery? Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes 2016;**9**:39–47.
32- Cruden NL, Harding SA, Flapan AD, et al. Previous coronary stent implantation and cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. Circ. Cardiovasc. Interv. 2010 Jun 1;**3**(3):236–242.
33- Tokushige A, Shiomi H, Morimoto T, et al. Incidence and outcome of surgical procedures after coronary bare-metal and drug-eluting stent implantation: a report from the CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2. Circ. Cardiovasc. Interv. 2012 Apr;**5**(2):237–46.

Presentation ID / Sunum No= 199

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1495-6508

Astımlı Hastalarda Antiinflamatuvar Tedavinin HRCT İle Ölçülen Bronş Duvar Kalınlığı Üzerine Etkisi

Uzman Dr. Şeyma Başlılar[1], Doç. Dr. Tülin Yılmaz Kuyucu [2], Doç. Dr. Bengü Şaylan[3], Prof. Dr. Nesrin Sarıman [4]

[1] Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği
[2] Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan 2.Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği
[4]Maltepe Üniversitesi Maltepe Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği
e-mail:seymabaslilar@yahoo.com

Özet

Giriş ve Amaç: Astımlı hastalarda antiinflamatuvar tedavinin, hava yolu duvarında inflamasyon ve kalıcı yapısal değişiklikler nedeni ile görülen bronş duvar kalınlaşması üzerine etkisi araştırmak amaçlandı. Bronş duvar kalınlaşmasını değerlendirmede noninvaziv bir yöntem olan yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (High resolution computed tomography: HRCT) kullanıldı. Yöntem: Hiç sigara içmemiş, atopik, 22 hafif, 19 orta persistan astımlı hasta ile 10 sağlıklı nonatopik kontrolde; solunum fonksiyon testi (SFT) parametreleri (FEV1,FVC, FEV1/FVC, PEF) ve bronş provokasyon testi (BPT) ile PC20 metakolin değerleri belirlendi. HRCT ile bronkus intermedius duvar kalınlığı ve parankim patolojileri değerlendirildi. Astımlı olgularda ağırlık derecesine göre 3 aylık inhale kortikosteroid (İKS) tedavisi verildikten sonra SFT, BPT ve HRCT incelemeleri tekrarlandı. Bulgular: HRCT incelemesinde 2 hafif (%9) ve 3 orta astımlı (%15) olguda peribronşiyal kalınlaşma ve minimal bronşiektazi saptandı.Ortalama bronş duvar kalınlığı sağlıklı kontrollerde 0,19 ±0,05mm, hafif astımlılarda 0,21 ± 0,04 mm, orta astımlılarda ise 0,22±0,04mm olarak ölçüldü. Hafif ve orta astımlı grupta hastalık süresi (sırasıyla 9,72±4,55yıl ve 11,73±7,76 yıl)benzer olmasına karşın sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında sadece orta astımlılarda bronş duvar kalınlığındaki artış anlamlıydı ($p<0,05$). Orta astımlılarda bronş duvar kalınlığı ile FEV1/FVC ve % PEF değerleri arasında negatif ilişki saptandı($p<0,05$). PC20 metakolin değeri ile bronş duvar kalınlaşması arasında ilişki gösterilemedi($p>0,05$).Her iki astım grubunda da 3 aylık İKS tedavisinin SFT parametrelerinde ve PC20 metakolin değerinde artış sağladığı ($p<0,05$)ancak bronş duvar kalınlığında anlamlı bir azalma olmadığı saptandı($p>0,05$). Sonuç: Astım ağırlık derecesinin artmasıyla hava yollarındaki inflamatuvar ve kalıcı yapısal değişikliklerin daha belirgin olabileceği, 3 aylık İKS tedavisinin bronş obstrüksiyonu ve bronş aşırı duyarlılığı üzerine olumlu etkisi olmakla beraber bronş duvar kalınlaşmasına neden olan kalıcı yapısal değişiklikleri yeterince düzeltemeyebileceği sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Astım, Bronş Duvar Kalınlığı, Hrct, İnhale Kortikosteroid

Effect of Antiinflammatory Treatment On Bronchial Wall Thickness Measured by HRCT in Asthma

Abstract

Aim: We aimed to evaluate the effect of antiinflammatory treatment on bronchial wall thickness which developes due to airway inflammation and remodelling in patients with asthma. High resolution computed tomography (HRCT) was used as a noninvasive method to measure the airway wall thickness. Methods:22 mild, 19 moderate nonatopic, nonsmoker asthmatics and 10 healthy nonsmoker controls were included to the study. Pulmonary function test (PFT) parameters (FEV1,FVC, FEV1/FVC, PEF) and PC20 metacholine value evaluated by bronchial provocation test (BPT) were measured. The wall thickness (WT) of intermediary bronchus and lung parenchymal pathologies were evaluated with HRCT. The patients were treated with inhaled corticosteroids (ICS) for 3 months. PFT, BPT and HRCT evaluations were repeated in asthmatics following treatment. Results: HRCT revealed peribronchial thickening and minimal bronchiectasis in 2 (9 %) mild and 3 (15%) moderate asthmatics. The mean WT was 0,19 ±0,05mm in healthy controls, 0,21 ± 0,04 mm in mild asthmatics, and 0,22±0,04mm in moderate asthmatics. Although the mean duration of disease was similar in mild and moderate asthmatics (9,72±4,55 and 11,73±7,76 years respectively, p>0.05) only the moderate asthmatics' bronchial wall thickness was significantly increased compared to controls (p<0,05). There was a negative relation between the WT and, FEV1/FVC and% PEF values in moderate asthmatics(p<0,05). There was no relation between PC20 metacholine value and WT(p>0,05). The ICS treatment maintained improvement in PFT and PC20 metacholine value but had no significant effect on WT in both group of asthmatics(p<0,05) Conclusion: We decided that airway inflammation and remodelling may be more prominent as the severity of the asthma is increased. 3 months ICS treatment may have a positive effect on airway obstruction and bronchial hyperresponsiveness but not effective on bronchial wall thickness and remodelling.

Keywords: Asthma, Bronchial Wall Thickness, Hrct, Inhaled Corticosteroid

Giriş

Astımda hava yollarında kronik inflamasyona bağlı gelişen hasar ve onarım sürecinin sonunda hava yollarında bazal membranda kalınlaşma, düz kas hiperplazisi ve hipertrofisi ile damarlanmada artıştan oluşan kalıcı yapısal değişiklikler (remodelling) gelişir. Bu değişikliklerin sonucunda bronş duvarında kalınlaşma oluşur[1-3].HRCT(high resolution computed tomography: yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi), bronş duvar kalınlığının ölçülmesinde noninvaziv ve tekrarlanabilir bir yöntemdir[4-5]. Bronş duvar kalınlaşması hem ödem, bronkokonstrüksiyon gibi reverzibl hem de kalıcı yapısal değişklikler gibi irreverzibl patolojilere bağlı oluşur. İnhale kortikosteroidler(İKS), astımda antiinflamatuar etkinliği pek çok çalışmada gösterilmiş en etkin ilaçlardır[6-10] . Ancak hava yolu remodellingi üzerine etkileri tartışmalıdır.

Çalışmada astımlı hastalarda İKS'lerin bronş duvar kalınlığı üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Haziran 2001- Mart 2002 tarihleri arasında PTT Sanatoryum ve Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğinde izlenen hiç sigara içmemiş GINA 1997 rehberine[11]göre astım tanısı konmuş, 22 hafif ve 19 orta nonatopik astımlı ile 10 nonatopik sigara içmeyen sağlıklı olgu dahil edildi. Tüm olguların periferik kan eozinofil sayısı ve yüzdesi, Total serum IgE değeri, solunum fonksiyon testi (SFT) parametreleri (FEV1,FVC, FEV1/FVC, PEF) ve bronş provokasyon testi (BPT) ile PC20 metakolin değerleri belirlendi. HRCT ile bronkus intermedius duvar kalınlığı ve parankim patolojileri değerlendirildi. Hafif astımlı olgulara 400 mcg/gün, orta astımlılara ise 800mcg/gün inhale budezonid tedavisi 3 ay verildikten sonra SFT, BPT ve HRCT incelemeleri tekrarlandı.

İstatistiksel analiz: Çalışmada sonuçlar ortalama±standart sapma olarak belirtildi. Grup karşılaştırmalarında Oneway ANOVA, Student t- testi , Mann Whitney U testi ve Wilcoxon eşleştirilmiş

iki örnek testi kullanıldı. Duvar kalınlığı ile SFT parametreleri ve PC20 metakolin arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırıldı, p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hafif astımlı hastaların 14'ü (%64) kadın, 8'i (%36) erkek, yaş ortalaması: 33,09± 11,69 yıl, orta astımlı hastaların 14'ü (%74) kadın, 5'i (%26) erkek, yaş ortalaması: 40,68± 10,43 yıl, sağlıklı kontrollerin ise 6'sı (%60) kadın, 4'ü (%40) erkek, yaş ortalaması: 34,0± 1,98 yıldı. Astımlı hastalar ile kontrollerin yaş ortalaması benzerdi(p=0.068). Astımlı hastalarda ortalama serum Total IgE düzeyi ile periferik kan eozinofil sayısı ve yüzdesi benzer bulunurken(p>0.05), sağlıklı kontrollerden yüksekti(p<0.01)(Tablo 1).Astımlı olguların SFT parametreleri ile PC20 metakolin değerleri sağlıklı kontrollerden daha düşüktü(p<0.05) (Tablo2). HRCT incelemesinde 2 hafif (%9) ve 3 orta astımlı (%15) olguda peribronşiyal kalınlaşma ve minimal bronşiektazi saptandı. Ortalama bronş duvar kalınlığı sağlıklı kontrollerde 0,19 ±0,05mm, hafif astımlılarda 0,21 ± 0,04 mm, orta astımlılarda ise 0,22±0,04mm olarak ölçüldü. Hafif ve orta astımlı grupta hastalık süresi (sırasıyla 9,72±4,55yıl ve 11,73±7,76 yıl) benzer olmasına karşın sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında sadece orta astımlılarda bronş duvar kalınlığındaki artış anlamlıydı (p<0,05). Orta astımlılarda bronş duvar kalınlığı ile FEV1/FVC ve % PEF değerleri arasında negatif ilişki saptandı(p<0,05). PC20 metakolin değeri ile bronş duvar kalınlaşması arasında ilişki gösterilemedi (p>0,05).Her iki astım grubunda da 3 aylık İKS tedavisinin SFT parametrelerinde ve PC20 metakolin değerinde artış sağladığı (p<0,05)ancak bronş duvar kalınlığında anlamlı bir azalma olmadığı saptandı(p>0,05)(Tablo 3).

Tablo 1: Olguların Total IgE ve periferik kan eozinofil değerleri.

	Hafif astım	Orta astım	Kontrol	P değeri
Total IgE (Iu/ml)	629,51±805,02	394,76±605,24	21,50±19,25	<0.001
Eozinofil (%)	391,50±316,28	351,13±254,17	88,20±67,04	<0.001
Eozinofil sayısı(/mm^3)	5,36±3,85	5,37±3,44	1,60±1,07	<0.001

Tablo 2: Olguların başlangıç SFT parametreleri ve PC20 metakolin değerleri

	Hafif Astım	**Orta Astım**	**Kontrol**	**P değeri**
FEV1 (L)	2,96±0,58	2,06±0,8	3,59±0,62	0,03
FEV1(%)	95,19±7,39	70,25±6,27	103,31±11,49	0,03
FVC(L)	3,67±0,85	2,85±0,64	4,05±0,93	0,038
FVC(%)	98,25±12,39	82,25±7,92	98,81±13,39	0,042
FEV1/FVC	82,04±5,65	72,35±6,80	89,56±6,20	0,005
PEF(L)	6,55±1,94	4,77±1,35	9,66±3,22	
PC20 metakolin(mg/ml)	0,68±1,64	0,37±0,51	128,0±0,0	0,001

Tablo 3: Olguların tedavi öncesi ve sonrası SFT parametreleri ve PC20 metakolin değerleri

		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
FEV1(L)	**Hafif astım**	2,96±0,58	3,21±0,70	0,01
	Orta astım	2,06±0,8	2,23±0,40	0,003
FEV1(%)	**Hafif astım**	95,19±7,39	100,81±19,04	0,06
	Orta astım	70,25±6,27	76,34±9,77	0,003
FVC(L)	**Hafif astım**	3,67±0,85	3,86±0,96	0,052
	Orta astım	2,85±0,64	2,99±0,67	0,04
FVC(%)	**Hafif astım**	98,25±12,39	106,71±15,12	0,003
	Orta astım	82,25±7,92	86,15±10,15	0,065
PC20 metakolin (mg/ml)	**Hafif astım**	0,68±1,64	1,94±2,59	0,006
	Orta astım	0,37±0,51	1,13±1,19	0,003

Tartışma: Astım hava yolu inflamasyonu, bronkokonstrüksiyon ve hava yolu aşırı duyarlılığı ile karakterize bir hastalıktır. Çalışmada hem hafif hem orta astımlı hastaların SFT parametreleri ve PC20 metakolin değerleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşüktü($p<0,05$). Bu bulgular hastalardaki hava yolu daralması ve aşırı duyarlılığının göstergesidir. İnhale steroidler astımda hava yolu inflamasyonu, aşırı mukus salgısı, düz kas hipertrofisini azaltarak ve hava yolu aşırı duyarlılığını azaltarak hem semptomları düzeltmede hem de alevlenmeleri önlemede en etkin ve ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir[10].Ancak hava yolu inflamasyonu ve remodelling üzerine etkilerinin tedavinin erken başlanması ve uzun dönem kullanıması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Orsida ve ark. [12] İKS almayan astımlı hastalarda hava yollarında damarlanmanın arttığı, 800 mcg/gün beklometazon dipropiyonat tedavisi ile damarlanmanın azaldığını göstermiştir. Yine Boulet ve ark.[13] yeni tanı astımlılarda bazal membranda Tip 1 ve 3 kollajen yapımında artmaya bağlı bazal membran kalınlaşması olduğunu göstermiştir. İKS kullanımının kollajen üretimini azalttığı belirtilmektedir[14]. Çalışmada hafif astımlı hastalarda bile bronş duvarında kalınlaşma olduğu ve astım süresinden bağımsız olarak bu durumun hastalığın ağırlığı ile arttığı gösterilmiştir. Astımda hava yolu inflamasyonu hastalığın ağırlık derecesi ile artmaktadır[15-17]. HRCT astımda hem ek prankimal patolojilerin gösterilmesinde hem de bronş duvar kalınlığının değerlendirilmesinde çeşitli çalışmalarda noninvaziv bir yöntem olarak kullanılmıştır[4,5]. Paganin ve ark.[18] akut astım atağı öncesi ve iki haftalık sistemik steroid (2mg/kg/g metilprednizolon) tedavisi ile HRCT ile ölçülen bronş duvar kalınlığında anlamlı değişiklik olmadığını göstermiştir. Çalışmamızda da 3 aylık İKS tedavisi ile duvar kalınlaşmasında azalma görülmedi. Bu bulgu astım tedavisinin erken dönemde başlanmasının remodellingi önlemede yararlı olabileceği görüşünü desteklemekteydi.

Sonuç: Astım ağırlık derecesinin artmasıyla hava yollarındaki inflamatuvar ve kalıcı yapısal değişikliklerin daha belirgin olabileceği, 3 aylık İKS tedavisinin bronş obstrüksiyonu ve bronş aşırı duyarlılığı üzerine olumlu etkisi olmakla beraber bronş duvar kalınlaşmasına neden olan kalıcı yapısal değişiklikleri yeterince düzeltemeyebileceği sonucuna ulaşıldı.

Kaynaklar:

1. Manuyakorn W, Howarth PH, Holgate ST. Airway remodelling in asthma and novel therapy. Asian Pac J Allergy Immunol. 2013 Mar;31(1):3-10.
2. Homer RJ and Elias J. Consequences of lon-term inflammation. Airway remodelling. Clin in Chest Med 2000, 21(2):331-43.
3. Grainge CL, Lau LC, Ward JA et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. N Engl J Med. 2011 May 26;364(21):2006-15. Erratum in: N Engl J Med. 2018 Jun 13.

4. Little SA, Sproule MW, Cowan MD. High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in patients with asthma. Thorax 2002; 57: 242-56.
5. Awadh N, Müller NL, Worthy SA et al. Airway wall thickness in patients with near fatal asthma and control groups: assessment with high resolution computed tomographic scanning. Thorax 1998; 53:248-53.
6. Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA et al. Managing Asthma in Adolescents and Adults: 2020 Asthma Guideline Update From the National Asthma Education and Prevention Program. JAMA. 2020 Dec 8;324(22):2301-2317.
7. Mastalerz L, Kasperkiewicz H. Effect of inhaled corticosteroids on small airway inflammation in patients with bronchial asthma. Pol Arch Med Wewn. 2011 Jul-Aug;121(7-8):264-9.
8. Kermode JA, Brown NJ, Hardaker KM et al. The effect of airway remodelling on airway hyper-responsiveness in asthma. Respir Med. 2011 Dec;105(12):1798-804.
9. Bhalay G, Sandham DA. Recent advances in corticosteroids for the treatment of asthma. Curr Opin Investig Drugs. 2002 Aug;3(8):1149-56.
10. Mauer Y, Taliercio RM. Managing adult asthma: The 2019 GINA guidelines. Cleve Clin J Med. 2020 Aug 31;87(9):569-575.
11. Global Initiative for Asthma . Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health Publication Number 97- 4053, October 1997.
12. Orsida BE, Li X, Hickey B et al. Vascularity in asthmatic airways:relation to inhaled steroid dose. Thorax 1999; 54(4): 289-95.
13. Boulet LP, Turcotte H, Laviolette M et al. Airway hyperesponsiveness, inflammation and subepithelial collagen deposition in recently diagnosed versus long-standing mild asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1308-13.
14. Olivieri D, Chetta A, Del Donno M et al. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone proprionate on airway inflammation in mild asthma: a placebo controlled study. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1864-71.
15. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity. Trends Immunol. 2017 Dec;38(12):942-954.
16. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. Clin Sci (Lond). 2017 Jul 1;131(13):1541-1558.
17. Elliot JG, Jones RL, Abramson MJ et al. Distribution of airway smooth muscle remodelling in asthma: relation to airway inflammation. Respirology. 2015 Jan;20(1):66-72.
18. Paganin F, Trussard V, Seneterre E et al. Chest radiography and computed tomography of the lungs in asthma. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1084-7.

Presentation ID / Sunum No= 200

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0318-7571

Anti-Amfifizin Antikor Pozitif Nadir Görülen Bir Paraneoplastik Serebeller Sendrom Olgusu

Dr. Öğretim Üyesi Fatma Ebru Algül [1]
[1]*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı*
E-mail ebruycl86@yahoo.com

Özet

Paraneoplastik nörolojik sendromlar beyin dışında yer alan tümörlerle ilişkili immün-aracılıklı nörolojik bozukluklukklardır. Paraneoplastik serebeller sendromlar serebellum, beyin sapı ya da limbik sistem gibi birçok nörolojik yapıyı etkileyebilir ve çok çeşitli nörolojik semptomlar oluşturabilir. Paraneoplastik serebeller sendrom bu tablolardan biridir. En sık anti-yo antikoru ile görülmekte olup, diğer paraneoplastik otoantikorlarla nadir de olsa bu tablo gelişebilir. Biz de literatürde nadir olarak görülen paraneoplastik serebeller sendrom kliniği ile prezente olan, anti-amfizizin antikoru pozitif, bir Hodgkin lenfoma olgusu sunduk. 2 yıldır olan başdönmesi, dengesizlik, konuşma bozukluğu şikayetleri olan son 1 yıldır görme bulanıklığı ve yutma güçlüğü de eklenen, 40 yaş kadın hasta sunduk. Fizik muayenede sol axiller bölgede lenfadenopati tespit edildi. Nörolojik muayenesinde piramidal ve serebeller patolojik bulguları mevcuttu. Kranial MR'da serebeller atrofi vardı. Serum anti-amfifizin pozitif tespit edildi. Lenf bezi biopsisi sonucu Hodgkin lenfoma ile uyumlu sonuçlandı. Paraneoplastik serebeller sendrom tanısı ile IVIG ve fayda görmeyince plazmaferez tedavisi verildi. Sonuç olarak paraneoplastik otoimmün sendromlar çok çeşitli seyredebilir. Bu olgu bilinen paraneoplastik otoimmün antikorların spesifik bir sendrom ve spesifik bir malignite ile ilişkilendirilmesinin her zaman doğru olmayacağını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Anti-Amfifizin Antikoru, Paraneoplastik Serebeller Sendrom, Hodgkin Lenfoma

A Rare Case of Paraneoplastic Cerebellar Syndrom With Anti-Amphiphysin Antibody Positive

Abstract

Paraneoplastic neurological syndroms are immune-mediated neurological disorders associated with tumors located outside the brain. Paraneoplastic neurological syndroms can effect many neurological structures such as the cerebellum, brainstem, limbic system and create a wide variety of neurological symptoms. Paraneoplastic cerebeller syndrome is the one of these clinics. Paraneoplastic cerebeller syndrome is most commonly seen with anti-Yo antibodies, although rare it can also ocur with other

paraneoplastic autoantibodies. We presented a case of Hodgkin lyphoma with anti-amphiphysin associated paraneoplastic cerebeller syndrome, which is rarely seen in the literature. We presented a 40-year-old female patient who had complaints of dizziness, ataxia and dysarthria for two years, and blurred vision and dysphagia for the last one year. Physical examination revealed lymphadenopathy in the left axillary region. There were pyramidal and cerebellar pathological findings in her neurological examination. There was cerebellar atrophy on cranial MR. Serum anti-amphiphysin was positive. Lymph node biopsy result was compatible with Hodgkin lymphoma. She received IVIG and plasmapheresis treatment. Consequently, paraneoplastic neurological syndroms can be very diverse. This case showed that it is not always correct to associate known paraneoplastic autoimmune antibodies with a specific syndrome and a specific malignancy.

Keywords: Anti-Amphiphysin Antibodies, Paraneoplastic Cerebellar Syndrome, Hodgkin Lyphoma

GİRİŞ

Paraneoplastik nörolojik sendromlar beyin dışında yer alan tümörlerle ilişkili immün-aracılıklı nörolojik bozuklukluklardır (1,2). PNS serebellum, beyin sapı ya da limbik sistem gibi birçok nörolojik yapıyı etkileyebilir ve çok çeşitli nörolojik semptomlar oluşturabilir. PNS serolojik analizinde intrasellüler ya da hücre yüzeyi antikorları tespit edilebilir. Anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-CV2, anti-Ma2, anti-amfifizin ve anti-SOX1 otoantikorları serebellumdan exprese edilen intrasellüler hedef antijenlerine bağlanan otoantikorladır. İntrasellüler antijenlere karşı gelişen antikorların patojenik olmadığı gösterilmiştir (3). Diğer taraftan klinik pratikte PNS tanısı konulmasında kullanılan faydalı markerlardır. Nörolojik semptomlar tümör tespitinden aylar ya da yıllar öncesinden ortaya çıktığı için, paraneoplastik otoantikorların varlığı erken tanı imkanı sağlamaktadır. Genellikle küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri, over kanseri, lenfoma, timoma ve seminoma PNS'ye neden olmaktadır (4). Lenfoma PNS gelişen hastalarda çok nadir rastlanır ve genellikle spesifik bir otoantikorla ilişkilendirilmemiştir. (5).

Paraneoplastik serebeller dejenerasyon (PCD) nadir görülen, genellikle küçük hücreli akciğer kanseri, jinekolojik kanserler, meme kanseri ve Hodgkin lenfoma ile ilişkili görülebilen izole serebeller bir disfonksiyondur (6). Sendrom purkinje hücrelerine karşı gelişen nadir antikorlara bağlı olmaktadır. Antikorların en çok bilinenleri anti-Yo, anti-Hu, anti-Tr'dir (7).

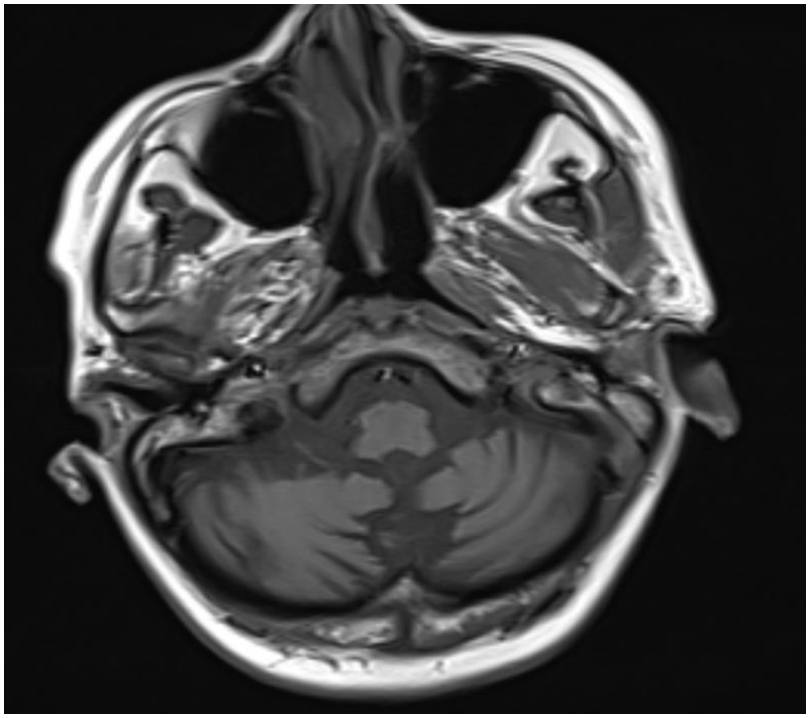
Biz de literatürde nadir olarak görülen paraneoplastik serebeller sendrom kliniği ile prezente olan, anti-amfizizin antikoru pozitif, Hodgkin lenfoma olgusu sunmayı planladık.

OLGU

40 yaşında kadın hasta. Yaklaşık 2 yıl önce başlayan başdönmesi, dengesizlik, yürüyememe ve konuşma bozukluğu şikayeti mevcuttu. Dış merkez acil servise başvuran hastanın acil çekilen difüzyon MR ve beyin BT'sinde patoloji saptanmaması üzerine hasta kulak burun boğaz polikliniğine yönlendirilmiş. Oradaki tetkiklerinde de patoloji tespit edilmeyen, herhangi bir tedavi almayan hasta bu şikayetlerinden yaklaşık 1 yıl sonra görme bulanıklığı, yutma güçlüğü, çift görme ve başağrısı şikayeti eklenmesi üzerine tekrar hastaneye başvurdu. Son 10 ayda 20 kg kilo kaybı şikayeti vardı. Başvuru esnasında sol koltuk altında şişlik şikayeti de mevcuttu. Özgeçmişinde talasemi öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede sol axillada lenfadenopati, sol meme areola çevresinde ele gelen sertlik tespit edildi. Nörolojik muayenede bilinç açık, koopere, oryente. pupiller izokorik, direk/indirek ışık refleksi bilateral alınabiliyor, nistagmus yok, sol nazolabial oluk hafif silik, konuşması dizartrik, solda daha belirgin bilateral dismetrisi mevcut, bilateral disdiadokinezisi mevcut, diz-topuk testi beceriksiz, DTR alt extremitede canlı, taban cildi sağda extansör tespit edildi. Rhomberg pozitifti. Diğer patolojik refleksler negatifti. Hastanın geliş laboratuvar tetkiklerinde folik asit düşüklüğü dışında anlamlı bulgu yoktu. Kranial MR'da serebeller atrofisi mevcuttu (şekil-1). BOS örneklemesinde glukoz, protein ve Cl normal aralıkta idi. OKB negatif, IG G indeksi normaldi. Anti-gliadin antikor IG A, IG G , antiendomisyum Ig A antikoru negatif tespit edildi. Serum anti-amfifizin antikoru pozitif tespit edildi. Hastanın sol axiller

eksizyonel biyopsi sonucunda hipoekoik konglomore lenfadenopatiler izlendi. Malignite taramasına yönelik yapılan batın BT'de patoloji izlenmedi. Toraks BT'de sol mamarian zincirde, sol supraklavikuler bölgede ve sol aksiller bölgede multiple lenfadenopatiler tespit edildi, alınan lenf bezi biyopsisisinde klasik Hodgkin lenfoma ile uyumlu histopatolojik bulgular tespit edildi. Hasta medikal onkoloji ile konsulte edilerek kemoteropatik ilaçları düzenlendi, onkolojik açıdan takibe alındı. Paraneoplastik antikor pozitifliği ve serebeller bulguları olan hastaya 5 gün 0,4 mg/kg dozundan IVIG tedavisi verildi, şikayetlerinde belirgin düzelmesi olmaması üzerine 5 doz günaşırı plazmaferez yapıldı. Nöroloji poliklinik kontrollerine çağrıldı.

Şekil-1: T1 ağırlıklı axial kesit



TARTIŞMA

Paraneoplastik serebeller dejenerasyon (PCD), tümör tarafından tetiklenmiş bir immün cevap ile gelişen, nadir görülen bir santral sinir sistemi bozukluğudur (8). Tüm kanser hastalarının %1-3'ünü etkilemekte olup, genellikle over, uterus, meme, küçük hücreli akciğer kanseri ve Hodgkin lenfoma ile ilişkilendirilmiştir. Genellikle primer tümör tespitinden önce hastalarda subakut serebeller ataksi, dizartri, diplopi ve vertigo gelişir. PCD genellikle purkinje hücrelerinin kaybı ile görülen, serum ve BOS'da yüksek antinöronal antikor varlığı ile karakterize bir tablodur. Onkonöronal otoantikorlar serebellumdaki Purkinje hücrelerinin destrüksiyonuna bağlı gelişen T hücre aracılıklı immün cevaba karşı exprese edilen proteinlerdir. Anti-yo antikoru en çok tespit edilen otoantikor olup, sırasıyla anti-Hu, anti-tr, anti-Ri, anti-mGluR1 izlemektedir (9).

Bizim olgumuzda da 2 yıldır başdönmesi, ataksi, yürümede dengesizlik ve dizartri şikayeti mevcut olup, kranial MR'da belirgin serebeller atrofi dışında anormal bulgusu yoktu. Hastanın paraneoplastik antikor taramasında anti-amfifizin poztifliği olması üzerine malignite açısından takibe alınmış, Hodgkin lenfoma tanısı almıştır. Literatürde paraneoplastik serebeller sendrom kliniği gelişen, anti-amfifizin pozitif, Hodgkin lenfoma tanılı sunulan ilk vakadır.

Literatürde Hodgkin lenfoma tanılı, anti-Tr, anti-mGluR5, anti-mGluR1 otoantikor pozitifliği olan serebeller sendrom ve limbik ensefalit vakaları bildirilmiştir (10,11,12,13). Miske ve ark tarafından Hodgkin lenfomalı ve paraneoplastik serebeller sendrom kliniği olan bir hastadan RGS8 isimli yeni bir sitoplazmik oto antikor tanımlanmıştır (14).

Hodgkin lenfoma tanılı iki hastada paraneoplastik limbik ensefalit kliniği gelişmiş, anti-mGluR5 antikoru pozitifliği tespit edilmiştir (15). anti-GluR1 antikoru ile Hodgkin lenfoma ve subakut ataksi tanısı alan bir olgu daha bildirilmiştir (16)

Sinaptik bir protein olan amfifizine karşı gelişen antikorlar meme kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Anti-amfifizin antikorunun sıklıkla stiff-person sendromu ve limbik ensefalite neden olduğu bilinmektedir (17,18,19,20). Tobias ve ark. tarafından böbrek ve kemik metastazı yapmış bir aort anjisarkomu tanılı, anti-amfifizin pozitif, limbik ensefalit kliniği gelişmiş 72 yaş bir erkek hasta tanımlanmıştır (21). Mizrachi ve ark. over karsinom tanısı alan, anti-amfifizin ile ilişkili bir ensefalomyelit vakası raporlamışlardır (20).

Santis ve ark tarafından anti-amfifizin pozitif, ataksi ve denge kaybı ile prezente olan bir olgu tanımlanmıştır. Sonraki 2 ay içerisinde hızla eklenen bir demansiyel tablo, nöbet ve akinetik mutizm gelişen ve yatağa bağımlı hale gelen hastanın BOS'da total tau yüksekliği ve RT-QuiCK test pozitifliği olması üzerine Crutzfield-jakob hastalığı tanısı almıştır (22).

Sonuç olarak birçok paraneoplastik nörolojik sendrom tanımlanmıştır. Bu olgu ile paraneoplastik sendromların çok çeşitli seyredebileceğini, bilinen paraneoplastik otoimmün antikorların spesifik bir sendrom ve spesifik bir malignite ile ilişkilendirilmesinin her zaman doğru olmayacağını göstermiştir. Paraneoplastik otoantikoru pozitif çıkan tüm vakalar olası malignite açısından çok yakından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1-McKeon A. Paraneoplastic and other autoimmune disorders of the central nervous system. Neurohospitalist 2013;3:53–64

2- Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes. Neurol Clin 2018; 36:675–685.

3- AlbertML, Darnell JC, Bender A, Francisco LM, Bhardwaj N, Darnell RB. Tumor-specific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration. Nat Med 1998;4:1321–1324.

4- Darnell JC, Albert ML, Darnell RB. Cdr2, a target antigen of naturally occurring human tumor immunity, is widely expressed in gynecological tumors. Cancer Res 2000;60:2136–2139.

5- Graus F, Arino H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. Blood 2014;123:3230–3238.

6- Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol 2008;7:327–340.

7- Dalmau J, Gonzalez RG, Lerwill MF. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 4-2007. A 56-year-old woman with rapidly progressive vertigo and ataxia. N Engl J Med 2007;356:612–620.

8-Jarius S, Wildemann B. 'Medusa-head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 1: Anti-mGluR1, anti- Homer-3, anti-Sj/ITPR1 and anti-CARP VIII. J Neuroinflammation 2015;12:166.

9-Filizoglu N, Ones T, Kesim S, Ozguven S, Erdil T. Paraneoplastic cerebellar degeneration: Initial presentation of occult breast cancer. The Breast Journal 2021. DOI: 10.1111/tbj.14203

10-Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. Neurology 2003;60:230–234.

11- de Graaff E, Maat P, HulsenboomE, et al. Identification of delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration.

Ann Neurol 2012;71:815–824.

12- Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. Neurology 2011;77:1698–1701.

13-Sillevis Smitt P, Kinoshita A, De Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. N Engl J Med 2000;342:21–27

14- Miske R, Scharf M, Stark P, Dietzel H, Bien C, Borchers C, et al. Autoantibodies Against the Purkinje Cell Protein RGS8 in Paraneoplastic Cerebellar Syndrome Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8:e987

15- Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Antibodies to meta botropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. Neurology. 2011; 77:1698–1701. First description of mGluR5 antibodies in two patients with limbic encephalitis and Hodgkin's disease. [PubMed: 22013185]

16- Sillevis Smitt P, Kinoshita A, De Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. N Engl J Med. 2000; 342:21–27

17-Kelley BP, Patel SC, Marin HL, et al. Autoimmune encephalitis: pathophysiology and imaging review of an overlooked diagnosis. AJNR Am J Neuroradiol 2017;38:1070–1078.

18- Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. Curr Opin Neurol 2014;27:361–368

19- Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. Neurology 2013;81:1500–1506

20- Mizrachi IB, Trobe JD, Deeb MG, et al. Multiple brain infarcts and Balint syndrome in aortic arch angiosarcoma. J Neuroophthalmol 2006;26:107–112

21- Wagner-Altendorf T, Wandinger K, Frydrychowicz A, Merseburger A, Münte T. Anti-Amphiphysin-associated limbic encephalitis in a 72-year-old patient with aortic angiosarcoma. BMJ Case Rep 2019;12:e226798

22- Santis G, Merico L, Zenzola A, Carbone A, Ciardo G. Paraneoplastic neurological syndrome associated with anti-amphiphysin antibodies misleaded the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Acta Neurologica Belgica 2021

Presentation ID / Sunum No= 202

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7392-6099

Kliniğimizde Tanı Alan Timik Epitelyal Tümörlerin Yeni Sınıflamaya Göre Değerlendirilmesi

Uzman Dr. Nurcan Ünver[1]
[1]*S.B.Ü Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H., Patoloji Bölümü, İstanbul*
pat.dr.nurcanunver@gmail.com

Özet

Timik tümörler nadirdir fakat erişkinlerde primer mediastinel tümörlerinin %25-30 kadarını oluşturular. Uluslararası İnterdisipliner Timoma Grubu (ITMIG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasında timomaların daha sağlam ve tekrarlanabilir bir alt tiplendirmesi ve timomalar ile timik karsinomlar arasındaki ayrım için histolojik ve immünohistokimyasal tanı kriterlerinin gözden geçirilmesi ve rafine edilmesi önem kazanmıştır. Çalışmadaki amacımız kliniğimizde tanı alan timik epitelyal tümörlerin yeni WHO sınıflama kriterlerine göre tekrar değerlendirmesini yapmak ve elde ettiğimiz bulguların klinikopatolojik parametrelerle ve prognostik faktörlerle önemini belirlemektir. Çalışmaya hastanemizde 2015-2020 yılları arasında timik kitle nedenli cerrahi rezeksiyon yapılan 82 hasta dahil edildi. Olgulara ait doku kesitleri patoloji bölümü arşivlerinden çıkarılarak ışık mikroskopi altında tekrar değerlendirildi. Olguların 34'ü (%41.46) kadın, 48'i (%58.54) erkekti. Tümör çapları 1.2-17 cm arsında değişmekte olup, ortalama çap 6.2 cm ölçüldü. WHO histopatolojik sınıflamasına göre olgularımızda sırasıyla: 8 olgu (%9.8) tip A, 12 olgu (%14.6) tip AB, 10 olgu (%12.2) tip B1, 9 olgu (%10.9) tip B1+B2, 27 olgu (%32.9) tip B2, 9 (%10.9) tip B2+B3, 3 olgu (%3.7) B3, 2 olgu mikronodüler timoma ile lenfoid stroma (%2.5), 2 olgu (%2.5) timik karsinom olarak raporlandı. Tip B2 en sık rastlanan gruptu. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması ile belirlenen histolojik tip, Masaoka evresi ve komplet rezeksiyon pek çok araştırmacı tarafından bağımsız prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle rezeksiyon materyallerinin makroskopik olarak düzgün bir şekilde örneklenmesi ve mikroskobik incelenmesi, evrenin doğru belirlenmesi ve cerrahi sınırların sağlıklı değerlendirilebilmesi büyük önem taşımaktadır. Böylelikle nadir görülen tümörler olsa da bu tümörlerin takip ve tedavileri doğru bir yaklaşımla gerçekleştirilebilir

Anahtar Kelimeler: Timik Epitelyal Tümör, Timoma, Who Sınıflama, Timik Karsinoma, Prognoz

Evaluation of Thymic Epithelial Tumors Diagnosed in Our Clinic According to the New Classification

Abstract

Thymic tumors are rare, but they account for 25-30% of primary mediastinal tumors in adults. In the International Interdisciplinary Group of Thymomas (ITMIG) and the World Health Organization (WHO) classification, it has become important to review and refine histological and immunohistochemical diagnostic criteria for a more robust and reproducible subtyping of thymomas and the distinction between thymomas and thymic carcinomas. Our aim in our study is to reevaluate thymic epithelial tumors diagnosed in our clinic according to the new WHO classification criteria and to determine the importance of our findings with clinicopathological parameters and prognostic factors. The study included 82 patients who underwent surgical resection for a thymic mass in our hospital between 2015 and 2020. Tissue sections of the cases were removed from the archives of the pathology department and reevaluated under the light microscope. Thirty-four (41.46%) cases were female and 48 (58.54%) were male. Tumor diameters ranged between 1.2-17 cm, with an average diameter of 6.2 cm. According to the WHO histopathological classification, our cases were respectively: 8 cases (9.8%) type A, 12 cases (14.6%) type AB, 10 cases (12.2%) type B1, 9 cases (10.9%) type B1+B2, 27 cases (32.9%).) type B2, 9 (10.9%) type B2+B3, 3 cases (3.7%) B3, 2 cases were reported as micronodular thymoma with lymphoid stroma (2.5%), and 2 cases (2.5%) as TC. Type B2 was the most common group. The histological type determined by the World Health Organization classification, the Masaoka stage and complete resection are considered by many researchers to be independent prognostic factors. Therefore, proper macroscopic sampling and microscopic examination of resection materials, accurate determination of the universe and healthy evaluation of surgical boundaries are of great importance. Thus, even though there are rare tumors, the follow-up and treatment of these tumors can be carried out with the right approach.

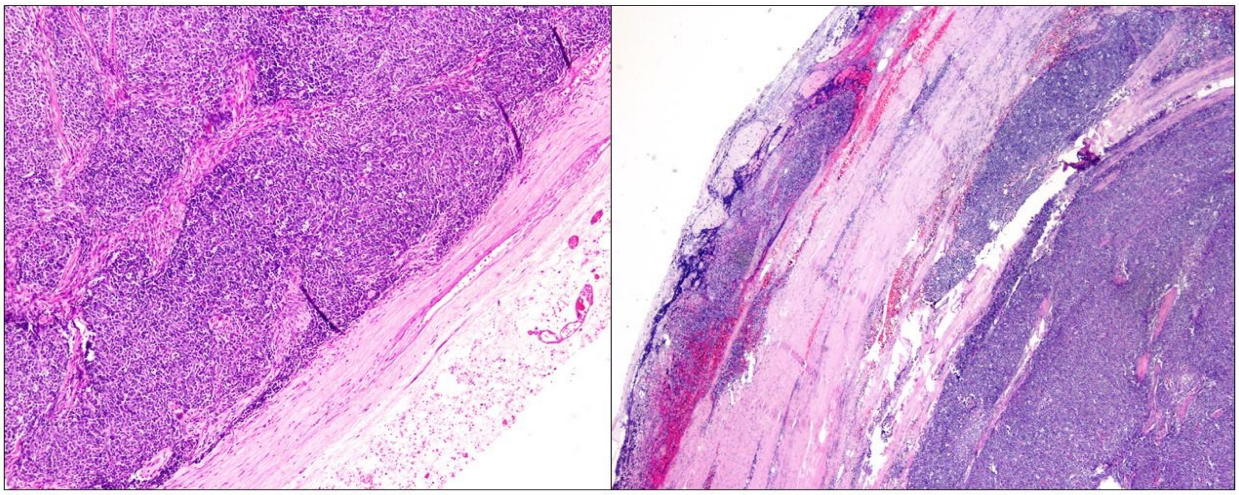
Keywords: Thymic Epithelial Tumor, Thymoma, Who Classification, Thymic Carcinoma, Prognosis

GİRİŞ

Timus bezi, anterior mediasten yerleşimli hücresel bağışıklıktan sorumlu bir yapıdır. Ön mediasten yerleşimli tümörlerin çoğunluğu timik kökenlidir. Ender görülen bir tümör grubu olan timik tümörlerin ise %75-80'nini timomalar yapar. Timik epitelyal tümörler timomalar, timik karsinomlar ve timik nöroendokrin neoplazmlar olarak üç ana başlıkta incelenir.[1] Geniş bir heterojenite göstermelerine karşın timoma ve timik karsinomlar en sık görülen histolojik alt tiplerdir. Timomaların görülme yaşı sıklıkla 40-60 yaş arasıdır ve ortalama yaş 52'dir.[2] Timik tümörlerin histolopatolojik sınıflandırması oldukça tartışmalı olup, zaman içerisinde önemli ölçüde değişikliğe uğramıştır. Geleneksel olarak timoma için en sık kullanılan evreleme sistemi Masaoka-Koga'dır. Son yayınlarda Uluslararası İnterdisipliner Timoma Grubu (ITMIG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasının ortak değerlendirildiği timomaların daha net anlaşılabilir alt tiplendirmesi ve timomalar ile timik karsinomlar arasındaki ayrım için histolojik ve immünohistokimyasal tanı kriterlerinin kulllanılabileceği, hastaların TNM evrelemesinin yapılacağı bir sisitemin edinilmesi önem kazanmıştır.[3,4]

Timomaların yaklaşık %50-70'i çeşitli sistemik/paraneoplastik hastalıklar ile beraberdir. Timomalar ile beraber en sık paraneoplastik sendrom myastenia gravis olup, timomaların %30-50'sinde bulunur.[5] Timomalar kendilerini çevreleyen kapsüle sahip iseler "enkapsüle/kapsüllü" timomalar olarak tanımlanır. Tümörler kapsül içerse bile, kapsülü aşıp mediastinal yağ dokuya çıkabilir makroskopik ve

mikroskopik olarak kapsül varlığı ve tümörde kapsül invazyonun değerlendirilmesi önemlidir (Şekil 1).



Şekil 1: Timoma olgusu kapsül varlığı ve kapsülde invazyonun değerlendirilmesi, Hematoksilen Eozin kesitleri, x100

Mediastinal yağ dokuda, mikroskobik olarak tespit edilebilen fokal bir invazyon varsa, minimal invaziv timoma adını alır. Bu olguların invaziv olduğu operasyon sırasında genellikle anlaşılmaz. Çevre dokulara (perikard, plevra, akciğer gibi) yayılım görülebilir. Lenf nodu metastazı timomalarda nadirdir; mediastinal ya da supraklaviküler lenf nodlarına yayılım sıktır. Timomaların malignite potansiyeli Tip A'dan B3'e doğru giderek artar. Bu nedenle tiplendirmenin doğru yapılması, kombine tiplerde ise tümör yüzdelerinin verilmesi gradelemede önemlidir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız kliniğimizde tanı alan timik epitelyal tümörlerin yeni WHO sınıflama kriterlerine göre tekrar değerlendirmesini yapmak elde ettiğimiz verileri klinkopatolojik parametrelerle karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

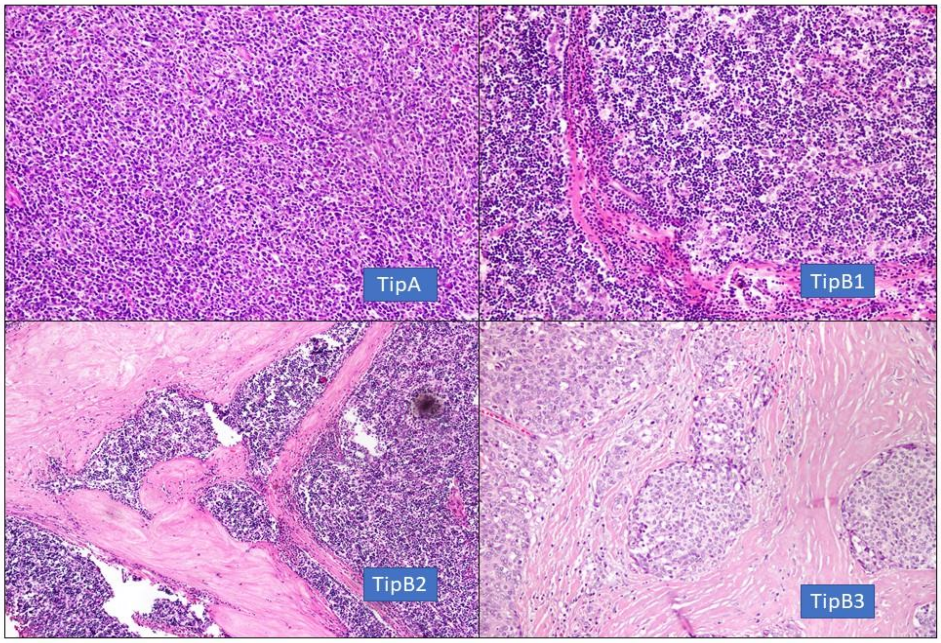
Çalışmaya hastanemizde 2015-2020 yılları arasında timik kitle nedenli cerrahi rezeksiyon yapılan 82 hasta dahil edildi. Olgulara ait klinokopatolojik veriler hastane bilgi sisteminden elde edildi. Olgulara ait doku kesitleri patoloji bölümü arşivlerinden çıkarılarak ışık mikroskopi altında tekrar değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar tekrar değerlendirilerek istatistiksel olarak diğer parametrelerle karşılaştırıldı. Tam rezeksiyon yapılan olgular değerlendirmeye alındı. Klinik olarak yaş, cinsiyet, Myastenia gravis birlikteliği, makroskopik olarak tümör çapı, kapsül varlığı ve invazyonu, çevre doku varlığı ve invazyonu değerlendirildi. Mikroskopik olarak tümörler timoma TipA, B1, AB, B2, B3, B1+B2, B2+B3, mikronodüler timoma ile lenfoid stroma ve timik karsinoma olmak üzere dokuz alt grupta toplandı. Kapsül invazyonu, lenf nodu tutulumu ve çevre doku invazyonu belirlendi.

Etik kurul

S.B.Ü İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 30.12.2021 tarihinde (2021-175 karar no ile) etik onayı alınmıştır.

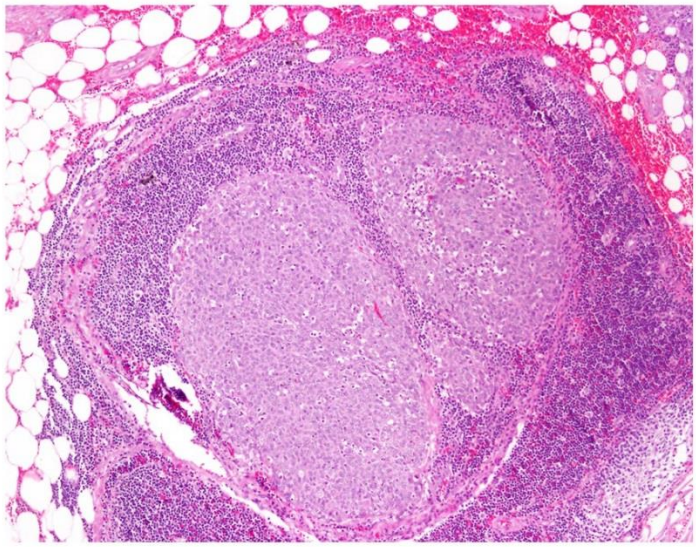
BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların yaşları 19-75 yaş arasında olup ortalama yaş 51.39 idi. Olguların 34'ü (%41.46) kadın, 48'i (%58.54) erkekti. Tümör çapları 1.2-17 cm arasında değişmekte olup, ortalama çap 6.2 cm ölçüldü. WHO histopatolojik sınıflamasına göre olgularımızda sırasıyla: 8 olgu (%9.8) Tip A, 12 olgu (%14.6) Tip AB, 10 olgu (%12.2) Tip B1, 9 olgu (%10.9) Tip B1+B2, 27 olgu (%32.9) Tip B2, 9 (%10.9) Tip B2+B3, 3 olgu (%3.7) B3, 2 olgu mikronodüler timoma ile lenfoid stroma (%2.5), 2 olgu (%2.5) Timik karsinom olarak raporlandı (Şekil 2)

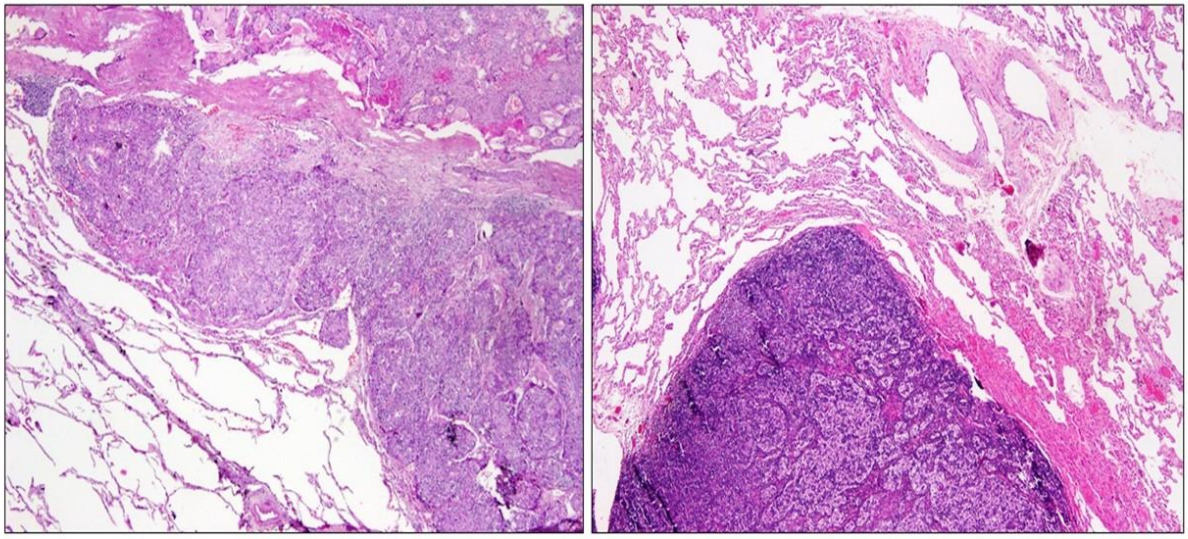


Şekil 2: Timoma TipA, TipB1, TipB2 ve TipB3, Hematoksilen Eozin boyalı kesitlere ait görünüm, x100, x200.

Tip B2 en sık rastlanan gruptu. Kapsül invazyonu 38 olguda (%46.34), saptanırken 44 olguda (%54.88) saptanmadı, ensık kapsül invazyonu belirlenen grupta TipB2 idi. Lenf nodu invazyonu beş olguda mevcuttu (Şekil 3). Çevre doku invazyonu saptanan beş olgudan ikisi Tip B3, ikisi TipB1+B2, biri de TipB3+B2 olarak raporlandı. Üç olguda akciğerde, iki olguda perikardta invazyon saptandı (Şekil4).



Şekil 3: Timoma olgusunda lenf nodu tutulumu, Hematoksilen Eozin kesitler, x200



Şekil 4: Timoma olgularından ikisine ait akciğer parankiminde saptanan tumoral infiltrasyon, x100.

TARTIŞMA

Timik epitelyal tümörler nadir görülen tümör grubu içerisinde yeralır ve çoğunluğunu timomalar oluşturmaktadı. Timik karsinomlara göre nispeten daha iyi prognoza sahiptirler.[6] Reiker ve ark.'nın[7] çalışmasında, Tip A, AB, B1 ve B2 tip B3'ten daha iyi prognoza sahip ve timik karsinom en kötü prognoza sahip histolojik tip olarak gösterilmiştir. Yapılan araştırmaların çoğunda tam rezeksiyon, yeni TNM sınıflamasının gradelemede ve prognostik verileri belirlemede daha etkin olduüunu göstermektedir. Masaoka evrelemesindeki en önemli çelişki ileri evre tümörlerde komplet veya inkomplet rezeksiyon yapılıp yapılmadığını dikkate almamasıdır. Yeni TNM evreleme sistemi ayrıca lenf nodu tutulumu ve tümör yayılımı üzerine bize daha net bilgi sağlamaktadır.[8]

Yeni WHO sınıflamada değişen bir tanımlamada 'Kombine timik epitelyal tümörler' terimini kullanmak yerine, tanı en belirgin bileşenden başlayarak karşılaşılan tüm histolojik timoma tiplerini listelenmesidir; minör bileşenler daha sonra raporlanmalı ve en az %10'luk oranlar dikkate alınmalıdır.[9,10]

Tüm timomalarda timektomi endikasyonu vardır. Timomalarda en iyi tedavi yöntemi total cerrahi rezeksiyondur. Erken evre tümörlerde sağkalım oranı yüksektir. En çok tercih edilen yaklaşım cerrahiyi takiben RT, KT veya her ikisinin tedaviye eklenmesidir. Prognoz evre, histolojik tip ve cerrahi rezeksiyonun tam olup olmadığı ile ilgilidir Klinik evrelendirme histolojik araştırmalar ile desteklenmeli ve özellikle mikroskopik kapsüler invazyon araştırılmalıdır.[11]

SONUÇ

Timik epitelyal tümörler, ortaya çıkış semptomları, klinik ve biyolojik davranışları ve histopatolojik görünümleri geniş bir spektruma sahip olan tümörlerdir. Uygun tedavinin belirlenmesi, prognostik belirteçlerin saptanabilmesi açısından tanısal güçlükleri beraberinde getirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması ile belirlenen histolojik tip, Masaoka evresi ve komplet rezeksiyon pek çok araştırmacı tarafından bağımsız prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle rezeksiyon materyallerinin makroskopik olarak düzgün bir şekilde örneklenmesi ve mikroskobik incelenmesi, evrelemenin doğru yapılması ve cerrahi sınırların sağlıklı değerlendirilebilmesi çok büyük önem taşımaktadır. Böylelikle nadir görülen tümörler olsa da bu tümörlerin takip ve tedavileri doğru bir yaklaşımla gerçekleştirilebilir

KAYNAKLAR

1. WHO histological classification of tumours of the thymus. In: Travis WB, Brambilla A, Burke AP, et al., eds. World Health Organization classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon, IARC Press, 2015.
2. Batata MA, Martini N, Huvos AG, et al., Thymomas. Clinicopathologic features, therapy, and prognosis. Cancer 1974;34:389-96.
3. Marx A, Ströbel P, Badve SS, et al., ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Oncol*. 2014;9(5):596-611.
4. Meurgey A, Girard N, Merveilleux du Vignaux C, et al. Assessment of the ITMIG Statement on the WHO Histological Classification and of the Eighth TNM Staging of Thymic Epithelial Tumors of a Series of 188 Thymic Epithelial Tumors. J Thorac Oncol. 2017;12(10):1571-1581
5. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. Cancer. 1987;60(11):2727-2743.
6. Zhou D, Deng XF, Liu QX, et al. The effectiveness of postoperative radiotherapy in patients with completely resected thymoma: A meta-analysis. Ann Thorac Surg 2016;101(1):305-10.
7. Rieker RJ, Hoegel J, Morresi-Hauf A, et al. Histologic classification of thymic epithelial tumors. Comparison of established classification schemes. Int J Cancer 2002;98:900-6.
8. Smith A, Cavalli C, Harling L, et al. Impact of the TNM staging system for thymoma. Mediastinum. 2021;5:32.
9. Marx A, Ströbel P, Badve SS, et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. J Thorac Oncol. 2014;9(5):596-611
10. Marx A, Chan JK, Coindre JM, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus: Continuity and Changes. J Thorac Oncol. 2015;10(10):1383-1395.
11. Wilkins EW Jr, Grillo HC, Scannell JG, Moncure AC, Mathisen DJ. J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper. Role of staging in prognosis and management of thymoma. Ann Thorac Surg. 1991;51(6):888-892.)

Presentation ID / Sunum No= 210

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-2356-0268

Ultrasonographic Imaging Outcomes and MRI Findings in Infants With Sacral Dimple

Dr. Öğretim Üyesi Suleyman Hilmi Aksoy[1], Dr. Öğretim Üyesi Işıl Yurdaışık[2]
[1]*Hisar Hospital Intercontinental / İstanbul Galata Üniversitesi*
[2]*İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Gaziosmanpaşa Hastanesi*
**Corresponding author: Süleyman Hilmi Aksoy*

Abstract

Introduction: Magnetic resonance imaging (MRI) is indicated in the presence of positive sonography findings in patients referred for closed-type anomaly scanning in the spinal canal to evaluate the sacral dimple found during pediatric examinations in the newborn during the first 6 months. How should the imaging management of babies with sacral dimples be? Method: MRI was applied to 18 patients with positive findings out of 1217 sonography patients who applied to our clinic, between 2016 and 2021. Due to the patient's age, an anesthetized MRI is performed and contrast material is also given if necessary. Results: Sonography was usually performed in the neonatal period or at the 1st month with hip sonography. In our series, the oldest being 8 months old, and it was 57 days on average. In MRI scans, the age of the patients were between 2 months and 23 months. The average age was 5 months 17 days. Conclusion: It is thought that the positivity of ultrasound increases the rate of finding additional findings in MRI of patients with sacral dimples in whom we are looking for closed-type congenital spinal anomalies. Therefore, ultrasonography is indicated in all patients with sacral dimples and MRI indication occurs with positive sonographic findings. Due to the age and conditions of application, the examination time and sensitivity of this group of patients are higher than other patients. Possible side effects of the contrast agent are also higher in this patient group. In our findings, MRI findings in patients with sacral dimples provided additional information and required sonography for scanning and MRI for positive findings.

Keywords: Sacral Dimple, Ultrasound, Magnetic Resonance Imaging, Congenital Spinal Anomalies

Introduction;

Sacral dimples are related to defects in the formation of the spinal cord during the embryonic period (1, 2). In infants diagnosed with sacral dimples and referred to sonography, sometimes not only simple

dimples may be present, but we can also see it in complex with accompanying soft tissue mass, hemangioma, hairball, skin spots (3), and these lesions may be associated with other diseases (4-6).

Sacral dimples may represent underlying anomalies of the spine (7-10). Sacral dimples are the most common anatomical variation in the newborn. Therefore, every newborn with sacral dimples does not need to be investigated for a possible spinal malformation. However, if there are other skin signs and/or neurological abnormalities accompanying the sacral dimple, or if the dimple is larger than 5 mm or its distance from the anus is more than 25 mm, ultrasound examination is recommended (11).

Sacral dimples are found in 1.8-7.2% of newborn babies (5, 6, 12). The use of ultrasonography for screening is also preferred because of its safety and cost-effectiveness. It is a non-invasive scanning method that does not require radiation exposure and does not require sedation. However, there is also an opinion stating that ultrasound is not needed despite its many advantages (13).

Results

Magnetic resonance imaging was applied to 18 patients with positive sonography findings out of 1217 sonography patients who applied to our clinic between September 2016 and September 2021. Ultrasonography examinations were performed with a linear probe in the axial and sagittal planes. Sonography could not be performed under optimal conditions due to vertebral ossification in patients over 6 months of age. Echogenic filum terminale was observed in 6 of 18 patients, inferior conus medullaris in 6, 1 epidural lipoma, 1 subcutaneous lipoma, 3 syrinx, 1 hemivertebrae and 2 of them had syrinx, 1 dermal sinus accompanying epidural lipoma, 1 diastomatomyelia in 3 syrinx patients.

Discussion

Sacral dimples are simple skin lesions that are mostly not associated with neurological findings. The sonographic findings of our patients were consistent with the literature, and magnetic resonance imaging provided additional information.

The deep or shallow sacral dimple or the findings of accompanying skin lesions were not defined separately in the patients sent by the clinician, and sacral hair growth in the follow-up of one of these patients in the retrospective examination created suspicion in the clinical findings of the other babies (Figures 1, 2, 3 and 4).

Conclusion

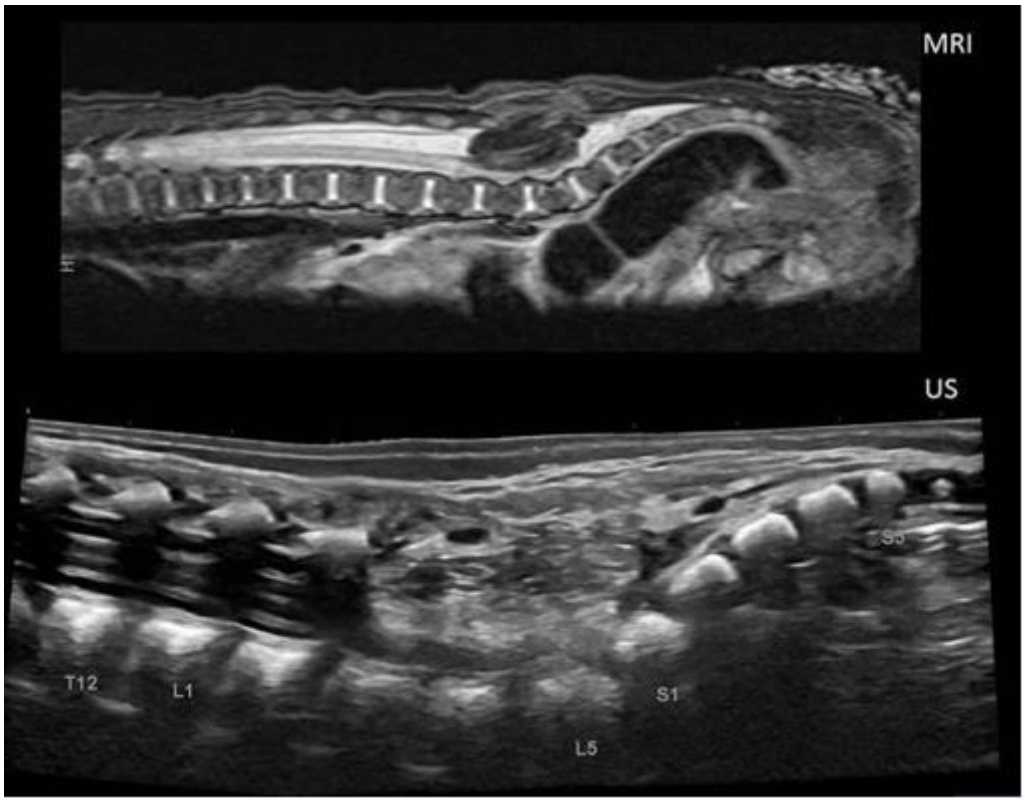
Sonographic examination is not requested in patients with significant skin masses such as myelomeningocele and teratoma of spinal anomalies, the first step is magnetic resonance imaging, considering the limitation of computerized tomography in soft tissue. It has an important place in terms of easy application, absence of radiation, absence of sedation, and detection of intraspinal lesions. Sonographic examination of sacral dimples, which are considered simple, should also be performed and MRI should be performed in positive cases.

Figure 1

Figure 2

Figure 3

Figure 4



References;

1. Schwartz ES, Rossi A. Congenital spine anomalies: the closed spinal dysraphisms. Pediatr Radiol 2015; 45 (Suppl 3): 413-9
2. Tortori-Donati P, Rossi A, Cama A. Spinal dysraphism: a review of neuroradiological features with embryological correlations and proposal for a new classification. Neuroradiology 2000; 42: 471-91.
3. Drolet B. Birthmarks to worry about. Cutaneous markers of dysraphism. Dermatol Clin 1998; 16: 447-53.
4. Kriss VM, Desai NS. Occult spinal dysraphism in neonates: assessment of high-risk cutaneous stigmata on sonography. AJR Am J Roentgenol. 1998;171:1687–1692.
5. Sarikaya Solak S, Kivanc Altunay I, Tukenmez Demirci DG, Can B. Prevalence of congenital cutaneous anomalies in 1000 newborns and a review of the literature. Am J Perinatol. 2016;33:79–83.
6. Kucera JN, Coley I, O'Hara S, Kosnik EJ, Coley BD. The simple sacral dimple: diagnostic yield of ultrasound in neonates. Pediatr Radiol. 2015;45:211–216.
7. Chern JJ, Kirkman JL, Shannon CN, Tubbs RS, Stone JD, Royal SA, et al. Use of lumbar ultrasonography to detect occult spinal dysraphism clinical article. J Neurosurg Pediatr. 2012;9:274–279.
8. Haworth JC, Zachary RB (1955) Congenital dermal sinuses in children-their relation to pilonidal sinus. Lancet 2:10–14.
9. Kajiwara H, Matsukado Y, Hiraki T, Yokata A (1985) Intraspinal communication of sacrococcygeal dermal sinuses. Childs Nerv Syst 1:264–267.
10. Mount LA (1949) Congenital dermal sinuses: a cause of meningitis, intraspinal abscess and intracranial abscess. JAMA 139:263–269.
11. Lee ACW, Kwong NS, Wong YC. Management of sacral dimples detected on routine newborn examination: a case series and review. HK J Pediatr 2007; 12: 93-5.
12. Henriques JG, Pianetti G, Henriques KS, Costa P, Gusmão S. Minor skin lesions as markers of occult spinal dysraphisms: prospective study. Surg Neurol. 2005;63(Suppl 1):S8–S12.
13. Albert GW. Spine ultrasounds should not be routinely performed for patients with simple sacral dimples. Acta Paediatr. 2016;105:890–894.

Presentation ID / Sunum No= 216

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-4633-5012 / 0000-0003-0558-2882 / 0000-0001-7332-686X/ 0000-0002-6205-8983

Nonalkolik Steatohepatit Hastalarında Serum Ürik Asit/ HDL-Kolesterol Oranının Değerlendirilmesi

Uzman Dr. Ahmet Yavuz[1], Doç. Dr. Murat Bıyık[1], Doç. Dr. Mehmet Asıl[1], Doç. Dr. Ramazan Dertli[2]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. Gastroenteroloji BD. Konya, Türkiye, ahmedyvz133@hotmail.com

[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. Gastroenteroloji BD. Konya, Türkiye, drmuratbiyik@gmail.com

[3]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. Gastroenteroloji BD. Konya, Türkiye, drmehmetasil@yahoo.com.tr

[4]Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD. Gastroenteroloji BD. Elazığ, Türkiye, dededoc@hotmail.com

Özet

Amaç: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) karaciğerde yağlanma yapabilen sekonder nedenler olmaksızın karaciğerde yağ birikiminin olmasıdır. Dünyada en yaygın görülen karaciğer hastalığıdır. NAYKH terimi, basit nonalkolik yağlı karaciğerden (NAYK) nonalkolik steatohepatit (NASH) ve siroza kadar değişen geniş bir klinik spekturumu kapsamaktadır. NASH hastalarında karaciğer yağlanmasına ek olarak karaciğer histolojisinde inflamasyon ve balonlaşma vardır. Obezite, tip 2 Diyabetes Mellitus, insülin direnci, dislipidemi, metabolik sendrom NAYKH ile ilişkili risk faktörleri olarak kabul edilirler. Son zamanlarda, ürik asit/HDL-kolesterol oranının (UHR), tip 2 Diyabetes Mellitus 'lu hastalarda metabolik sendrom ve diyabetik kontrol için bağımsız bir gösterge olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada UHR'nin NASH tanısını öngörmede kullanılabilecek bir belirteç olup olamayacağının araştırılması amaçlanmıştır. Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya, Ocak 2015-Ocak 2021 tarihleri arasında gastroenteroloji polikliniğimizde takipli karaciğer biyopsisi ile tanı konulmuş 30 NASH hastası ve kontrol grubu olarak da yaş ve cinsiyet dağılımı benzer 30 sağlıklı erişkin dahil edildi. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif taranarak elde edildi. UHR serum ürik asit düzeylerinin HDL-K düzeylerine bölünmesi ile elde edildi. Bulgular: NASH'li hastaların ve kontrol grubunun serum ürik asit düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,71). NASH'li hastaların ve kontrol grubunun HDL-K ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,603). NASH hastalarının UHR'si ile kontrol grubunun UHR'si arasında

istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,69). Sonuç: Bu çalışmada NASH hastalarının UHR'si ile kontrol grubunun UHR'si arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Dislipidemi, Nonalkolik Steatohepatit, Ürik Asit/HDL-Kolesterol Oranı

Evaluation of Serum Uric Acid/HDL-Cholesterol Ratio in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis

Abstract

Aim: NAFLD can be defined as the accumulation of fat in the liver without secondary causes. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease in the world. NAFLD; comprises a broad spectrum of clinical conditions ranging from simple nonalcoholic fatty liver (NAFL) to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), and cirrhosis. In addition to fatty infiltration, NASH patients have inflammation and ballooning in the liver histology. Obesity, type 2 Diabetes Mellitus, insulin resistance, dyslipidemia, metabolic syndrome are considered as risk factors associated with NAFLD. Recently, uric acid to HDL-cholesterol ratio (UHR) has been reported to be an independent indicator for the metabolic syndrome and diabetic control in patients with T2DM. In the current study, it was aimed to investigate whether UHR can be used as marker to predict the diagnosis of NASH. Patients and Methods: Current study included 30 NASH patients diagnosed with liver biopsy, who were followed-up in our gastroenterology outpatient clinic between January 2015 and January 2021 and 30 age and sex matched healthy controls. Demographic and laboratory data of the patients were obtained by retrospectively scanning the hospital automation system. UHR was obtained dividing serum uric acid levels by HDL-cholesterol levels. Results: No significant difference was found in the serum uric acid levels of patients with NASH and the control group (p=0.71). No significant difference was found between the HDL-C averages of the patients with NASH and the control group (p=0.603). There was no statistically significant difference between the UHR of NASH patients and the UHR of the control group (p=0.69). Conclusion: In the current study, no significant difference was found between the UHR of NASH patients and the UHR of the control group.

Keywords: Dyslipidemia, Nonalcoholic Steatohepatitis, Uric Acid to HDL-Cholesterol Ratio

GİRİŞ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) karaciğerde yağlanma yapabilen sekonder sebepler olmaksızın karaciğer içerisinde yağ birikiminin olmasıdır[1]. NAYKH; Nonalkolik yağlı karaciğer (NAYK), nonalkolik steatohepatit (NASH) ve sirozdan oluşan geniş bir spekturumu tanımlar. NASH karaciğer yağlanmasına ek olarak karaciğerde inflamasyon ve balonlaşma olması nedeniyle NAYK'den ayrılır[2]. NAYKH dünyada görülen en yaygın karaciğer hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) NAYKH prevelansı % 10-46 arası bildirilmiştir[3,4,5]. NASH tanısında biyopsi ile histopatolojik konfirmasyon gerektiği için sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte ABD'de yapılan biyopsi bazlı çalışmalarda NASH prevelansı %3-5 arası rapor edilmiştir[3,4,5]. NAYKH'de obezite, metabolik sendrom, tip 2 Diyabetes Mellitus (DM), insülin direnci, dislipidemi risk faktörleri olarak kabul edilmektedirler[6].

Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür. Yüksek serum ürik asit seviyelerinde, antijen sunan hücrelerin ürik asiti endojen proinflamatuar sinyalin bir nedeni olarak algılamasından dolayı inflamasyon tetiklenebilir[7]. Serum ürik asit düzeyleri oksidatif stres ile ilişkili olan obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklarda sıklıkla yüksek saptanmıştır[8,9,10]. Yüksek serum ürik asit düzeylerinin NAYKH ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[11,12].

HDL-kolesterol metabolik sendromun önemli bir komponentidir. NAYKH hastalarında sıklıkla düşük HDL-kolesterol düzeyleri vardır[13]. Ürik asit/HDL kolesterol oranının (UHR), son yapılan çalışmalarda yeni bir inflamatuar ve metabolik belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir[14,15]. Literatürde yüksek UHR seviyelerinin artmış NAYKH riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[16,17]. Ancak karaciğer biyopsisi ile tanı konulmuş NASH'li hastalar ve UHR ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda NASH hastaları ile UHR arasındaki ilişkisinin incelenmesi ve UHR'nin NASH tanısında kullanılabilecek bir parametre olup olamayacağının aydınlatılması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma için, ilaç ve tıbbi cihaz dışı klinik araştırmalar etik kurulunun 19.02.2021 tarihinde aldığı 2021/3122 sayılı kararla onay alınmıştır. Çalışmamıza Ocak 2015-Ocak 2021 tarihleri arasında gastroenteroloji polikliniğimizde karaciğer biyopsisi yapılarak tanı konulmuş 30 NASH hastası ve ve kontrol grubu olarak da yaş ve cinsiyet dağılımı benzer 30 sağlıklı erişkin dahil edildi. Hastaların verilerine hastanemizin otomasyon sistemi retrospektif taranarak ulaşıldı. Çalışmaya 18 yaş üstü hastalar alındı. Statin kullanan, alkol kullanan, steatohepatit dışında akut veya kronik karaciğer hastalık öyküsü olan ve malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların boy, ağırlık, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik-diyastolik tansiyon ölçüm değerleri kayededildi. Beden kitle indeksleri (BMI) [BMI= Ağırlık (kg) / (boy)^2 (m)] formülü kullanılarak hesaplandı.

Hastaların plazma açlık glukozu (PAG), total kolesterol, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, trigliserit, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), ferritin değerleri kaydedildi. UHR serum ürik asit düzeylerinin HDL-K düzeylerine bölünmesi ile elde edildi.

İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmamızın sonuçları ""The Statistical Package for the Social Sciences 19.0 (SPSS, Armonk, NY:IBM Corp.)" programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama (±standart sapma) olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde (n, %) olarak verildi. Verilerin normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Grupların parametrik olmayan verileri Mann-Whitney U testi ile, parametrik verileri Independent t testi ile karşılaştırıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Chi-square testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 30 (%50) NASH tanılı hasta ve 30 (%50) sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 60 kişi alınmıştır. NASH grubunda 16 (%53,3) kadın hasta, 14 (%46,7) erkek hasta mevcuttu. Sağlıklı kontrol grubunda 15 (%50) kadın, 15 (%50) erkek mevcuttu. Hasta grubun yaş ortalaması 45,82 ± 12,91, kontrol grubunun yaş ortalaması 45,32 ± 9,11 olarak hesaplandı, iki grubun yaş ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,55). Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubuna ait demografik ve laboratuar verileri tablo-1'de gösterilmiştir.

NASH'li hastalarda plazma açlık glukozu, AST, ALT ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (p<0,001). NASH'li hastalarda ALP ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (p=0,018). NASH'li hastaların ve kontrol grubunun total kolesterol, HDL, LDL ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,252 p=0,603, p=0,676). NASH'li hastalarda TG ve VLDL ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (p<0,05). NASH'li hastaların ve kontrol grubunun ürik asit düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,71). NASH'li hastalarda ferritin ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (p<0,05). NASH'li hastaların sistolik-diyastolik tansiyon, BKI, bel kalça oranı ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (p<0,001). NASH hastalarının UHR'si ile kontrol grubunun UHR'si arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,69).

Tablo-1. Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik ve Laboratuar Verileri

		NASH (n:30)		KONTROL (N:30)		
		n	**%**	**n**	**%**	
Cinsiyet	Kadın	16	53,3	15	50	
	Erkek	14	46,7	15	50	
		Ort ± SS		**Ort ± SS**		**p**
Yaş		45,82 ± 12,91		45,32 ± 9,11		0,55
PAG (mg/dl)		134,06 ± 56,56		91,00 ± 9,19		<0,001
AST (U/L)		64,30 ± 39,11		22,30 ± 8,43		<0,001
ALT (U/L)		115,06 ± 113,01		21,38 ± 10,64		<0,001
GGT (U/L)		67,68 ± 46,22		23,82 ± 11,19		<0,001
ALP (U/L)		101,65 ± 78,53		68,24 ± 13,24		0,018
Ürik asit (mg/dl)		5,28 ± 1,23		5,16 ± 1,30		0,71
Total Kolesterol (mg/dl)		196,43 ± 60,78		184,97 ± 37,64		0,252
TG (mg/dl)		172,28 ± 105,28		109,43 ± 62,57		0,04
VLDL-K (mg/dl)		31,60 ± 14,46		21,82 ± 12,67		0,04
HDL-K (mg/dl)		43,92 ± 12,67		44,97 ± 11,97		0,603
LDL-K (mg/dl)		122,12 ± 56,31		117,67 ± 31,55		0,676
Ferritin (ug/L)		215,89 ± 352,09		70,01 ± 60,21		0,041
Sistolik Tansiyon (mmHg)		125,44 ± 15,01		107,68 ± 9,82		<0,001
Diastolik Tansiyon (mmHg)		82,21 ± 9,52		70,89 ± 6,75		<0,001
BKİ (kg/m2)		29,95 ± 6,36		24,23 ± 3,10		<0,001
Bel Kalça Oranı (%)		94,48 ± 9,84		86,08 ± 8,88		<0,001
UHR (%)		12,63 ± 4,1		12,21 ± 4,1		0,69

PAG: Plazma açlık glukozu, **BKİ:** Beden kitle indeksi, **UHR:** Ürik asit/HDL-Kolesterol oranı

TARTIŞMA

Bu çalışmada NASH'li hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun serum ürik asit düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. NASH'li hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun HDL-K ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. NASH hastalarının UHR'si ile sağlıklı kontrol grubunun UHR'si arasında anlamlı fark saptanmadı.

NAYKH'de obezite, metabolik sendrom, tip 2 Diyabetes Mellitus (DM), insülin direnci, dislipidemi risk faktörleri olarak kabul edilmektedirler[6]. Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür. Yüksek serum ürik asit seviyelerinde, antijen sunan hücrelerin ürik asiti endojen proinflamatuar sinyalin bir nedeni olarak algılamasından dolayı inflamasyon tetiklenebilir[7]. Serum ürik asit düzeyleri oksidatif stres ile ilişkili olan obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklarda sıklıkla yüksek saptanmıştır[8,9,10]. Ürik asit/HDL kolesterol oranının (UHR), son yapılan çalışmalarda yeni bir inflamatuar ve metabolik belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir[14,15]. Metabolik sendromlu hastalarda UHR düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiş[14]. Güncel bir çalışmada kötü glisemik kontrolü olan tip 2 DM hastalarının UHR düzeylerinin iyi glisemik kontrolü olan tip 2

DM hastalarının UHR düzeylerine göre daha yüksek olduğu saptanmış ve UHR bel çevresi, BMİ, plazma açlık glukozu ile pozitif yönde korole saptanmış[15]. Metabolik sendrom ve NAFLD ilişkisi göz önünde bulundurulunca NAFLD hastalarında da artmış UHR düzeyleri beklenebilir. Nitekim yapılan çalışmlarda NAFLD hastlarında UHR düzeylerinin artmış olduğu tespit edilmiş[16,17]. Ancak bu çalışmalarda NAFLD tanısı karaciğer ultrasonografisi ile konulmuş, biyopsi ile histolojik değerlendirme yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise karaciğer biyopsisi ile NASH tanısı alan hastaların UHR düzeyleri değerlendirildi. Daha önceki çalışmaların aksine bizim çalışmamızda NASH hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun UHR düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu farklılığın çalışmamızdaki hasta sayısının görece az olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz. Öte yandan retrospektif bir çalışma olmasından ötürü hastaların diyet ve egzersiz durumları bilinmemekteydi, bu durumun da çalışmanın sonucunu etkilemiş olabileceği kanaatindeyiz.

SONUÇ

Bu çalışmada NASH hastalarının UHR'si ile kontrol grubunun UHR'si arasında anlamlı farklılık saptanmadı. NASH ve UHR arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi amacıyla daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434-438.

2. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis [published correction appears in Ann Intern Med 1997 Oct 15;127(8 Pt 1):658]. *Ann Intern Med*. 1997;126(2):137-145.

3. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140(1):124-131.

4. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):274-285.

5. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):38-45.

6. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020;323(12):1175-1183.

7. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature*. 2003;425(6957):516-521.

8. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27(6):608-619.

9. Viazzi F, Garneri D, Leoncini G, et al. Serum uric acid and its relationship with metabolic syndrome and cardiovascular risk profile in patients with hypertension: insights from the I-DEMAND study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(8):921-927.

10. Zhu Y, Hu Y, Huang T, et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;447(4):707-714.

11. Li Y, Xu C, Yu C, Xu L, Miao M. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *J Hepatol*. 2009;50(5):1029-1034.

12. Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic Fatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS One*. 2010;5(7):e11578.

13. Nemes K, Åberg F. Interpreting lipoproteins in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(4):355-360.

14. Kocak MZ, Aktas G, Erkus E, Sincer I, Atak B, Duman T. Serum uric acid to HDL-cholesterol ratio is a strong predictor of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2019;65(1):9-15.

15. Aktas G, Kocak MZ, Bilgin S, Atak BM, Duman TT, Kurtkulagi O. Uric acid to HDL cholesterol ratio is a strong predictor of diabetic control in men with type 2 diabetes mellitus. *Aging Male*. 2020;23(5):1098-1102.

16. Zhang YN, Wang QQ, Chen YS, Shen C, Xu CF. Association between Serum Uric Acid to HDL-Cholesterol Ratio and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Chinese Adults. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:5953461.

17. Kosekli MA, Kurtkulagii O, Kahveci G, et al. The association between serum uric acid to high density lipoprotein-cholesterol ratio and non-alcoholic fatty liver disease: the abund study. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2021;67(4):549-554.

Presentation ID / Sunum No= 234

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0991-930X

Diffüz Lameller Keratit: Etyoloji, Evreleme, Tedavi, Ayırıcı Tanı

Uzman Dr. Dursun Murat Bozkır[1]
[1]*Ophthalmologist, Private Sevgi Eye Center, Adana*
drmuratbozkir@gmail.com

Özet

Çalışmanın konusu: Diffüz lameller keratitin (DLK) detaylı incelenmesi. Çalışmanın amacı: Diffüz lameller keratitin tanısı, etyolojisi, evrelenmesi, tedavisi ve ayırıcı tanısının literatür bulgularının sunulması. Yöntem: Literatürün derlenmesi. Bulgular: Tüm lameller korneal cerrahilerden sonra [femtosecond veya mikrokeratomla yapılan laser in situ keratomileusis (LASIK), small incision lenticule exraction (SMILE), anterior lameller keratoplasti gibi] erken veya geç dönemde steril arayüz enflamasyonu olan diffüz lameller keratit (DLK) görülebilir. Etyolojide, flep arayüzeyinde yabancı maddeler (eldiven pudrası, maskara, makine yağı, sebum, metalik veya diğer parçalar), arayüzeyde kalmış kan, epidemik DLK yapabilen sterilizasyon ünitesinden bulaşmış parçalanmış bakteriel endotoksinler, povidon iyot, işaret kalemi ve epitel defekti, erken dönemde DLK'ya neden olabilirken, enfeksiyöz keratit (bakteriyel, adenoviral, herpes keratiti), üveit, kollajen kros linkingi, SLT (selective laser trabeculoplasty), konduktif keratoplasti, eyeliner dövme, travma, reküren kornea erozyonları geç dönemde diffüz lameller keratite neden olabilir. Başlangıçta daha sık olarak flep periferinde arayüzeyde ince beyaz granüler reaksiyon olarak görülebilir. Sonra merkeze ilerleyip görme ekseninde toplanabilir. Santraldeki hücreler artarak daha yoğun, beyaz, kümelenmiş hücreler oluşabilir. Tedavi edilmezse skar, stromal erime, görme kaybı, hipermetropik kayma meydana gelebilir. Erken evrelerde yoğun topikal ve veya sistemik steroidle tadavi edilebilirken geç evrelerde flebin kaldırılması ve yıkanması enflamasyonun artıp flep nekrozu oluşturmaması yönünden önemlidir. Ayırıcı tanıda santral toksik keratopati (CTK), basınçla indüklenen interlameller stromal keratit (PISK), enfeksiyöz keratit, epitel yürümesi yönünden değerlendirilmelidir. Sonuç: DLK'da erken dönemde tanı, erken tedavi ve takip, görme kaybının önlenmesi için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Diffüz Lameller Keratit, Lasık, Smıle, Arayüz Enflamasyonu.

Diffuse Lamellar Keratitis: Etiology, Staging, Management, Differential Diagnosis

Abstract

Subject of study: Detailed review of diffuse lamellar keratitis (DLK). Purpose: Presentation of the literature findings related to the diagnosis, etiology, staging, management, and differential diagnosis of diffuse lamellar keratitis. Methods: Literature review. Results: Diffuse lamellar keratitis (DLK), a sterile

interface inflammation, may occur within the early or late period subsequent to all lamellar corneal surgeries [such as laser in situ keratomileusis (LASIK) performed with femtosecond laser or microkeratome, small incision lenticule exraction (SMILE), anterior lamellar keratoplasty]. In etiology, foreign substances in the flap interface (glove powder, mascara, machine oil, sebum, and metallic or other parts), retained blood in the interface, fragmented bacterial endotoxins transmitted from the sterilization unit capable of epidemic DLK, povidone-iodine, marker pen and epithelial defect may cause DLK in the early period, while infectious keratitis (bacterial, adenoviral, herpes keratitis), uveitis, collagen cross-linking, SLT (selective laser trabeculoplasty), conductive keratoplasty, eyeliner tattoo, trauma, recurrent corneal erosions may cause diffuse lamellar keratitis in the late period. In the beginning, it may manifest more often in the flap periphery as a fine white granular reaction in the interface. Subsequently, it may move to the center and gather on the visual axis. Cells in the center may accumulate to produce more dense, white, and clumped cells. However, if it is left untreated it may lead to scarring, stromal melting, loss of vision, and hyperopic shift. Although it can be treated with intense topical and or systemic steroids during the early stages, it is important lifting and irrigating the flap in the late stages to prevent increases in inflammation that might create flap necrosis. In differential diagnosis, the patients should be examined for central toxic keratopathy, pressure-induced interlamellar stromal keratitis, infectious keratitis, and epithelial ingrowth. Conclusion: Early diagnosis, early treatment, and follow-up are important for preventing loss of vision in DLK.

Keywords: Diffuse Lamellar Keratitis, Lasık, Smıle, Interface Inflammation.

1. GİRİŞ

Diffüz lameller keratit (DLK); diffüz arayüz keratit, diffüz interstisyel keratit, Sahara'nın kumları sendromu olarak da bilinir[1]. İlk kez 1998 de Maloney tarafından tanımlanmıştır[2] ve 2000'de Linebarger ve diğerleri tarafından enflamasyonun şiddetine ve lokalizasyonuna göre sınıflandırılmıştır[3]. Korneal hasara karşı nonspesifik inflamatuar cevaptır[1]. LASIK'te yaklaşık %4 oranında görülebilir[4]. Mikrokeratom ile yapılan LASIK cerrahilerinden sonra 15119 vakalık bir çalışmada DLK insidansı %0,40 bulunmuştur[5]. Femtosecond lazer kullanıldığında %0,5'ten %37,5'a kadar sıklıkta (ortalama %14,2) DLK insidansı yayınlanmıştır[6]. Yeni yüksek frekanslı düşük enerjili femtosecond lazerlerde DLK insidansı azalarak mikrokeratomun insidansına yaklaşmıştır[6,7]. Tüm lameller korneal cerrahilerden sonra [femtosecond veya mikrokeratomla yapılan laser in situ keratomileusis (LASIK), small incision lenticule exraction (SMILE)[8], anterior lameller keratoplasti gibi] erken veya geç dönemde steril arayüz enflamasyonu olan diffüz lameller keratit (DLK) görülebilir[9].

Başlangıcı tipik olarak lazerden sonra birkaç gün (1-5 gün) içindedir. LASIK ten aylar, yıllar sonra oluşan korneal travma, epitel erozyonu veya korneal enflamasyon da DLK yı indükleyebilir. Hafif fotofobi veya görme azlığından şiddetli görme azlığına kadar değişen semptomları vardır[1]. Sıklıkla periferde daha belirgin olarak arayüzeyde beyaz granüler nonenfeksiyöz steril infiltratların görülmesi ile karakterizedir[3,4]. Sıklıkla dalga görünümündedir, "Sahara'nın kumları" da denir. Perifer veya parasantralden başlayıp santrale doğru toplanan flep arayüzünde diffüz haze oluşur. Ön kamara reaksiyonu çok azdır veya yoktur. DLK ilerlerken enflamatuar materyal arayüzde birikir ve iris detaylarını gizleyebilir. İris detayları kaybolunca en sonunda flep eriyerek opasite oluşabilir. DLK'da erken tanı ve tedavi görme kaybının en az olması yönünden önemlidir[1,4].

Bir çalışmada, DLK'da tedaviye rağmen BCVA (best corrected visual acuity, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği)'da 2 sıra kayıp %5,6 vakada, 1 sıra kayıp %22,2 vakada gözlenmiştir[10]. Hem klasik DLK, hem de geç başlangıçlı DLK nın ayırıcı tanısında enfeksiyon gözden geçirilmelidir. Enfeksiyon şüphesi yüksekse, flep kaldırılıp stromal yatak ve flep alt yüzeyi smear ve kültür için kazınmalıdır. Flebi kaldırarak enflamatuar debrisin uzaklaştırılması ve kültür alınması için kolay karar verilmelidir, karar verme eşiği düşük olmalıdır[1].

2. ETYOLOJİ

2.1 Erken başlangıçlı DLK etyolojisi

Flep arayüzeyinde yabancı maddeler: DLK'da esas sebep, ameliyat esnasında flep altına giren oksidatif ve toksik materyallerdir[11]. Meibomian sekresyonları[12], eldivendeki pudra, maskara (makyaj malzemesi)[11], mikrokeratomdaki makine yağı veya uygun olmayan temizleyici kalıntıları[6,13], işaret kalemi[14,15], povidon iyot[2,13].

Arayüzeyde kalmış kan[9].

Uygun olmayan hava temizleme[6].

Otoklavlanmış aletler üzerinde birikmiş bakteriyel hücre proteinleri, bakteriyel endo/ekzotoksinler[1,11]. Bu sebep, epidemik DLK ya neden olabilir[1,13,16].

Epitelyal defektler DLK riskini artırırlar[10,13,17]. Flepte epitel defektleri olduğunda, %2den %56ya kadar artan insidansta DLK görülebilir. Epitel defektleri, enflamatuar hücrelerin aktivasyonuna yol açarak keratosit hasarı oluşturabilir. Epitelyal defektler, cerrahiye bağlı veya daha sonra bir travmaya veya reküren erozyon sendromuna bağlı olabilir. LASIK'ten sonra korneal erozyonların tedavisinde, DLK riskini minimize etmek için topikal steroidler de kullanılmalıdır. LASIK'ten sonra korneal epitelyal defekt gelişen hastalar, DLK'nın erken tespiti ve tedavisi yönünden yakın takip edilmelidirler. Korneal epitelyal defekt, LASIK cerrahisinden 8-9 yıl sonra oluşsa bile DLKyı indükleyebilir[1].

Bandaj kens kullanımı ile DLK insidansında artış olabilir ancak bunun sebebi lens kullanımına mı yoksa lensin kullanılmasını gerektiren olaya mı bağlı olduğunun ayırt edilmesi güçtür[1].

Blefarit, oküler rozasea, meibomian bez disfonksiyonu gibi enflamasyonlar DLK'ya neden olabilir[18].

Cerrahiye bağlı erken dönem veya aylar yıllar sonra oluşan enfeksiyöz keratit: Bakteriel, adenoviral, herpes keratiti, aktif enfeksiyona ilâveten steril arayüz enflamasyonuna (DLK) neden olabilir[1].

Atopik hastalıklara sahip olmak endojen DLK nedeni olabilir. Böyle hastada operasyon öncesi antihistanminik kullanılması DLK riskini azaltır[19].

Femtosecond lazerde DLK riski daha fazladır[20,21]. Enerji yüksek olursa, flep çapı büyük olursa, daha ince fleplerde DLK insidansı artar[22,23].

2.2 Geç başlangıçlı DLK

Travma, alkali yanık[24], korneal abrazyon, tekrarlayan erozyonlar[25] ve enfeksiyöz keratit (bakteriel, adenoviral[26], herpes simpleks dendritik keratiti gibi) oküler yüzey problemlerine bağlı oluşabilir[4,27]. Ancak böyle bir tablo, atipik mikobakteri veya mantarların sebep olduğu ağrısız flep arayüzey enfeksiyonunun bir işareti de olabilir. Kollajen kros linking[28], selektif lazer trabeküloplasti (SLT)[29], konduktif keratopasti[29], eyeliner dövme uygulaması[31], tekrar yapılan LASIK operasyonu[32], üveit[33] de geç başlangıçlı DLK'ya neden olabilir. Geç başlangıçlı DLK, genellikle flep kaldırmaya gerek olmadan agresif topikal ve oral kortikosteroidlerle düzelir[27].

3. KORUNMA

Uygun cerrahi temizleme solusyonu kullanılmalıdır. Mikrokeratom dahil uygun sterilizasyon yapılır. Mikrokeratom yerleştirilmeden önce alkol ile silinip, BSS ile yıkanmalıdır[1,11].

Uygun hava filtresi kullanılır.

Blefarit tedavisi: Kapak kenarı enflamasyonun ve akne rozaseanın operasyon öncesi tedavisi ve kontrolu yapılır[18].

Operasyon günü makyaj yapılmamalıdır.

Operasyon sonrası travmadan sakınılmalıdır. Bazı olgularda DLK nedeni toksik değil, operasyon esnasında veya operasyon sonrasında travmaya bağlı gelişir. Operasyon esnasında travma; flebin aşırı

manipülasyonu veya flep üzerindeki epitel defekti nedeniyle oluşur. Lameller ablasyonun sonunda, gevşemiş epitelin orjinal yerine yerleştirilmesi tavsiye edilir[1].

Femtosecond'un enerjisini uygun seviyeye ayarlamak gerekir[23]. Enerjinin küçük basamaklarla artırılması epitel perçemlerinin insidansını azaltırken, lokal enflamasyon şansını artırır[1].

Operasyon öncesi 3 gün günde 3 kez prednizolon damlatılması, operasyon sonrası enflamasyon insidansını azaltabilir[1].

4. EVRELEME VE TEDAVİ

Tedavi, enflamasyonun derecesine bağlı olarak değişir. Tedavinin genel prensipleri; topikal ve veya oral kortikosteroidler, topikal antibiyotiklerle kaplama, daha şiddetli vakalarda flebi kaldırarak enflamatuar materyali temizlemek ve tüm vakalarda yakın takiptir. DLK genellikle birkaç günden birkaç haftaya kadar dağılır, çözülür. Çok hafif vakaların dışında, kortizon kullanılmasına rağmen çözünmeden önce genellikle progresyon gösterir. Flebin kaldırılarak flep arayüzünün ve flebin altının kazınması ve yıkanması için cerrah çok motive olmalıdır, son çare olarak düşünülmemelidir. Flebi kaldırmayı düşünüyorsanız, flebi kaldırın, gecikmeyin. Flebin kaldırılıp kazınmasından sonra dramatik şekilde iyileşme olabilir. Speysmen kolay elde edilebildiği için kazındıktan sonra smear ve kültür için gönderilebilir. DLK daki esas tehlike, şiddetli enflamasyonun doku kaybı ve skara yol açmasıdır. Tedavideki gecikme stroma kaybı ile hipermetropa kaymaya, irregüler astigmatizmaya, nadiren kornea skarına neden olabilir[1].

Evre 1: Genellikle operasyon sonrası ilk 24 saatte görülür. Tipik olarak hafif periferal keratit oluşur. Genellikle stroma alt periferde ince beyaz hücreler vardır. Arayüzey veya santralde hücre kümelenmesi yoktur. Görsel aks açıktır. Yaklaşık %4 vakada görülür, evre 1'de görme keskinliği genellikle iyidir. Fakat hastalar yabancı cisim hissi ve ışık hassasiyetinden şikayet edebilirler. Prednizolon %1, 1-2 saat ara ile damlatılır. 1-2 gün sonra kontrol edilir. DLK tespit edildi mi sık takip edilmelidir çünkü çok hızlı ilerleyebilir[4].

Evre 2: %0,5 vakada görülür[4]. Genellikle 48-72 saat içinde görülmekle birlikte ilk 24 saat içinde de görülebilir. Stromada, kornea santraline uzanan ince beyaz hücreler şeklinde orta derece infiltrasyon, görmede azalma ve veya fotofobi olur. Hücreler henüz arayüzeyde kümelenmemiştir[11]. Prednizolon %1 saatbaşı. 60 mg/ gün oral prednizon verilebilir. İnfiltrasyon ağırsa veya çabuk ilerliyorsa flebi kaldırarak arayüzü yıkamayı düşünün. Günlük takip yapın. Evre 1-2 DLK, tedavi ile genellikle 3-4 gün içinde rahatlar[4].

Evre 3: % 0,2 vakada görülür[4]. Genellikle operasyon sonrası 48-72 saatte görülür. Stromadaki ince beyaz hücreler kornea santralinin hemen altında veya santralde arayüzeyde hafifçe kümelenir. Santrali tutan belirgin infiltrasyon ve enflamasyon kümeleşerek iris detaylarını gizler, görme daha azalır. Prednizolon %1 saatbaşı, oral prednizon 60 mg/gün verilir, kalıcı skarlaşmayı engellemek için flep kaldırılarak stromal yatak ile flebin altı Merocel sponge ile fırçalanır veya künt spatul ile nazikçe kazınır, arayüzey bolca yıkanır, enfeksiyon düşünüyorsanız kültür alın. Günlük takip edin. Evre 3 DLK tedaviden sonra 9-10 günde çözülerek kalkar[4,34].

Evre 4: %0,02 vakada görülür[4]. Operasyondan bir hafta sonra görülür. Santralde dens infiltrat ve veya melting(erime), belirgin görme kaybı, skarlaşma ile sonuçlanır[3]. Çamur çatlaklarına benzer bir görünümde veya santral skar oluşumu şeklindedir. Skara bağlı santral hacim kaybı, hipermetropik kayma ve kornea santralinde düzleşme olabilir. Tedavinin çok az faydası olur. Linebarger, evre4'te flebi kaldırıp yıkamayı önermez, çünkü stromalizis ve stroma kaybı artar[3]. Evre 4'te steroid tedavisinin veya flep yıkanmasının flep nekrozuna faydası görülmemiştir[4,34]. Evre 4'ün rezolüsyonu aylar sürer. Lameller keratoplasti için 3-6 ay geçmesi gerekir. Bazı olgularda oct'de kalınlaşma, stroma ve flepte infiltrasyon, arayüzeyde ölü doku ile dolu bir boşluk görülür.

Evre 4 DLK'nın evre 1-3ü takiben oluştuğuna (Linebarger) veya tamamen farklı bir olay (santral toksik keratopati) olduğuna dair farklı görüş (Sonmez ve Maloney)[35] vardır.

5. AYIRICI TANI

DLK'nın temel olarak Santral Toksik Keratopati, PISK (pressure induced stromal keratopathy, basınçla indüklenen stromal keratopati), enfeksiyöz keratit ve epitel yürümesinden ayırt edilmesi gerekir[36]:

DLK; çeşitli uyaranlara karşı bir reaksiyon olarak LASIK arayüzeyde beyaz kürelerin kümelenmesi ve hastalık ilerlerken bu kümelerin birleşmesi sonucu oluşur. Santral toksik keratopati (CTK); DLK evre 4 gibidir, ancak çabuk bir şekilde 1-5 gün içinde santralde nonenflamatuar opasite şeklinde başlar, zamanla yavaş yavaş geriler. PRK'dan sonra da görülebilir[35,37]. Pressure induced stromal keratopathy (PISK)(basınçla indüklenen stromal keratopati)[38]; steroide karşı, göziçi basıncında yükselme ve ardından arayüzeyde sıvı birikmesi ile sonuçlanan bir durumdur. DLK'dan daha geç başlar. Sıvı birikimi az ve arayüzeyde diffüz bulanıklık yapacak şekilde olabilir veya flebi arka flep yatağından görülebilecek bir yarıkla ayıracak kadar büyük olabilir. Göz içi basıncı yüksek ölçülebilir veya arayüzeydeki sıvı nedeniyle santralde applanasyon ile alınan ölçüm hatalı olarak düşük ölçülebilir, flebin dışında periferden ölçüm uygun olur[4]. Enfeksiyöz keratitler bakteri, mantar veya mikoplazma gibi çeşitli organizmalarla oluşabilir, operasyon sonrası 3-5 günden 2 hafta sonraya kadar uzun sürede başlayabilir. Arayüzey hastalıklarından olan epitel yürümesi; flep altına bir fistülden epitel hücrelerinin ilerlemesi ile veya adacıklar şeklinde oluşabilir. Daha geç, genellikle LASIK'ten haftalar aylar sonra oluşur. Görünümü ile diğer arayüzey hastalıklarından kolaylıkla ayırt edilebilir.

Başlangıç zamanı ve semptomların görünmesi:

DLK; genellikle LASIK'ten 1-5 gün sonra başlar. Başlangıçta hafif yabancı cisim hissi, minimal görme değişiklikleri ile birlikte hafif, granüler, diffüz arayüzey opasitesi şeklindedir. Tedavi edilmezse sıklıkla hızla ilerler ve belirgin görme kaybı yapan yoğun, birleşmiş, fokal skara dönüşebilir.

Santral toksik keratopati; tipik olarak, DLK gibi ilk hafta başlar. Yabancı cisim hissi yoktur, erken dönemde görme kaybı sıktır, klinik muayenede diffüz haze görülmez. CTK, flep kaldırılmadıkça nadiren başlangıç görünümünden daha fazla ilerler. Flep kaldırılırsa, flep nekrozu ve akabinde skarla sonuçlanabilir.

Enfeksiyöz keratit de ilk hafta görülebilir, fakat gelişmesi için genellikle birkaç gün geçmesi gerekir. Belirgin yabancı cisim hissi, belli bir miktar görme kaybı, diğer arayüzey hastalıklarından farklı olarak belirgin konjonktival hiperemi olur ve daha birleşmiş infiltratlar vardır.

Pressure induced interlamellar stromal keratitis (PISK); genellikle 1 hafta sonra başlar.

Diffüz veya Fokal Haze (Bulanıklık) görülmesi:

DLK ve PISK'in her ikisinde de başlangıçta arayüzde diffüz haze vardır. DLK ilerlerken veya iyileşirken diffüz karakterini kaybederek fokal skarlaşmaya eğilimlidir. PISK, diffüz görünümünü kaybetmez, birleşmez. CTK ise, başlangıçta fokal skar şeklindedir, hiçbir zaman diffüz değildir. Non inflamatuar santral opasifikasyon olur. Stromal kollapsa bağlı strialar görülür[35,39]. Enfeksiyöz keratitlere bazı beyaz küre kümelenmelerinin neden olduğu diffüz görünüm eşlik edebilir ancak başlangıçta daima bazı bölgelerde fokal infiltratlar görülür. Erken dönemde DLK ve PISK klinik olarak örtüşebilir ancak geç DLK, CTK'yı taklit edebilir[35].

Progresyon:

DLK; yayılma yönünden en potansiyel olandır. Evre 1'de beniğn arayüzey debrisi taklit eder. Evre 2-3'te PISK2a evre 4'te CTK'ya benzer. Bununla birlikte diğerlerine göre çabuk dağılır (günler, haftalar içinde). Arayüzey debris; sabittir, değişmez, asemptomatiktir. Santral toksik keratopati; çabuk bir şekilde derin, santral, fokal bulanıklık şeklinde evre 4 DLK'ya benzer görünüm verir. 2-18 ayda geriler[35]. PISK; arayüzeyde sıvı birikimi olabilen veya olmadan arayüzeydeki diffüz granüler bulanıklık şeklinde olur, uygun tedavi başlayıncaya kadar çok az değişiklik gösterir. Enfeksiyöz keratitler; zamanla dağılırlar ancak artan göz kızarıklığı ve daha lokalize, dens, birleşmiş infiltratlar ile diğerlerinden kolay ayırt edilirler.

Topikal ve oral steroidlere cevap:

DLK steroidlere çok hassastır. Hafif vakalar topikal steroidlere cevap verirken orta derece vakalarda topikal ve oral steroidler kombine edilirler. CTK, ne oral ne topikal steroidlere cevap verir[35]. PISK, topikal steroid kullanımı ile daha kötüleşir. Enfeksiyöz keratitlerin steroidlere cevabı değişkendir, ancak enfeksiyonlar tek başına steroid tedavisi ile düzelmezler.

Tedavi:

DLK'nın tedavisinde topikal ve veya oral steroidler kullanılır, ilerlemiş vakalarda flep kaldırılıp yıkanır ve steroide devam edilir. Santral toksik keratopatide sadece takip yapılır, diğer uygulamalar yararsızdır[35]. PISK'da antiglokomatöz ilaç verilip steroid kesilir[35]. Enfeksiyöz keratitte organizmaya özel antibiyotikler verilir. Gram boyama, kültür yapılır, flep kaldırılıp sürüntü alınıp yıkanabilir, antibiyotik uygulanabilir[36].

6. SONUÇ

DLK'da erken dönemde tanı, erken tedavi ve takip, görme kaybının önlenmesi için önemlidir. Evre 1 de bir, iki günde bir takip yeterliyken diğer evrelerde günlük takip yapılmalı, flebin kaldırılıp yıkanması, şüpheleniliyorsa kültür alınması için kolay karar verilmelidir. Topikal steroid tedavisine gerektiğinde sistemik steroidler eklenmelidir. Epidemik DLK oluşursa cerrahi prosedür gözden geçirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Feder RS, ed. The LASIK Handbook A Case Based Approach. Second ed.Philadelphia, Wolters Kluwer Lippincott Williams Wilkins; 2013:120-124, 282-286, 332-333.

2. Smith RJ, Maloney RK. Diffuse lamellar keratitis. A new syndrome in lamellar refractive surgery. Ophthalmology. 1998;105(9):1721-1726. doi:10.1016/S0161-6420(98)99044-3.

3. Linebarger EJ, Hardten DR, Lindstrom RL. Diffuse lamellar keratitis: diagnosis and management. J Cataract Refract Surg. 2000;26(7):1072-1077. doi:10.1016/s0886-3350(00)00468-5.

4. Weisberg M. DLK Early. In: Alio JL, Azar DT, Abbouda A, Aswad AE, eds. Difficult and Complicated Cases in Refractive Surgery. Heidelberg, Springer; 2015:161-165.

5. Stulting RD, Randleman JB, Couser JM,Thompson KP. The epidemiology of diffuse lamellar keratitis. Cornea. 2004;23(7):680-688. doi:10.1097/01.ico.0000127477.14304.de.

6. Moshirfar M, Durnford KM, Lewis AL, et al. Five-Year Incidence, Management, and Visual Outcomes of Diffuse Lamellar Keratitis after Femtosecond-Assisted LASIK. J Clin Med. 2021;10(14):3067. doi: 10.3390/jcm10143067.

7. Leccisotti A, Fields SV. Diffuse lamellar keratitis after LASIK with low-energy femtosecond laser. J Cataract Refract Surg. 2021;47(2):233-237. doi:10.1097/j.jcrs.0000000000000413.

8. Li M, Yang D, Chen Y, et al. Late-onset diffuse lamellar keratitis 4 years after femtosecond laser-assisted small incision lenticule extraction: a case report. BMC Ophthalmol. 2017;17(1):244. doi:10.1186/s12886-017-0641-x.

9. Wilson SE, Oliviera RC. Pathophysiology and Treatment of Diffuse Lamellar Keratitis. Review J Refract Surg. 2020;36(2):124-130. doi:10.3928/1081597X-20200114-01.

10. Johnson JD, Harissi-Dagher M, Pineda R,Yoo S, Azar DT. Diffuse lamellar keratitis: incidence, associations, outcomes, and a new classification system. J Cataract Refract Surg. 2001;27(10):1560-6. doi:10.1016/s0886-3350(01)00958-0.

11. Sinjab MM. Refraktif Cerrahiye Başlamak İçin Beş Adım Olguya Dayalı Sistematik Yaklaşım. Ankara, Dünya Tıp Kitabevi; 2014:230-237.

12. Fogla R, Rao SK, Padmanabhan P. Diffuse lamellar keratitis: are meibomian secretions responsible? J Cataract Refract Surg. 2001;27(4):493-495. doi:10.1016/s0886-3350(01)00819-7.

13. Wilson SE, Ambrosio R Jr. Sporadic diffuse lamellar keratitis (DLK) after LASIK. Cornea. 2002;21(6):560-563. doi:10.1097/00003226-200208000-00005.

14. Hadden OB, McGhee CJ, Morris AT, Gray TB, Ring CP, Watson ASJ. Outbreak of diffuse lamellar keratitis caused by marking-pen toxicity. J Cataract Refract Surg. 2008;34(7):1121-1124. doi:10.1016/j.jcrs.2008.03.024.

15. Rosman M, Chua WH, Tseng PSF,Wee TL, Chan WK. Diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis associated with surgical marker pen. J Cataract Refract Surg. 2008;34(6):974-979. doi:10.1016/j.jcrs.2008.02.014.

16. Bigham M, Enns CL, Holland SP, et al. Diffuse lamellar keratitis complicating laser in situ keratomileusis: post-marketing surveillance of an emerging disease in British Columbia, Canada, 2000-2002. J Cataract Refract Surg. 2005; 31(12):2340-2344. doi:10.1016/j.jcrs.2005.05.033.

17. Shah MN, Misra M, Wihelmus KR, Koch DD. Diffuse lamellar keratitis associated with epithelial defects after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2000;26(9):1312-8. doi:10.1016/s0886-3350(00)00570-8.

18. Ambrósio R Jr, Periman LM, Netto MV, Wilson SE. Bilateral marginal sterile infiltrates and diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. J Refract Surg. 2003;19(2):154-158. doi:10.3928/1081-597X-20030301-11.

19. Shallhorn SC, Amesbury EC, Tanzer TJ. Avoidance, recognition, and management of LASIK complications. Review Am J Ophthalmol. 2006;141(4):733-739. doi:10.1016/j.ajo.2005.11.036.

20. Moshirfar M, Gardiner JP, Schliesser JA, et al. Laser in situ keratomileusis flap complications using mechanical microkeratome versus femtosecond laser: retrospective comparison. J Cataract Refract Surg. 2010;36(11):1925-1933. doi:10.1016/j.jcrs.2010.05.027.

21. Farjo AA, Sugar A, Schallhorn SC, et al. Femtosecond lasers for LASIK flap creation: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2013;120(3):e5-e20. doi:10.1016/j.ophtha.2012.08.013.

22. Choe CH, Guss C, Musch DC, Niziol LM, Shtein RM. Incidence of diffuse lamellar keratitis after LASIK with 15 KHz, 30 KHz, and 60 KHz femtosecond laser flap creation. J Cataract Refract Surg. 2010;36(11):1912-1918. doi:10.1016/j.jcrs.2010.09.003.

23. Paula FH, Khairallah CG, Niziol LM, Musch DC, Shtein RM. Diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser flap creation. J Cataract Refract Surg. 2012;38(6):1014-1019. doi:10.1016/j.jcrs.2011.12.030.

24. Witsberger EM, Patel SV. Alkali Burn Over a LASIK Flap. Cornea. 2021;40(7):907-909. doi:10.1097/ICO.0000000000002604.

25. Harrison DA, Periman LM. Diffuse lamellar keratitis associated with recurrent corneal erosions after laser in situ keratomileusis. J Refract Surg. 2001;17(4):463-465. doi:10.3928/1081-597X-20010701-09.

26. Gris O, Güell JL, Wolley-Dod C, Adán A. Diffuse lamellar keratitis and corneal edema associated with viral keratoconjunctivitis 2 years after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2004;30(6):1366-1370. doi:10.1016/j.jcrs.2003.11.033.

27. Cheung AY, Anderson B, Heidemann DG,Gupta C. Late-onset diffuse lamellar keratitis following laser in situ keratomileusis. Can J Ophthalmol. 2019;54(1):125-129. doi:10.1016/j.jcjo.2018.02.028.

28. Grassmeyer JJ, Goertz JG, Baartman BJ. Diffuse Lamellar Keratitis in a Patient Undergoing Collagen Corneal Cross-Linking 18 Years After Laser In Situ Keratomileusis Surgery. Cornea. 2021;40(7):917-920. doi:10.1097/ICO.0000000000002653.

29. Holz H, Pirouzian A. Bilateral diffuse lamellar keratitis following consecutive selective laser trabeculoplasty in LASIK patient. J Cataract Refract Surg. 2010;36(5):847-849. doi:10.1016/j.jcrs.2009.11.024.

30. Davis EA, Fahmy AM. Stage III diffuse lamellar keratitis following conductive keratoplasty over a LASIK flap. J Cataract Refract Surg. 2009;35(6):1141-1143. doi:10.1016/j.jcrs.2009.02.019.

31. Lu CW, Liu XF, Zhou DD, et al. Bilateral diffuse lamellar keratitis triggered by permanent eyeliner tattoo treatment: A case report. Exp Ther Med. 2017;14(1):283-285. doi:10.3892/etm.2017.4506.

32. Buxey K. Delayed onset diffuse lamellar keratitis following enhancement LASIK surgery. Clin Exp Optom. 2004;87(2):102-106. doi:10.1111/j.1444-0938.2004.tb03156.x.

33. Díaz-Valle D, Arriola-Villalobos P, Sánchez JMB, Bueso ES, Casa JMM, Sardiña RC. Late-onset severe diffuse lamellar keratitis associated with uveitis after LASIK in a patient with ankylosing spondylitis. J Refract Surg. 2009;25(7):623-625. doi:10.3928/1081597X-20090610-08.

34. Brown MJ, Hardten DR, Davis EA, Lindstrom RL. Diffuse Lamellar Keratitis. In: Alio JL, Azar DT, eds. Management of Complications in Refractive Surgery. Heidelberg, Springer; 2008:40-46.

35. Sonmez B, Maloney RK. Central toxic keratopathy: description of a syndrome in laser refractive surgery. Am J Ophthalmol. 2007;143(3):420-427. doi:10.1016/j.ajo.2006.11.019. Epub 2006 Dec 19.

36. Randleman JB. Refractive Surgery: An Interactive Case-Based Approach. New Jersey, SLACK Incorporated; 2014:53-59.

37. Neira W, Holopainen JM, Tervo TMT. Long-term outcome of central toxic keratopathy after photorefractive keratectomy. Cornea. 2011;30(11):1207-1212. doi:10.1097/ICO.0b013e31821142d0.

38. Belin MW, Hannush SB, Yau CW,Schultze R. Elevated intraocular pressure-induced interlamellar stromal keratitis. Ophthalmology. 2002;109(10):1929-1933. doi:10.1016/s0161-6420(02)01163-6.

39. Hainline BC, Price MO, Choi DM, Price FW Jr. Central flap necrosis after LASIK with microkeratome and femtosecond laser created flaps. J Refract Surg. 2007;23(3):233-242. doi:10.3928/1081-597X-20070301-05.

Presentation ID / Sunum No= 244

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1664-3241

Birden Fazla Tiroid Nodülü Varlığında Ultrasonografi Bulgularının Malignite Tahmininde Faydası

Uzman Dr. Bilal Egemen Çifçi[1], Doç. Dr. Serra Özbal Güneş[2]
[1]SB Ankara Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniğii
[2]SB Ankara Dıskapı Yıldırım Beyazıt EAH Radyoloji Kliniği

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı birden fazla tiroid nodülü bulunan hastalarda B-mod ultrasonografi (USG) ile malignite kriterlerinin etkinliğini saptamak ve ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) işlemi öncesi doğru nodülün seçilmesi için yol gösterici olmaktır. Materyal ve metod: Retrospektif olarak toplamda 2895'ü (%85,9) kadın, 476'ü (%14,1) erkek toplam 3371 hasta çalışmaya dahil edildi. Bilinen tiroid malignitesi olan hastalar dahil edilmedi. Tiroid nodülüne İİAB yapılan hastaların sitoloji sonuçları hastaların tiroid US tetkiklerinde tanımlanan nodül özellikleri ile karşılaştırıldı. Ultrasonografide nodülün kompozisyonu, ekojenitesi, şekli, kontur özelliği, ekojenik odak varlığı malignite kriterleri olarak seçildi. Bulgular: Nodülün belirgin hipoekoik olması, mikrokalsifikasyon içermesi, kenar lobülasyonu ve düzensizliği, ön-arka çap > transvers çap için malignite olasılığı saptamada senstivite; %76.8, %76, %79.6, %73.7, spesivite; %94.6, %92.9, %84.9, %94.1, negatif prediktif değer sırasıyla; % 97.3, % 97.2, % 96.6, % 97.2 olarak bulundu. Sonuç: Bizim çalışmamızda, birden fazla nodül varlığında USG kriterlerinin biyopsi öncesi benign nodülleri dışlamak için oldukça anlamlı olduğu ve İİAB için doğru nodülün seçimi konusunda yol gösterici ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid Nodülü, Ultrasonografi, Titoid Malignitesi GİRİŞ

Tiroid hastalıkları bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülen hastalıklardandır. Yapılan otopsi serilerinde tiroid bezlerinin %50'sinden fazlasında nodül saptanmıştır. Palpasyonla normal olan bezlerin çoğunda ve asemptomatik kadınların %35-45'inde ultrasonografi ile küçük nodüllerin saptanabilmesi, nodüler guatrın yaygınlığını göstermektedir(1,2). Tiroid bezi palpabıl nodüllerinin prevalansı % 4-7'dir (3). Soliter tiroid

nodüllerinin malign olma riski %8-16 iken, multinodüler guatrda bu oran %1-10 civarındadır (4,5). Buna karşılık tiroid kanseri popülasyonda %0,1 oranında görülür, tüm kanserlerin %1'inden azını oluşturur, tüm kanser ölümlerinin de %0,5'inden azından sorumludur(1,6).

1-6

Bu oran düşük olsa da tiroid nodülü olan hastaların radyolojik olarak görüntülenmesi hastalığın erken tanı, takip ve tedavi tiplerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (7). Tiroid nodüllerinin tanısında amaç, seyrek görülen malign nodülleri doğru teşhis ederek, cerrahi olarak çıkarılmalarını sağlamak ve benign nodülleri olan hastaları gereksiz cerrahi işlemlerden korumaktır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en önemli ameliyat öncesi tanı modalitesidir.

Tiroid nodüllerinin tespit edilmesinde fizik muayene ve klinikte rutin olarak kullanılan tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve ultrasonografi önemli bilgiler vermektedir. Tiroid ultrasonu (US) incelemesi, invaziv olmaması, kolay ulaşılabilir olması ve hastaya X ışını uygulanmaması nedeniyle tiroid nodüllerinin tanısında ve takibinde önemli yer tutmaktadır. Bazı çalışmalara göre US, benign ve malign nodüllerin ayrımında %63-94 sensitivite ve %61-95 spesifite ve %80-94 doğruluk oranına sahiptir (8-11). B mod US incelemede nodülün ekojenitesi, içerdiği kalsifikasyon ve kalsifikasyonun şekli, kontur özellikleri, nodülde ön-arka çap artışı gibi kriterler nodülün malignite potansiyeli hakkında ön görüş sağlamaktadır.

US eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) sonuçları tiroid bezi nodüllerinin değerlendirilmesinde genellikle tercih edilen diagnostik tekniktir (12,13). İİAB genellikle ayaktan hastalara uygulanan kabul görmüş, minimal invaziv, güvenli ve etkili bir tekniktir. Bununla birlikte ultrasonografi eşliğinde yapılan İİAB'ler bile %15-20 oranında tanı için yetersiz kalabilmektedir (12,13).

Bu çalışmanın amacı tiroid nodülü bulunan hastalarda B mod US'de saptanan malignite kriterlerinin etkinliğini saptamak, İİAB işlemi patoloji sonuçları ile kıyaslanarak İİAB işlemine

yönlendirilecek hastaların seçilmesinde katkı sağlamak ve birden fazla tiroid nodülü bulunan hastalarda İİAB işlemi için doğru nodülün seçilmesi için yol gösterici olmaktır.

GGEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Şubat 2008 ile Mart 2010 tarihleri arasında S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji kliniğinde US eşliğinde tiroid İİAB yapılan hastalar dahil edildi. Genel cerrahi ve dahiliye polikliniklerinden rutin İİAB istemi ile başvuran 2895'ü (%85,9) kadın, 476'ü (%14,1) erkek toplam 3371 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş ortalaması 47,5±13,0 (en küçük yaş 17, en büyük yaş 74) idi. Daha önceden bilinen tiroid malinitesi bulunan hastalar ve nodül boyutu 5 mm' nin altında olan hastalar gruba dahil edilmedi.

İİAB işlemi Toshiba Nemio (Tokyo, Japan) US cihazları ile 7.5 Mhz' lik lineer problar kullanılarak US eşliğinde yapıldı. İşlem öncesinde kanama komplikasyonun önüne geçilmesi açısından çalışma dahilindeki hastaların serum PT, aPTT ve INR değerleri kontrolü yapıldı. Değerleri yüksek bulunan hastalar kontrol kanama değerleri ile tekrar değerlendirilip normal değerler ile işleme alındı.

İşlem öncesi multipıl nodülü bulunan hastalar B mod US ile değerlendirildi. Malinite açısından şüpheli bulunan nodüller seçildi ve birden fazla şüpheli nodül tespit edilen hastalarda, birden fazla nodüle İİAB uygulandı. Olası malignite kriterleri olarak nodülün belirgin hipoekoik olması, mikrokalsifikasyonlar içermesi, kenar lobülasyonu ve düzensizliği, ön-arka çapın transvers çaptan geniş olması kullanıldı.

İşlem yapılan nodüller için sayılan malignite kriterlerden mevcut olanlar not alındı. Soliter nodülü bulunan hasta grubunda da bulunan mevcut kriterler kayıt edildi.

İİAB işlemi için hasta supin pozisyonda yatırıldı. İşlem sırasında kolay manüplasyon yapmak için hastaların başına ekstansiyon yaptırılarak işlem sahası genişletildi. İşlem öncesinde hastalarda, enfeksiyon riskine karşılık % 10 luk poviden iodür solüsyon ile işlem sahası temizlendi (Resim 5). Ayrıca prob steril kılıf ile giydirildi. Hemorajiyi azaltmak için işlemde 22 G (50x0.7 mm) dental iğne aspirasyon için de 5-10 ml enjektör kullanıldı.

Biyopsi işlemi esnasında iğnenin iyi görüntülenebilmesi için iğne olguların çoğunda yan teknikle proba paralel tutularak nodüllere ulaşıldı (Resim 6). Bu yaklaşım şekli iğnenin en iyi görüntülenebilmesini sağlamaktadır. Nodül lokalizasyonu nedeniyle uygun yaklaşım açısı bulunmayan hastalarda proba paralel dik planda iğne gönderilerek işlem gerçekleştirildi (Resim7). Prosedür boyunca tüm iğne hareketleri gerçek zamanlı olarak devamlı görüntülendi. Aspirasyon sırasında iğne ucu nodül içerisinde çeşitli pozisyonlara ilerletilerek ileri-geri hareketlerle vakum işlemi uygulandı. İğne lezyondan çıkartılmadan önce vakum durduruldu. İşlem esnasında kistik alanları bulunan nodüllerin solid kesimlerinden aspirasyon yapılmaya dikkat edildi. Alınan materyal lamlara yayıldı ve hava ile kuruması sağlandı (Resim 8). Çalışmada patoloji sonuçları, benign, malign, nondiadnostik ve kuşkulu sitoloji grupları altında değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum) olarak nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Altın standarda göre görüntüleme özelliklerinin uyumlu sonuçlar verip vermediği Ki-Kare testi ile incelendi. Her bir göstergeye ait tanısal performansları belirlemek amacıyla duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler ve tanısal doğruluk oranları hesaplandı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Patolojik değerlendirmenin ardından 671 hastanın sonucu yetersiz veya nondiagnostik olarak geldi. Sitopatolojik değerlendirmede 82 hastanın sonucu malign sitoloji olarak raporlandı. Sitoloji sonucu kuşkulu olarak gelen 82 hastanın, takipte 61' i için cerrahi olarak histolojik tanıya gidildiği, bunların 42' sinin malign 33' ünün benign özellikte nodüller olduğu öğrenildi. 7 hasta ise takipten çıktı. 2581 hastanın sonucu benin sitoloji olarak değerlendirildi. 126 olguyu içeren malign hasta grubunda nodül konturlarının düzensiz olarak izlendiği hasta sayısı 50 (% 39.7), 2581 hasta içeren benin grupta ise 389 (%15) olarak hesaplandı. İstatiksel analizde düzensiz kontur özelliği malignite kriteri olarak ele alındığında duyarlılık % 39,6, seçicilik %84.9, pozitif tahmini değer % 11,4, negatif tahmini değer % 96,6 olarak hesaplandı. Veriler tablo 2 de toplu olarak düzenlenmişti.

126 olguyu içeren malin hasta grubunda nodülün belirgin hipoekoik içyapıda olduğu hasta sayısı 59 (% 46,7) 2581 hasta içeren benign grupta ise 139 (% 5,3) olarak hesaplandı. İstatiksel analizde düzensiz kontur özelliği malignite kriteri olarak ele alındığında duyarlılık % 46.8, seçicilik %94.6, pozitif tahmini değer %29.8, negatif tahmini değer % 97,3 olarak hesaplandı. Veriler tablo 3 de toplu olarak verilmiştir

126 olguyu içeren malin hasta grubunda mikrokalsifikasyon içeren nodülü bulunan hasta sayısı 58 (% 45,9) 2581 hasta içeren benign grupta ise 182 (% 7) olarak hesaplandı. İstatiksel analizde mikrokalsifikasyon içerme özelliği malignite kriteri olarak ele alındığında duyarlılık % 46.0, seçicilik %92,9, pozitif tahmini değer % 24,2 negatif tahmini değer % 97.2 olarak hesaplandı. Veriler tablo 4 de toplu olarak verilmiştir.

126 olguyu içeren malin hasta grubunda nodülün ön-arka çapının transvers çapından geniş olduğu hasta sayısı 55 (% 43,6) 2581 hasta içeren benin grupta ise 152 (% 5,8) olarak hesaplandı. İstatiksel analizde ön-arka çapının transvers çapından geniş olması özelliği

malinigte kriteri olarak ele alındığında duyarlılık % 43.7, seçicilik %94.1, pozitif tahmini değer % 26.6, negatif tahmini değer % 97.2 olarak hesaplandı. Veriler tablo 5 de toplu olarak verilmiştir.

5TARTIŞMA

Bizim çalışmamızın

Tiroid nodülleri populasyonda yaygın olarak bulunmaktadır, ancak oran olarak nodüllerin az bir kısmı maling natürdedir. Genel bir bilgi olarak yapılan çalışmalarda tiroid nodüllerinin %5-6.5' nin malign olduğu belirtilmiştir (1,3,4). Tiroid US tetkiki, invaziv olmaması, kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir olması, işlem süresinin kısa olması gibi avantajları ile ilk tercih edilen yöntemdir. Nodüllerin benign ya da malign olarak ayrımında, hangi nodülün İİAB işlemine gideceğine yol göstermekte ve malign olduğudan şüphelenilen nodüllerin İİAB işleminde kılavuz olarak kullanılmaktadır. İİAB'nin yaygın kullanımı, tiroid kanserlerinin saptanmasını ve buna paralel olarak cerrahi işlem sonrası saptanan malign olgu sayısını arttırmıştır (83, 94-96). Bu sayede gereksiz tiroidektomiye gidecek benign hasta sayısının azaltılması da sağlanmaktadır.

Tiroidektomi operasyonu yapılan hastalarda patolojik değerlendirmelerde malignite insidansını arrtırma gereği, US tetkikininden beklentiler artmış ve sonucunda US bulgularında bir takım malignite ve benignite kriterleri aranmıştır (9, 82, 89, 90, 91-94). Malinigteyi düşündüren US kriterleri nodül içeriğinin yoğun olarak solid olması, mikrokalsifikasyon içermesi, eko yapısının belirgin hipoekoik olması, ön arka çapının transvers çapından daha

geniş olması, sınırının irregüler olması veya net seçilememesi, etrafında düzgün kesintisiz hipoekoik halo bulunmaması olarak düşünülmüştür. Tanımlanan bu özelliklerin malignite riski yüksek nodülü saptamada nodül boyutundan daha anlamlı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada eldeki literatürlerde bahsedilen malinite kriterlerden, nodülün mikrokalsifikasyonun bulunup bulunmadığı, ön-arka çapın tranvers çaptan fazla olması, nodül sınırlarının düzensiz olması ve nodülün belirgin hipoekoik yapıda olması dahil toplam dört kriteri ele aldık. Çalışmaya literatürde çok büyük çoğunlunun benign olduğu belirtilen pür kistik nodülleri dahil etmedik ve solid komponenti daha yoğun olan nodülleri inceledik.

Literatürde sayılan malignite kriterlerinin yanında yayınlaşmış birçok benignite kriteri de bulunmaktadır (9, 97, 98). Nodülün izoekoik veya hiperekoik olması, tarnsver çapının ön-arka çaptan fazla olması, düzgün konturlu olması, periferik hipoekoik halosunun bulunması,, iç yapısının pür kistik yada kistik komponentine bağlı süngerimsi görünümde olması benignite kriterleri olarak düşünülmüştür (9, 18, 32, 38, 97-101). Yapılan bir çok çalışmada (9, 89) İİAB işlemi uygulanacak nodül seçiminde multıpıl nodülü bulunan hastalarda tanımlanan benignite kriterlerini taşıyan dominant nodül yerine malignite kriteri bulunan nodüllerin tercih edilmesinin, yalancı negatif sonuçları azaltabildiği belirtilmiştir. Bu çalışmada da yalancı negatif değerlendirmeyi azaltmak, cerrahiye gidecek doğru nodülleri daha yüksek oranda belirleyebilmek amacıyla, İİAB işlemi için bu beninite kriterleri taşıyan nodüller, malinite kriterleri bulunan nodüller olduğu sürece seçilmedi.

İİAB işlemi için nodül boyutunun alt sınırının ne olması gerektiği konusunda literatürde değişik çalışmalarda değişik bilgiler bulunmaktadır. ATA(American Thyroid Association) İİAB sonuçlarının yalancı negatiflik ve yetersiz sonuç oranlarını göz önünde bulundurarak 2015 yılında yaptığı değerlendirmelerinde, biyopsi işleminin rutinde 1 cm üstü nodüllere uygulanması yönünde öneride bulunmaktadır(106). Bu çalışmada, literatürde bahsedilen

mikropapiller karsinom oranlarını göz önünde bulundurmamız, gelen tüm hastaların ayrıntılı klinik bilgilerine, özgeçmişlerine ulaşamamamız nedeni ile kısa aksı 5 mm ve üstü olan nodüllerde İİAB işlemi gerçekleştirdi.

Nodülün solid komponentinin yoğun olması, benign natürden çok malign natürde olduğunu düşündürmektedir (83,107). Ancak benign nodüllerin % 60-83 oranında solid komponentli nodüller olduğunu belirten yayınlar da bulunmaktadır (108). Moon ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada benign nodüllerin de malign nodüllerin de çoğunun solid komponentinin yoğun olduklarını görmüşlerdir (83). Bu da nodülün malign ya da benign natürde olduğunu söylemek için bu kriterin tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. Kistik komponenti daha fazla olan nodüllerin ise çok daha belirgin bir oranda benign oldukları artık bilinmektedir Ayrıca kistik komponenti yoğun olan nodüllerin İİAB işlemi sonrasında yetersiz materyal çıkma oranı daha fazladır. 2005 tarihli Amerika'da gerçekleştirilen Ultrason Fikirbirliği Toplantısı'nda (the Statement of the Society of Radiologist in Ultrasound Consensus Conference) çok sayıda nodülü bulunan hastalarda İİAB işlemi için büyük boyutta karışık yapıda kistik solid alanlar içeren, kalsifikasyon içermeyen dominant nodülden önce solid yapıda ve mikrokalsifikasyonlar içeren nodülün seçilmesinin daha doğru olacağını vurgulamışlardır. Bu çalışmada literatürdeki bilgileri göz önünde bulundurarak solid komponenti belirgin olan nodüller değerlendirmeye alınmıştır. Zaten rutin uygulamalarımızda özellikle birden fazla nodülü bulunan hastalarda genel olarak çok büyük çoğunluğunun benign olduğu bilenen kistik komponenti yoğun olan nodüller İİAB için tercih edilmemekte, diğer nodüller tercih edilmektedir.

Nodülün ön-arka çapının transvers çapından daha büyük olması malignite riskinde artış ile korelasyon göstermektedir (9, 82). Bu farklılık nodülün normal planının aksi yönünde büyüdüğünün göstergesidir. Benin nodüllerde ise büyüme bez aksına paralel doğrultuda yani enine olmaktadır. Ovoid ve fuziform yapıda olan yani bez aksine paralel büyüyen nodüller genellikle benign natürde olduğunu gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır (82, 83). Bu çalışmada 126 malign olgunun 55' inde bu özelliğin mevcut olduğunu görüldü. Yüzde olarak hesaplama yapıldığında (%43.5) sonuç literatürde hesaplanan oranlara yaklaşık değerlerdedir (82). Ancak istatatiksel olarak bu kriter, bir nodülün malign olduğunu söylemek için tek başına

yorum yapmak için ele alındığında, literatürdeki verilere göre daha düşük bir değere sahiptir. Kim ve arkadaşları yaptığı çalışmada bu kriterin duyarlılığının düşük olduğunu ancak seçiciliğinin yüksek olduğunu belirtilmiştir. Bu çalışmada da önceki çalışmalarda olduğu gibi bu kriterin seçici olduğu gösterildi.

Solid nodüllerde izlenen mikrokalsifikasyonun papiller karsinom için daha özgül olduğu bilinmektedir (9). Bu çalışmada, 126 malign hastadan 58 'sinde (% 46' sında) mikrokalsifikasyonun olduğu görüldü. İstatistiksel analizde negatif kestirim değeri ve seçicilik; sırasıyla %97,2 ve %92,9 olup, bu oranlar benin nodülleri dışlamak için anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Ancak bu çalışmada kriterin pozitif tahmini değerinin düşük olması (% 24,2) , kriterin US bulgusu olarak saptandığında malinigte göstergesi olarak kullanılma şansını azaltmaktadır. Pozitif tahmini değerin literatür verilerinden düşük olmasının çalışma grubundaki malign hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Elde ettiğimiz sonuç ve literatür sonuçları tablo 8 de karşılaştırılmalı olarak verilmiştir.

Nodül sınırının irregüler ve belirsiz olması genel bir malignite kriteridir (9). Çalışmalarında düzensiz ve spiküle kenar özelliğinin mikrolobülasyonun nodül kenarının iyi seçilememesinden daha sık görüldüğünü belirtmişler ve bunun palpasyonla saptanamayan küçük boyutlu nodüllerin daha az invaziv olmasına bağlı olabileceğini söylemişlerdir (9). Moon ve arkadaşları US cihazlarının gelişimine bağlı olarak spiküle kenarlı nodüllerin, sınırları belirgin olmayan nodüllerden ayırt edilebildiğini işaret etmişlerdir. Sonuç olarak spiküle kenar özelliğinin malinite için kuşkulu bulgu olduğunu, nodül sınırlarının belirgin olmamasının benin nodüllerde görülebileceği hipotezini savunmuşlardır. Bu çalışmada 126 malin olgunun 50 sinde (% 39,6) nodül kenar düzensizliği olduğunu saptadık. Kriterin seçiciliği %84.9, özgüllüğü % 39.7 olarak hesaplandı.

Literatürde birçok çalışma hipoekojenitenin malinite için kriter olabileceğini söylemektedir (9, 45). Ancak diğer yandan benin nodüllerin çoğu hipoekoik yapıdadır. Nodülün belirgin hipoekoik olması ise malin ve benin gruplar arasında çok daha belirgin olarak farklılık göstermektedir. Bu çalışmada 126 malin hastanın 59'unda (% 46,7) kriterin pozitif olduğu

görüldü. Benin grupta 2581 olgudan 139'u (% 5,1) belirgin hipoekoikdi. Malin ve benin gruptaki oranların karşılaştırması yapıldığında literatürde belirtilen oranlar ile yaklaşık değerlerde olduğu görüldü. Bu çalışmada belirgin hipoekojenitenin negatif tahmini değerinin ve seçiciliğinin yüksek olması benin karakterdeki nodülleri dışlamak için bu kriterin önemli olduğunu desteklemektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada benign malign nodül ayrımında tanımlanan US kriterlerinin benin nodülleri dışlamak için anlamlı istatistiksel değere sahip olduklarını, ancak tanımlanan bu dört kriterden (nodülün kontur düzensizliği, ön-arka çapının transvers çapından büyük olması, mikro kalsifikasyon içermesi ve belirgin hipoekoik yapıda olması) hiçbirinin tek başına nodülün malinitesini tanımlamada yeterli ve anlamlı olmadığı görüldü. Yapılan istatistiksel analizde bu çalışmadaki yüzdelik dilimlerinin literatürle kıyaslandığında yaklaşık değerlerde olmasına rağmen pozitif tahmini değerlerin düşük olmasının nedeninin malin hasta sayısının benin hasta sayısından çok daha az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Kriterlerin anlamı, daha geniş malin hasta grubu ile çalışılması ve yeni kirterler eklenerek birlikte değerlendirilmeleri ile artabilir. Kriterler değerlendirildiğinde, özellikle çok sayıda nodülü bulunan hastalarda biyopsi işleminin hangi nodüle uygulanması gerektiği konusunda yol gösterici olduğu bu çalşımada istatistiksel verilerle de desteklenmektedir.

Presentation ID / Sunum No= 245

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7973-5813

Sağ Elini Baskın Olarak Kullanan Kişilerde Bir İşitsel Uyarana Karşı Ölçülen Sağ ve Sol El Reaksiyon Zamanının, Ultradiyen Ritmin Sempatik ve Parasempatik Fazlarında Karşılaştırılması

Işınsu Karaoğlu[1], Prof. Dr. Lamia Pınar[2], Ahmet Hulusi Yeşil[1], Prof. Dr. Erhan Kızıltan[3]
[1]*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara, Türkiye, isinsu2012@gmail.com*
[2]*Okan Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, lamia.pinar@okan.edu.tr*
[3]*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, Beşevler, Ankara, Türkiye,ahmethulusiyesil@gmail.com*
[4]*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, Ankara, Türkiye, erhankiziltan@gmail.com*

Özet

Giriş ve Amaç: Ultradiyen ritimle ilişkili olarak ortaya çıkan serebral lateralizasyonun, reaksiyon zamanı (RZ) üzerinde de etkili olabileceği düşüncesiyle; akut şiddetli egzersiz aracılığıyla oluşturulan sempatik aktivasyonda, regüler ve irregüler işitsel uyaranlara karşı sağ ve sol el reaksiyon süreleri test edilmiştir. Yöntem: Çalışmaya, sağ eli dominant olan 23 Kız, 7 Erkek öğrenci katılmıştır. Katılımcıların, dinlenim durumundaki kan basıncı ve kalp atım hızları ölçülmüş, işitsel uyarılara karşı RZ testi uygulanmıştır. Daha sonra, bir tredmil egzersiziyle, katılımcının istirahat kalp atım sayısı iki katına çıkarılarak, bu şekilde 5 dakika boyunca egzersize devam ettirilmiş ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu sağlanmıştır. Tekrarlanan ilişkili testlerle bu faz teyit edilmiştir. Sempatik aktivasyon fazında da sağ ve sol el reaksiyon zamanı ölçümleri tekrarlanmıştır. Bulgular: Sempatik aktivasyon fazında, dinlenim fazına nazaran, her iki uyaran tipinde de sağ ve sol el reaksiyon hızı anlamlı olarak artmıştır. Regüler uyaranlara karşı sağ el reaksiyon hızı sola nazaran daha yüksek olmakla beraber; iki el arasında ne dinlenim döneminde ne de sempatik aktivasyon sonrasında fark anlamlı bulunmamıştır. İrregüler uyaranlarda ise -sürpriz olarak- hem dinlenim hem de sempatik aktivasyon döneminde, sol el RZ'nın, sağ ele nazaran anlamlı olarak daha hızlı olduğu saptanmıştır. Sonuç: Regüler uyaranlarda; sağ elin öğrenilmiş otomatik motor hareketlerinden dolayı, sol el hızına nazaran bir üstünlüğü olmakla birlikte, sol hemisfer duyu-motor integrasyonunda bir etkinlik artışı olmadığı düşünülmüştür. Öte yandan, sağ hemisferin sözel olmayan sesleri işleme sürecindeki bilinen üstünlüğü ve dikkat ile ilgili artan aktivasyonu, katılımcıların daha fazla dikkat ettiği irregüler uyaranlara karşı refleks yanıtta sol elin hızını arttırmış olabilir. Böylece, sağ ele nazaran daha düşük motor beceriye sahip olan sol elin reaksiyon süresinin, sağ hemisferin duyu işleme sürecindeki hızı ile telafi edildiği ($p<0.01$) değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ultradiyen Ritim, Serebral Lateralizasyon, İşitsel Reaksiyon Zamanı, Sempatik Aktivasyon, Akut Şiddetli Egzersiz

Comparison of Right and Left Hand Reaction Times Measured Against An Auditory Stimulus in Right-Handed Persons in the Sympathetic and Parasympathetic Phases of Ultradian Rhythm

Abstract

Introduction and Aim: With the thought that cerebral lateralization associated with the ultradian rhythm may also have an effect on the reaction time (RT), right and left hand RTs to regular and irregular auditory stimuli were tested in sympathetic activation (SA) induced by acute intense exercise. Method: 23 female and 7 male right-handed students participated in the study. After measuring resting blood pressure, heart rate of the participants, the RT test was applied against an auditory stimulus. Then, the heart rate of the participants was doubled with treadmill exercise, and the exercise was continued for 5 minutes in this way. The sympathetic system was activated and confirmed by releated tests. Right and left hand RT measurements were repeated in the SA phase. Results: Right and left hand RTs increased significantly in both stimulus types in the SA phase compared to the resting phase. Although the right hand RT to regular stimuli is higher than the left; there was no significant difference between the two hands in the resting period or after SA. On the other hand, surprisingly, in irregular stimuli, it was determined that the RT of the left hand was faster than the right in both the resting and SA periods. Conclusion: In regular stimuli; although the right hand has superiority over left hand due to learned automatic motor movements, there was no increase in efficiency in left hemisphere sensory-motor integration. On the other hand, the known superiority of the right hemisphere in processing non-verbal sounds and the increased activation of attention may have increased the speed of the left hand in the reflex response to irregular stimuli. Thus, it was evaluated that the RT of the left hand, which has lower motor skills compared to the right, is compensated by the speed of the right hemisphere during the sensory process.

Keywords: Ultradian Rhythm, Cerebral Lateralization, Auditory Reaction Time, Sympathetic Activation, Acute Intense Exercise

1.GİRİŞ

Ultradiyen ritim, 24 saatten daha kısa sürede yinelenen[1] ve elektroensefelogramda (EEG) düşük frekanslarla (10^{-3} ile $5x10^{-5}$ Hz) karakterize biyolojik bir ritimdir.[2] "Temel dinlenme aktivite döngüsü hipotezi", bu ritme işaret etmektedir.[3-6] Buna göre; ultradiyen ritimleri temsil eden düşük frekanslı EEG dalgaları[2], yaklaşık her 90-120 dakikada bir veya daha uzun süreli periyotlarla ortaya çıkarak, beynin kortikal eksitabilite artışını veya dinlenim durumunu gösterir.[6,7] Uyku ve uyanıklık süresince ultradiyen bir ritimde devam eden bu serebral lateralizasyonda, sol hemisfer baskınlığı, sempatik sinir sistemi, sağ hemisfer baskınlığı ise parasempatik sinir sistemi aktivasyonundan sorumludur.[8] Bu döngüsel değişimin, hemisferlerin sorumluluğundaki pek çok olayı etkilediği gibi, duyusal ve motor sistemler arasındaki koordinasyonu değerlendiren ve dolaylı olarak merkezi sinir sisteminin işlem hızını ölçen[9], reaksiyon zamanı üzerinde de etkili olabileceği düşünülmektedir. Reaksiyon zamanının, ultradiyen ritim ile değişen olaylarla ilişkisi henüz ayrıntılı bir şekilde aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, ultradiyen ritmin sempatik aktivasyon fazında, duyusal uyaranlara karşı nasıl bir duyarlılık artışı oluşturduğunu incelemeyi amaçladık. Bu nedenle de literatür bilgilerine dayanarak, akut şiddetli egzersiz aracılığıyla oluşturulan sempatik aktivasyonda[10], regüler ve irregüler aralıklarla uygulanan işitsel uyaranlara karşı verilen sağ ve sol el reaksiyon sürelerini test ettik.

Bu çalışma, ultradiyen ritim değişikliklerinin çeşitli fizyolojik parametreler üzerindeki etkileri ile birlikte, işitsel uyaranlara karşı değişen hassasiyette reaksiyonlar ortaya çıkardığını göstermesi açısından yol gösterici olabilir. Araştırma sonuçlarımıza göre, işitsel uyaranlara karşı reaksiyon hızının; kişilerin duyusal algı ve motor becerisinin yanında, dikkat ve uyarana odaklanma durumunun da sempatik ve parasempatik aktivite baskınlığında değişebileceği ön görülmektedir.

2.YÖNTEM VE UYGULAMALAR

Bu çalışma, 'Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınarak, 19-22 yaş aralığındaki, 30 gönüllü öğrencini katılımı (23 Kız, 7 Erkek) ile gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar, hiçbir girişimsel uygulamanın olmayacağı (non-invaziv) bu çalışmanın tüm aşamaları hakkında, hem sözlü hem de yazılı olarak bilgilendirilmiş ve gönüllü olanlardan, yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Katılımcılar; belli bir yaş aralığında olup, sigara içmeyen, alkol kullanmayan, herhangi bir madde bağımlılığı bulunmayan, düzenli spor yapmayan ve sağ elini kullanan sağlıklı gençler arasından seçilmiştir. Önemli bir sistemik rahatsızlığı bulunan (solunum veya kardiyovasküler), otonom sinir sistemini düzenleyici veya santral sinir sistemini etkileyen herhangi bir ilaç kullanan, akut ya da kronik nöropsikiyatrik rahatsızlığı bulunan kişiler çalışma dışı bırakılmıştır. Solunum ve kardiyovasküler kapasiteler açısından önemli olduğu için; çalışmaya seçilen gençlerin fiziksel profilleri standardize edilmeye çalışılmış, bunun için vücut kütle indeksi (VKİ: Ağırlık/Boy^2) hesaplanarak; (VKİ~ = 18,50-24,99 kg/m^2 olan) normal kilolu adaylar seçilmiştir.[11,12] Çalışma kriterlerini sağlayan öğrenciler, uygulanacak egzersiz protokolü için; sağlık taramasından geçirilerek, uygun görülen öğrenciler için sağlık raporu alınmıştır. Öğrencilerin demografik özellikleri ile baskın olarak kullandıkları el tercihleri gözlem ve testler[13] ile, ve yüz yüze görüşme yöntemi ile kaydedilmiştir. El dominansı, "oldfield anketi"[13] ile tespit edilmiş ve "geschwind skoruna"[14] göre değerlendirilmiştir. Çalışmaya seçilen öğrencilerin el baskınlığı Geschwind skoruna göre, ''kuvvetli sağlak'' olarak skorlanan aralıkta bulunmaktadır. Çalışmadaki kız öğrencilerin mensturasyon dönemleri de dikkate alınmış ve döngü bitiminden en az 1 hafta sonra çalışmaya katılımları gerçekleştirilmiştir. Literatür bilgileri doğrultusunda, reaksiyon zamanını etkileyen değişkenler göz önünde bulundurularak; ölçümler, her katılımcı için aynı zaman diliminde (11:00-17:00 saatleri arasında), GÜTF, Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.[15] Katılımcıların normal kan basıncı değerleri, 1 haftalık kan basıncı takiplerinin değerlendirilmesiyle belirlenmiş ve referans alınan bu değeler ile çalışma esnasında ölçülen kan basıncı sonuçları karşılaştırılarak; an itibari ile parasempatik ve sempatik fazların baskınlığı tayin edilmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızın deneysel süreci*, 'ön test' ve 'son test' olmak üzere 2 aşamalı bir çalışma programının,* aynı katılımcıya ard arda uygulanması şeklindedir. Çalışmanın ilk aşaması olan ön test kısmı, katılımcının dinlenim durumunda ve tok karnına (parasempatik faz) uygulanmıştır. Bu aşamada; öğrencilerin istirahat kan basıncı ve kalp atım hızı ölçümleri yapılmış, ardından, kendisine 'işitsel bir uyarana karşı bir tuşa basma şeklinde; Kızıltan ve diğerleri (2006)' tarafından geliştirilen, 'dijital parmak vuru testi, PVT' uygulanmıştır.[16] Çalışmanın ikinci aşaması olan 'son test' kısmında ise literatür bilgilerine dayanarak, sempatik aktivitede artış oluşturacağını varsaydığımız, 'Akut Şiddetli Egzersiz' uygulamasına geçilmiştir.[10] Akut şiddetli egzersiz modeli; kalp atım hızının egzersiz şiddeti ile doğru orantılı olduğu fizyolojisine dayanarak, bir tredmil egzersiziyle, kişilerin istirahat halindeki normal kalp atım hızının iki katına çıkartılması ve bu şekilde 5 dakika boyunca egzersize devam ettirilmesi şeklinde uygulanmıştır.[10] Buna göre; koşu bandında yavaş hızda başlayan 2 dakikalık bir ısınma turundan sonra, hız, kademeli olarak arttırılmış ve nabız sayıları başlangıç sayısının 2 katına ulaştığında (örn. 70/dk →140/dk), 5 dakika boyunca egzersize devam etmeleri istenmiştir. Daha sonra hız kademeli olarak azaltılmış ve egzersiz bitirilmiştir. Katılımcının egzersiz anındaki kalp atım hızı, sağ el işaret parmağından, parmak ucu nabız oksimetresi ile de takip edilmiştir. Sempatik aktivitede artış olup olmadığı, egzersiz öncesi ve sonrası ölçümü yapılan kan basıncı ve kalp atım hızı ölçümlerinin belirlenmesiyle saptanmış ve işitsel reaksiyon zamanı testleri tekrarlanmıştır.

İşitsel reaksiyon zamanı; özel bir bilgisayar programının desteklediği sesli bir uyaranı (klik sesini), kulaklık aracılığıyla işiten katılımcının, klavye üzerinde belirlenen bir tuşa en kısa sürede, o an için kullandığı elinin başparmağı ile basmasıyla elde edilmiştir.[16] Başparmak, el parmakları içinde en geniş temsil alanı ile en hızlı hareket etme yeteneğine sahip olduğu için tercih edilmiş[17] ve bilgisayar düzeneği bu parmak vuru hareketini en rahat pozisyonda yapabilecek şekilde ayarlanmıştır. İşitsel reaksiyon zamanı, katılımcılara sabit ve/veya rastgele aralıklarla verilen sesli bir uyarana karşı alınan yanıt sürelerinin ortalaması olarak, 2 bağımsız testle belirlenmiştir. Katılımcılara ilk olarak sabit aralıklı (regüler; uyaran süre aralıkları düzenli) işitsel reaksiyon zamanı testi, ikinci olarak da rastgele (irregüler; uyaran süre aralıkları düzensiz) aralıklı işitsel reaksiyon zamanı testi yapılmıştır. Her iki test de önce sağ (dominant) el, sonra sol (non-dominant) el için ayrı ayrı ikişer kez uygulanmıştır. Her bir test ardışık

10 uyarıdan oluşmakta olup, reaksiyon zamanı, her bir test için ortadaki 5 ölçüm değerinin ortalaması olarak kaydedilmiştir.

2.1. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 11.5 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Değerlendirmelerde; nicel veriler normal dağılıma sahip oldukları için zamana bağlı karşılaştırmalarda eşleştirilmiş t-testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde; normal dağılıma sahip nicel değişkenler için Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılıma sahip olmayanlar için Spearman Rank Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Tanımlayıcı değer olarak aritmetik ortalama ± standart sapma, fark değerleri için ise medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. Verilerin değerlendirilmesi %95 güven aralığında yapılmış, istatistiksel anlamlılık sınırı $p< 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan öğrencilere ait tanımlayıcı istatiksel analizler, Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışma grubunu oluşturan öğrencilerin yaş, cinsiyet ve demografik ölçümleri

		n	%	Ort. ± SS
Yaş (yıl)		30		20,23 ± 0,63
Cinsiyet	Kadın	23	76,7	
	Erkek	7	23,3	
Boy uzunluğu (m)	Kadın	23		1,66 ± 0,05
	Erkek	7		1,80 ± 0,03
Vücut ağırlığı (kg)	Kadın	23		6,58 ± 5,45
	Erkek	7		77,57 ± 10,81
VKİ (kg/m^2)		30		21,29 ± 2,67

VKİ : Vücut kütle indeksi

Çalışma grubunda, sempatik sinir sistemi aktivasyonu sağlamak için uygulanan 'akut şiddetli egzersiz' programı sonucunda, sempatik aktivasyona ait beklenen değişiklikler elde edilmiştir. Buna göre, egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası dönemde ölçümü yapılan; kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin ortalaması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası KAH, SKB ve DKB ölçüm değerleri

	Egzersiz Öncesi Ort. ± SS	Egzersiz Sonrası Ort. ± SS	Fark (Sonra-Önce) Ort. ± SS	t
KAH (atım/dk) 0,001**	75,83 ± 8,42	162,00 ± 12,78	86,17 ± 7,43	63,50
SKB (mmHg) 0,001**	104,10 ± 10,17	126,33 ± 11,60	22,23 ± 11,29	0,78
DKB (mmHg) 0,001**	68,97 ± 6,31	74,60 ± 7,14	5,63 ± 4,55	6,78

KAH : Kalp atım hızı; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB:** Diyastolik kan basıncı (** p< .01)

Egzersiz öncesine göre, egzersiz sonrasında gözlenen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,01).

Egzersiz öncesi (dinlenme=parasempatik dönemde) ve egzersiz sonrası (sempatik aktivasyon döneminde) uygulanan "İşitsel Reaksiyon Zamanı Testi" sesli bir uyaranın regüler ve irregüler aralıklarla uygulandığı 2 bağımsız test ile dominant (sağ) ve non-dominant (sol) el için ayrı ayrı değerlendirilmiş ve elde edilen ölçüm değerlerinin ortalaması sırasıyla Tablo 3 ve Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Regüler aralıklı işitsel uyaranlara karşı sağ ve sol el reaksiyon zamanı değerleri

Regüler RZ (ms)	Sağ El RZ Ort .± SS	Sol El RZ Ort .± SS	t	p
Egzersiz Öncesi	165,9 ± 23,5	172.0 ± 23,7	1,61	0,118
Egzersiz Sonrası	156,7 ± 17,8	162,9 ± 20,3	1,87	0,072
Fark (Sonra-Önce) (% değişim)	- 9,2 ± 19,9 (% -5,6)	- 9,1 ± 21,7 (% -5,3)		
t	2,53	2,29		
p	0,017*	0,029*		

RZ: Reaksiyon Zamanı (* p< .05)

Egzersiz öncesi, regüler aralıklı işitsel uyaranlara karşı reaksiyon zamanı; sağ elde, sola nazaran daha kısa olmakla birlikte, fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Egzersiz sonrasında ise reaksiyon zamanları her iki el için de, egzersiz öncesine göre anlamlı olarak azalmış, yani reaksiyon zamanı kısalmıştır (p<0,05). Reaksiyon zamanındaki bu kısalma, sağ ve sol el hızları arasında anlamlı bir fark yaratmasa da, sağ el reaksiyon zamanının, sola nazaran daha kısa olduğu görülmüştür (p>0,05).

Tablo 4. İrregüler aralıklı işitsel uyaranlara karşı sağ ve sol el reaksiyon zamanı değerleri

İrregüler RZ (ms)	Sağ El RZ Ort .± SS	Sol El RZ Ort .± SS	t	p
Egzersiz Öncesi	292,0 ± 22,3	270,1 ± 18,1	7,28	0,001**
Egzersiz Sonrası	282,5 ± 19,4	258,8 ± 19,2	8,88	0,001**
Fark (Sonra-Önce)	-9,5 ± 18,6	-11,3 ± 16,7		
(% değişim)	(% -3,3)	(% -4,2)		
t	2,81	3,72		
p	0,009**	0,001**		

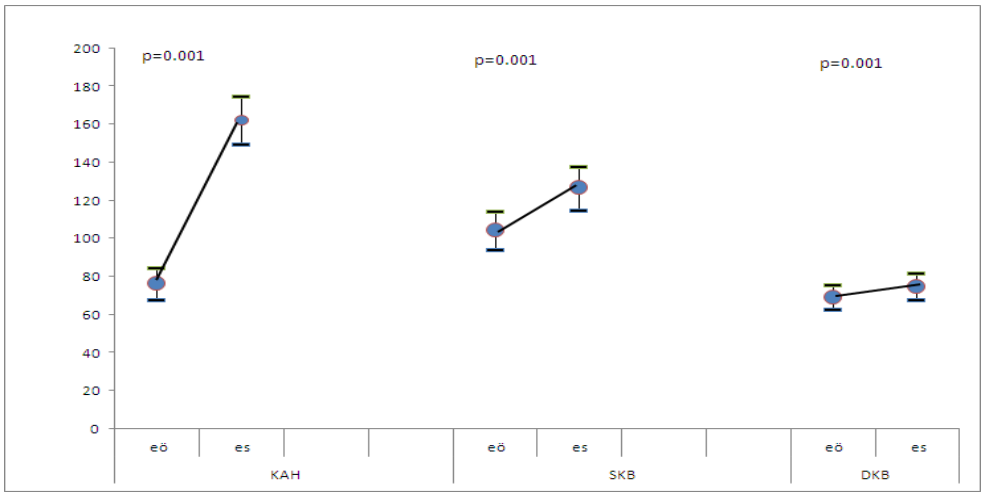
RZ: Reaksiyon Zamanı (* p< .05, ** p< .01)

İrregüler aralıklarla uygulanan işitsel reaksiyon zamanı testinde, egzersiz öncesinde; sol el reaksiyon zamanı, sağ el reaksiyon zamanından anlamlı olarak daha kısa ölçüldü (p<0,01). Egzersiz sonrası yapılan ölçümlerde ise, her iki elin reaksiyon zamanlarında egzersiz öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptandı (p<0,05). Egzersiz sonrası reaksiyon zamanındaki bu azalma, sağ ve sol el için ayrı ayrı değerlendirildiğinde de sol el reaksiyon zamanının, sağ el reaksiyon zamanından anlamlı olarak daha kısa olduğu görüldü (p<0,01).

4.TARTIŞMA

Çalışmamızda, işitsel bir uyarana karşı verilen reaksiyon sürelerinin, akut şiddetli bir egzersiz aracılığı ile oluşturulan sempatik aktivite artışından etkilenip, etkilenmediği araştırılmıştır. Bu amaçla; sedanter genç gönüllülerde, istirahat kalp atım sayısını iki katına çıkaracak şiddette uyguladığımız bir koşu bandı (tredmil) egzersizi ile sempatik aktivite artışı oluşturulmuş[10], egzersiz sonrasındaki, kan basıncı ve kalp atım sayısı ölçümlerinin dinlenme dönemine göre artış göstermiştir (p<0,05), (Şekil1). Kan basıncı ve kalp atım hızı parametrelerinde gözlenen artış, serebral lateralizasyonda; sol hemisfer baskınlığı ve sempatik sistem aktivasyonuna işaret etmektedir.[8]

Şekil 1. Kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncın' da akut şiddetli egzersizle gözlenen değişimler



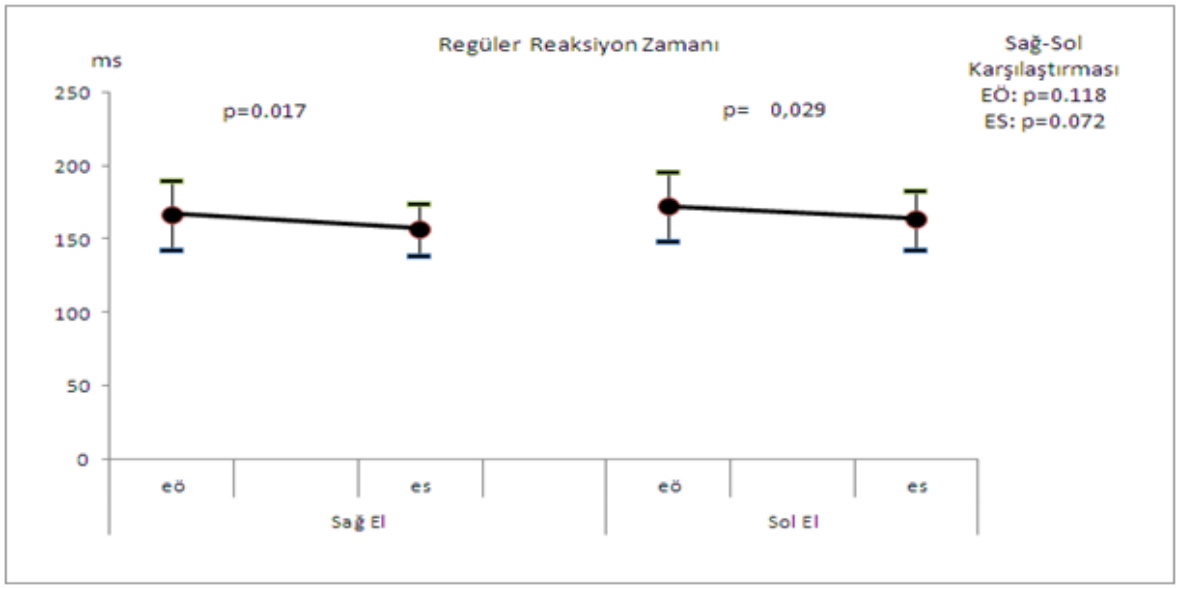
KAH : Kalp atım hızı; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB:** Diyastolik kan basıncı (** p< .01)

Egzersizle gözlenen sistolik kan basıncındaki artış beklenen bir sonuçtur. Ancak, değişimi toplam periferik vasküler dirence bağlı olan ve çalışmalarda genellikle değişmediği bildirilen[18] diyastolik kan basıncı da çalışmamızda anlamlı bir artış göstermiştir (p<0,001). Diyastolik kan basıncındaki bu artış, olasılıkla, katılımcıların sedanter olması ve tek epizod'luk akut ve hızlı bir egzersize tabi tutulmaları ve otalama (mean) arteriyel basıncın artması dolayısı ile ortaya çıkmış olabilir.

İşitsel bir uyarana karşı parmak vuru testi ile gerçekleştirilen 'basit reaksiyon zamanı' ölçümlerinin, ultradiyen ritmin, 'sempatik aktivasyon faz'ında, egzersiz öncesine göre, hem sağ hem de sol elde hızlandığı saptanmıştır (p<0.05). Literatürde, egzersize bağlı reaksiyon hızındaki artış, kan basıncının ve kalp atım sayısının artmasına (kardiyak output) ve dolayısı ile beynin kanlanmasının artmasına bağlı kortikal duyu ve motor sinyal işleme kapasitelerinin artışı ile açıklanmaktadır.[19,20] Ayrıca sempatik aktivasyona bağlı, ' santral uyarılma' (general central excitation) durumu da santral sinir sistemi nöronlarının uyarılma eşiğini düşürmüş ve genel bir eksitasyon hali yaratmış olabilir.[21] Çok sayıdaki benzer çalışmalar, egzersizin neden olduğu kardiyovasküler kapasite artışının, beynin duyusal uyaranları daha hızlı işlemesine ve daha hızlı motor tepki vermesine yardımcı olduğu sonucunu desteklemektedir.[10,19,20,22]

Çalışmamızda kullandığımız parmak vuru testi, sağlıklı bireylerde üst ekstremitenin motor fonksiyonlarını analiz etmek ve lateralizasyon ile motor fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi belirlemek için uzun süredir nörofizyolojik çalışmalarda kullanılan bir testtir.[23] Yaptığımız testte, katılımcılara işitsel uyaran; regüler ve irregüler aralıklarla uygulanmış[16,24] ve her uygulamaya, önce sağ (dominant) sonra sol el (nondominant) ile yanıt verilmesi istenmiştir. Sonuç olarak; her iki uyaran tipinde de sağ ve sol el reaksiyon hızı sempatik aktivasyondan sonra, dinlenme dönemine nazaran anlamlı olarak artmış (p<0,05), yani reaksiyon zamanı her 2 elde de kısalmıştır. İşitsel uyaranlara karşı geliştirilen reaksiyon zamanının, sağlak kişilerde, sempatik aktivasyondan sonra hızlanması beklenen bir sonuçtur. Sol hemisfer dominansında, genellikle sağ ekstremiteler tercihli olarak ve daha başarılı kullanılmaktadır. Ancak, egzersiz öncesi ve sonrası regüler uyaranlara karşı yapılan 'parmak vuru' testlerinde (Şekil 2), sağ ve sol el hızları, sağ el lehine daha yüksek olmakla birlikte, literatürün aksine, 2 el arasındaki farklar anlamlı bulunmamıştır (p<0.05).

Şekil 2. Regüler aralıklı işitsel uyaranlara karşı sağ ve sol el reaksiyon zamanının egzersizle gözlenen değişimi

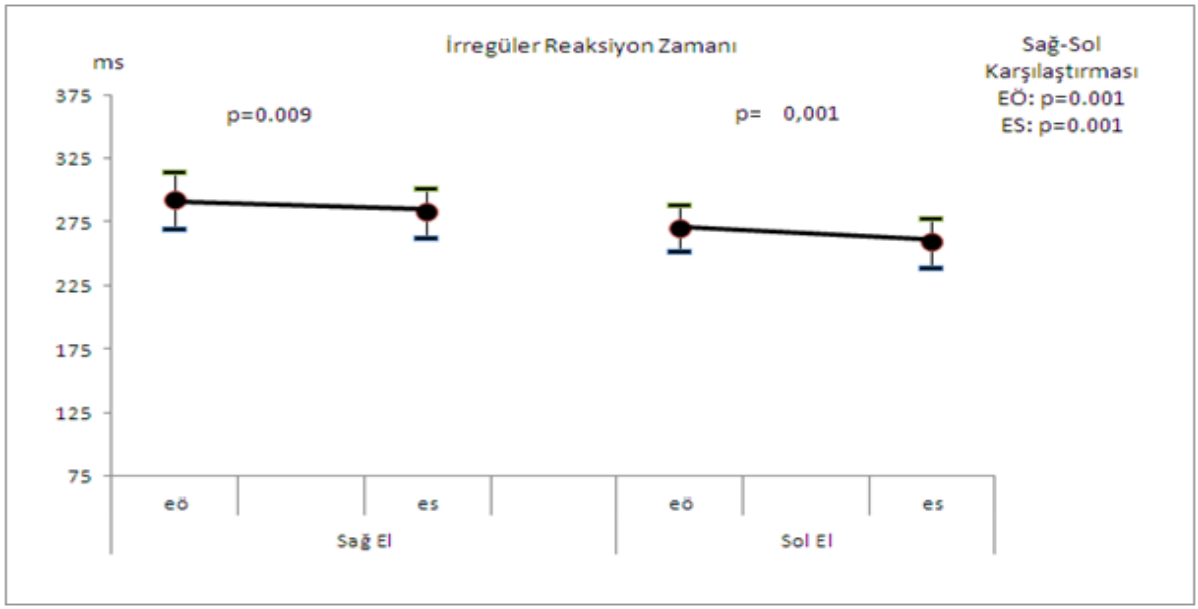


EÖ: Egzersiz öncesi; **ES:** Egzersiz sonrası (* p< .05, ** p< .01)

Motor kontrol için sol hemisferin, sağ hemisferden daha yetkin olduğuna dair kanıtlar bilinse de, bunun, reaksiyon süresi görevlerinde sağ elin üstün performansına dönüştürülmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur.[24] Bu çalışmada da, regüler uyaranlarda, sağ elin beklenen üstün performansı gözlenememiştir. Sağ ele ait gözlenen motor yanıtların; kognitif süreçlerin devre dışı kaldığı, sağ elin öncelikli ve sık kullanımına bağlı, öğrenilmiş, bazal ganglionlar seviyesinde, otomatik olarak gerçekleşebilen motor hareketler olduğu, dolayısıyla sol el hızına nazaran bir üstünlüğü olmakla birlikte, sol hemisfer duyu-motor integrasyonunda bir etkinlik artışı yaratmadığı düşünülmüştür. Balfour ve ark. (1991), bu tip uyaranların, motor kontrol için sol hemisfer baskınlığını ortaya çıkaracak kadar karmaşık olmamasından dolayı, sağlak kişilerde sağ elin beklenen üstün performansının gözlenemediğini ifade etmişlerdir.[26] Aynı zamanda, sağlak kişilerde, sol ele uygulanan yoğun ‘‘dikkat’’, beynin duyu işleme aktivitelerini hızlandırarak, tepki hızını da telafi ediyor olabilir. Bu iddiamıza katkıda bulunabilecek benzer bir çalışma, Nisiyama ve ark. (2014) tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar da, sol hemisfer primer motor alanının yüksek yetkinlik seviyelerine bağlı olarak, sağ el reaksiyon süresinin daha hızlı olmasının beklediğini, ancak, sağ ve sol el reaksiyon hızları arasında herhangi bir farkın saptanamadığını bildirmişlerdir. Araştırmacıların savunması şöyledir; motor hareket öncesi (submovement) süreçlerde sol ele uygulanan yoğun bir dikkat ile bilişsel fonksiyonların devreye girerek, beynin duyu işleme aktivitelerinin hızlandırmakta ve dolayısı ile sol el motor performans yavaşlığı, duyusal işlem hızının artışı ile telafi edilmektedir.[25] Bunun yanı sıra, sağ hemisfer motor mekanizmalarının, hazırlık ve yürütmeyi kontrol etmede, sol hemisfer motor mekanizmaları kadar verimli olabileceğini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır.[25,26]

Literatürde her iki elin reaksiyon hızı ölçümlerine ait farklı verilerle karşılaşılmış; pek çok çalışmada sağ el üstünlüğü gözlenirken, sol el üstünlüğünün gözlendiği çalışma sayısının oldukça sınırlı olduğu görülmüştür.[10,25,27,28] Bizim çalışmamızın en ilginç bulgusu da, ‘irregüler’ uyaranlara karşı, sol elin reaksiyon hızının hem dinlenme döneminde (parasempatik faz) hem de aktivasyon döneminde (sempatik faz), sağ el reaksiyon hızından anlamlı olarak daha yüksek olmasıdır (p<0.01), (ŞEKİL3).

Şekil 3. İrregüler aralıklı işitsel uyaranlara karşı sağ ve sol el reaksiyon zamanının egzersizle gözlenen değişimi



EÖ: Egzersiz öncesi; **ES:** Egzersiz sonrası (* p< .05, ** p< .01)

Beklemediğimiz ancak güçlü bir anlamlılık ifade eden bu sonuçlara bilimsel bir açıklama getirirken; işitsel uyaranların farklı tiplerinin farklı beyin alanlarında integre edildiği, sağ hemisferin sözel olmayan işitsel duyuyu işleme hızı konusundaki üstünlüğü ve sağ hemisferin dikkat ve kognitif kapasitelerin çoğundan sorumlu olduğu bilgisi yol gösterici olmuştur.[29-31]

Bu bağlamda, irregüler uyaranlarda sol ele ait gözlenen hızlı motor yanıtlar, sağ beynin duyu işleme süreçlerinde (submovement) daha üstün niteliklere sahip olduğu savını bizde de güçlendirmektedir. Dikkat durumunda, sağ hermisferin duyuların işlenmesindeki (processing) hız üstünlüğünün yanında, özellikle temporo parietal bileşke ve ventrolateral prefrontal kortekste yer alan bazı kortikal ağların, sol hemisfere nazaran, daha yaygın ve daha öncelikli olarak uyarıldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir.[29]

5. SONUÇ

Bizim araştırma sonuçlarımızda, katılımcıların daha fazla dikkat ve heyecanla takip ettiği irregüler uyaranlara karşı refleks yanıtta, sol elin reaksiyon hızının sağ el reaksiyon hızına nazaran daha yüksek olduğu (p<0.01) değerlendirilmiştir. Böylece, sağ ele nazaran daha düşük motor beceriye sahip olan sol elin reaksiyon süresinin, sağ hemisferin duyu işleme sürecindeki hızı ve dikkat oluşturma mekanizmalarındaki üstünlüğü ile telafi edildiği değerlendirilmiştir.

6. KAYNAKLAR

1. Schulz, P. (2007). Biological clocks and the practice of psychiatry. Dialogues Clin Neurosci., 9: 237-255.
2. Daan, S. and Aschoff, J. (1981). Short-term rhythms in activity. In Biological Rhythms; Aschoff, J., Ed.; Plenum Press: New York, NY, USA, pp. 491–498.
3. Kleitman, N. (1963). Sleep and Wakefulness. Reprint 1987: ISBN 9780226440736
4. Kleitman, N. (1982). Basic rest-activity cycle—22 years later. Journal of Sleep Research & Sleep Medicine, Vol 5(4), Dec 1982, 311–317

5. Iskra-Golec, I. and Smith, L. (2011). Bright light effects on ultradian rhythms in performance on hemisphere-specific tasks. Applied Ergonomics, 42, 256-260. @ 2010 Elsevier Ltd and The Ergonomics Society. All rights reserved. doi:10.1016/j.apergo.2010.06.012
6. Kaiser, D. (2013). Infra-Low Frequencies and Ultradian Rhythms. By David Kaiser PhD. /SeminPediatrNeurol;20:242-245@2013.Elsevier http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2013.10.005
7. Shannahoff-Khalsa, D. (1993). The ultradian rhythm of alternating cerebral hemispheric activity. International Journal of Neuroscience. Jun;70 (3-4): 285-98
8. Shannahoff –Khalsa, D.S., Boyle, M.R., Buebel, M.E. (1991). The effects of unilateral forced nostril breathing on cognition. Int J Neurosci; 57(3-4):239-249.
9. Khatri, Z. and Ganvir, S. (2019). Comparison of Visual and Auditory Reaction Time in Physically Active and Inactive Male and Female Adolescents: An Observational Study. Journal of Novel Physiotherapies, Volume 9 • Issue 3 • 1000413. ISSN: 2165-7025
10. Roach, A., Lash, D., Loomis, E., Sinnen, T. and DeYoung, M. (2014). The effects of exercise on reaction time. Journal of Advanced Student Science (JASS);1:435. https://minds.wisconsin.edu/handle/1793/80032
11. WHO criteria……..
12. Nene, A.S., Pazare P.A. and Sharma, K.D. (2011). A Study of relation between body mass index and simple reaction time in healthy young females. Indian J Physiol Pharmacol; 55 (3) : 288–291.
13. Oldfield, R.C. (1971). The assesment and analysis of Handedness: The Edinburgh inventory Neuropsychologia. 1971, vol.9, pp.97 to 113. Pergamon Press. Printed in England.
14. Geschwind, N. & Behan, P. (1982). Left-handedness: association with immune disease, migraine and developmental learning disorder. Proc Natl Acad Sci., 79: 5097-5100
15. Blatter, K., Graw, P., Münch, M., Knoblauch, V., Wirz-Justice, A., Cajochen,C. (2006). Gender and age differences in psychomotor vigilance performance under differential sleep pressure conditions. Behavioural brain research, 168(2), 312-317.
16. Kızıltan, E., Barut, C., Gelir, E. (2006). A High-Precision, Low Cost System For Evaluating Finger-Tapping Task. Intern J. Neuroscience;116 (12):1471-80.
17. Ganong, W.F., (2016). Review of Medical Physiology 25 ed. Chapter 12, Page 237
18. Jyothish, K. and Das, S. (2016). Does nostril dominance affect post-exercise recovery of cardiovascular parameters? An observational study in young males. International Journal of Biomedical Research; 7(3): 136-138. ISSN: 0976-9633 (Online); 2455-0566 (Print). Journal DOI: 10.7439/ijbr
19. Poels, M.M.F., Ikram, M.A., Vernooji, M.W., Krestin, G.P., Hofman, A., Niessen, W.J., Van Der Lugt, A. and Breteler, M.M.B. (2008). Total Cerebral Blood Flow in Relation to Cognitive Function: The Rotterdam Scan Study. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. Oct; 28(10): 1652- 1655. doi: 10.1038/jcbfm.2008.62. Epub 2008 Jun 25
20. Deepa, H.S. (2018). The evaluation of the effects of acute-intense exercise on visual and auditory reaction time. Indian Journal of Clinical Anatomy and Physiology. October-December;5(4):439-442.
21. Pınar, L. ve Yörükan, T., (2017). Summary of Nerve and Muscle Physiology. Akademisyen Kitabevi. Chapter 12, P:223.
22. Ando, S., Kida, N., and Oda, S. (2002). Practice effects on reaction time for peripheral and central visual fields. Perceptual and Motor Skills. 95: 747-751.
23. Aydın, L., Kızıltan, E., & Gundogan, N.U. (2016). Polyphasic Temporal Behavior of Finger-Tapping Performance: A Measure of Motor Skills and Fatigue. Journal of Motor Behavior, 48:1, 72-78, DOI: 10.1080/00222895.2015.1040111
24. Sağdilek, E., Şahin, Ş.K., Kızıltan, E., Şekir, U. (2017). Elit karate sporcularının görsel ve işitsel reaksiyon zamanları arasındaki fark: Masa başı testlerin sporcu performans değerlendirmesindeki yeri. 15. Uluslararası Spor Bilimeri Kongresi.sf:182
25. Nisiyama, M. and Ribeiro-do-Valle, L.E. (2014). Relative performance of the two hands in simple and choice reaction time tasks. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 47(1): 80-89, http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20132932. ISSN 1414-431X

26. Balfour, C.A., Clark, C.R., Geffen, G.M. (1991). Interhemispheric differences in the planning and execution of sequences of skilled finger movements. Neuropsychologia. 29: 889- 905, doi: 10.1016/0028-3932(91)90054-C.
27. Mert, E., Pınar, L., Koz, M., Gülbahar, Ö., Çetin, F. (2009). Relationships of the Simple Reaction Time with Plasma Lipids, Athletic Performance, and Body Composition in Sportsmen and Sedentaries. Neurology Psychiatry and Brain Research. January, 16: 17-22.
28. Chandra AM, Ghosh S, Barman S, Iqbal R, Sadhu N. Effect of exercise and heat-load on simple reaction time of university students. Int J Occup Saf Ergon. 2010;16(4):497-505.
29. Heilman, K.M. and Van Den Abell T. (1980). Right hemisphere dominance for attention. The mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect). Neurology. Mar;30(3):327-30. doi: 10.1212/wnl.30.3.327
30. Specht, K. and Reul, J. (2003). Functional segregation of the temporal lobes into highly differentiated subsystems for auditory perception: an auditory rapid event-related fMRI-task. NeuroImage. 20; 1944–1954. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.07.034 www.elsevier.com/locate/ynimg.
31. English, L. (2016). Right Hemisphere Involvement in Auditory Processing: A Review. Inquiriesjournal ;VOL. 8 NO. 10 | PG. 1/1. http://www.inquiriesjournal.com/

Presentation ID / Sunum No= 249

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID:

Preeklamptik ve Normal Gebelerde Serum Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü ve Çözünebilir Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptör-1 Düzeyleri ve Bunların Birbirleri ile Olan İlişkileri

Uzman Dr. Mine Güray Uzun[1]

[1] *SBÜ Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, mineguray@gmail.com*

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, preeklampsi patogenezinde vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve çözünebilir vasküler büyüme faktörü reseptör-1 in (sVEGFR-1) rollerini ortaya koymaktır. Gereç ve Yöntem: Dr. Lütfü Kırdar E.A.H. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Ocak 2008-Mart 2009 tarihleri arasında başvuran 28-40. gebelik haftası arasında, 34 sağlıklı gebe, 39 preeklamptik gebe olmak üzere 73 gebe çalışmaya alındı. VEGF ve sVEGFR-1 düzeyleri ELİSA yöntemi ileölçüldü. Sonuçlar: Preeklamptik gebelerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum VEGF düzeyleri belirgin olarak yüksekti (21,31±10,87 pg/ml ye karşılık 17,61±8,67 pg/ml;p=0,004). Preeklamptik gebelerde normotansif gebelere göre maternal sVEGFR-1 düzeyleri ise belirgin olarak yüksekti (9351,43±4784,03 pg/ml ye karşılık1951,76±1698,98 pg/ml;p=0,001). Sistolik ve diyastolik kan basıncı ile serum VEGF düzeyi arasında, sistolik kan basıncı ile serum sVEGFR-1 düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Serum sVEGFR-1 düzeyi ile diyastolik kan basıncı arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p<0,05). Serum VEGF düzeyi ile kilo arasında ve gebelik haftası arasında negatif yönde,, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p<0,05). Yorum: sVEGFR-1 in preeklmapsi patogenezi ile ilişkili olduğu bulundu. Artmış sVEGFR-1 düzeylerinin endotel hücre yaşamı ve fonksiyonlarını bozabilmesine rağmen, her iki molekülün preeklampsi patogenezindeki spesifik rollerinin ortaya konabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Gebe, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), Çözünebilir Vasküler Büyüme Faktörü Reseptör-1 (sVEGFR-1)

Serum Vascular Endothelial Growth Factor and Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 Levels in Preeclamptic and Normal Pregnant Women and Their Relations With Each Other

Abstract

Objectives: The aim of this study is to evaluate the role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1(sVEGFR-1) in the pathogenesis of preeclampsia, so that we measured the serum concentrations of VEGF and sVEGFR-1 and determined their relationships. Materails and Methods: 73 pregnant women, attending to the obstetrics and gynecology department of Dr. Lutfi Kirdar Kartal Education and Research Hospital between January 2008-March 2009 were taken into the study. VEGF and sVEGFR-1 concentrations were measured with enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA). Results: Preeclamptic patients demonstrated significantly higher serum concentrations of VEGF 21,31±10,87 pg/ml vs 17,61±8,67 pg/ml;p=0,004) when compared to the normotensive pregnant women. However the maternal serum concentrations of sVEGFR-1 (9351,43±4784,03 pg/ml vs 1951,76±1698,98 pg/ml;p=0,001) were significantly higher in the patients with preclampsia than in normotensive pregnant women. There was a positive corelation between the serum concentration of sVEGFR-1 and diastolic blood pressure. There was no corelation between the serum concentration of VEGF and systolic and diastolic blood pressure (p<0,05). There was a negative corelation between the serum concentration of VEGF and maternal weight and gestational age (p<0,05). Conclusion: We found VEGF and sVEGFR-1 were related to the pathogenesis of preeclampsia. Although and increased concentrations of VEGF and sVEGFR-1 might interfere with endothelial cell function and survival, further studies are required to clarify their spesific roles in the pathonegesis of preeclampsia.

Keywords: Pregnancy, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1(sVEGFR-1)

Giriş

Preeklampsi, gelişmiş ülkelerde dahi maternal ve fetal morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir[1]. Preeklampsinin patofizyolojik gelişimi çok yönlü olup maternal spiral arterlerin endovasküler sitotrofoblastlar tarafından yetersiz invazyonu sonucunda geliştiği bilinmektedir. Bu olayı takiben spiral arterler, düşük kapasiteli damarlardan, yüksek kapasiteli düşük dirençli uteroplasental damarlara yeterince dönüşemezler. Endovasküler trofoblastların göçü gebeliğin erken döneminde meydana geldiğinden preeklamsinin klinik tablo oluşmadan çok önce başladığı söyelenebilir[2].

Preeklamptik gebelerde artmış uteroplasental damar direncine paralel olarak vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) de artış tespit edilmiştir ve artmış plasental VEGF'in uteroplasental kan akımını normale çevirmeye çalışan bir kompansetuar mekanizma olduğu düşünülmektedir[2]. VEGF anjiogenzin uyarılmasında anahtar role sahip endotele özgün bir mitojendir ve etkisi, yüksek afiniteli reseptör tirozin kinazlarla kontrol edilir[3]. Bunlardan biride sadece vasküler endotel yüzeyinde tanımlanan endojen bir protein olan çözünebilir vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptör-1 (sVEGFR-1) dir. sVEGFR-1 preeklamptik gebelerin plasenta ve kanlarında normal gebelere göre daha yüksek miktarlarda bulunmaktadır[4] .

VEGF ve onun doğal bir antagonisti olan sVEGFR-1 arasındaki denge ve bunların preeklamptik gebelerde gösterdikleri değişiklikler bir çok araştırmacının dikkatini çekmiş; preeklampsinin etyopatogenezini ortaya koymada yaralı olabilecekleri vurgunlnamıştır[5,6] .

Bu çalışmadaki amacımız serum VEGF ve sVEGFR-1 değerlerinin preeklampsi patogenezindeki yerini tespit etmek amacıyla normal ve preeklamptik gebelerin serum düzeylerini ve bunların birbirleriyle olan ilişkilerini değerlendirmek olacaktır.

Materyal ve Metod

Dr. Lütfü Kırdar Eğitim ve Araştırma hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Ocak 2008-Mart 2009 tarihleri arasında 28-40. gebelik haftasında başvuran 39 preeklampsi tanısı konan gebe ile 34 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edildi. Preeklampsi tanısı konulması için Working Group (2000) kriterleri olan en az 6 saat ara ile iki kez veya daha çok ölçülen kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması ve spot idrar tahlilinde 1+ ve üzeri protein saptanması esas alındı. Hikayesinde kronik hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus, tip 1-2 diabetes mellitus, bağ doku hastalığı, kronik böbrek hastalığı, 40 yaş üstünde olanlar ve çoğul gebelikler çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin kan örnekleri santrifüj edildikten sonra laboratuvarda çalışılıncaya kadar -70°C de saklandı. Serum VEGF ve sVEGFR-1 düzeyleri Bender Medsystems ticari kit kullanılarak ELISA(Enzym Linked İmmunosorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı.

İstatiksel analizler için NCSS(Number Cruncher Statistical System) 2007& PASS 2008 Statistical Software(Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken sayısal verilerin normal dağılıp dağılmamasına ve iki grup karşılaştırılmasında ortalama, medyan, standart sapma, Student t testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya 39 preeklamptik gebe (%53,4) ile 34 sağlıklı gebe (%46,5) dahil edildi. İki grup dermografik özellikler bakımından karşılaştırıldığında sağlıklı grubun kilo ortalaması, preeklamptik gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak bulundu (Tablo1). Gruplar arasında preeklamptik gebelerde serum VEGF ve sVEGFR-1 düzeyleri sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 2). Preeklamptik gebelerde; serum VEGF düzeyi ile sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamakla beraber kilo ve gebelik haftası arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu (Tablo 3). Preeklamptik gebelerde; serum sVEGFr-1 düzeyi ile sistolik kan basıncı, kilo ve gebelik haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamakla beraber diastolik kan basıncı ile pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulundu (Tablo 4). Sağlık gebelerde VEGF ve sVEGFR-1 düzeyleri ile sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve kilo arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı (Tablo 5).

Tartışma

Preeklampsi tüm gebeliklerin yaklaşık %5 ini etkilemekte, maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinde biri olarak gösterilmektedir. Etyolojisi bilinmemesine rağmen erken gebelikde plasental faktörlerin yetersiz veya aşırı olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[7] . VEGF ve sVEGFR-1 plasenta tarafından üretilen, endotele özgü, anjiogenezi uyarmada anahtar rol olnayan bir mitojendir. sVEGFR-1'in erken trofoblastlar tarafından maternal sirkülasyona konsepsiyondan 30 gün sonra salındığı ve doğumdan hemen sonra hızla düştüğü bilinmekte olup, preeklampsinin erken tespiti için biyokimyasal bir marker olarak araştırılmaktadır[8] .

Maynard ve arkadaşlarının yaptığı hayvan deneyi çalışmasında gebe farelere eksojen sVEGFR-1 transferi sonrasında preeklampsinin bulguları olan hipertansiyon, proteinüri ve klasik renal lezyonu olan glomerüler endotelyoza yol açtığı bulunmuştur[9] . Aynı çalışmada dolaşımdaki serbest VEGF seviyelerinin düştüğü izlenmiştir. Bu etki gebe olmayan hayvanlar üzerinde de görülmüş olup, sVEGFR-1'in maternal damarlar üzerindeki etkilerinin doğrudan ve plasentadan bağımsız olduğuna işaret ettiği bulunmuştur[9] .

Levine ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada preeklampsi gelişmeden 5 hafta önce sVEGFR-1 düzeyinin gebelerde yükselmeye başladığını, VEGF düzeyinin ise birinci ve ikinci trimesterde kontrol grubu ile farklı olmayıp, son trimesterde preeklampsi gelişen gebelerde düşmeye başladığını ifade etmişlerdir[10]. İnsan ve hayvanlarda preeklampsi patofizyolojisinde VEGF'in etkisinin bloke olmasının rol oynadığı, anti –VEGF bileşiklerinin gebe olmayan insan ve hayvanlarda hipertansiyon ve proteinüriye yol açtığı, sVEGFR-1'in anjiogenik VEGF'indolaşımdaki antagonisti olduğu bulunmuştur[11]. Bizim çalışmamızda ise preeklamptik gebelerde sVEGFR-1 düzeylerinin sağlıklı gebelere göre yüksek olması bulunurken, literatürden farklı olarak düşük olması beklenen VEGF düzeyide anlamlı olarak yüksek bulundu.

Literatürde serum VEGF ve sVEGFR-1 konsantrasyonları ile sistolik ve diastolik kan basınçları arasında pozitif bir korelasyon olduğu, preeklamptik olmayan gebelerde sVEGFR-1 düzeyi ile gestasyonel yaş arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur[12,13,14] . Bizim çalışmamızda ise VEGF düzeyi ile sistolik ve diastolik kan basınçları arasında bir ilişki bulunamamasına rağmen, kilo ve yaş arasında negatif yönde bir ilişki bulundu. Aynı zamanda sVEGFR-1 düzeyi ile diastolik kan basıncı arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmasına rağmen, sistolik kan basıncı, kilo ve yaş arasında bir ilişki bulunamadı.

Bu çalışma prospektif randomize kontrollü bir çalışma olup, hasta sayımızın az olması ve diğer anjiogenetik faktörlerin çalışmaya dahil edilmemiş olması çalışmamızın dezavantajı olarak kabul edilebilir.

Sonuç

Bir çok çalışmada vurgulandığı ve bizim çalışmamızda da ortaya konduğu gibi VEGF plasental vaskülarizasyonda önemli bir role sahiptir. VEGF'in dolaşımdaki bağlayıcısı olan sVEGFR-1'in onun bu aktivitesi üzerinde kısıtlayıcı bir role sahiptir. Çalışmamızda sVEGFR-1 artışının diastolik kan basıncında artma ile ilişkili olduğu ve preeklampsi patogenezinde rol alabileceği düşünüldü. VEGF ve sVEGFR-1'in preeklampsi patogenezindeki spesifik rollerinin ortaya konulabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1- Miller DA. Hypertension in Pregnancy. In: Mishell DR, Goodwin M, Brenner PF, eds. Management of common problems in obstetrics an gynecology. Fourth edition. Blacwell Publishing, Los Angeles: 2002; 112-9

2- Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Hankins GDV, Clark SL. Williams Obstetrics. 21th edition connecticut, the McGraw-Hill 2001;567-609

3- Baker PN, Krasnow J, Roberts JM, Yeo K. Elevated serum levels of vasculer endothelial growth factor in patients with preeclampsia. Obstet. Gynecol. 1995; 86:815

4- Whatken KA, Tuutti E, Stenman UH, Alfthan H, Halmesmaki E, Finne P, Ylikorkala O, Vuorela P. Maternal Serum Soluble Vasculer Endothelial Growth Factor Receptor-1 in Early Pregnancy Ending in Preeclampsia or Intrauterine Growth Retardation. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jan;91(1):180-4

5- Eun Sung Lee, Min-Jeong Oh, Jae Won Jung, Ji-Eun Lim, Hyun-Joo Seol, Kyung-Ju Lee, Hai-Joong Kim. The Levels of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor and Soluble Flt-1 in Pregnancies Complicated by Preeclampsia. J Korean Med Sci. 2007 Feb; 22(1): 94–98.

6- Livingston JC, Chin R, Haddad B. Reductions of Vasculer Endothelial Growth Factor and Placental Growth Factor Concentrations in Severe Preeclampsia. Am J Obstet. Gynecol. 2000:183:1554-57

7- Sibai BM, Mercer BM, Sciff E, Friedsan SA. Agresive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. Am J Obstet. Gynecol. 1994;171-818

8- Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee KY, Goncalves LF, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vasculer endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Am J Obstet. Gynecol 2004;190:1541-50

9- Sharon E. Maynard, Jiang-Yong Min, Jaime Merchan, Kee-Hak Lim, Jianyi Li, Susanta Mondal et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest. 2003;111:649-58

10- Levine RJ, Maynard SE, Qian C. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Eng J Med. 2004;350:672-83

11- T.A.Molskness, R.L.Stouffer, K.A.Burry, M.J.Gorrill, D.M.Lee, P.E.Patton. Circulating levels of free and total vascular endothelialgrowth factor (VEGF)-A, soluble VEGF receptors-1 and -2,and angiogenin during ovarian stimulation in non-humanprimates and women. Hum Reprod 2004; 19:822-30

12- Robinson CJ, Johnson DD, Chang EY, Armstrong DM, Wang W. Evulation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia. Am J Obstet. Gynecol 2006;195:255-9
13- Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J et al. Plasma soluble vasculer endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to teh cilinical diagnosis of preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med 2005;17:3-18
14- Chaiworapongsa T, Espinoza J, Gotsch F, Kim YM, Kim GJ, Goncalves LF et al. The maternal plasma soluble vasculer endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated in SGA and the magnitude of the increase relates to Doppler abnormalites in the maternal and fetal circulation. J Matern Fetal Neonatal Med 2008;21(1):25-40

Tablo 1: Dermografik özelliklere göre grupların değerlendirilmesi

	Sağlıklı gebeler	Preeklamptik gebeler	p
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş	25,00±5,11	26,7±3,38	0,082
Kilo	69,19±7,42	75,97±13,49	0,011*
Boy	161,17±4,85	159,10±5,38	0,090

Student t testi *p<0,05

Tablo 2: Serum VEGF ve sVEGFR-1 düzeylerine göre grupların değerlendirilmesi

	Sağlıklı Gebeler	Preeklamptik Gebeler	p
	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
Serum VEGF düzeyi	17,61±8,67 (15,5)	21,31±10,87 (19,2)	0,004*
Serum sVEGFR-1 düzeyi	1951,76±1698,98 (1940)	9351,43±4784,03 (9520)	0,001*

MannWhitney U testi *p<0,01

Tablo 3: Preeklamptik gebelerde VEGF parametresine ilişkin korelasyonlar

Preeklamptik gebeler	VEGF	
	R	p
Sistolik kan basıncı	-0,081	0,623
Diastolik kan basıncı	0,059	0,722
Kilo	-0,550	0,001*
Gebelik haftası	-0,367	0,022*

Spearman's rho test p<0,001

Tablo 4: Preeklamptik gebelerde sVEGFR-1 parametresine ilişkin korelasyonlar

Preeklamptik gebeler	sVEGFR1	
	R	p
Sistolik kan basıncı	0,253	0,121
Diastolik kan basıncı	0,346	0,031*
Kilo	0,082	0,618
Gebelik haftası	-0,232	0,155

Spearman's rho test p<0,05

Tablo 5: Sağlıklı gebelerde VEGF ve sVEGFR-1 parametresine ilişkin korelasyonlar

Sağlıklı gebeler	VEGF		sVEGFR-1	
	R	p	R	p
Sistolik kan basıncı	0,292	0,093	0,039	0,828
Diastolik kan basıncı	0,180	0,307	0,014	0,937
Kilo	-0,182	0,304	0,134	0,449

Spearman's rho test $p<0,05$

Presentation ID / Sunum No= 254

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3174-7129

Ampulla Vateri Tümörlerinin Klinik ve Patolojik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Uzman Dr. Elif Yüce[1], Uzman Dr. Serdar Karakullukçu[2], Doç. Dr. Evren Fidan[3]
[1]*Karaman Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Uzmanı, merevelif@gmail.com,*
[2]*Rize İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Uzmanı, serdar.karakullukcu@gmail.com,*
[3]*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Uzmanı, evrenkarafidan@yahoo.com*

Özet

Amaç: Ampulla vateri tümörleri nadir görülse de ana-safra-kanalının tümöral tıkanmalarının %20'sinden sorumludur (1). Son yıllarda sıklığı artmıştır (2). Bölgemizdeki ampuller kanserlerin genel klinikopatolojik özelliklerini belirleyerek, yaklaşımımızı iyileştirmeyi amaçladık. Yöntem: Karadeniz-Teknik-Üniversitesi'nde Ocak 2012-2019'da ampulla vateri kanseri tanısı almış tüm hastaların kayıtları retrospektif incelendi. SPSS 22,0 istatistik programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortanca, minimum, maksimum olarak verildi. Sağkalımlar Kaplan–Meier yöntemiyle hesaplandı. Bulgular: Çalışmamıza 8'i (%34.8) kadın, 15'i (%65.2) erkek 23 hasta alındı. Medyan yaş 65'ti (min.42, maks.82). Hastaların 16'sı (%69.6) opereydi. Histolojik alt tip sıklığı 7 (%30.4) pankreatobiliyer, 1 (%4.3) intestinal, 15 (%65.2) mikst tip adenokarsinomdu. Tümör boyutu 12 (%52.2) hastada >2 cm'di, medyan 2.4 cm'di (min.1, maks. 4.6). Hastaların 6'sı (%26.1) T2, 5'i (%21.7) T3, 3'ü (%13.0) T4, 1'i (%4.3) T1'di, 5'inde (%21.7) ≤3 adet, 3'ünde (%13.0) >3 adet lenf-nodu-tutulumu mevcuttu, 5'inde (%21.7) tutulum yoktu. En sık iyi diferansiye (grad 1) tümörler mevcuttu (%30.4), hastaların 7'sinde (%30.4) lenfovasküler invazyon, 3'ünde (%13) perinöral invazyon mevcuttu. Hastaların 14'ünde (%60.9) tanıda sarılık mevcuttu, direkt-bilirubin medyan 4.3 mg/dl (min. 0.09, maks.10) idi. Tanıda 6 (%26.1) karsinoembriyojenik-antijen (CEA) yüksekliği, 14 (%60.9) kanser-antijeni-19-9 (Ca19-9) yüksekliği mevcuttu. Hastaların 3'ü (%13) tanıda metastatikti. Tanıda metastatik olmayan 20 hastanın 11'i (%55) adjuvan-tedavi almıştı. 20 erken-evre hastanın 9'u (%45) metastaz ile nüksetmişti. Metastazlar en sık karaciğere (%33.3) ve akciğereydi (%22.2). Boyutu >2cm tümörlerde nüks daha sıktı (%87.5 vs %12.5,p:0.05). Nükseden 9 hastanın 7'sinde (%77.8) nükste CEA yüksekliği, 6 (%66.7)'sında Ca19-9 yüksekliği mevcuttu. Medyan takip süresi 32 ay (min.1, maks.109), medyan hastalıksız-sağkalım19 ay (0.21-37.7, %95CI), medyan progresyonsuz-sağkalım 31 ay (10.3-51.6, %95CI), medyan genel-sağkalım 38 aydı (10.2-65.7, %95CI).

Sonuç: Ampulla kanserlerinde prognostik belirteçler; invazyon derinliği, boyut, nodal tutulum, grad, histolojik alt tip, sarılık varlığı ve tümör-belirteci yüksekliğidir. Çalışmamızda boyutu >2cm olanlarda nüks sıklığının anlamlı olarak arttığını bulduk. Bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ampulla Vateri Tümörü, Prognoz, Sağkalım

1.Giriş ve Amaç:

Peri ampuller tümörler, ampulla vateri çevresinde ortaya çıkan neoplazmlardır. Bunlar pankreas, duodenum, ana safra kanalı (Koledok Kanalı) distali ve ampullar bölge yapılarından gelişir. Ampulla vateri, ana safra kanalı distali ile ana pankreatik kanalın (Wirsung Kanalı) birleştiği yeri çevreleyen Oddi Sfinkteri kasının duodenal kısmından oluşur. Ampullar kanserler, distal koledok ve pankreatik kanalın birleştiği yerin distalindeki ampuller kompleks içinde ortaya çıkan kanserlerdir.

Ampulla vateri tümörleri nadir görülse de ana safra kanalının tümöral tıkanmalarının %20'sinden sorumludur.[1] Son yıllarda sıklığı artmıştır.[2] Ampuller tümörlerin insidansı FAP (Familyal Adenomatöz Polipozis) ve Lynch Sendromu gibi herediter kanser sendromlu hastalarda normal popülasyona göre 200-300 kat artmıştır. Bu hastaları endoskopi ile izlemek gerekir.[3,4] DNA tamir genlerinde gelişen germline mutasyon sonucu oluşan Lynch Sendromu, ampullar kanserlerin %18'inden sorumludur.[5]

Bu çalışmadaki amacımız, bölgemizdeki ampuller kanserlerin genel klinikopatolojik özelliklerini belirlemek, prognozu etkileyen faktörleri araştırmak, sağkalımlarını incelemek ve bu hastalara yaklaşımımızı iyileştirmekti.

2.Yöntem:

Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde Ocak 2012-2019 tarihleri arasında ampulla vateri kanseri tanısı almış tüm hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. SPSS 22,0 istatistik programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortanca, minimum, maksimum olarak verildi. Sağkalımlar Kaplan–Meier yöntemiyle hesaplandı.

3.Bulgular:

Çalışmaya alınan hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir (Tablo 1). Ocak 2012 ile Ocak 2019 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde histopatolojik olarak ampulla vateri tümörü tanısı alan 8 (%34.8) kadın, 15 (%65.2) erkek olmak üzere toplam 23 hasta dahil edildi. Medyan yaş 65'ti (min. 42 maks. 82). Hastaların 14'ünde (%60.9) tanı anında sarılık şikayeti mevcuttu, 8'inde (%34.8) sarılık yoktu, 1 (%4.3) hastanın anamnez kaydına ulaşılamadı. On altı (%69.6) hasta opere olmuş, 7 (%30.4) hasta opere olamamıştı. Histolojik alt tip değerlendirmesinde 7 (%30.4) hasta pankreatobiliyer tip, 1 (%4.3) hasta intestinal tip, 15 (%65.2) hasta mikst tip adenokarsinomdu. Tümör boyutu medyan 2.4 (min. 1, maks. 4.6), mean 2.6 ± 1 cm'di, 7 (%30.4) hastada ≤2 cm, 12 (%52.2) hastada >2 cm'di, 4 (%17.4) hastanın tümör boyutu bilinmiyordu. T evrelemesinde 6 (%26.1) hasta T2, 5 (%21.7) hasta T3, 3 (%13.0) hasta T4, 1 (%4.3) hasta T1'di, 8 (%34.8) hastanın T evresi bilinmemekteydi. Lenf nodu değerlendirmesinde 5 (%21.7) hastada ≤3 adet, 3 (%13.0) hastada >3 adet metastatik LAP mevcuttu, 5 (%21.7) hastada lenf nodu tutulumu yoktu, 10 (%43.5) hastanın lenf nodu tutulum durumu bilinmiyordu. 3 (%13) hasta evre 1B, 2 (%8.7) hasta evre 2A, 9 (%39.1) hasta evre 3A, 6 (%26.1) hasta evre 3B, 3 (%13) hasta evre 4'tü. Diferansiasyon değerlendirmesinde 7 (%30.4) hasta grad 1, 4 (%17.4) hasta grad 2, 2 (%8.7) hasta grad 3'tü. Hastaların 7'sinde (%30.4) lenfovasküler invazyon (LVİ) mevcuttu, 6 (%26.1) hastada yoktu, 3'ünde (%13) perinöral invazyon (PNİ) mevcuttu, 10 (%43.5) hastada yoktu. Hastalarımızın tanıdaki ve nüksteki laboratuvar değerleri Tablo 2'de özetlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 1: Çalışmaya Alınan Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri

	n (%)
Cinsiyet:	
Erkek:	15 (%65.2
Kadın:	8 (%34.8)
Tanı anında sarılık:	
Var:	14 (%60.9)
Yok:	8 (%34.8)
Tanıda CEA yüksekliği:	
Var:	6 (%26.1)
Yok:	16 (%69.6)
Tanıda Ca 19-9 yüksekliği:	
Var:	14 (%60.9)
Yok:	8 (%34.8)
Cerrahi durumu:	
Var:	16 (%69.6)
Yok:	7 (%30.4)
Histolojik alt tip:	
Pankreatobiliyer tip:	7 (%30.4)
İntestinal tip:	1 (%4.3)
Mikst tip:	15 (%65.2)
Tümör boyutu:	
≤2 cm:	7 (%30.4)
>2 cm:	12 (%52.2)
T evresi:	
T1:	1 (%4.3)
T2:	6 (%26.1)
T3:	5 (%21.7)
T4:	3 (%13.0)
Lenf nodu tutulum durumu:	
≤3 adet LAP:	5 (%21.7)
>3:	3 (%13.0)
Yok:	5 (%21.7)
Evre:	
Evre 1A:	-

Evre 1B:	3 (%13)
Evre 2A:	2 (%8.7)
Evre 2B:	-
Evre 3A:	9 (%39.1)
Evre 3B:	6 (%26.1)
Evre 4:	3 (%13)
Diferansiasyon:	
Grad 1:	7 (%30.4)
Grad 2:	4 (%17.4)
Grad 3:	2 (%8.7)
LVİ:	
Var:	7 (%30.4)
Yok:	6 (%26.1)
PNİ:	
Var:	3 (%13)
Yok:	10 (%43.5)
Nükste CEA yüksekliği:	
Var:	7 (%77.8)
Yok:	1 (%11.1)
Nükste Ca 19-9 yüksekliği:	
Var:	6 (%66.7)
Yok:	2 (%22.2)

Tablo 2: Hastalarımızın Tanıda ve Nükste Laboratuvar Değerleri

Tanıda direkt bilirubin:	
Medyan:	4.3 (min. 0.09, maks. 10) mg/dl
Mean:	3.8 ± 2.9 mg/dl
Tanıda total bilirubin:	
Medyan:	6.5 (min. 0.5, maks. 18.7) mg/dl
Mean:	6.6 ± 5.2 mg/dl
Tanıda CEA:	
Medyan:	2.1 (min. 0.6, maks. 1031) mg/L
Mean:	49.9 ± 219.1 mg/L
Tanıda Ca 19-9:	
Medyan:	42.7 (min. 0.8, maks. 1288) U/ml
Mean:	178.4 ± 326.4 U/ml
Nükste CEA:	
Medyan:	77.7 (min. 2.3, maks. 957) mg/L
Mean:	128.6 ± 334.8 mg/L
Nükste Ca 19-9:	
Medyan:	134 (min. 2.4, maks. 1957) U/ml
Mean:	505 ± 736.2 U/ml

Hastalarımızın metastaz yeri sıklıkları Tablo 3'te özetlenmiştir (Tablo 3). Hastaların 3'ü (%13) tanı anında metastatikti. Tanı anında metastatik olan 3 hastanın 3'ü (%100) de karaciğere metastatikti. Tanı anında 20 (%87) hasta erken evreydi, bu hastaların 9'u (%45) nüksetmişti. Nüks eden 9 hastanın 9'u (%100) da uzak metastaz şeklinde nüksetmişti. Uzak metastazlar en sık 6 (%50) hastada karaciğereydi, 2 (%16.7) hastada akciğer, 1 (%8.3) hastada beyin, 1 (%8.3) hastada kemik, 1 (%8.3) hastada periton, 1 (%8.3) hastada da mediastinal lenf nodu metastazı vardı.

Tablo 3: Hastalarımızın Metastaz Yeri Sıklıkları

	n (%)
Metastaz yerleri:	
Karaciğer:	6 (%50)
Akciğer:	2 (%16.7)
Beyin:	1 (%8.3)
Kemik:	1 (%8.3)
Periton	1 (%8.3)
Mediastinal lenf nodu:	1 (%8.3)

Tanıda metastatik olmayan 20 hastanın adjuvan tedavi ve nüks bilgileri Tablo 4'te özetlenmiştir (Tablo 4). Metastatik olmayan 20 hastanın 11'i (%55) adjuvan tedavi almış, 9'u (%45) almamıştı. Adjuvan kemoterapi alan hastaların 10'u (%90.9) ≥3 siklus, 1'i (%9.1) <3 siklus kemoterapi almıştı. Adjuvan kemoterapi alan hastalar medyan 6 (min. 3, maks. 10) siklus kemoterapi almıştı. Adjuvan tedavi alan 11 hastanın 6'sı (%54.5) gemsitabin, 3'ü (%27.3) XELOX, 1'i (%9.1) gemsitabin ve kapesitabin kombinasyonu, 1'i (%9.1) sisplatin ve 5-fluorourasil kombinasyonu almıştı. Nüks ile tanıda sarılık olup olmaması, tanıda CEA yüksekliği, tanıda CA 19-9 yüksekliği, histolojik alt tip, metastatik lenf nodu tutulum varlığı, LVİ ve PNİ varlığı, diferansiasyon durumu, adjuvan tedavi alıp almaması ile nüks sıklığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (sırasıyla, p:0.35, p:1.0, p:0.19, p:1.0, p:0.15, p:0,10, p:1,0, p:0.75, p:0.40). Boyutu >2cm tümörlerde nüks daha sıktı (%87.5 vs %12.5, p:0.05).

Tablo 4: Tanıda Metastatik Olmayan 20 Hastanın Adjuvan Tedavi ve Nüks Bilgileri

	n (%)
Adjuvan tedavi:	
Aldı:	11 (%55)
Almadı:	9(%45)
Adjuvan kemoterapi çeşitleri:	
Gemsitabin:	6 (%54.5)
Gemsitabin+ kapesitabin:	1 (%9.1)
XELOX:	3 (%27.3)
Sisplatin + 5-fluorourasil	1 (%9.1)
Adjuvan kemoterapi siklus sayısı:	
≥3 siklus:	10 (%90.9)
<3 siklus:	1 (%9.1)
Nüks durumu:	
Var:	9 (%45)
Yok:	11 (%55)

Metastatik 12 hastanın 4'ü (%33.3) genel durum bozukluğu sebebi ile kemoterapi alamamıştı. 3 (%25) hasta gemsitabin, 2 (%16.7) hasta xelox, 1(%8.3) hasta gemsitabin sisplatin, 1 (%8.3) hasta gemsitabin nabpaklitaksel, 1 (%8.3) hasta gemsitabin kapesitabin almıştı.

Hastaların medyan takip süresi 32 ay (min.1, maks.109), medyan hastalıksız sağkalım (DFS) 19 ay (0.21-37.7, %95 CI), medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 31 ay (10.3-51.6, %95 CI), medyan genel sağkalım (OS) 38 ay (10.2-65.7, %95CI) idi.

4.Tartışma:

Ampullar kanserlerde tek potansiyel küratif tedavi R0 cerrahi rezeksiyondur. Preoperatif olarak ampulla tümörlerini, peri ampuller tümörlerden ayırmak çok zor olabilir. Ampullar tümörlerin prognozu, pankreas ve ana safra kanalı orjinli periampuller tümörlere göre daha iyidir. Rezektabilite oranları daha yüksektir ve sınırlı lenf nodu tutulumu olanlarda 5 yıllık sağkalım oranları %30 ile %50 arasındadır. Tam rezeke edilmiş nod pozitif pankreas kanserlerinde ise 2 yıllık sağkalım oranları %10'dur.[6]

Opere ampullar kanserlerde prognozu belirleyen faktörler; tümörün invazyon derecesi (T), cerrahi sınırların durumu, lenf nodu metastazı olup olmaması ve kötü diferansiasyondur.[7,8] Nod negatif

hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %64-80 iken, nod pozitif hastalarda %17-50'dir. [9, 10] Histolojik alt tip ile prognoz arasında ilişki olup olmadığı net değildir. Bazı çalışmalarda morfolojik tipler arasında prognoz açısından fark yokken, bazı çalışmalarda pankreatobiliyer tipte prognoz daha kötüdür. [11,12,13]

Obstruktif sarılık ile prezente olan hastaların sarılığı olmayanlara göre daha kötü prognozlu olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (5 yıllık sağkalım oranları %34 vs %70 ve 10 yıllık sağkalım oranları %49 vs %29). [14] Preoperatif serum tümör belirteci (CEA ve CA 19-9) yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. [15]

Biz de bu bilgilerden yola çıkarak, nüks sıklığını etkileyen faktörler olup olmadığını inceledik. Tanıda sarılık olup olmaması, tanıda CEA yüksekliği, tanıda CA 19-9 yüksekliği, histolojik alt tip, metastatik lenf nodu tutulum varlığı, LVİ ve PNİ varlığı, diferansiasyon ve adjuvan tedavi alma durumu ile nüks sıklığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Bu durum hasta sayımızın azlığı ve bununla birlikte her hastanın anamnez ve labaratuvar kayıtlarına ulaşılamaması, merkezimizde cerrahi yaklaşım (lenf nodu çıkarılıp çıkarılmaması gibi) ve patolojik değerlendirmede henüz standart bir yaklaşımın oluşmamasından kaynaklanabilir.

Prognostik faktörlerden tümör boyutu >2cm olan tümörlerde nüks daha sıktı (%87.5 vs %12.5, p:0.05). Literatürde tümör boyutu ile nüks sıklığı arasında önemli ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. 2021 yılında yayınlanan 216 ampullar kanser vakası üzerinde yapılan bir çalışmada 2.6 cm üzerindeki tümörlerin daha kötü genel sağkalıma sahip olduğu, 3.1 cm üzerindeki tümörlerin daha sık nüksettiği ve hastalıksız sağkalımın daha kısa olduğu gösterilmiştir. [16]

Ampullar kanserlerin adjuvan tedavisi için ortak bir konsensüs yoktur. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve European Society for Medical Oncology (ESMO) kılavuzlarında ampullar kanserlerin tedavisi ile ilgili bir öneri yoktur. Bunun yanında Avrupalı çoğu klinisyen Alman CONKO-001 çalışmasında gösterilen tek başına kemoterapinin sağkalım avantajına ve European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) çalışmasında kemoradyoterapinin katkısının gösterilememesine ve European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)-1 çalışmasındaki kemoradyoterapinin detrimental etkisinin gösterilmiş olmasına dayanarak tek başına kemoterapiyi önermektedir. Tek başına kemoterapide genellikle önerilen rejimler PRODIGE ve ESPAC-4 çalışmasına dayanarak modifiye FOLFİRİNOX (oksaliplatin+irinotekan+lökovorin+infuzyonel 5-fluorourasil) ya da gemsitabin + kapesitabin kombinasyonudur. Performansı sınırda olan hastalarda tek başına gemsitabin de bir seçenektir. Tedavi süresi genellikle 6 aydır.[17,18,19] Bizim hastalarımız en sık tek başına gemsitabin almışlardı. FOLFİRİNOX rejimi alan yoktu. Bu durum hastanemizin bölge hastanesi olarak hizmet vermesi, hastalarımızın il dışından gelerek tedavilerine devam etmesi, yakın takipte zorluklar yaşanması nedeniyle FOLFİRİNOX gibi tolerasyonu zor olan rejimleri tercih etmememizden kaynaklanıyor olabilir.

5.Sonuç:

Ampullar kanserler, periampuller bölge tümörleri arasında nispeten iyi prognozlu olsalar da, tedavileri hakkında literatürde ortak bir konsensüs olmaması, diğer kanserlerin tedavilerinde çok sık kullanılan ESMO ve NCCN kılavuzlarında bu kanserlerin tedavisi ve takibi ile ilgili bir öneri olmaması nedeniyle yönetimi zor olan kanserlerdendir. Prognozu belirlemede bilinen prognostik faktörlerin dışında tümör boyutunun 2cm'nin üzerinde olmasının önemi olabilir. Ampullar kanserleri anlamak için daha geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.Kaynaklar:

1- Palazzo L. Staging of ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. Endoscopy. 1998;30 Suppl 1:A128.
2- Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, Henson DE. Cancers of the ampulla of vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. J Surg Oncol. 2009;100(7):598.
3- Quirk DM, Rattner DW, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL, Brugge WR. The use of endoscopic ultrasonography to reduce the cost of treating ampullary tumors. Gastrointest Endosc. 1997;46(4):334.

4- Talamini MA, Moesinger RC, Pitt HA et al. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience. Ann Surg. 1997;225(5):590.

5- Xue Y, Balci S, Aydin Mericoz C, et al. Frequency and clinicopathologic associations of DNA mismatch repair protein deficiency in ampullary carcinoma: Routine testing is indicated. Cancer. 2020;126(21):4788. Epub 2020 Aug 28.

6- Bettschart V, Rahman MQ, Engelken FJ, et al. Presentation, treatment and outcome in patients with ampullary tumours. Br J Surg 2004; 91:1600.

7- Benhamiche AM, Jouve JL, Manfredi S, et al. Cancer of the ampulla of Vater: results of a 20-year population-based study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12:75.

8- O'Connell JB, Maggard MA, Manunga J Jr, et al. Survival after resection of ampullary carcinoma: a national population-based study. Ann Surg Oncol 2008; 15:1820.

9- Todoroki T, Koike N, Morishita Y, et al. Patterns and predictors of failure after curative resections of carcinoma of the ampulla of Vater. Ann Surg Oncol 2003; 10:1176.

10- Talamini MA, Moesinger RC, Pitt HA, et al. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience. Ann Surg 1997; 225:590.

11- Robert PE, Leux C, Ouaissi M, et al. Predictors of long-term survival following resection for ampullary carcinoma: a large retrospective French multicentric study. Pancreas 2014; 43:692.

12- Kim WS, Choi DW, Choi SH, et al. Clinical significance of pathologic subtype in curatively resected ampulla of vater cancer. J Surg Oncol 2012; 105:266.

13- Chang DK, Jamieson NB, Johns AL, et al. Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of vater. J Clin Oncol 2013; 31:1348.

14- Kim WS, Choi DW, Choi SH, et al. Clinical significance of pathologic subtype in curatively resected ampulla of vater cancer. J Surg Oncol 2012; 105:266.

15- Smith RA, Ghaneh P, Sutton R, et al. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet-lymphocyte ratio. J Gastrointest Surg 2008; 12:1422.

16- Heera Yoen, Jung Hoon Kim, Bo Yun Hur et al. Prediction of tumor recurrence and poor survival of ampullary adenocarcinoma using preoperative clinical and CT findings. European Radiology (2021) 31:2433–2443.

17- Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 297:267.

18- Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg 1999; 230:776.

19- Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004; 350:1200.

Presentation ID / Sunum No= 255

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-4026-6503

Kolorektal Neoplazi İle Helikobakter Pilori İlişkisi

Uzman Dr. Aysun Gökce[1]

[1] *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü, aysungokce80@yahoo.com.tr*

Özet

Helikobakter pilori (H.pilori) enfeksiyonu, özellikle gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyonlardan biridir. Helikobakter pilori enfeksiyonunun kolorektal neoplazmlar ile pozitif bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Mevcut çalışma, kolorektal neoplazi ile H. pilori enfeksiyonunun ilişkisini araştırmayı amaçladı. Çalışmaya eş zamanlı olarak alınan kolonoskopik ve endoskopik biyopsi örnekleri bulunan 192 olgu dahil edildi. İstatistiksel analiz için IBM SPSS 28.0 programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiğinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile ölçüldü. Verilerimizin çoğu nitel olduğundan kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmamızdaki 192 olgunun %65.1'i erkek ve %34.9'u kadındı. Olgularımızın yaş ortalaması 59.87±12.55 (yaş aralığı min:21-max:88y) idi. Olgularımızın %69.3'ünde kolorektal neoplazi tespit edildi. Olgularımızın %55.7'si tübüler adenom (n=107), %7.3'ü tübülovillöz adenom (n=14), %1'i villöz adenom (n=2), %5.2'si adenokarsinom idi (n=10). Kolonoskopik biyopsi sonucu kolorektal neoplazi tespit edilen olguların %60.2'sinde H.pilori pozitifliği saptandı. Olgulardan eş zamanlı alınan kolorektal ve mide biyopsi örneklerinde H.pilori pozitifliği açısından kolorektal neoplazi tespit edilen olgularda kolorektal neoplazi tespit edilmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi ($p<0.001$). Erkeklerin %68'sinde, kadınların %71.6'sında kolorektal neoplazi saptandı. Cinsiyetler arasında kolorektal neoplazi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.60$). Bu sonuçlara göre kolorektal neoplaziler için H.pilori enfeksiyonunun bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal Neoplazi, H.Pilori, Tübüler Adenom, Adenokarsinom

Abstract

Helicobacter pylori (H.pylori) infection is one of the most common chronic bacterial infections, especially in developing countries. It is believed that Helicobacter pylori infection has a positive relationship with colorectal neoplasms. The current study aimed to investigate the relationship between colorectal neoplasia and H. pylori infection. 192 cases with colonoscopic and endoscopic biopsy samples taken simultaneously were included in the study. For statistical analysis, the IBM SPSS 28.0 program was used. In the descriptive statistics of the data, mean, standard deviation, median, lowest, highest, frequency and ratio values were used. The distribution of variables was measured by Kolmogorov-Smirnov test. Since most of our data is qualitative, the chi-square test was used to analyze the categorical data. P<0.05 was considered statistically significant. Of the 192 cases in our study, 65.1% were male and 34.9% were female. The mean age of our patients was 59.87±12.55 (age range min:21-max:88y). Colorectal neoplasia was detected in 69.3% of our cases. 55.7% of our cases were tubular adenoma (n=107), 7.3% were tubulovillous adenoma (n=14), 1% were villous adenoma (n=2), 5.2% were adenocarcinoma (n=10). H. pylori positivity was detected in 60.2% of the cases with colorectal neoplasia as a result of colonoscopic biopsy. In terms of H.pylori positivity in colorectal and gastric biopsy samples taken simultaneously from the patients, a statistically significant difference was observed in cases with colorectal neoplasia compared to those without colorectal neoplasia (p<0.001). Colorectal neoplasia was detected in 68% of men and 71.6% of women. There was no statistically significant difference between the sexes in terms of the presence of colorectal neoplasia (p=0.60). According to these results, H. pylori infection was thought to be a risk factor for colorectal neoplasia.

Keywords: Colorectal neoplasia, H. pylori, tubular adenoma, adenocarcinoma

Giriş

Helikobakter pilori dünyada yaygın olarak görülen gram negatif bakteridir. Helikobakter pilori enfeksiyonu genel popülasyonda %50'den fazladır. Kronik gastrit, gastrik ülser ve gastrik kanser ile ilişkilidir[1].

Kolorektal kanser (KRK), dünya çapında en yaygın malignitelerden biridir. Spesifik klinik belirtilerin olmaması nedeniyle, kolorektal kanserlerin erken teşhisi nispeten zordur ve kötü prognoza yol açar. Bu nedenle, KRK'un patogenezini ve risk faktörlerini aydınlatmak ve ilgili önleme ve erken teşhis stratejileri geliştirmek büyük önem taşımaktadır. KRK gelişimi sırasında mukoza, önce normal mukozadan adenoma, ardından adenokarsinoma ilerleyecektir. Bu süreç, KRK'un erken tespiti ve müdahalesi için şans sağlar ve kolorektal adenom, KRK için en önemli kanser öncesi lezyon olarak kabul edilir. Bu iki hastalık, yani kolorektal adenom ve KRK, topluca kolorektal neoplazi olarak adlandırılır[2]. Altta yatan mekanizma açık olmamasına rağmen kolonik neoplazi gelişiminin Helikobakter pilori (H. Pilori) enfeksiyonu ile ilişkili olduğuna inanılır[3,4]. Çoğu bilim adamı H. pylori'nin serum gastrin ekspresyonunu düzenleyerek kolonik neoplaziyi indükleyebileceğine inanmaktadır[5,6]. Kalıcı H. pylori enfeksiyonu gastrit, intestinal metaplazi, gastrik intraepitelyal neoplazi ve mide adenokarsinomunu içeren çeşitli mide hastalıklarına yol açabilir. Kronik atrofik gastrit (KAG), intestinal metaplazi, intraepitelyal neoplazi ve adenokarsinoma ilerleyebilir. Glandüler atrofi gastrik asit sekresyonunun azalmasına dolayısı ile gastrin seviyesinin artmasına sebep olur ki bu da daha sonra kolorektal mukoza için rektal hücre proliferasyonu ile ilişkilidir ve kolorektal kanserin büyümesini uyarır. Böylece H.pilori ilişkili farklı mide hastalıkları çeşitli kolorektal neoplaziler ile ilişkili olabilir[5,7-9].

Bu çalışmada kolorektal neoplazi ile H. pilori enfeksiyonunun ilişkisini araştırma amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma retrospektif bir çalışma olup çalışmaya aynı anda endoskopi ve kolonoskopi yapılan 192 olgu dahil edilmiştir.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 28.0 programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiğinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile ölçüldü. Verilerimizin çoğu nitel olduğundan kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik ve patolojik özellikleri

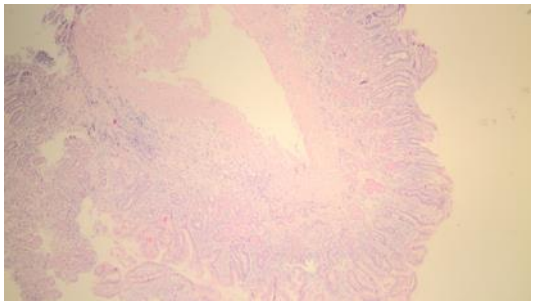
		Min-Mak	Medyan	Ort.ss/n-%	
Yaş		21,0 - 88,0	61,0	59,87 ± 12,55	
Cinsiyet	Kadın			67	34,9%
	Erkek			125	65,1%
H.pylori	(-)			94	49,0%
	(+)			98	51,0%
Kolonik neoplazi	(-)			59	30,7%
	(+)			133	69,3%

Çalışmamızdaki 192 olgunun %65.1'i erkek ve %34.9'u kadındı.

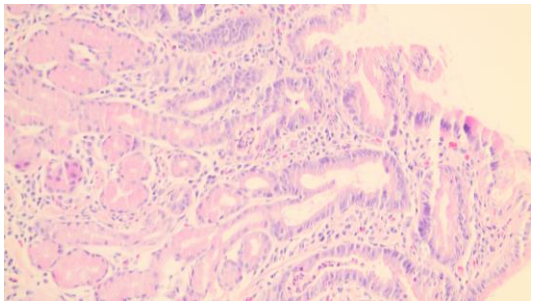
Olgularımızın yaş ortalaması 59.87±12.55 (yaş aralığı min:21-max:88y) idi.

98 olguda (%51) H.pilori izlenmiş olup (Resim 1 ve 2) 94 olguda (%49)) H.pilori izlenmedi.

Olgularımızın 133'ünde (%69.3) kolonik neoplazi tespit edildi. 59 olguda (%30,7) kolorektal neoplazi izlenmedi.



Resim1: H.pilori gastriti (H&Ex40)

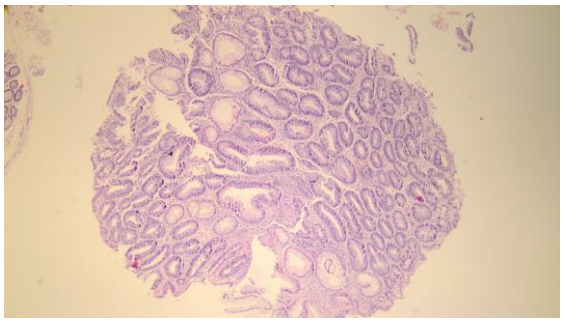


Resim 2: Mide mukozasında lamina propriada lenfosit, plazma hücresi ve eozinofil yanısıra glandı atake eden PMNL varlığı (H&Ex 200)

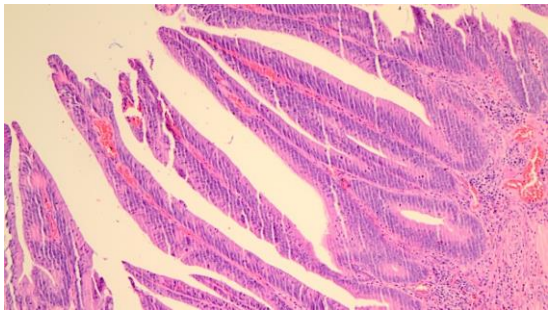
Tablo 2: Olgulardaki kolorektal neoplazi varlığı

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
kolorektal neoplazi yok	59	30.7	30.7	30.7
tübüler adenom	107	55.7	55.7	86.5
tübülovillöz adenom	14	7.3	7.3	93.8
villöz adenom	2	1.0	1.0	94.8
adenokarsinom	10	5.2	5.2	100.0
Total	192	100.0	100.0	

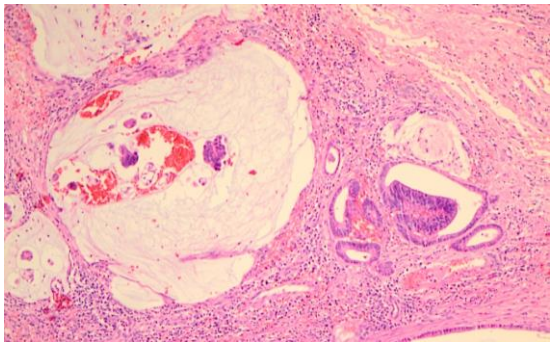
Olgularımızın %55.7'si tübüler adenom(n=107) (Resim 3) , %7.3'ü tübülovillöz adenom (n=14), %1'i villöz adenom (n=2), (Resim 4) %5.2'si adenokarsinom (n=10) (Resim 5) idi.



Resim 3: Tübüler adenoma (H&Ex40)



Resim 4: Villöz adenoma (H&Ex100)



Resim 5: Adenokarsinoma (H&Ex100)

Tablo 3: Kolorektal neoplazi ile H.pilori ilişkisi

		H. pilori		
		H.p:yok	H.p:var	Total
kolonik neoplazi yok	Count	41	18	59
	Expected Count	28.9	30.1	59.0
	% within pattanı	69.5%	30.5%	100.0%
kolonik neoplazi var	Count	53	80	133
	Expected Count	65.1	67.9	133.0
	% within pattanı	39.8%	60.2%	100.0%
Total	Count	94	98	192
	Expected Count	94.0	98.0	192.0
	% within pattanı	49.0%	51.0%	100.0%

Kolon biyopsi sonucu kolorektal neoplazi tespit edilen olguların %60.2'sinde H.pilori pozitifliği saptandı. Olgulardan eş zamanlı alınan kolon ve mide biyopsi örneklerinde H.pilori pozitifliği açısından kolorektal neoplazi tespit edilen olgularda kolorektal neoplazi tespit edilmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi ($p<0.001$). Erkeklerin %68'sinde, kadınların %71.6'sında kolorektal neoplazi saptandı. Cinsiyetler arasında kolorektal neoplazi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.60$).

Tartışma ve Sonuç

Mekanizması tam olarak açık olmasa da H. pilori ile kolorektal neoplazi arasında ilişki olabileceğine dair çeşitli yayınlar mevcuttur[7,9-12] . Tam tersi Strofilas ve arkadaşları anti- anti-H. pilori IgG antikoru ile kolorektal kanser ile kontrol grubu arasında bir ilişki bulunamamıştır[5] . Bir metaanalizde de H. pilori ve kolonik neoplazi arasında istatistiksel bir ilişki bulunamamıştır[13].

Ancak genel olarak kabul edilen ise H.pilori ile kolorektal neoplazi arasında bir ilişki olabileceğidir. Kolerektal karsinoma insidansı tüm dünyada hala yüksektir. Bu yüzden de özellikle erken dönem kolorektal adenokarsinomaların tespiti büyük önem taşımaktadır.

Araştırmamız göstermiştir ki, H. pylori ile ilişkili mide hastalıkları kolorektal neoplazi ile ilişkili olabilir. Bu sebeple kolorektal neoplazilerin erken teşhisi açısından H.pilori ile ilişkili mide hastalıkları bulunan olgularda kolonoskopi yapılarak kolonik neoplazilerin erken teşhisi ve tedavisi yapılabilir

Kaynaklar

1-Yang W, Yang X. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Colorectal Adenomatous Polyps. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:7480620. Published 2019 Dec 18. doi:10.1155/2019/7480620

2-Qing Y, Wang M, Lin YM, et al. Correlation between Helicobacter pylori-associated gastric diseases and colorectal neoplasia. *World J Gastroenterol*. 2016;22(18):4576-4584. doi:10.3748/wjg.v22.i18.4576

3- Hong SN, Lee SM, Kim JH et al. Helicobacter pylori infection increases the risk of colorectal adenomas: cross-sectional study and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2184-2194 [PMID: 22669208 DOI: 10.1007/s10620-012-2245-x]

4- Wang F, Sun MY, Shi SL, Lv ZS. Helicobacter pylori infection and normal colorectal mucosa-adenomatous polyp-adenocarcinoma sequence: a meta-analysis of 27 case-control studies. *Colorectal Dis* 2014; 16: 246-252 [PMID: 23692360 DOI: 10.1111/ codi.12290]

5-Strofilas A, Lagoudianakis EE, Seretis C et al. Association of helicobacter pylori infection and colon cancer. *J Clin Med Res* 2012; 4: 172-176 [PMID: 22719803 : 10.4021/ jocmr880w]

6- Georgopoulos SD, Polymeros D, Triantafyllou K et al. Hypergastrinemia is associated with increased risk of distal colon adenomas. *Digestion* 2006; 74: 42-46 [PMID: 17068397 DOI: 10.1159/000096593]

7- Selgrad M, Bornschein J, Kandulski A et al. Helicobacter pylori but not gastrin is associated with the development of colonic neoplasms. *Int J Cancer* 2014; 135: 1127-1131 [PMID: 24496701 DOI: 10.1002/ ijc.28758]

8 -Wu Q, Yang ZP, Xu P, Gao LC, Fan DM. Association between Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013; 15: e352-e364 [PMID: 23672575 DOI: 10.1111/codi.12284]

9 - Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, Chang-Claude J, Brenner H. Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 441-450 [PMID: 22294430 DOI: 10.1093/ aje/kwr331]

10-Meucci G, Tatarella M, Vecchi M et al. High prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with colonic adenomas and carcinomas. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 605-607 [PMID: 9451672]

11- Brim H, Zahaf M, Laiyemo AO et al. Gastric Helicobacter pylori infection associates with an increased risk of colorectal polyps in African Americans. *BMC Cancer* 2014; 14: 296 [PMID: 24774100 DOI: 10.1186/1471-2407-14-296]

12- Shmuely H, Melzer E, Braverman M, Domniz N, Yahav J. Helicobacter pylori infection is associated with advanced colorectal neoplasia. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 35-42 [PMID: 24164483

DOI: 10.3109/00365521.2013.848468]

13- Guo Y, Li HY. Association between Helicobacter pylori infection and colorectal neoplasm risk: a meta-analysis based on East Asian population. *J Cancer Res Ther* 2014; 10 Suppl: 263-266 [PMID: 25693932 DOI: 10.4103/0973-1482.151482]

Presentation ID / Sunum No= 270

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5308-4653

İntrakranial İleri Darlığı Olan İlerleyen İnmeli Hastalarda Endovasküler Tedavi Deneyimi; İki Olgu Sunumu

Dr. Öğretim Üyesi Murat Yılmaz[1], Dr. Öğretim Üyesi Ahmet Yabalak[2]
[1]*Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*
[2]*Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

Özet

Giriş: Semptomatik intrakraniyal stenozlarda, peri-prosedürel komlikasyon riski nedeniyle endovasküler yöntemler yerine; yoğun medikal tedavinin daha üstün olduğu bilinmektedir. Ancak yoğun medikal tedaviye rağmen bazı hastalarda klinik progrese olabilmektedir. Bu bildiride yoğun medikal tedaviye rağmen kliniği progrese olan iki hastaya uygulanan endovasküler tedavi deneyimi paylaşılacaktır. Olgu 1- Altı saat önce başlayan sağ taraf güçsüzlüğü ve kelime bulma güçlüğü şikayeti ile başvuran 60 yaşında erkek hastanın çekilen Diff MR (diffüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme) ında bilateral watersheed enfarktı ve BT (bilgisayarlı tomografi) anjiografisinde sol ICA (internal karotis arter) oklüde, sağ ICA kavernöz segmentte ileri darlık saptandı. Hastanın DSA (dijital substraksiyon anjiyografi) sında; sol ICA da disseke segment mikrotel ile geçilemediği ve sağ ICA dan yapılan kontrast enjeksiyonu ile sol ACA (anterior serebral arter) ve MCA (orta serebral arter) sulama alanına kontrast dolumu izlendiğinden medikal takibe alındı. Takibinde kliniğine global afazi eklenmesi üzerine tekrar işleme alındı. Sağ ICA intrakranial darlığa başarılı anjioplasti ve stentleme ile kliniğinde dramatik düzelme görülen hasta önerilerle taburcu edildi. Olgu 2- Yaklaşık yarım saat süren sağ tarafında güç kaybı ve konuşma bozukluğu şikayeti ile başvuran 51 yaşında erkek hastanın Diff MR da sol ACA-MCA watersheed enfarktı ve BT anjiografisinde Sol ICA supraklinoid segment ileri darlığı olması üzerine medikal tedavi ile takibe alındı. Kliniğin progrese olması üzerine yapılan sol ICA intrakranial darlığa başarılı balon anjioplasti sonrasında nörolojik muayenesi düzelen hasta önerilerle taburcu edildi. Tartışma: Endovasküler tedavilerin, semptomatik intrakraniyal stenozlar için yoğun medikal tedaviden daha güvenli ve daha etkili olduğu henüz gösterilememiştir. Ancak endovasküler teknolojik gelişmeler ve anjiyoplasti/stentleme prosedürleriyle artan başarıyı takiben endovasküler tedavileri intrakraniyal stenoz için kullanmaya olan ilgi yeniden artmıştır. Olgularımız; yoğun medikal tedaviye rağmen progrese olması nedeniyle endovasküler tedavi denenmiş ve hastalar dramatik fayda görmüştür. Sonuç: İntrakraniyal ileri darlığı olan ilerleyen inmeli hastalarda endovasküler tedavi medikal tedaviye güvenli ve etkili bir alternatif olabilir.

Anahtar Kelimeler: İntrakranial Stenoz, Balon Anjioplasti, Stent, İlerleyen İnme

Giriş:

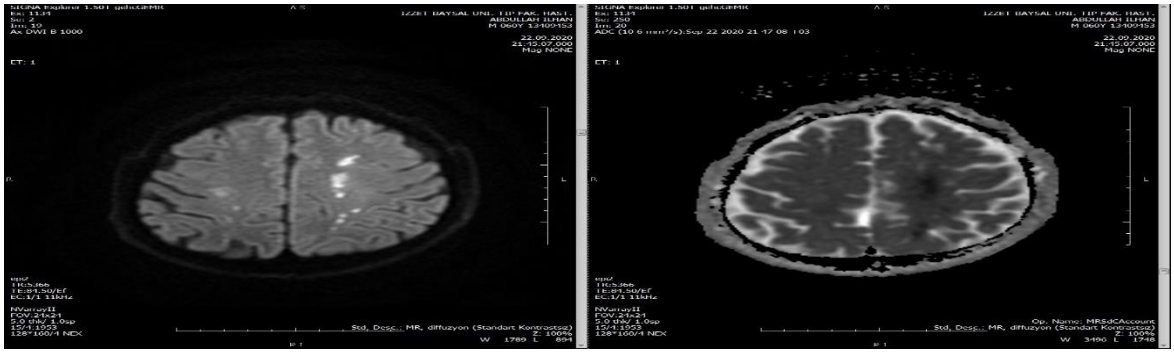
İnme, tüm dünyada önemli bir ölüm ve sakatlık nedenidir. Tüm inmelerin yaklaşık %80-90'ı iskemik kökenlidir (1,2). Ekstrakraniyal karotis stenozu veya atriyal fibrilasyonu olan birçok semptomatik veya asemptomatik hastayla ilgili randomize kontrollü çalışmalar ve uzun süreli takip verileri mevcut olup, intrakranial ateroskleroz (İKA) ile ilgili veriler yetersizdir(3,4).

Semptomatik İKA, anjiyoplasti ve stentleme gibi endovasküler yöntemlerle tedavi etmek sezgisel olarak daha cazip olmasına rağmen randomize çalışmalardan elde edilen mevcut veriler yoğun medikal tedavinin inmeyi önlemek için daha üstün olduğunu göstermektedir(5,6). Bu durum büyük ölçüde, anjiyoplasti ve stentlemenin yüksek peri-prosedürel inme riskinden kaynaklanmaktadır. Ancak ileri intrakranial stenozlar yoğun medikal tedaviye rağmen yüksek tekrarlayan inme riski ile ilişkili olup mortalite ve morbiditede artışa neden olabilmektedir (7). Endovasküler tedaviler, Stent ve beraberinde kullanılan malzeme teknolojisinin ilerlemesiyle İKA da tekrardan gündeme gelmekte ve artan bir kullanım oranına sahip olmaktadır.

Bu sözlü bildiride kliniğimizde yoğun medikal tedaviye rağmen kliniği ilerleyen iki hastaya uygulanan endovasküler tedavi deneyimi paylaşılacaktır.

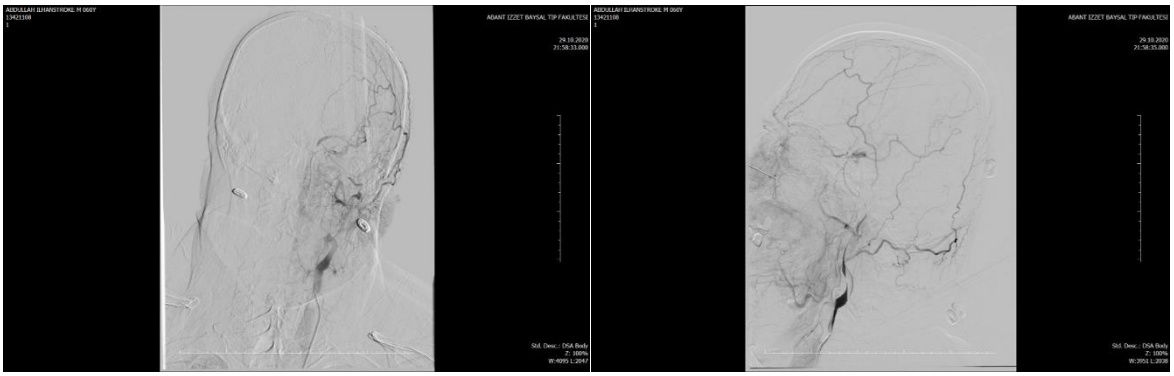
Olgu 1:

Altı saat önce başlayan sağ tarafta silik parezi ve kelime bulma güçlüğü ile başvuran 60 yaşında erkek hastanın çekilen Diff MR (diffüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme) ında bilateral watersheed enfarktı (Resim 1) ve BT (bilgisayarlı tomografi) anjiografisinde sol ICA (internal karotis arter) oklüde, sağ ICA da kavernöz segmentte ileri darlık saptandı.

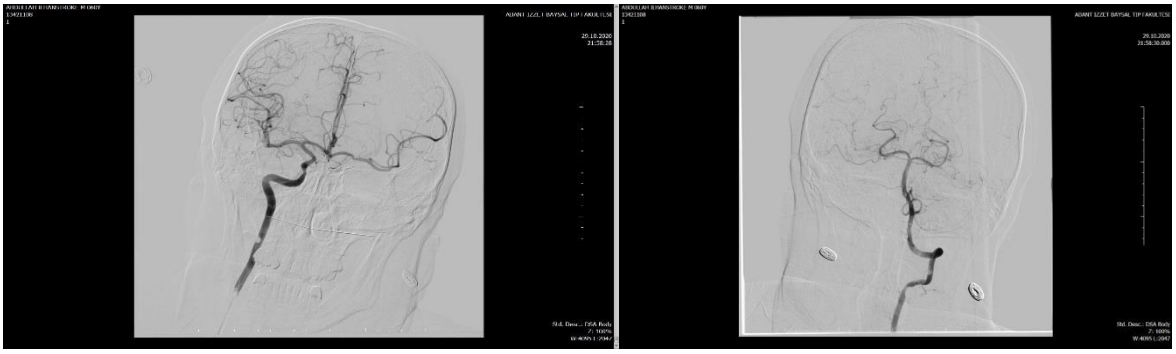


Resim 1: Diff MR: Solda daha belirgin bilateral internal watersheed sulama alanında diff kısıtlılığı

Hastanın yapılan DSA (dijital substraksiyon anjiyografi) sinde; sol ICA da disseke segment (Resim 2) ve ICA servikal segmentten itibaren oklüde; sağ ICA dan yapılan kontrast enjeksiyonu (Resim 3) ile Sağ ICA da kavernöz segmentte ileri darlık; anterior kominikan arter (Acom) aracılığıyla sol ACA (anterior serebral arter) ve MCA (orta serebral arter) sulama alanına kontrast dolumu saptandı. Ayrıca sol vertebral arterden yapılan enjeksiyonda posterior kominikan arter aracılığıyla anterior dolaşıma kontrast geçiş izlenmedi. Disseke segment mikrotel ile geçilemediği ve ayrıca Acom aracılığıyla sol hemisfer dolumu saptandığından işlem sonlandırılıp hasta ASA 300 mg+ ticagrelor 180 mg yükleme yapılarak inme merkezinde medikal takibe alındı.

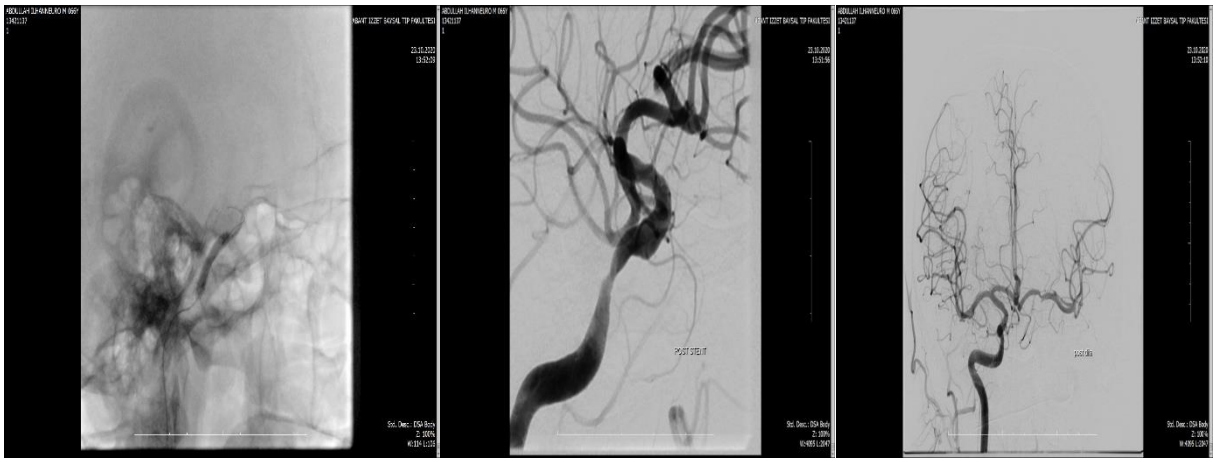


Resim 2: DSA: Sol ICA da disseksiyon ve Servikal segmentten itibaren oklüde



Resim 3: Sağ ICA da kavernöz segmentte ileri darlık; Acom aracılığıyla sol ACA ve MCA sulama alanına kontrast dolumu. Posterior sirkülasyondan anterior dolaşıma kontrast geçişi izlenmedi.

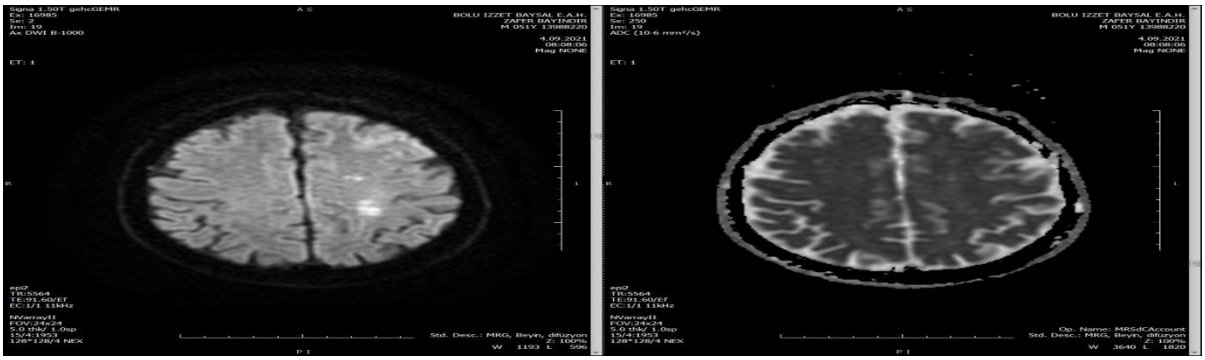
Takibinin dördüncü gününde hastanın sağda kas gücü üst extremitede 1/5 alt extremite 3/5 e gerilemesi ve global afazi eklenmesi üzerine hasta sağ ICA intrakranial darlığa endovasküler revaskülarizasyon amacıyla işleme alındı. Sağ ICA intrakranial darlığa başarılı anjioplasti ve Neuroform Atlas 4,5x30 stentleme (Şekil 4) sonrası kliniğinde dramatik düzelme görülen afazisi tamamen düzelen kas gücüde 4/5 e toparlayan hasta öneriler ile taburcu edildi.



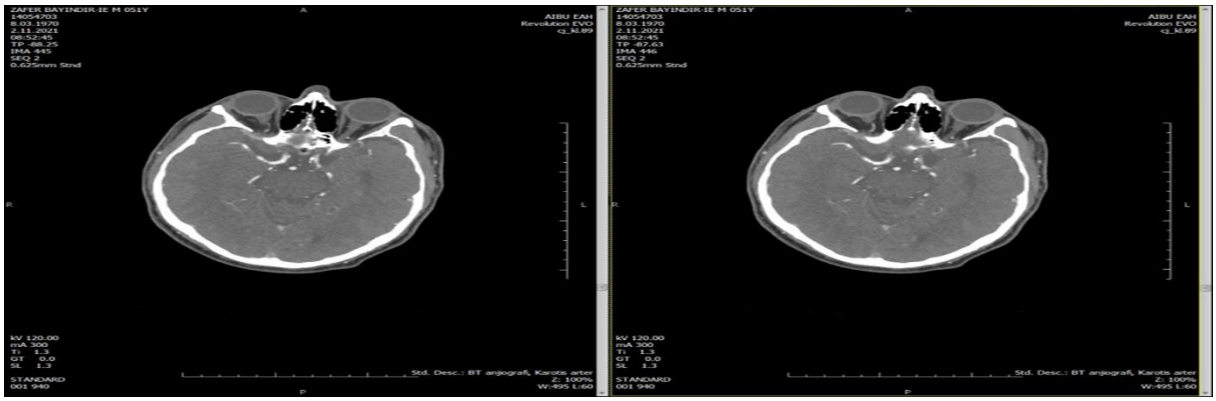
Resim 4: Balon Anjioplasti, Stent ve final görüntüleri

Olgu 2:

Yaklaşık yarım saat süren sağ tarafında früst parezi ve dizartri şikayeti ile başvuran 51 yaşında erkek hastanın çekilen Diff MR da sol ACA-MCA watersheed enfarktı (Resim 5) ve BT anjiografide (Resim 6) Sol ICA supraklinoid segmentte ileri darlığı olması üzerine ASA 300 mg + klopidogrel 600 mg yükleme yapılarak inme merkezinde takibe alındı.



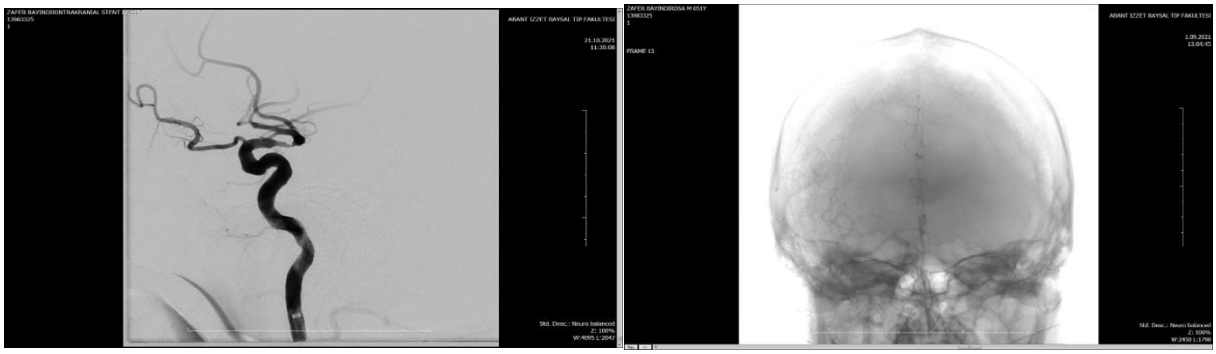
Resim 5: Sol ACA-MCA watersheed enfarktı



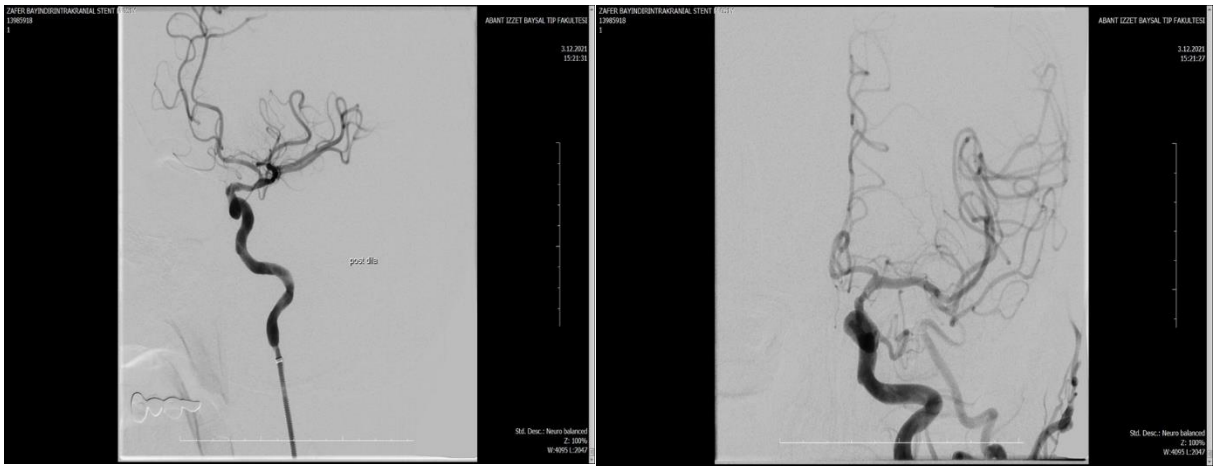
Resim 6: Sol ICA supraklinoid segmentte ileri darlık.

Hastanın takibinin üçüncü gününde kliniğinde dalgalanmalar olması ve inotrop desteğine rağmen güç kaybının progrese olarak 3/5 olması ve kliniğe motor afazi eklenmesi üzerine sol ICA intrakranial darlığa endovasküler revaskülarizasyon amacıyla işleme alındı.

Yapılan DSA sında Sol ICA supraklinoid segmentte ileri darlık saptandı Sağ ICA enjeksiyonunda Acom aracılığyla sola kontrast geçişi izlenmedi. ICA intrakranial darlığa balon anjioplasti (Resim 8) yapıldı. Başarılı balon anjioplasti sonrasında nörolojik muayenesi düzelen hasta önerilerle taburcu edildi.



Resim 7: Sol ICA supraklinoid segmentte ileri darlık saptandı. Sağ ICA enjeksiyonun da Acom aracılığıyla sola kontrast aracığıyla geçiş saptanmadı.



Resim 8: Sol ICA supraklinoid segmente başarılı balon anjioplasti sonrası ICA supraklinoid segmentte normal açıklık sağlandı.

Tartışma:

İKA iskemik inmenin genellikle göz ardı edilen önemli bir nedenidir. Son yıllarda görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler ve konvansiyonel kateter anjiografi ile endovasküler girişimsel işlemlerin inme pratiğinde kullanımının artması sayesinde, günümüzde iskemik inme ve geçici iskemik atak etyolojisi ile çok daha fazla ilişkilendirilmeye başlanmıştır. İKA, risk faktörleri ve inme paternleri gibi açılardan ekstrakraniyal aterosklerotik inmeden farklıdır (8).

Asyalı'larda, İspanik ve Afrika kökenli Amerikalı'larda, beyaz ırka oranla daha sık görülmesi, inmenin bu alt grubunun ırk-etnisite açısından heterojen eğilimini göstermektedir(9). Hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi ve sigara hem intrakraniyal hem de ekstrakraniyal ateroskleroz için yaygın vasküler risk faktörleridir, ancak dislipidemi ekstrakraniyal ateroskleroz ile daha yakından ilişkili iken, hipertansiyon, diabetes mellitus ve metabolik sendrom ise İKA ile daha çok ilişkilendirilmiştir(10).

İKA'da inme, trombotik oklüzyon, arterden artere emboli, hemodinamik iskemi ve penetran damar oklüzyonu şeklinde farklı mekanizmalar altında gelişebilir ve ılımlı stenoz (<%50) varlığında dahi klinik olarak anlamlı bulgular görülebilmektedir (9). Tek başına intrakraniyal anjiyoplasti, 1980'lerde semptomatik intrakraniyal stenozlar için bir tedavi seçeneği olarak uygulandı, ancak yüksek inme veya ölüm riski ile ilişkilendirildi ve bu da prosedürün gözden düşmesine yol açtı(11).

Endovasküler teknolojik gelişmeler ve anjiyoplasti/stentleme prosedürleriyle artan başarıyı takiben endovasküler tedavileri intrakraniyal stenoz için kullanmaya olan ilgi yeniden artmıştır(12). Ancak endovasküler tedavilerin, semptomatik intrakraniyal stenozlar için yoğun medikal tedaviden daha güvenli ve daha etkili olduğu henüz gösterilmemiştir. Mevcut İnme kılavuzları, başlangıç modalitesi olarak endovasküler tedaviyi önermemektedir (13). Agresif tıbbi tedaviye rağmen tekrarlayan inme veya GİA olan IKA hastaları için bile, endovasküler tedavinin faydası bilinmemekte ve araştırılmaktadır.

SAMMPRIS çalışması, semptomatik, şiddetli IKA'lı hastalarda agresif tıbbi tedavi ile intrakraniyal stentlemeyi karşılaştırmak için başlatıldı(14). Yakın zamanda GİA veya inme geçirmiş 451 hastayı majör intrakraniyal arterin %70-99 stenozuna bağlı olarak agresif tıbbi tedaviye veya endovasküler stentleme olarak rastgele atama şeklinde randomize edildi. SAMMPRIS çalışmasında uygulanan agresif tıbbi tedavi protokolü şu şekilde özetlenebilir:

3 ay süreyle aspirin 325 mg + klopidogrel 75 mg (600 mg yükleme dozu ile) ve 90 günden sonra tek başına aspirin; Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü + diüretik tedavisi ile diyabetik olmayan hastalarda kan basıncını 140/90 mmHg'nin altında ve diyabetik hastalarda 130/90 mmHg'nin altında tutmak; Statin tedavisi ile LDL kolesterol düzeyini ≤70 mg/dL, HDL-kolesterol düzeyini ≥40 mg/dL, trigliserit düzeyini ≤150 mg/dL tutmak; Sigarayı bırakmak; Açlık kan şekeri <126 mg/dL ve HbA1c < 6.5 mg/dL ve düzenli diyet ve egzersiz.

SAMMPRIS çalışmasında, stentleme grubunda negatif sonuçlar ve daha yüksek inme ve ölüm oranlarının ardından çalışma durduruldu (15). Fiziksel aktivite, SAMMPRIS çalışmasının tıbbi tedavi kolunda iyi sonucun en güçlü göstergesiydi(9).

Daha yakın tarihli randomize olmayan çalışmalar, endovasküler tedavilerin güvenli olduğunu ve yoğun medikal tedaviye rağmen kötüleşen, iyi seçilmiş yüksek riskli hastalarda potansiyel bir terapötik role sahip olduğunu öne sürmektedir(7).

Wingspan stent sistemi pazar sonrası gözetim (WEAVE) çalışmasının yakın zamanda yayınlanan sonuçları, Wingspan stent kullanımı ile son derece düşük periprosedürel inme ve ölüm oranı (%2,6) gösterdi(16). Etikette belirtilen kriterler arasında 22 ila 80 yaş, semptomatik intrakraniyal aterosklerotik stenoz %70 ila %99, başlangıçta modifiye Rankin Scale skoru ≤3, medikal tedavi sırasında inme ve stenotik lezyonun vasküler bölgesinde ≥2 inme yer almakta ve lezyona son inmeden ≥8 gün sonra stent takılması. 152 ardışık hastanın ara analizinin %2.6 (4/152 hasta) periprosedürel inme, kanama ve ölüm oranı göstermesinden sonra erken durduruldu. Bu, çalışmadaki ara analiz için belirlenen %4 periprosedürel birincil olay güvenlik kıyaslamasından daha düşüktü. Toplam %97.4 (148/152) hasta 72 saatte olaysızdı, %1.3'ü (2/152) ölümcül olmayan felç geçirdi ve hastaların %1.3'ü (2/152) öldü. Deneyimli operatör ve etikette belirtilen kullanım kılavuzlarına uygun hasta seçimi ile, Wingspan stentinin intrakraniyal aterosklerotik hastalık için kullanımı, işlem sırasında düşük komplikasyon oranı ve mükemmel güvenlik profili göstermiştir(16).

China Anjioplasti ve Stentleme için Semptomatik İntrakraniyal Şiddetli Stenoz (CASSISS) çalışması, şiddetli semptomatik İKA 'li hastalarda tekrarlayan serebrovasküler olayları önlemek için intrakraniyal stentlemenin agresif tıbbi tedaviye üstün olup olmadığını belirlemeyi amaçlayan seçilmiş dahil etme kriterlerine sahip, çok merkezli 380 hastanın dahil edileceği bir randomize kontrollü çalışmadır(17).

CASSISS çalışmasına katılan merkezler, son 3 yılda intrakraniyal stentleme ile tedavi edilen 30'dan fazla IKA hastasının yıllık hacmini kanıtlamak zorunda kaldı. CASSISS'te, distal hipoperfüzyon veya arterden artere emboli olmaksızın tek başına perforatör iskemisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir. Ayrıca, serebral hipoperfüzyonu değerlendirmek için prosedür öncesi perfüzyon görüntüleme kullanılacaktır. Ek olarak, randomizasyondan prosedüre kadar geçen süre <3 hafta olmamalıdır. Serebral hipoperfüzyon, başlangıçta beyin kan akış hızını ölçen transkraniyal Doppler ile değerlendirilecek ve Manyetik Rezonans perfüzyon görüntüleme kullanılarak doğrulanacaktır(18).

Nihai sonuçlar, intrakraniyal stentlemenin IKA yönetimindeki potansiyel rolünü netleştirebilir(14). Bizim olgularımızda da; yoğun medikal tedaviye rağmen klinik kötüleşme olması nedeniyle endovasküler tedavi denenmiş ve hastalar dramatik fayda görmüştür. Hastalarda da temel patofizyolojik mekanizma darlığa bağlı hipoperfüzyon olarak düşünülmüştür.

Sonuç:

IKA, agresif, yoğun tıbbi tedaviyle bile tekrarlayan inme ve ölüm riskini azaltan etkili bir yöntemi olmayan bir hastalık olmaya devam etmektedir. Yoğun tıbbi tedaviye rağmen özellikle yüksek inme riski altında olan intrakraniyal darlığı olan hastalarda endovasküler tedavinin medikal tedaviye güvenli ve etkili bir alternatif olduğunu; yüksek riskli hastaları içeren geniş kapsamlı randomize çalışmaların tedavi rehberi önerilerini değiştirebileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar:

1. Bos D, Portegies M.L, van der Lugt A., Bos M.J, Koudstaal P.J, Hofman A, Ikram M. A. Intracranial carotid artery atherosclerosis and the risk of stroke in whites: the Rotterdam Study. JAMA neurology. 2014; 71(4): 405-411

2. Yaghi S, Prabhakaran S, Khatri P, Liebeskind D.S. (2019). Intracranial Atherosclerotic Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. Stroke, STROKEAHA-118

3. Mazighi M, Labreuche J, Gongora-Rivera F, Duyckaerts C, Hauw J.J, Amarenco P. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. Stroke, 2008; 39(4): 1142-1147

4. Furie K.L, Kasner S.E, Adams R.J, Albers G.W, Bush R.L, Fagan S.C, Mitchell P.H. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011; 42(1): 227-276

5. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Semptomatik intrakraniyal arteriyel stenoz için warfarin ve aspirinin karşılaştırılması. N Engl J Med 2005;352:1305-1316.

6. Kwon SU, Hong KS, Kang DW, Park JM, Lee JH, Cho YJ, et al. Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. Stroke 2011;42:2883-2890.

7. Wabnitz A , Chimowitz M; Angioplasty, Stenting and Other Potential Treatments of Atherosclerotic Stenosis of the Intracranial Arteries: Past, Present and Future; J Stroke. 2017;19(3):271-276. Published online September 29, 2017

8. Bang O. Y. Intracranial atherosclerosis: current understanding and perspectives. Journal of stroke 2014; 16(1): 27-35. doi:10.5853/jos.2014.16.1.27

9. Bos D, Portegies M.L, van der Lugt A., Bos M.J, Koudstaal P.J, Hofman A, Ikram M. A. Intracranial carotid artery atherosclerosis and the risk of stroke in whites: the Rotterdam Study. JAMA neurology. 2014; 71(4): 405-411

10. Yaghi S, Prabhakaran S, Khatri P, Liebeskind D.S. (2019). Intracranial Atherosclerotic Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. Stroke, STROKEAHA-118

11. Mazighi M, Labreuche J, Gongora-Rivera F, Duyckaerts C, Hauw J.J, Amarenco P. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. Stroke, 2008; 39(4): 1142-1147

12. Furie K.L, Kasner S.E, Adams R.J, Albers G.W, Bush R.L, Fagan S.C, Mitchell P.H. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011; 42(1): 227-276

13. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Semptomatik intrakraniyal arteriyel stenoz için warfarin ve aspirinin karşılaştırılması. N Engl J Med 2005;352:1305-1316.

14. Kwon SU, Hong KS, Kang DW, Park JM, Lee JH, Cho YJ, et al. Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. Stroke 2011;42:2883-2890.

15. Wabnitz A , Chimowitz M; Angioplasty, Stenting and Other Potential Treatments of Atherosclerotic Stenosis of the Intracranial Arteries: Past, Present and Future; J Stroke. 2017;19(3):271-276. Published online September 29, 2017

16. Alexander MJ, Zauner A, Chaloupka JC, Baxter B, Callison RC, Gupta R, Song SS, Yu W, WEAVE Trial Sites and Interventionalists. Stroke. 2019 Apr; 50(4):889-894

17. Gao P, Zhao Z, Wang D, Wu J, Cai Y, Li T, et al. . China angioplasty and stenting for symptomatic intracranial severe stenosis (CASSISS): a new, prospective, multicenter, randomized controlled trial in China. Interv Neuroradiol. (2015) 21:196–204.

18. Cui XP, Lin M, Mu JS, Ye JX, He WQ, Fu ML, et al. . Angioplasty and stenting for patients with symptomatic intracranial atherosclerosis: study protocol of a randomised controlled trial. BMJ Open. (2016) 6:e012175. 10.1136/bmjopen-2016-012175

Presentation ID / Sunum No= 275

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-6314-2928 / 0000-0002-1637-0415

Paratiroidektomi veya Tiroidektomi Hastalarında Eşzamanlı Paratiroid Adenomu ve Papiller Tiroid Karsinomu Birlikteliği

Uzman Dr. Tuğba Taşkın Türkmenoğlu[1], Uzman Dr. Demet Yılmazer[1]
[1]*Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği*
e-mail: tugbataskin78@hotmail.com

Özet

Amaç: Primer hiperparatiroidizm %0.1-0.4 sıklıkta görülür. En sık nedeni paratiroid adenomudur (PA). Papiller tiroid karsinomu (PTK) en sık görülen tiroid karsinomu olup tiroid kanserlerinin %70'den fazlasını oluşturur. İki antitenin birlikte görülmesi nadirdir, sıklığı değişik serilerde %2.5-17.6 olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda PA ve PTK birlikteliği gösteren olguların sıklığı, opere oldukları primer hastalık nedeni ile klinik ve serolojik verilerini karşılaştırmak amaçlandı. Gereç-Yöntem: Hastanemiz Patoloji Kliniği'nde 2016-2020 yılları arasında PA tanısı alan 372 hasta arasından eş zamanlı PTK saptanan 39 olgu çalışmaya alındı. Hastaların opere olduğu primer hastalık ile operasyon öncesi ve sonrası serum kalsiyum, parathormon seviyeleri, PA'nun lokalizasyonu, boyutu ile PTK'nın boyutu, lokalizasyonu, multilplisitesi arasındaki ilişki araştırıldı. Bulgular: Paratiroid adenomu olgularında eş zamanlı PTK varlığı %10.38 olarak bulundu. Eş zamanlı PA ve PTK birlikteliği gösteren olguların 37'si kadın (%94.9), 2'si erkek (%5.1) olup ortalama yaş 56 (36-79) idi. Operasyon nedeni 31 olguda (%79.5) paratiroid adenomuna eşlik eden tiroid nodülleri iken, 8 olguda (%20.5) tiroid hastalığı idi. PTK olgularında tümör boyutu 22 hastada (%56.4) ≤1 cm, 17 hastada (%43.6) >1 cm idi. PTK ların 11'i (%28.2) sağ, 12'si (%30.8) sol lob, 16'sı (%41) sağ ve sol yerleşimliydi. PTK'ların 16'sı (%41) tek odak, 23'ü (%59) ise çoklu odaklar halindeydi. PA lokalizasyonu 22 hastada (%56.4) sağ iken 17 hastada (%43) sol olarak gözlendi. PA boyutu ile operasyon nedeni arasında anlamlı ilişki saptanmış (p=0.001) olup tiroid hastalığı nedeni ile opere olanlarda PA boyutu daha küçük bulunmuştur. Operasyon öncesi parathormon seviyesi tiroid hastalığı nedeni ile opere olanlarda, PA adenomu nedeni ile opere olanlardan daha düşük saptanmıştır (p<0.001). Operasyon nedeni ile PA lokalizasyonu arasında (p=0.261) ve operasyon nedeni ile PTK multiplisitesi arasında (p=0.109) istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç: PA ve PTK birlikteliği akılda bulundurularak PA olgularında tiroidin, PTK olgularında parathormon ve kalsiyum seviyelerinin operasyon öncesi araştırılması yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Paratiroid Adenomu, Papiller Tiroid Karsinomu

Coexistence Of Parathyroid Adenoma And Papillary Thyroid Carcinoma In Patients With Parathyroid Or Thyroid Surgery

Abstract

Aim: The incidence of primary hyperparathyroidism is 0.1-0.4%. The most common cause is parathyroid adenoma (PA). Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common thyroid carcinoma and accounts for more than 70% of thyroid cancers. Coexistence of the two entities is rare, and their incidence has been reported to be 2.5-17.6%. In our study, we aimed to determine the frequency of coexistence of PA and PTC and also to evaluate the clinical, demographic, and serologic data of these patients. Material-Methods: Of 372 patients diagnosed with PA and had concurrent thyroid surgery at our institution between 2016 and 2020, 39 cases with PTC were included in the study. The association between the primary disease for which the patients underwent surgery and pre- and postoperative serum calcium, parathyroid hormone levels, localization and size of PA, and size, localization, and multiplicity of PTC were investigated. Results: The concomitant presence of PTC in parathyroid adenomas was found in 10.38% of cases. Thirty-seven (94.9%) cases were female, 2 (5.1%) were male, and the mean age was 56 (36-79). The reason for surgery was thyroid nodules associated with parathyroid adenoma in 31 cases (79.5%) and thyroid disease in 8 cases (20.5%). Tumor size in PTC cases was ≤1 cm in 22 patients (56.4%) and > 1 cm in 17 patients (43.6%). 11 (28.2%) PTCs were located in the right lobe, 12 (30.8%) in the left lobe, and 16 (41%) were bilateral. Sixteen (41%) of the PTCs were single foci and 23 (59%) were multiple foci. PA was located on the right side in 22 patients (56.4%) and on the left side in 17 patients (43%). The size of PA was smaller in patients operated for thyroid disease (p=0.001). Preoperative parathyroid hormone levels were lower in patients operated for thyroid disease than in those operated for PA adenoma (p < 0.001). There was no significant difference between the reason for surgery and the location of the PA (p=0.261). There was no significant difference between the reason for surgery and PTC multiplication (p=0.109). Conclusion: Considering the association of PA and PTC, it would be useful to study thyroid in PA patients and parathyroid hormone and calcium levels in PTC patients before surgery.

Keywords: parathyroid adenoma, papillary thyroid carcinoma

1. GİRİŞ

Primer hiperparatiroidizm (PHT) % 0.1-0.4 sıklıkta görülür.[1] Kadınlarda erkeklerden daha sık olup yaşla birlikte insidansı artar. En sık bulgusu hiperkalsemi, en sık nedeni ise paratiroid adenomudur (PA). Tedavisi paratiroidektomidir. Papiller tiroid karsinomu (PTK) tiroidin en sık görülen malign tümörüdür, insidansı son yıllarda artış göstermiştir.[2] Primer hiperparatiroidizmli olgularda eşlik eden tiroid hastalığı nadir değildir.[3] Ancak PA ve PTK'nın senkron ya da metakron olarak birlikte görülmesi nispeten nadir olup sıklığı değişik serilerde %2-13 olarak bildirilmektedir.[3-6] Paratiroid adenomu ile medüller tiroid karsinomu birlikteliğinin patogenetik mekanizması MEN sendromları bileşenlerinden olmaları nedeni ile aydınlatılmıştır. Paratiroid adenomu ile PTK birlikteliği arasındaki ilişki mekanizması farklı hipotezler ileri sürülmesine rağmen henüz netlik kazanmamıştır.

2. GEREÇ YÖNTEM

Hastanemiz Patoloji Kliniği'nde 2016-2020 yılları arasında paratiroid adenomu tanısı alan 372 hasta retrospektif olarak incelendi, eş zamanlı tiroidektomi yapılan olgular dökümente edildi. Paratiroid adenomuna eşlik eden papiller tiroid karsinomu tanısı alan 39 hasta çalışmaya dahil edildi. Folliküler tiroid karsinomu (n=2) ve medüller tiroid karsinomu (n=1) tanısı verilmiş olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kapsamındaki tüm olgulara ait operasyon materyalleri hastanemiz patoloji kliniğinde incelendi. Tüm paratiroid adenoma ait doku örnekleri frozen incelemeye gönderilerek paratiroid dokusu olduğu teyit edilmişti. Hastalara ait demografik veriler, klinik bilgiler, laboratuar ve radyoloji bulguları hastanemiz otomasyon sisteminden elde edilen hastaların operasyon öncesi ve sonrası serum kalsiyum

ve parathormon seviyeleri, paratiroid adenomunun lokalizasyonu ve boyutu yanı sıra papiller tiroid karsinomunun boyutu, lokalizasyonu, multilplisitesi arasındaki ilişki araştırıldı.

2.1.İstatistiksel analiz

Tüm değişkenler tanımlayıcı istatistikler şeklinde verildi. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve median değerler kullanıldı. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında parametrik varsayımlar sağlandığında iki grup için t testi, parametrik varsayımlar sağlanmadığı taktirde iki grup için Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson ki-kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Tek değişkenli analizler için anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlendi. İstatistiksel analiz SPSS 25.0 paket program (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) ile yapıldı.

3. BULGULAR

Paratiroid adenomu olan hastalarda eş zamanlı papiller tiroid karsinomu varlığı %10.38 olarak bulundu. Hastaların 37'si kadın (%94.9), 2'si erkek (%5.1) ve ortalama yaş 56 (36-79) idi. Primer paratiroid patolojisi 31 hastada (%79.5) saptanmış olup 8 hastada (%20.5) operasyon nedeni primer tiroid nodülü varlığı idi. Hastalarda baş boyun bölgesine radyoterapi öyküsü ile sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizm bulgusu yoktu.

Papiller tiroid karsinomu boyutu 22 hastada (%56.4) ≤1 cm, 17 hastada (%43.6) >1 cm iken 16'sı (%41) tek odak, 23'ü (%59) ise çoklu odaklar izlendi. Papiller tiroid karsinomlarının 11'i (%28.2) sağ, 12'si (%30.8) sol lob, 16'sı (%41) bilateral yerleşimli idi.

Paratiroid adenomu 22 hastada (%56.4) sağ yerleşimli, 17 hastada (%43) sol yerleşimli olarak saptandı. Adenom boyutu primer tiroid patolojisi saptanan 8 hastada 0.7 cm ile 1.3 cm arasında değişirken (ortalama 1.03 cm), primer paratiroid patolojisi saptanan 31 hastada, 1 cm ile 4.8 cm arasında (ortalama 2.28 cm) değişmekte idi. Paratiroid adenom boyutu ile ilk tespit edilen hastalık arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmış olup primer tiroid hastalığı saptanan hastalarda adenom boyutu daha küçük bulundu (p=0.001). Parathormon seviyesi primer tiroid patolojisi saptanan hastalarda ortalama 90.6pg/ml, primer paratiroid patolojisi saptanan hastalarda ortalama 291.29 pg/ml olarak saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Operasyon öncesi değerlendirilen serum kalsiyum düzeyleri primer tiroid patolojisi saptanan hastalarda ortalama 10.9 mg/dl, primer paratiroid patolojisi saptanan hastalarda 11.6mg/dl olarak bulundu (p=0.091). İlk saptanan hastalık ile paratiroid adenomu lokalizasyonu ve ile papiller tiroid karsinomu multiplisitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.261ve p= 0.109, sırasıyla).

4. TARTIŞMA

Tiroid ve paratiroid hastalıkları kadınlarda daha sık gözlenmektedir. Bizim serimizde de bu bulguyu destekler şekilde %94.9 oranında kadın hasta baskınlığı mevcuttur. Hastalarımızın 31'inde (%79.5) rutin tetkikler sırasında hiperkalsemi saptanmış, hastalar paratiroid lezyonu açısından araştırılarak, parathormon seviyeleri, boyun ultrasonografisi, gerektiğinde paratiroid sintigrafisi yapılmış ve klinik açıdan paratiroid adenomu tanısına ulaşılmıştır. Boyun ultrasonografik inceleme sırasında 1cm'den büyük şüpheli tiroid nodülü tespit edilen hastalara operasyon öncesi tiroid ince iğne aspirasyonu (İİA) yapılarak operasyon şekline karar verilmiştir. Tiroid nodülleri nedeni ile takip edilen ya da tiroid patolojisi araştırılırken hiperkalsemi tespit edilen ya da paratiroid adenomu ile uyumlu lezyon saptanan 8 hastanın (%20.5) 1 cm'den büyük şüpheli tiroid nodülüne İİA yapılmış ve ek olarak parathormon seviyelerine bakılmış, paratiroid sintigrafisi çekilmiştir.

Paratiroid ve tiroid hastalıklarının birlikteliği ilk kez 1947'de bildirilmiştir.[7] Papiller tiroid karsinomu ve paratiroid adenomu birlikteliği ise 1956'da Ogborn tarafından 4 olguluk bir seri halinde yayınlanmıştır.[8] Paratiroidektomi yapılan hastalarda tiroid malignitesi saptanma oranı yayınlarda %2.5-17.6 arasında değişmektedir. [9-11] Primer tiroid hastalığı ile opere edilen hastalarda primer hiperparatiroidizm insidansı değişik serilerde %0.3 -8.7 arasında değişmektedir. [12,13] Öte yandan Morita ve arkadaşları primer olarak paratiroid hastalığı nedeni ile opere olan olgularda tiroid malignitesi saptanma oranını % 6, tiroid hastalığı nedeni ile opere olan olgularda paratiroid adenomu saptanma

oranını %3 olarak bildirmiştir.[14] Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak paratiroid adenomu tanısı alan hastaların %10.38'inde eş zamanlı papiller tiroid karsinomu varlığı saptandı.

Lokalizasyon açısından değerlendirildiğinde paratiroid adenomlarının sağ ve sol yerleşimi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağda daha sık rastlandığı sonucuna ulaşıldı. Benzer şekilde Yazıcı ve arkadaşları ile Filser ve arkadaşları paratiroid adenomlarında sağ yerleşimin daha sık olduğunu bildirmiştir.[15,16] İlginç olarak primer paratiroid hastalığı olan olgularda adenom boyutu primer tiroid hastalığı olanlara göre daha büyük bulundu.

Parathormon seviyeleri ve operasyon öncesi kalsiyum düzeylerinin primer paratiroid patolojisi olan hastalarda daha yüksek bulunması bu hastalarda saptanan daha büyük paratiroid adenomu boyutu ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Paratiroid adenomu ve papiller tiroid karsinomu birlikteliğinin patogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Baş boyun bölgesine yapılmış radyoterapi[17,18,] yüksek serum kalsiyum seviyesinin tiroid glandı üzerine etkisi, yüksek parathormon seviyesinin tümör promotor etkisi[19] ile genetik ve transkripsiyon faktörleri[20] gibi teoriler öne sürülmüştür. Bu birlikteliğin tesadüfi olabileceğini de savunan yazarlar vardır.[21]

5. SONUÇ

Paratiroid adenomlarının çeşitli tiroid hastalıklarıyla birlikte görülme ihtimalinin azımsanmayacak oranda olması, primer paratiroid hastalıklarında tiroidin de ultrasonografik olarak değerlendirilmesi, primer tiroid hastalıklarında da ultrasonografi sırasında olası paratiroid lezyonunun akılda bulundurulması, serum kalsiyum ve gerektiğinde parathormon düzeylerine bakılması sadece hastalıkların tespiti için değil tedavi seçeneğinin belirlenmesi açısından yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1) Silverberg SJ, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a medical perspective. Surg Clin North Am.2004;84:787-801.
2) Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M et al. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population based study in selected high-resource countries. Thyroid. 2015; 25:1127–1136.
3) Bentrem DJ, Angelos P, Talamonti et al. Is preoperative investigation of the thyroid justified in patients undergoing parathyroidectomy for hyperparathyroidism? Thyroid. 2002;12(12):1109-12.
4) Krause UC, Friedrich JH, Olbricht T, et al. Association of primary hyperparathyroidism and non-medullary thyroid cancer. Eur J Surg (Acta Chir) 1996;162:685–689.
5) Masatsugu T, Yamashita H, Noguchi S, et al. Thyroid evaluation in patients with primary hyperparathyroidism. Endocr J. 2005; 52(2):177-82.
6) Lehwald N, Cupisti K, Krausch M, et al. Coincidence of primary hyperparathyroidism and nonmedullary thyroid carcinoma. Horm Metab Res. 2013;45(9):660-3.
7) Kissin M, Bakst H. Co-existing myxedema and hyperparathyroidism; case report. J Clin Endocrinol Metab 1947;7:152-8.
8) Ogburn Pl, Black Bm. Primary hyperparathyroidism and papillary adenocarcinoma of the thyroid; report of four cases. Proc Staff Meet Mayo Clin. 1956; 16;31(10):295-8.
9) Linos DA, van Heerden JA, Edis AJ. Primary hyperparathyroidism and nonmedullary thyroid cancer. Am J Surg. 1982; 143(3):301-3.
10) Beus KS, Stack BC Jr. Synchronous thyroid pathology in patients presenting with primary hyperparathyroidism. Am J Otolaryngol. 2004;25(5):308-12.
11) Ogawa T, Kammori M, Tsuji E, et al. Preoperative evaluation of thyroid pathology in patients with primary hyperparathyroidism. Thyroid. 2007;17(1):59-62.
12) Wagner B, Begic-Karup S, Raber W, et al. Prevalence of primary hyperparathyroidism in 13387 patients with thyroid diseases, newly diagnosed by screening of serum calcium. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1999;107(7):457-61.
13) Niedźwiecki S, Kuzdak K, Kaczka K, et al. Normocalcemic, subclinical, asymptomatic primary hyperparathyroidism in patients with goiter or papillary thyroid cancer--preliminary report. Normocalcemic primary hyperparathyroidism and thyroid pathology. Wiad Lek. 2007;60(5-6):228-30.

14) Morita SY, Somervell H, Umbricht CB, et al. Evaluation for concomitant thyroid nodules and primary hyperparathyroidism in patients undergoing parathyroidectomy or thyroidectomy. Surgery. 2008;144(6):862-6; discussion 866-8.
15) Yazıcı P,Mihmanlı M, Bozdağ E, et al. Location of Parathyroid Adenomas in Primary Hyperparathyroidism: Where to look? World Journal of Endocrine Surgery. 2015;7(1):1-5.
16) Filser, B., Uslar, V., Weyhe, D. et al. Predictors of adenoma size and location in primary hyperparathyroidism. Langenbecks Arch Surg. 2021; 406, 1607–1614.
17) Nishiyama RH, Farhi D, Thompson NW. Radiation exposure and the simultaneous occurrence of primary hyperparathyroidism and thyroid nodules. Surg Clin North Am. 1979;59(1):65-75.
18) LiVolsi VA, LoGerfo P, Feind CR. Coexistent parathyroid adenomas and thyroid carcinoma. Can radiation be blamed? Arch Surg. 1978;113(3):285-6.
19) Nilsson IL, Zedenius J, Yin L, et al. The association between primary hyperparathyroidism and malignancy: nationwide cohort analysis on cancer incidence after parathyroidectomy. Endocr Relat Cancer. 2007;14(1):135-40.
20) Beebeejaun M, Chinnasamy E, Wilson P, et al. Papillary carcinoma of the thyroid in patients with primary hyperparathyroidism: Is there a link? Med Hypotheses. 2017;103:100-104.
21) Burmeister LA, Sandberg M, Carty SE. Thyroid carcinoma found at parathyroidectomy: association with primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. Cancer. 1997; 79:1611–1616.

Presentation ID / Sunum No= 279

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-6774-5099

Rhinosporidiosis; Histopatolojik Özellikleri ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Dr. Öğretim Üyesi Fahriye Seçil Tecellioğlu[1]
[1]*Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,*
f.seciltecellioglu@gmail.com

Özet

Rhinosporidiosis, üst respiratuar trakt mukozasında kronik granülomatöz inflamasyon tablosuna yol açan bir hastalıktır. Etken Rhinosporidium seeberi'dir. Bu mikroorganizma uzun yıllar taksonomide tartışmalara neden olmuştur ancak son yıllarda aquatik mezomiçetazoa (mantar ve hayvan grubu arasında) olarak sınıflandırılmıştır. Klinikte, oluştuğu mukozada polipoid kitleye yol açar. Endemik bir hastalıktır. En sık Hindistan, Sri Lanka ve Afrika'da görülür. Bu olgu sunumunda amacımız Türkiye'de oldukça seyrek görülen bir hastalık olan Rhinosporidiosis'i histopatolojik bulgularıyla ele almaktır. 53 yaşında erkek ve yabancı uyruklu hasta, burundan zor nefes alma şikayeti ile başvurdu. Burnunda kitle olduğunu ve 20 yıl önce opere olduğunu belirtti. Muayenede sol nazal septumdan kaynaklanan septumun kanayan polibi izlendi. Çekilen bilgisayarlı tomografide sinüsler açık polibin izole anterior bölgede olduğu izlendi. Soliter papillom ön tanısı ile polip eksize edildi. Gönderilen dokular incelendiğinde çok sayıda fungal sferüller görüldü ve histopatolojik olarak Rhinosporidiosis tanısı verildi. Bu olgu yaşadığımız bölgede oldukça nadir ve beklenmeyen bir lezyondur. Histopatoloji Rhinosporidiosis için kesin tanı metodudur. Ekstranazal bölgelerde sitolojik inceleme de yüksek başarı şansına sahiptir. Nasal polibin klinik ayırıcı tanısında çok sayıda antite düşünülmektedir. Ülkemizdeki yabancı uyruklu bireyler de göz önüne alınarak klinik başvurularda bu endemik hastalıkların da düşünülmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Rhinosporidiosis, Nazal Kavite, Histopatoloji

1. GİRİŞ VE AMAÇ: Rhinosporidiosis özellikle Asya kıtasının bazı ülkelerinde görülen endemik bir kronik inflamatuar hastalıktır. İlk olarak 1892 yılında Buenos Aires'te tanımlanmış olup, en sık Hindistan, Sri Lanka ve Afrika ülkelerinde görülmektedir.[1,2] Yakın zamanda Avrupa'da insanda ve hayvanlarda salgınları tanımlanmıştır, ılıman ve tropik ülkelerde ise sporadik vakalar izlenmektedir.[3]

Hastalık etkeni Rhinosporidium seeberi'dir. Sıklıkla müköz membran bulunan bölgeelrde hastalık tablosuna yol açar. Seyrek de olsa cilt ve iç organ tutulumu da tanımlanmıştır. Rhinosporidium s. son yıllara kadar sınıflandırılması tartışmalı bir mikroorganizma olmuştur. Etkenin doğal konağı

bilinmemektedir, çevreden izolasyonu ve kültürü yapılamamıştır.[1,3] Hastalık tanımlandıktan sonra ilk dönemlerde protozoa veya fungus olduğu düşünülmekteydi. Fakat günümüzde yapılan filogenetik testlerle 18S rDNA dizisinin görülmesi bu etkenin aquatik mezomiçetazoa (mantar ve hayvan sınıfı arasında) olarak sınıflandırılmasına neden olmuştur.[1]

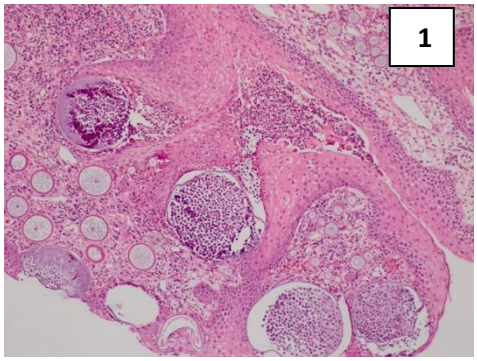
Rhinosporidiosis, en sık nasal mukozada yumuşak saplı veya sapsız polipoid kitle oluşturarak kendini gösterir. Nasal bölge dışında göz ve göz adneksi, konjunktiva ve üretrada da görülebilir. Bulunduğu alanda kanama ve bası semptomları ile kliniğe başvurur. Kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konur.

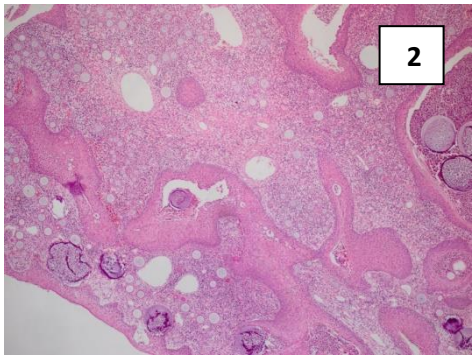
Rhinosporidiosis endemik bir hastalık olduğundan sık görüldüğü yerlerde sağlık kurumları tarafından tanı alması kolaydır. Ancak Türkiye, Rhinosporidiosis için endemik değildir. Literatür incelendiğinde Rhinosporidiosis ile ilgili Türkiye'de yalnızca bir olgu sunumu mevcuttur[4]. Mevcut olguyu sunmaktaki amaç, histopatolojik tanısı karakteristik olan, ancak klinikte ayırıcı tanı zorluğuna yol açan bu lezyonu histopatolojik özellikleriyle irdeleyerek literatüre katkı sağlamaktır.

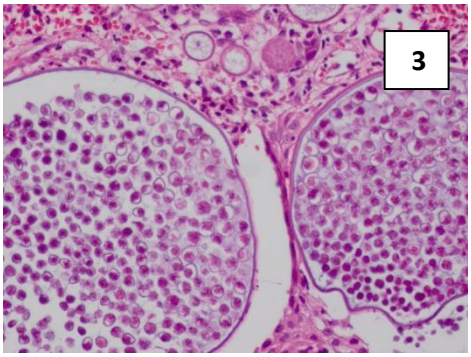
2. OLGU: 53 yaşında erkek hasta 3 yıl önce Türkiye'ye gelmiş. Burun sol taraftan zor nefes alma şikayeti ile kliniğe başvurdu. Özgeçmişinde 20 yıl önce Suriye'de opere olduğunu ifade etti. Muayenede burun septum solundan kaynaklanan septumun kanayan polibi izlendi. Kulak, ağız, farenks ve orofarenks, baş ve boyunda muayene ile kitle görülmedi. Sistemik muayenede özellik görülmedi. Dış merkezde çekilen paranazal sinüs bilgisayarlı tomografisinde sinüsler açık izlendi, polip izole anteriorda görüldü.Kan tetkiklerinde tüm parametreler normal sınırlarda idi. Septum sol taraftan polip eksizyonu planlandı. Lokal anestezi altında polip eksize edildi.

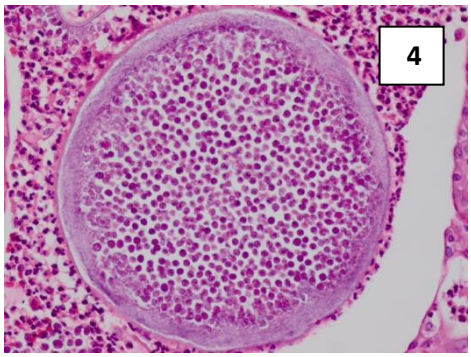
Yapılan makroskopik incelemede en büyüğü 3x2x1 cm, en küçüğü 0,8x0,6x0,4 cm ölçülerinde dış yüzleri düzensiz, pürtüklü, elastik kıvamlı, kahve-krem renkli doku parçaları. Büyük dokuda seri kesitlerde kanamalı alanlar izlendi. Uygun alanlardan alınan 2mm kalınlığındaki dokular kasetlenerek rutin takip işlemlerine alındı. Parafinize edilen dokular 4-5 mikron kalınlığında kesilip Hematoksilen&Eosin (HE) ile boyanarak ışık mikroskobik incelemeye hazır hale getirildi.

Resim 1-4: Cok katlı skuamöz epitelle döşeli papillomatöz lezyon içerisinde sferik kistik oluşumlar(sporanjiumlar) izlenmekte (Resim 1-2, HE x40), kalın duvarlı sporanjiumlar ve içlerinde endosporlar(sporanjiosporlar) görülmektedir (Resim 3, HE x400) (Resim 4, HE x100)









Histopatolojik incelemede çok katlı skuamöz epitelle çevrili, merkezinde fibrovasküler kor bulunan papillomatöz doku izlendi. Zeminde fibroblastlar arasında çok sayıda plazma hücresi, lenfositler ve nötrofiller izlendi. Papillomatöz uzantıların içlerinde karakteristik globüler kist yapıları görüldü. Kalın duvarlı sporanjiumlar içinde çeşitli gelişim aşamalarında kız sporlar mevcuttu. Rhinosporidiosis için morfolojik kriter olarak endosporların ve sporanjiumların çapı incelendi. Bunlar sırasıyla yaklaşık 5-10 µm ve 50-1000 µm idi. Bu bulgularla ayırıcı tanıda olabilecek diğer fungal mikroorganizmalar (Coccidioides immitis gibi) dışlandı.[3] Histopatolojik bulgular ile olguda Rhinosporidiosis tanısı kondu.

3. TARTIŞMA VE SONUÇ: Bilinen ilk Rhinosporidiosis olgusu 1892 yılında Malbran tarafından Buenos Aires'te kaydedildi. Daha sonra Seeber, 1900 yılında olguyu detaylı bir biçimde araştırıp yayınladı.1923'te Ashworth yaşam döngüsünü tanımladı ve ilk kez Rhinosporidium seeberi olarak isimlendirdi.[5] 1964'te Karunaratne insanda Rhinosporidiosis olgusunu tüm özellikleriyle yayınladı. Hastalığın en sık görüldüğü yerler olan Hindistan ve Sri Lanka'da Rhinosporidiosis endemiktir. Ancak hastalık Güney Amerika, Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere, Mısır ve Güney Afrika'da da tanımlanmıştır.[2] İnsanların dışında hayvanlarda da hastalık tablosuna neden olmaktadır.[5]

Rhinosporidiosis sıklıkla burun ve nazofarenks mukozasını tutar. Daha az sıklıkta dudak, damak, uvula, maksiller antrum, konjunktiva, lakrimal kese, epiglot, larinks, trakea, bronşlar, kulak, skalp, cilt, penis, vulva ve vajinada görülebilir.[2,5]

Kum işçileri, çeltik yetiştiricileri ve durgun çamurlu su ile yıkanan insanlarda hastalığın artmış insidansı, enfeksiyonun rezervuarının su ve toprak olduğunu düşündürmektedir. Bulaş su veya tozlar yoluyla endosporların nazal mukozaya penetrasyonu ile gerçekleşir. Submukozal kompartmanda gelişerek sporanjiumu oluşturur ve daha da gelişerek sporanjiumlar çevre dokuya yayılır. Klinikte lezyon, burun, göz veya göz adneksinde, konjunktiva yada üretrada yerleşim yerine göre, saplı ya da sapsız, yumuşak, polipoid kitle olarak gözlenir.[2] Vakaların %70'i klinikte burunda kitle, burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve burun kanaması şikayeti ile gelir.[6] Osteolitik kemik infiltrasyonu da bir başka klinik prezentasyonudur. Hastalığın tanısında altın standart histopatolojik incelemedir. Histolojik olarak enfekte dokuda granülomatöz reaksiyon, psödokistik abse ve organizma çevresinde fibrosis görülür.[2] Kesitlerde kalın kitinöz duvarlı sferik multipl sporanjiumlar görülür. Dokuyu çevreleyen yüzey epiteli hiperplastiktir, altında lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajların infiltre ettiği gevşek fibrovasküler stroma bulunur. Nötrofilik infiltrasyon izlenebilir. Dev hücre reaksiyonu sporanjia rüptürüne bağlı gözlenebilir. İnvaziv mikozis'in aksine eozinofili beklenmez. Rhinosporidium s. ve Coccidioides immitis ile enfekte dokularda benzer şekilde içinde küçük yuvarlak endosporlar bulunan kalın duvarlı sferik sporanjiumlar izlenir. Sito ve histolojik ayrım zordur. Ayrım Rhinosporidiosis'te endosporların daha büyük oluşu ve endosporların matür sporanjiumların içinde bulunması ile yapılır. Müsikarmin ile Rhinosporidium s'nin sporanjium ve endosporlarının boyanması da ayrımda kullanılabilir. PAS ve methenamin silver ile sporanjiumlar ve endosporlar daha iyi gösterilir.[7]

Hastalığa neden olan etken olan Rhinosporidium s.'nin sınıflandırılması tartışma konusu olmuştur. Hem fungus hem de protozoalara benzer özellikler göstermektedir. Tıpkı funguslar gibi PAS ve methenamin silver gibi fungal boyalar ile organizmanın duvarı boyanmaktadır. Ancak Rhinosporidium s. doku kültürlerinde yaşam döngüsünü sürdürmesine rağmen, yapay kültürlerde başarısız olmuştur. Son yıllarda Ahluwalia etkeni hastaların banyo yaptığı ve havuz sularından izole etmesine dayanarak, etken organizmanın fungus olmadığını, prokaryotik siyanobakterium Mikrokistis aeruginosa olabileceğini bildirmiştir. Herr ve arkadaşları, 18S rDNA gruplarının analiziyle, Rhinosporidium s.'nin DRIP clade olarak adlandırılan bir grup balık paraziti olabileceği sonucuna vardılar. Biyolojik ajan matür evrede küçük 'kız hücreleri'(sporanjiosporlar) içinde bulunduran, kalın duvarlı sferik yapılar (sporanjium) içermektedir. Bunlar da PAS ve methenamin silver ile boyanmaktadır.[2]

Histopatolojik tanı altın standart olsa da nadir vakalar gözden kaçabilir. Makroskopik örneklemenin yetersiz yapılması ve sporanjiumların az veya hiç bulunmadığı dokulardan örnekleme ile yanlış negatif sonuçlar görülebilir.[7]

Tedavide en etkili yöntem cerrahi eksizyondur. Rekürrens riskini azaltmak için geniş cerrahi sınırlar gerekmektedir. Ancak bu durum kanama, nazal perforasyon gibi ciddi morbidite nedeni olabilir. Bundan dolayı tedavide güncel yaklaşım, rekürrens riskini azaltmak için lezyon tabanını koterize ederek, sınırlı

cerrahi eksizyon ve adjuvan medikal tedavi verilmesidir. Medikal tedaviler ile verilen, Griseofulvin ve Amfoterisin B gibi antifungaller çok başarılı olamamıştır, ancak Dapson ile yapılan klinik araştırmalar umut vericidir.[2]

Nazal kitle varlığında, klinisyen ve patoloji laboratuarı ekibinin endemik bir hastalık olan Rhinosporidiosis'i ayırıcı tanıda mutlaka düşünmesi gereklidir. Histopatolojik tanı ile mutlaka tanı doğrulanmalıdır. Gerekiyorsa arada kalınan vakalarda ek histokimyasal incelemeler de uygulanmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Izimukwiye AI, Mbarushimana D, Ndayisaba MC, Bigirimana V, Rugwizangoga B, Laga AC. Cluster of Nasal Rhinosporidiosis, Eastern Province, Rwanda. Emerging Infectious Diseases. 2019;25(9):1727-1729. doi:10.3201/eid2509.190021

2. Babu S, Anuradha A, Chandra S, Kashyap B. Rhinosporidiosis: A case report with review of literature. Annals of Tropical Medicine & Public Health. 2012;5(2):127-129. doi:10.4103/1755-6783.95969

3. Morelli L, Polce M, Piscioli F, et al. Human nasal rhinosporidiosis: an Italian case report. Diagnostic Pathology. 2006;1:25-4. doi:10.1186/1746-1596-1-25

4. Cutaneous rhinosporidiosis presents with recurrent...: Full Text Finder Results. Accessed March 17, 2022. https://resolver.ebscohost.com/openurl?sid=EBSCO%3acmedm&genre=article&issn=13654632&ISBN=&volume=47&issue=7&date=20080701&spage=700&pages=700-3&title=International+journal+of+dermatology&atitle=Cutaneous+rhinosporidiosis+presents+with+recurrent+nasal+philtrum+mass+in+southern+Turkey.&aulast=A%c4%9firdir+BV&id=DOI%3a10.1111%2fj.1365-4632.2008.03670.x&site=ftf-live

5. Sinha A, Phukan JP, Bandyopadhyay G, et al. Clinicopathological study of rhinosporidiosis with special reference to cytodiagnosis. Journal of Cytology. 2012;29(4):246-249. doi:10.4103/0970-9371.103943

6. Kumari NS, Parigi M, Afroze S. Clinicopathological Study of Rhinosporidiosis: A Study of 20 Cases in Government ENT Hospital, Hyderabad, Telangana - A Tertiary Care Center. International Archives of Integrated Medicine. 2017;4(8):103-107.

7. Sengupta S, Pal S, Biswas BK, Jana S, Biswas S, Minz RS. Clinico-pathological study of 273 cases of rhinosporidiosis over a period of ten years in a tertiary care institute catering predominantly rural population of tribal origin. Bangladesh Journal of Medical Science. 2015;14(2):159-164. doi:10.3329/bjms.v14i2.16151

Presentation ID / Sunum No= 281

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1450-490X

Tıp Fakültesi Ögrencilerinde Akılcı İlaç Kullanımına Yönelik Bilgi, Tutum ve Davranışlarının İncelenmesi

Dr. Öğretim Üyesi Serkan Gürgül[1], Öğr. Gör. Fatma Betül Şeker[2]
[1]*Gaziantep Üniversitesi, sgurgul@gantep.edu.tr*
[1]*Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, fatmabetuldemirci@osmaniye.edu.tr*

Özet

Amaç: Gaziantep'te bir tıp fakültesinde öğrenim gören öğrencilerin akılcı ilaç kullanımına yönelik bilgi tutum ve davranışlarının incelenmesidir. Gereç ve yöntem: Araştırma, Gaziantep'te bir Tıp Fakültesi'nin 1., 2. ve 3. sınıflarında eğitim gören ve dahil edilme kriterlerini sağlayan 250 gönüllü ile tamamlandı. Öğrencilerin sosyodemografik bilgileri alındıktan sonra Türkiye Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu'nun akılcı ilaç kullanımı-Yatan Hasta Değerlendirme Formu öğrencilere özgü düzeltme yapılarak, Vitamin Kullanım Alışkanlıkları Anketi ile birlikte toplam 58 soruluk anket "google forms" sitesine yüklendi. Oluşturulan link sosyal ağlar ve birebir iletişimle paylaşılarak öğrencilerin anket formlarını doldurmaları sağlandı. Bulgular: Gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (P=0,034). Katılımcıların 169 kişi ile ~%68'i 18-22 yaş grubu idi. Ağrı kesici ihtiyacınız olduğunda ilacı nasıl temin edersiniz? Vitamin kullanmamanızın özel bir nedeni var mı? Vitamin tercihinizde markaya önem veriyor musunuz? Vitamin kullanımında marka tercihinizin değişimine yol açan neden ne olabilir? Sorularına verilen cevaplar bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu (sırasıyla P=0,029, P=0,009, P=0,035, P=0,036). Öğrencilerin ~%92'si reçetesiz olarak eczaneden ağrı kesici temin ettiğini, ~%66'sı ihtiyacı olmadığını düşündüğü için vitamin kullanmadığını, %86'sı doktoru hangisini tavsiye ederse o marka vitamin ilacı kullandığını, ~%91'i üründen memnun kalmadığı için vitamin ilacının markasını değiştirdiğini belirtti. Sonuçlar: Bu çalışmada, tıp fakültesi öğrencilerinin preklinik dönemde akılcı ilaç kullanımına yönelik bilgi eksiklikleri olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Akılcı ilaç kullanımı, Tıp Öğrencileri, Vitamin kullanımı

Investigation of Knowledge, Attitudes and Behaviors Towards Rational Drug Use in Medical Faculty Students

Abstract

Aim: To examine the knowledge, attitudes and behaviors of students studying at a medical school in Gaziantep towards rational drug use. Materials and methods: The study was completed with 250 volunteers who were educated in the 1st, 2nd and 3rd grades of a Faculty of Medicine in Gaziantep and met the inclusion criteria. After obtaining the sociodemographic information of the students, The Rational Drug Use-Inpatient Evaluation Form of the Turkish Medical Devices and Pharmaceuticals Agency was made specific to the students and a total of 58 questions were uploaded to the "google forms" site, together with the Vitamin Usage Habits Questionnaire. The created link was shared with social networks and one-to-one communication, allowing students to fill in the questionnaires. Results: A statistically significant difference was found between the groups in terms of age (*P*=0.034). 169 people and ~68% of the participants were in the 18-22 age group. How do you get the medicine when you need pain relief? Is there any particular reason why you don't take vitamins? Do you give importance to the brand in your vitamin choice? What could be the reason that led to the change in your brand preference in the use of vitamins? Statistically significant differences were found in terms of the answers given to the questions (respectively *P*=0.029, *P*=0.009, *P*=0.035, *P*=0.036). ~92% of the students obtained painkillers from the pharmacy without a prescription, ~66% did not use vitamins because they thought they did not need them, 86% used the brand of vitamin medicine their doctor recommended, ~91% stated that they changed the brand of the vitamin medicine because they were not satisfied with the product. Conclusions: In this study, it was observed that medical school students had a lack of knowledge about rational drug use in the preclinical period.

Keywords: Rational drug use, Medical students, Vitamin use

GİRİŞ

Sağlık ve sağlığa eşit bir şekilde erişimin bir insan hakkı olduğu ilkesine dayanarak, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ilaçlara erişimin uzun vadeli ilaç politikasının ayrılmaz bir parçası olarak görülmesi gerektiği sonucuna varmıştır[1]. Tüm dünyada yanlış, gereksiz, etkisiz ve maliyeti yüksek ilaçların kullanımı çeşitli sorunlara yol açabilmektedir. Bu sorunlar arasında artan morbidite ve mortalite, ilaçların yan etkilerinin artma riski, kaynakların uygunsuz tüketimi nedeniyle temel ilaçlara bile erişimin azalması ve ilaca dayalı tedavinin ekonomik ve sosyal maliyetlerinin artması sayılabilir[2]. Bu nedenlerle dünya çeşitli çözümler üretmeye ve geliştirmeye çalışmıştır. Bu kapsamda uluslararası alanda "akılcı ilaç kullanımı" konusunda araştırmalar başlatılmıştır[3]. DSÖ tahminlerine göre, ilaçların %50'den fazlası uygunsuz şekilde reçetelenmekte, satın alınmakta veya satılmaktadır. Hastaların yarısı ilaçlarını doğru kullanmamaktadır[4]. Dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi Türkiye'de de sağlık sorunları en önemli konuların başında gelmektedir. Bu sorunlardan bazıları yanlış sağlık alışkanlıklarından ve anlayışlarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, bilinçlendirme kampanyaları yoluyla bu sorunların çoğu önlenebilir[5]. Bu nedenle, bu araştırma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin ilaç kullanımında bilgi, tutum ve davranışlarının belirlenmesi ve bu konuda farkındalık oluşturulması amacıyla planlanmıştır.

MATERYAL ve METHOD

Araştırmanın evrenini Ekim 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında, Gaziantep'te aktif olarak öğrenim gören tıp fakültesi öğrencileri oluşturmaktadır. Çalışmaya 799 (ana kütle) öğrenci arasından, 250 (E= 121, K= 129) öğrenci (minimum örneklem sayısı) dâhil edilmiştir. Gönüllü sayısı, %20 kayıp beklentisi göz önüne alınarak, 0,05 hata payı, 0,95 güç ve 0,25 etki büyüklüğünde G*Power (V3.1.9, Almanya) istatistiksel güç analiz programı kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışmaya yerel Klinik Araştırmalar Etik

Kurulu (2020/20) onayının ardından başlanmıştır. Gönüllü ve önemli bir sağlık sorunu bulunmayan öğrenciler çalışmaya dâhil edilirken, gönüllü olmayan veya önemli sağlık sorunu/sorunları bulunanlar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Çalışmada T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı birimi tarafından onaylanmış anket ve vitamin kullanım alışkanlıklarını değerlendiren anket soruları yer almaktadır. Kullanılan anketler ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) araştırmacılar tarafından "google forms" sitesinde elektronik anket şeklinde hazırlanmış ve öğrencilerin internet üzerinden BGOF'u onaylayıp ardından veri formlarını doldurmaları sağlanmıştır. Çalışma kapsamında uygulanan veri formları *''Ekler''* bölümünde sunulmuştur. Çalışmamızda izlenme süresi olmayıp, sorular arası geçişler zorunlu cevaplama gerektirdiğinden öngörülen minimum örneklem sayısına ulaşılmıştır.

Veri Toplama Araçları

1.1. Akılcı İlaç Kullanımına Yönelik Bilgi ve Davranışların Değerlendirmesi

Öğrencilerin sosyodemografik bilgilerinin ve akılcı ilaç kullanımına yönelik soruların yer aldığı, Türkiye Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu'nun akılcı ilaç kullanımı, Hastane Yatan Hasta Değerlendirme Formu öğrencilere özgü düzeltme yapılarak kullanılmıştır [6].

1.2. Vitamin Kullanım Alışkanlıkları

Sosyodemografik bilgilerin yanında bireylerin vitamin kullanım alışkanlıklarının değerlendirildiği 21 soru, marka ve reklamların vitamin kullanım alışkanlıkları üzerine etkilerinin değerlendirildiği 6 soru bulunan toplam 27 soruluk bir ankettir [7].

2. İstatistiksel Yöntem

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-Kare testi ile test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak frekans (sayı ve %) değerleri verilmiştir. Analizler SPSS programı (V22.0, IBM Corp., NY, USA) kullanılarak yapılmış ve *P* değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardı (*P*=0,034) (Tablo 1). Katılımcıların 169 kişi ile ~%67'si 18-22 yaş grubu idi.

Tablo 1. Katılımcıların Tanımlayıcı İstatistikleri

		Cinsiyet			
		Erkek		Kadın	
		Sayı	%	Sayı	%
Yaş	15-18	10	8,3	16	12,4
	18-22	85	70,2	84	65,1
	22-25	23	19,0	16	12,4
	25+	3	2,5	13	10,1

Ağrı kesici ihtiyacınız olduğunda ilacı nasıl temin edersiniz? Vitamin kullanmamanızın özel bir nedeni var mı? Vitamin tercihinizde markaya önem veriyor musunuz? Vitamin kullanımında marka tercihinizin değişimine yol açan neden ne olabilir? Sorularına verilen cevaplar bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu (sırasıyla *P*=0,029, *P*=0,009, *P*=0,035, *P*=0,036). Öğrencilerin ~%92'si reçetesiz olarak eczaneden ağrı kesici temin ettiğini, ~%66'sı ihtiyacı olmadığını düşündüğü için vitamin kullanmadığını, %86'sı doktoru hangisini tavsiye ederse o marka vitamin ilacı kullandığını, ~%91'i üründen memnun kalmadığı için vitamin ilacının markasını değiştirdiğini belirtti (Tablo 2).

Tablo 2. Öğrencilerin Akılcı İlaç Kullanım Özellikleri (n=250)

		Cinsiyet				*P*
		Erkek		Kadın		
		n	%	n	%	
Ağrı kesici ihtiyacınız olduğunda ilacı nasıl temin edersiniz?	Bakkaldan, marketten	14	11,6	5	3,9	0,029*
	Komşudan, tandıktan	22	18,2	24	18,6	
	Reçete ile eczaneden	38	31,4	31	24,0	
	Reçetesiz eczaneden	47	38,8	69	53,5	
Vitamin kullanmamanızın özel bir nedeni var mı?	Özel bir nedeni yok	16	13,2	16	12,4	0,009*
	Özel bir rahatszlığım nedeniyle	18	14,9	10	7,8	
	İhtiyacım olmadığını düşündüğüm için	47	38,8	35	27,1	
	Dengeli beslendiğimi düşünüyorum	19	15,7	23	17,8	
	Doktorum önermedi	11	9,1	33	25,6	
	Dışarıdan vitamin alınmasının uygun olmadığını düşünüyorum	10	8,3	12	9,3	
Vitamin tercihinizde markaya önem veriyor musunuz?	Benim için markanın önemi yok	27	22,3	16	12,4	0,035*
	Doktorum hangisini tavsiye ederse	44	36,4	64	49,6	
	Fikrim yok	24	19,8	31	24,0	
	Mutlaka tanınmış bir marka olmalıdır	26	21,5	18	14,0	
Marka tercihinizin değişimine yol açan neden ne olabilir?	Üründen memnun kalmama	63	52,1	50	38,8	0,036*
	Fiyatın yüksek olması	25	20,7	24	18,6	
	Sağlık problemi	18	14,9	38	29,5	
	Yeni bir tavsiye	15	12,4	17	13,2	

TARTIŞMA

Çalışmamızda, tıp fakültesi öğrencilerinin ağrı kesicileri reçetesiz olarak eczaneden temin ettiği saptanmıştır. Ayrıca, öğrencilerin vitamin alışkanlıklarını değerlendirdiğimizde vitamine ihtiyaçlarının olmadığını düşündükleri için kullanmadıkları, vitamine ihtiyaçları olduğu zaman ise doktorun

tavsiyesine uydukları ve kullandıkları vitaminin markasını üründen memnun kalmadıkları zaman değiştirdikleri tespit edilmiştir. Ağrı kesicileri reçetesiz olarak eczaneden temin etme ve vitamin tercihinde doktor tavsiyesine uyma, kadın öğrencilerde daha fazladır. Ayrıca, erkek öğrencilerin vitamine ihtiyacı olmadığını düşünme oranı ve vitaminden memnun kalmadığı zaman ürünün markasını değiştirme oranı daha yüksektir.

2017 yılında tıp fakültesi öğrencilerinin akılcı ilaç kullanım alışkanlıklarını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, kadınların ~%69'unun, erkeklerin ise ~%44'ünün doktora danışmadan ilaç kullandığı belirlenmiş ve bu ilaçların başında ağrı kesicilerin bulunduğu gösterilmiştir[8]. Yıldırım ve arkadaşlarının 2013 yılında tıp fakültesi öğrencilerinde reçetesiz ilaç kullanımını değerlendirmek amacıyla yaptığı bir çalışmada, öğrencilerin ~%80'inin ağrı kesicileri reçetesiz olarak kullandığı saptanmıştır[9]. Ülkemizde farklı illerde, üniversite öğrencilerinin akılcı ilaç kullanım alışkanlıklarını belirlemek amacıyla yapılan araştırmalar, çok yüksek oranlarda reçetesiz ilaç kullanıldığını ve reçetesiz kullanılan ilaçların başında da ağrı kesicilerin geldiğini göstermektedir[8-14]. Çalışmamızda bulunan reçetesiz alınan ağrı kesicilerin kullanımı ile ilgili sonuçlar literatür ile uyumludur. Reçetesiz ilaç kullanımı oldukça yaygın olup, akılcı ilaç kullanımına uygun tutumlardan değildir. Çalışmamız, literatürdeki çalışmalardan farklı olarak öğrencilerin akılcı ilaç kullanım alışkanlıklarının yanı sıra vitamin kullanım alışkanlıklarını da detaylı bir şekilde değerlendirmiştir. Coşkun ve arkadaşlarının, İstanbul'da vitamin kullanım alışkanlıkları ve bu alışkanlıkları etkileyen faktörleri incelemek amacıyla yaptığı bir çalışmada, çalışmamızla benzer olarak öğrencilerin vitamin tercihlerinde doktor önerisi ilk sırada yer almıştır. Kişilerin marka tercihlerini değiştirmede üründen memnun kalmamanın en önemli neden olduğu bildirilmiştir[7]. Taranan tüm çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, akılcı ilaç kullanımı konusunda tıp fakültesi öğrencileri de dahil olmak üzere kişilerde, bilgi, tutum ve davranış eksiklikleri olduğu açıkça görülmektedir.

SONUÇLAR

Tıp fakültesi dönem 1, 2 ve 3'te reçetesiz ilaç kullanımı için farklı disiplinler ile birlikte, tıp eğitiminin içerik ve yönteminde değişiklikler uygulayarak öğrencilerin bu konudaki tutumları düzeltilmelidir. Ayrıca vitamin kullanımına ilişkin daha kapsamlı eğitimlere gerek vardır. Kişilerin vitamin tercihlerinde yeterli bilgileri yok ise uzman kişilerden tavsiye alarak vitamin kullanıma başlaması büyük önem arz etmektedir.

Limitasyonlar: Çalışmamız tıp fakültesi dönem 1, 2 ve 3 öğrencileri ile sınırlıdır.

Çıkar çatışması: Bu çalışmada, çıkar çakışması veya çatışması yoktur.

Finansal destek: Çalışma için ayni katkı veya parasal destek alınmamıştır.

Teşekkür

Veri toplama aşamasındaki katkılarından dolayı Tuba Dada'ya, Emre Bozyılan'a, Dicle Gül Çelebi'ye, Abdulrahman Zarka'ya ve M.Furkan Caner'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. World health organization. Model List of Essential Medicines. Seventeenth list. Mar 2011. www.akilciilac.gov.tr/?Page_id=81.
2. Peksu S., Şahin E., Güner A. E. The effect of awareness studies rational drug use on the primary health care institutions. Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 2020; 51(1): 40-45.
3. World Health Organization. The rational use of drugs. Report of the conference of experts. Nairobi, 25-29 Nov 1985. Geneva 1987.

4. WHO (1985, 25-29 November). The Rational Use of Drugs. Conference of experts on the rational use of drugs. Retrieved From, http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17054e/s17054e.pdf.
5. World Health Organization. Revised procedures for updating WHO Model List of Essential Drugs: a summary of proposals and process, May 2001; EB108/INF.DOC./2.
6. Türkiye Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu'nun akılcı ilaç kullanımı, Hastane Yatan Hasta Anketi ve Değerlendirme Formu Available from: http://www.akilciilac.gov.tr/?P=718.
7. Coşkun F., Turhan H. İstanbul'da vitamin kullanım alışkanlıkları ve bu alışkanlıkları etkileyen faktörler üzerine bir araştırma. 2014; 14(1): 21-28.
8. Pınar N. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin akılcı ilaç kullanım alışkanlıklarının belirlenmesi. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi. 2017; 8(29): 34-40.
9. Yıldırım Baş, F., Cankara, F. N., Yeşilot, Ş. Tıp fakültesi öğrencilerinde reçetesiz ilaç kullanımının değerlendirilmesi. SDU Journal of Health Science Institute/SDÜ Saglik Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2013;4(2).
10. İpteş S, Khorshid L. Üniversite öğrencilerinin ilaç kullanım durumlarının incelenmesi. Ege Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Dergisi. 2004; 20(1): 97-106.
11. Aydın B, Gelal A. Akılcı ilaç kullanımı: Yaygınlaştırılması ve tıp eğitiminin rolü. DEU Tıp Fakültesi Dergisi 2012, 26: (1) 57-63.
12. Karakurt P, Hacıhasanoğlu R, Yıldırım A, Sağlam R. Üniversite öğrencilerinde ilaç kullanımı. TAF Prev Med Bull 2010; 9(5):505-512.
13. Pınar N, Karataş Y, Bozdemir N, Ünal İ. Adana ilindeki insanların ilaç kullanım alışkanlıkları. TAF Prev Med Bull 2013; 12(6):639-50.
14. Yılmaz E, Yılmaz E, Karaca F, Uçar S, Yüce T. Sağlık Yüksekokulu öğrencilerinin ilaç kullanma durumlarının incelenmesi. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi. 2008; 3(8): 69-83.

EKLER

AKILCI İLAÇ KULLANIMINA YÖNELİK BİLGİ VE DAVRANIŞLARIN DEĞERLENDİRMESİ

Tarih: …/…/20....

Yaşadığınız İl/İlçe:

ANKETİN YAPILDIĞI KURUM:

( ) Devlet Hastanesi

( ) Tıp Fakültesi Hastanesi

( ) Eğitim Araştırma Hastanesi

( ) Özel Hastane

1. Yaşınız?

( ) 18 -30

( ) 31-40

( ) 41-50

( ) 51-64

( ) 65 ve üzeri

2. Cinsiyetiniz?

( ) Kadın ( ) Erkek

3. Eğitim durumunuz?

( ) Okuma yazma bilmiyor

( ) İlköğretim

( ) Lise

( ) Yükseköğretim

( ) Yüksek lisans/doktora

4. Aile bireylerinin bir tedavi sonrası arta kalan ilaçlarını ne yaparsınız?

( ) Gerektiği zaman kullanmak üzere saklarım.

( ) Sağlık kuruluşuna veririm.

( ) Eczaneye veririm.

( ) İsteyen tanıdıklara veririm.

( ) Çöpe atarım.

( ) Tuvalete atarım.

( ) Diğer

5. Evinizde hiç kullanılmamış veya yarım kalmış ortalama kaç kutu ilaç vardır?

( ) Hiç yok

( ) 1-5

( ) 6-10

( ) 10’ dan fazla

6. Evinizde her yıl ortalama kaç kutu ilaç; kutusu bile açılmadan, son kullanım tarihi geçtiği için atılmaktadır?

( ) 1-3

( ) 4-7

( ) 8-10

( ) 10’ dan fazla

( ) Hiç atılmamaktadır.

7. Üzerinde saklama koşulları ile ilgili herhangi bir uyarı bulunmayan ilaçları nerede saklıyorsunuz?

( ) Buzdolabında

( ) Buzlukta / Derin dondurucuda

( ) Oda sıcaklığında, serin ve kuru bir yerde

8. Evinizde bulunan ilaç soğuk zincir ilacıysa (buzdolabında saklanması gerekiyorsa) buzdolabının hangi bölümünde saklarsınız?

( ) Buzdolabının kapağında

( ) Buzdolabının rafında

( ) Buzlukta / Derin dondurucuda

9. Evde ilaç bulunduruyorsanız; bunları tekrar kullanırken nelere dikkat edersiniz? (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz.)

( ) Hastalığa uygunluğuna.

( ) Son kullanma tarihinin dolmamış olmasına.

( ) Şurup, süspansiyon, göz damlası gibi ilaç formlarının kullanma talimatında belirtilen süreleri aşmamış olmasına.

( ) Ambalajının bozulmamış olmasına.

( ) Hiçbirine dikkat etmem.

10. Evde bulundurmuş olduğunuz ilaçları tekrar kullanmak istediğinizde kimden bilgi alırsınız?

( ) Hekim

( ) Eczacı

( ) Hemşire, sağlık görevlisi

( ) Tanıdık / Komşu / Akraba

( ) Daha önce kullandığım için kimseden bilgi almam.

( ) Diğer

11. Gerekli olabileceği düşüncesiyle hasta olmadan ilaç yazdırır mısınız veya satın alıp evde bulundurur musunuz?

( ) Evet ( ) Hayır (Lütfen 13. soruya geçin)

12. Bu ilaçlar hangi grup ilaçlardır?

( ) Ağrı kesiciler

( ) Antibiyotikler

( ) Soğuk algınlığı ilaçları

( ) Vitaminler

( ) Mide ilaçları

( ) Göz damlaları

( ) Burun spreyleri

( ) Alerji ilaçları

( ) Merhemler

( ) Hepsi

( ) Diğer

13. Komşularınız ve/veya yakınlarınızın tavsiyesi ile ilaç kullanır mısınız ya da doktorunuzdan reçete etmesini ister misiniz?

( ) Evet ( ) Hayır

14. Hastalık durumunda ne yaparsınız?

( ) Hekime danışırım.

( ) Eczacıya danışırım.

( ) Hemşire, sağlık memuru veya sağlık personeline danışırım.

( ) Tanıdık / komşu / akrabaya danışırım.

( ) Bitkisel tedavi yöntemlerini denerim.

( ) Evde bulunan ilaçlarla tedavi olmaya çalışırım.

( ) Daha önce benim hastalığıma benzer rahatsızlık geçirmiş olanlara sorarım.

( ) Diğer (Lütfen belirtiniz.).....

15. Benzer şikayetleri olan tanıdıklarınıza ilaç tavsiyesinde bulunur musunuz?

( ) Evet ( ) Hayır

16. Hekime giderken daha önce kullanmış olduğunuz ilaçlar ve varsa kronik hastalıklarınıza ait raporlarınız hakkında hekimi bilgilendirir misiniz?

( ) Evet ( ) Hayır

17. Hekimin vermiş olduğu ilaçları ne şekilde kullanırsınız?

( ) İlaç bitene kadar kullanırım.

( ) Şikayetim geçene kadar kullanırım.

( ) Hekim veya eczacının önerdiği süre kullanırım.

( ) Diğer (Lütfen belirtiniz.).....

18. Grip, nezle, soğuk algınlığı gibi şikayetleriniz üzerine muayene olmadan, kendi başınıza antibiyotik kullanır mısınız?

( ) Evet; kullanırım.

( ) Evet; başlarım ama iyi hissettiğimde ilacı kullanmayı keserim.

( ) Hayır; muayene olmadan kullanmam.

19. Düzenli vitamin, mineral desteği kullanır mısınız?

( ) Her gün

( ) Haftada 2-3 kez

( ) Ayda 3-4 kez

( ) Sadece kendimi kötü hissettiğimde kullanırım.

( ) Hayır kullanmam.

20. Sizce ilaçların uygulama şekli tedavi başarısına etkili midir?

( ) Evet, enjektabl (iğne) olursa daha iyi tedavi olurum.

( ) İğneden korkarım, ağızdan alınan ilaçları tercih ederim.

( ) Hap yutmakta güçlük çekiyorum kullanmak istemem.

21. İlacın kullanımı ile ilgili bilgileri ve olası yan etkilerini nereden öğrenirsiniz?

( ) Hekim

( ) Eczacı

( ) Yardımcı sağlık personeli (hemşire, ebe, sağlık memuru, vb.)

( ) İlacın prospektüsü

( ) İnternet

22. İlacın yan etkileri ile karşılaşırsanız nasıl davranırsınız?

( ) Hekime başvururum.

( ) Eczacıya başvururum.

( ) Yardımcı sağlık personeline (hemşire, ebe, sağlık memuru, vb.) başvururum.

( ) Kendim çözüm ararım.

( ) Hiçbir şey yapmam.

23. Basında (televizyon, radyo, gazete vb.) reklamı yapılan ürünleri tedavi amacıyla kullanır mısınız?

( ) Hekime danışarak kullanırım.

( ) Eczacıya danışarak kullanırım.

( ) Kullanan tanıdığıma, komşuma sorar kullanırım.

( ) Kullanmam.

24. Ağrı kesici ihtiyacınız olduğunda ilacı nasıl temin edersiniz?

( ) Reçete ile eczaneden

( ) Reçetesiz eczaneden

( ) Komşudan, tanıdıktan

( ) Bakkaldan, marketten

25. Besin veya ilaç alerjiniz var ise; muayene sırasında hekimi ve ilgili sağlık personelini bilgilendirir misiniz?

( ) Evet, bilgilendiririm.

( ) Hayır, bilgilendirmem.

( ) Sorarsa bilgilendiririm.

26. İlaçlarla birlikte tüketmemeniz gereken yiyecek ve içecekler ile ilgili bilgilendirme yapılıyor mu?

( ) Evet ( ) Hayır

27. Hekime muayene olmadan eczaneden ilaç alır mısınız?

( ) Evet; muayene parası ödemek istemediğim zamanlarda

( ) Hayır; muayene olmadan ilaç almam, önemli olabilecek bir rahatsızlık atlanabilir.

28. Reçete ile ilaç alırken, reçetede yazan ilaç olup olmadığını kontrol eder misiniz?

( ) Evet ( ) Hayır

29. Eczaneye gittiğinizde genellikle sizi kim karşılar?

( ) Eczacı

( ) Eczanede çalışan diğer personel

30. İlaç temini sırasında reçetede yazılandan farklı olarak, eczacının önerdiği eşdeğer ilacı (farklı firmaların aynı etken maddeli ilacı) kabul eder misiniz?

( ) Evet ( ) Hayır

31. Eczacınız, aldığınız ilacın nasıl kullanılacağı konusunda bilgi verip doğru anlaşıldığına emin olana kadar anlatıyor mu?

( ) Evet ( ) Hayır

1) Öğrenim durumu

a) Okur yazar değil

b) İlkokul

c) Ortaokul

d) Lise

e) Yüksekokul

f) Üniversie

g) Lisansüstü eğitim

2) Gelir düzeyi

a) 0-500 tl

b) 501-1000 tl

c) 1001-2000 tl

d) 2001 tl

3) Yaş durumu

a) 0-12

b) 13-18

c) 19-30

d) 31-50

e) 51 ve üzeri

4) Vitamin kullanıyor musunuz?

a) Evet

b) Hayır

c) Bazen

5) Vitamin kullanmamanızın özel bir nedeni var mı?

a) Özel bir nedeni yok

b) Özel bir rahatsızlığım nedeniyle

c) İhtiyacım olmadığını düşündüğüm için

d) Dengeli beslendiğimi düşünüyorm

e) Doktorum önermedi

f) Dışarıdan vitamin alınmasının uygun olmadığını düşünüyorum

6) Vitamin kullanmanızın nedeni nedir?

a) Kendimi yorgun hissediyorum

b) Dengeli beslenmediğimi düşünüyorum

c) Doktorum önerdi

d) Diğer

7) Daha çok hangi vitaminleri tercih ediyorsunuz?

a) Kombinasyonları

b) A, D, E, K

c) B vitaminleri

d) C vitamini

e) Diğer

8) Bu tecihi nasıl yapıyorsunuz?

a) Doktoum yardımıyla

b) Eczacı tavsiyesiyle

c) Kendim araştırarak

d) Arkadaş önerisiyle

e) Vitamin mağazalarındaki danışmanlar vasıtasıyla

9) Vitamin kullanımızdan beklentiniz nedir?

a) Kendimi iyi hissetmek istiyorum

b) Hastalıklara karşı dirençli olmak istiyorum.

c) Yaşlanma etkilerini geciktirmek istiyorum

d) Sağlık probleminin çözümünü sağlamak

e) Diğer

10) Hangi sıklıkla vitamin kullanıyorsunuz

a) Her gün

b) Haftada birkaç gün

c) Ayda birkaç kez

d) Ayda bir

e) Hiç

11) Sizce vitamin kullanmak için doktora danışılmalı mı?

a) Kesinlikle danışılmalı

b) Bazen

c) Gerek yok

d) Fikrim yok

12) Günlük beslenme ile yeterince vitamin aldığınıza inanıyor musunuz?

a) Evet

b) Kısmen

c) Hayır

d) Fikrim yok

13) Sizce belirli bir yaştan sonra vitamin kullanmak gerekli midir?

a) Evet

b) Sağlık sorunu varsa

c) Hayır

d) Fikrim yok

14) Vitaminlerin sizc herhangi bir zararı var mı?

a) Olmadığına inanıyorum

b) Olabilir

c) Hayır

d) Fikrim yok

15) Çocuğunuz için vitamin seçerken nelere dikkat edersiniz?

a) Çocuğumun yetersiz beslendiğini düşünerek doktora danışırım

b) Sağlık problemi nedeniyle doktorun tavsiyesiyle

c) Doktora danışmadan kullanabilirim

d) Çocuklar için uygun görmüyorum

16) Vitaminler hakkında bilgi edindiğiniz kaynaklar nelerdir?

a) Doktorum

b) Kitaplar

c) Medya

d) İnternet

17) Vitaminlerin zararlı olabildiği durumlar hakkında bilginiz var mı?

a) Evet

b) Yeterince

c) Çok az

d) Hayır

e) Fikrim yok

18) Vitamin kullanımından dolayı rahatsızlandığınızda vereceğiniz tepki ne olur?

a) Doktoruma başvururum

b) Vitamin kullanmayı hemen keserim

c) Eczacıya ya da ürünü satın aldığım yere başvururum

d) Fikrim yok

MARKA

19) Vitamin tercihinizde marakaya önem veriyor musunuz?

a) Mutlaka tanınmış bir marka olmalı

b) Benim için markanın önemi yok

c) Doktorum hangisini tavsiye ederse

d) Fikrim yok

20) Vitaminleri nereden almayı tercih ediyorsunuz?

a) Eczaneden

b) Vitamin mağazalarından

c) İnternet vasıtasıyla

d) Pazarlama şirketleri vasıtasıyla

e) Diğer

21) Marka tercihinizi en çok neler etkiler?

a) Tanınmış olması

b) Güvenilir olması

c) Ürün içeriği

d) Fiyat

e) Yönlendirme

22) Kullandığınız ürünün sentetik ya da doğal kaynaklı olması sizin için önemli midir?

a) Önemli

b) Fark etmez

c) Önemli değil

d) Fikrim yok

23) Size vitaminlerde fiyat mı güvenirlik mi daha önemlidir?

a) Fiyat

b) Güvenirlik

c) Her ikisi de

d) Fikrim yok

24) Vitamin satın aldığınız kişinin eğitim ve bilgi düzeyi sizin için önemli mi?

a) Evet

b) Hayır

c) Fark etmez

d) Fikrim yok

25) Marka tercihinizin değişimine yol açan neden ne olabilir?

a) Üründen memnun kalmama

b) Fiyatın yüksek olması

c) Sağlık problemi

d) Yeni bir tavsiye

26) Vitamin tercihinizde yapılan reklamlardan etkileniyor musunuz?

a) Evet

b) Dikkatimi çekmedi

c) Hayır

d) Bazen

e) Fikrim yok

27) Kaçak satılan vitaminler size güvenli mi?

a) Güvenli olduklarına inanıyorum

b) Güvenli olmadıklarına inanıyorum

c) Güvenli olabilirler

d) Fikrim yok

Presentation ID / Sunum No= 290

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-4857-8501 / 0000-0002-7751-3758

Osteoartrite Bağlı Kronik Diz Ağrısında Menisküs Hedefli Radyofrekans Tedavisi Uygulaması

Dr. Öğretim Üyesi Seher İlhan[1], Dr. Öğretim Üyesi Edip Gönüllü[2]

[1]*Pamukkale Üniversitesi TIP Fakültesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon AD, Algoloji Kliniği, drseher79@gmail.com*

[2]*İzmir Bakırçay Üniversitesi TIP Fakültesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon AD, Algoloji Kliniği, dredipgonullu@hotmail.com*

Özet

Giriş Osteoartrit (OA), 2017 yılında dünya genelinde 303 milyon insanı etkileyen oldukça yaygın bir Romatizmal Kas-İskelet Bozukluğudur. Herhangi bir eklemi etkileyebilir, ancak en sık etkilenen eklemlerden biri dizdir Diz osteoartritin en önemli semptomu ağrıdır. Olgu 68 yaşında kadın hasta 5 yıldır diz ağrısı olan hastanın son 3 aydır şiddeti artmış.Vizüel analog skalası 9 idi.2 kez diz eklemine enjeksiyon yapılmış ama fayda görmemiş. Medikal tedaviden de fayda görmemiş. Ortopedi tarafında ameliyat önerilmiş hasta ameliyat olmak istemiyormuş.Diz eklemi mr gonartroz bulguları raporlanmış.Hastanın laboratuvar değerleri normaldi. Hasta en az sekiz saatlik açlıktan sonra, uygulamadan 30 dakika önce preoperatif hazırlık odasına getirildi ve intravenöz (i.v) damar yolu açıldı. İşlem odasına alınan tüm olgularda, EKG, non-invaziv kan basıncı ve periferik arter saturasyonu (SpO2) ile rutin monitorizasyondan sonra supine pozisyonda dizlere hafif fleksiyon pozisyonu verildi. Girişim bölgesi steril koşullarda hazırlanarak örtüldü Ultrason lineer probu steril eldiven giydirilerek hazırlandı İşlem yapılacak dizin medial menisküsü ultason ile görüntülendikten sonra %1"lik lidokainle lokal anestezi uygulandı. Lokal anestezi uygulanan bölgeden 100 mm uzunluğunda 10 mm aktif uçlu RF kanülü (RFK CC101022Z-P, Cosman Medical, Inc. Burlington, USA) ile medial menisküs içine girilerek 42 C sıcaklıkta, 5 Hz sıklığında, 10 ms dalga genişliğinde ve 70 V şiddetinde Pulsed RFN 15 dk sureyle uygulandı.İşlemden sonra hastanın VAS değeri 2' ye indi.Hastanın 2. Hafta,1 ay, 3. ay ve 6. Ay kontrollerin de VAS değeri 1 idi. Sonuç: Ultrason eşliğinde menisküs odaklı radyofrekans uygulaması kronik diz ağrısı olan hastalarda intrartiküler enjeksiyondan daha üstün bir ağrı palyasyonu sağlamaktadır.(1) Referans 1) Vincenzo Ricci, MD, Levent Özçakar, MD, Ultrasound-Guided Treatment of Extrusive Medial Meniscopathy, Journal Of Ultrasound İn Medicine 2020 39;4 805-810

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, Medial Menisküs, Radyofrekans

Meniscus Target Radiofrequency Therapy Application In Chronic Knee Pain Due To Osteoarthritis

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a very common Rheumatic Musculoskeletal Disorder which has affected over 303 million people worldwide. The most affected part from oa is knee joint. The most important symptom of the knee osteoarthritis is pain. 68 year-old female patient who has suffered from knee pain for the last 5 years, and the pain has increased over the last 3 months. Visual analog scale (VAS) has determined as 9. The patient has recieved injections to her knee joint twice but didn't benefit from that treatment, As well as medical treatment. Surgical treatment has been suggested by Orthopedics which the patient refused. Gonartrosis findings have been reported in knee joint MRI. The lab results of the patient was normal. The patient with at least 8-hour fasting, has been brought to the pre-operation room 30 mins before the operation, and an intravenous vascular access has established. As done to all cases in the operating room, knees has been positioned to slight flexion in supine pozition after the patient's EKG, non-invasive blood pressure, peripheral artery satıration SPO2 and routine measurements had been taken.The operation area has been prepared under sterile conditions and the knee has been covered. The ultrasound lineer probe has been prepared by covering it with a sterile glove. After the knee's medial meniscus has been viewed by ultrasound, a local anesthesia with %1 lidocain has been introduced. 100 mm long RF canule (RFK CC101022Z-P, Cosman Medical, Inc. Burlington, USA) with 10mm active point has been inserred into the medial meniscus, and at 42C pulced RFN wiht 5Hz frequency, 10ms wave lenght and 70V intensitt has been applied for 15 mins where local anesthesia had been introduced previously. After the operation , the VAS value of the patient has reduced to 2. VAS values for 2-week, 1-month, 3-month and 6-month checks were 1. Conclusion; Compered to intraarticular injection, the application of radiofrequency accompnied with ultrasound has been provided a better pain palliation to patient with chronic knee pain.

Keywords: Osteoarthritis, Medial meniscus, Radiofrequency

1.Giriş

Diz osteoartritin de en önemli semptom ağrıdır. İlk evrelerde diz eklemini hareket etmesiyle ağrı oluşur. Dinlenmeyle geçer. Osteoartrit ilerledikçe ağrı daha şiddetli ve dirençli hale gelir. İstirahatte de ağrı oluşur.Diz OA'sında klinik ağrıyı ve fonksiyonel durumu iyileştirmek için eklem içi enjeksiyonlar yaygın olarak kullanılmaktadır.[1]

Eklem içi enjeksiyon, suprapatellar veya subpatellar bursa yoluyla veya medial veya lateral yaklaşım olarak yapılır. Wilderman Tıp Kliniğinde, bu tür enjeksiyonların yırtık menisküs veya osteoartrit teşhisi konan hastalarda yeterli ağrı kesici sağlamadığı gözlenilmiştir.[2]

Sinir sisteminde kontrollü lezyonlar oluşturmak için radyofrekans termakoagulasyon 1950'lerden beri kullanılmaktadır.1950'lerde ilk ticari Radyofrekans lezyon jeneratörü üretildi.Modern RF jeneratörlerde iki RF biçim yer alır. Birincisi, konvansiyonel, sürekli RF'tır. İkincisi ise 1998' de M. Slujter tarafından geliştirilen pulse RF'tır.[3]

Pulse radyofrekansta KRF'tan farklı olarak radyofrekans çıkışı aralıklıdır. Böylelikle sinir doku etrafindaki ısı konvansiyonel RF'ta olduğu gibi yükselmemektedir. Elektrik alanı pulse RF'ta sinir dokusu üzerindeki etkiyi belirleyen temel özelliktir. Radyofrekans jeneratöründen çıkan voltaj kaynağı elektrik alanı yaratır. Elektrodun çevresindeki her noktada elektrik alanı vardır. PRF'ta ise elektrik alanın sınırlarında belirgin nöronal değişiklikler meydana gelmektedir. Çalışmalar sonucunda PRF'ın; elektrod ucundaki yüksek elektrik alanına bağlı olarak nöronlarda destrüksiyona yol açabildiği ve ağrıya karşı etkisini açıklayabileceği ortaya konmuştur.[3]

Eklem içi enjeksiyon olan paramaniskal hedefli steroid enjeksiyon üzerine çalışmalar vardır. Bu çalışmada amacımız paramaniskal bölgeye herhangi bir medikal tedavi uygulanmadan sadece radyofrekans tedavisi uygulamak ve sonuçlarını görmekti.

2.Olgu Sunumu

5 yıldır sol diz ağrısı varmış. Ağrısı, son 3 aydır düz yolda yürürken ve merdiven inip çıkarken şiddeti artıyormuş. İstirahat de de devam ediyormuş. Sol dizindeki ağrı dizin iç tarafındaymış. Daha önce ortopedi kliniğine başvurmuş ve ameliyat önerilmiş, kabul etmemiş.2 kez eklem içi enjeksiyon yapılmış. Medikal tedavi almış ama ağrıları devam etmiş. Diyabet hastalığı dışında ek hastalığı yokmuş. Bunun için metformin kullanıyormuş. Vizüel analog skala (VAS) değeri 9 idi. Fizik muayanede sol alt ekstremite kas kuvveti normal olarak değerlendirildi. Nörolojik muayenesi normal idi. Sol dizin tibial tüberkülün medialine uyan bölgede hassasiyet saptandı. Sol dizde muayene sırasında yoğun krepitasyon alınmaktaydı. Eklem effüzyonu yoktu. Cilt normal renkteydi. Sağ dizin hareket açıklığı, 45 derece fleksiyon, eksternal rotasyon 5 derece idi. McMurray testi pozitifdi. Çekilen sol diz Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de medial menisküs posterior hornda ve korpusunda yırtık, tibia ve femur medial kondillerinde subkondral osteonekroz alanları, diz eklem medial aralığında daralma ve artiküler kartilajda kalınlık azalması gonartroz lehine bulgular mevcuttu. Diz eklemi röntgeninde Kellgren-Lawrence gonartroz evrelemesine göre Evre 3'e ait bulgular vardı. Hastanın laboratuvar değerleri normaldi.

Hasta en az sekiz saatlik açlıktan sonra, uygulamadan 30 dakika önce preoperatif hazırlık odasına getirildi ve intravenöz (i.v) damar yolu açıldı. İşlem odasına alınan tüm olgularda, EKG, non-invaziv kan basıncı ve periferik arter saturasyonu (SpO2) ile rutin monitorizasyondan sonra supine pozisyonda dizlere hafif fleksiyon pozisyonu verildi. Girişim bölgesi steril koşullarda hazırlanarak örtüldü Ultrason lineer probu steril eldiven giydirilerek hazırlandı Ultrason sol dizin medial kollateral ligamentin üzerine longitudinal koyup medial menisküsü görüntülendikten sonra %1"lik lidokainle lokal anestezi uygulandı. Lokal anestezi uygulanan bölgeden 100 mm uzunluğunda 10 mm aktif uçlu RF kanülü (RFK CC101022Z-P, Cosman Medical, Inc. Burlington, USA) ile medial menisküs içine girilerek 42 C sıcaklıkta, 5 Hz sıklığında, 10 ms dalga genişliğinde ve 70 V şiddetinde Pulsed RFN 15 dk sureyle uygulandı.

İşlemden sonra hastanın VAS değeri 2' ye indi. Hastanın 2. Hafta ,1 ay, 3. ay ve 6. Ay kontrollerin de VAS değeri 1 idi. İkinci haftadan itibaren hastanın sağ diz hareket açıklığı, 135 derece fleksiyon, eksternal rotasyon 10 derece idi. McMurray testi negatifdi.

2.Tartışma:

Meniskopati için birinci basamak tanı yöntemi, manyetik rezonans görüntülemedir. Ultrasonografi, kasları ve tendonları değerlendirmek için manyetik rezonans görüntüleme olası bir alternatiftir. Medial menisküs yırtıkları için ultrasonun tanısal sensifitesi %88, spesifite %85'tir.[4,8] Bazı çalışmalarda ise meniskopatiler de ultrasonografinin tanıda duyarlılığı ve özgüllüğü zayıf olduğunu bulmuşlar.[9]

Ultrasonografi eşliğinde menisküs hedefli enjeksiyon, 2017'de Michael ve arkadaşları tarafından beş kadavra üzerinde uygulanmış. Ultrasonografi eşliğinde lateral ve medial menisküslere renkli lateks enjekte etmişler. Menisküs içindeki lateksin periartiküler ve eklem içi dağılımını incelemek için her bir numuneyi diseke etmişler. Hiçbir örnek de bölgesel nörovasküler yapılarda veya eklem içi hiyalin kıkırdağında yaralanma bulamamışlar. Bu çalışma uygun hastalarda sonografi intrameniskal enjeksiyonlarının uygulanabileceğini gösteriyor.[5]

Ultrason eşliğinde intrameniskal radyofrekans uygulamasını ilk kez biz uyguladık. Literatürde intrameniskal steroid enjeksiyonu yer almaktadır. Wilderman ve arkadaşları menisküs yırtığı veya dejenerasyonu olan ve ultrason eşliğinde menisküs hedefli steroid enjeksiyonlarla tedavi edilen 135 hasta retrospektif olarak incelemiş. VAS'ta 2.14 azalma, ortalama ağrı şiddetinde %70.19 azalma ve bu rahatlama 5.68 hafta sürdüğünü bulmuşlar.[6]

Medial menisküsün ultrason kılavuzluğunda enjeksiyon tekniğinde Ricci ve arkadaşları üç aşama tarifledi. Bizim olgumuzdan farkı medial kollateral ait bursa içine enjeksiyon yapması, medial menisküsün içine in-plane tekniği ile girmesi ve enjeksiyonlarda steroid kullanması idi.[7]

Kronik osteoartrit tanılı hastalar da diz eklem içine plateletten zengin plazma ve hyaluronik asit uygulamarı da bulunmaktadır. Guenoun ve arkadaşları plateletten zengin plazmayı ultason eşliğin de

medial menisküs içine enjekte etmişler. Hastaların 6 ay kadar ağrı skorlarında azalma ve hareket skorlarında iyileşme gözlenilmiş.[11]

Kronik diz ağrı için uygulanan yöntemlerden biri intraartiküler pulse radyofrekans uygulamasıdır. Yüksek voltajlı pulse radyofrekans uygulaması düşük voltajlı radyofrekans uygulamasından daha etkili olduğu bulunmuştur.[10] İntraartiküler pulse radyofrekansın etki mekanizması tam net değildir.Olası açıklamalar; elektriksel alanın sitokin üretimi ile ilgili inflamatuar yanıtın modülasyonu ve ağrı iletimde görevli periferik kemik sinir uçları üzerine etkileri sorumlu tutuluyor.[12]

3.Sonuç:

Ultrason eşliğinde menisküs odaklı radyofrekans uygulamasını kronik diz ağrısı olan hastalarda intraartiküler enjeksiyondan daha üstün bir ağrı palyasyonu sağladığını düşünmekteyiz.

4. Kaynaklar

1.Buckwalter JA, Stanish WD, Rosier RN, et al. The increasing need for nonoperative treatment of patients with osteoarthritis. Clin Orthop 2001;385:36– 45.

2.Wilderman I., MD, Berkovich R., BSc , Christopher Meaney, MSc, Kleiner O., BSc, Perelman V., MD. | J Ultrasound Med 2019; 00:1–7.

3.Erdine, S. Algolojide girişimsel yöntemler, Nobel Tıp Kitabevleri, Hadımköy-İstanbul, 2012, 81-89.

4.Akatsu Y, Yamaguchi S, Mukoyama S, Morikawa T, Yamaguchi T,Tsuchiya M. Accuracy of High-Resolution Ultrasound in the Detection of Meniscal Tears and Determination of the Visible Area of Menisci. The Journal Of Bone And Joınt Surgery Am. 2015;97:799-806

5.Baria MR, Sellon JL, Lueders D, Smith J. Sonographically Guided Knee Meniscus Injections: Feasibility, Techniques, and Validation. American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. 2017;9:998-1005.

6.Wilderman I, Berkovich R, Meaney C, MSc, Kleiner O, Perelman V. Meniscus-Targeted Injections for Chronic Knee Pain Due to Meniscal Tears or Degenerative Fraying. J Ultrasound Med.2019; 00:1–7 | 0278-4297

7.Vincenzo Ricci, MD, Levent Özçakar, MD, Ultrasound-Guided Treatment of Extrusive Medial Meniscopathy, Journal Of Ultrasound İn Medicine 2020 39;4 805-810

8.Dai H, Huang Z, Chen Z, Liu J. Diagnostic accuracy of ultrasonography in assessing meniscal injury: meta-analysis of prospective studies. The Japanese Orthopaedic Association. 2015 20:675–681.

9.Azzoni R, Cabitza P (2002) Is there a role for sonography in the diagnosis of tears of the knee menisci? J Clin Ultrasound 30:472–476

10.Hong T, Wang , Ding Y, MD, Li G,Han Z, Yao P. High-Voltage Intraarticular Pulsed Radiofrequency for Chronic Knee Pain Treatment: A Single-Center Retrospective Study. Pain Physician 2020: 23:E549-E558

11.Guenouna D, Magalonc J, Torquemadac I, Vandevillec C , Sabatier F, Champsaur P. Treatment of degenerative meniscal tear with intrameniscal injection of platelets rich plasma.Diagnostic and İnterventional İmaging 2020.101,169-176

12.Filippiadis D, Tsochatzis A, Petsatodis E,Galanis S,Velonakis G,Giankoulof C, Kelekis A. Intra-Articular Application of Sluijter-Teixera Poisson Pulsed Radiofrequency in Symptomatic Patients with Knee Osteoarthritis: Focus upon Clinical Efficacy and Safety Hindawi Pain Research and Management Volume 2021, Article ID 5554631, https://www.hindawi.com/journals/prm/2021/5554631/ (Son erişim tarihi 20.03.2022)

Presentation ID / Sunum No= 300

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-4998-1781

Soliter Tiroid Nodülü ve Multinodüler Guatrı Olan Hastalarda Tiroid Kanseri Sıklığı ve Dağılımı

Exp. Dr. Nagihan Beştepe[1]

[1]*Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği*

Özet

Amaç: Soliter tiroid nodülü (STN) ve multinodüler guatrı (MNG) olan hastaların optimal yönetimi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Önceki çalışmalar, STN'nin malign olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak yeni çalışmalar, nodüllerin sayısının veya dağılımının malignite riski üzerindeki etkisine ilişkin net bir cevap olmadığını göstermektedir. Bu çalışmanın amacı, tiroid cerrahisi geçiren STN ve MNG olan hastalarda malignite prevalansını ve dağılımını araştırmaktır. Materyal ve Metot: 2007-2016 yılları arasında merkezimizde tiroidektomi yapılan 2414 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Preoperatif tiroid ultrasonografide, 365(%15,1) hastada STN ve 2049(%84,9) hastada ise MNG mevcuttu. Hastaların demografik verileri, laboratuvar değerleri ve histopatolojik sonuçları analiz edildi. Bulgular: Tiroidektomi yapılan 2414 hastanın histopatolojik sonuçları değerlendirildiğinde STN olan 145/365 (%39,7) hastada malignite saptanırken, MNG olan 772/2049 (%37,7) hastada malignite saptandı. STN ve MNG nedeni ile opere edilen hastalarda malignite prevalansı benzerdi (p=0,46). STN olan hastalarda saptanan karsinomların 122'si (%84,1) papiller karsinom (PTK), 9'u (%6,2) foliküler karsinom (FTK), 4'ü (%2,8) medüller karsinom (MTK), 2'si (%1,4) anaplastik karsinom, 5'i (%3,4) Hurthle hücreli karsinom ve 3'ü (%2,1) malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tiroid karsinomu idi. MNG olan 772 hastada saptanan toplam 1131 karsinom odağının, 1065'i (%94,1) PTK, 19'u (%1,7) FTK, 9'u (%0,8) MTK, 3'ü (%0,3) anaplastik karsinom, 14'ü (%1,2) Hurthle hücreli karsinom ve 21'i (%1,9) malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tiroid karsinomu idi. Sonuç: STN veya MNG olan hastalarda, hasta başına tiroid kanseri olasılığı benzerdir. Bu nedenle, tüm tiroid nodülü olan vakalar için doğru patolojik değerlendirme yapılması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Soliter tiroid nodülü, multinodüler guatr, tiroid kanseri

Prevalence and Distribution of Thyroid Cancer in Patients With Solitary and Multiple Thyroid Nodules

Abstract

Objective: The optimal management of patients with solitary thyroid nodules (STN) and multinodular goiter (MNG) is controversial. Previous studies have shown that STN are more likely to be malignant. However, recent studies show that the effect of the number of nodules on the risk of malignancy is not clear. The aim of this study is to investigate the prevalence and distribution of malignancy in patients with STN and MNG undergoing thyroid surgery. Materials and Methods: 2414 patients who underwent thyroidectomy in our center between 2007 and 2016 were evaluated retrospectively. In preoperative thyroid ultrasonography, 365 (15.1%) patients had solitary thyroid nodules and 2049 (84.9%) patients had MNG. Demographic data, laboratory values and histopathological results of the patients were analyzed. Results: When the histopathological results of 2414 patients who underwent thyroidectomy were evaluated, malignancy was detected in 145/365 (39.7%) patients with STN, while malignancy was detected in 772/2049 (37.7%) patients with MNG. The prevalence of malignancy was similar in patients operated for STN and MNG (p=0.46). Of the carcinomas detected in patients with STN, 122 (84.1%) were papillary carcinoma (PTC), 9 (6.2%) were follicular carcinoma (FTC), 4 (2.8%) were medullary carcinoma (MTC), 2 (1.4%) anaplastic carcinoma, 5 (3.4%) were Hurthle cell carcinomas, and 3 (2.1%) were well-differentiated tumor of uncertain malignant potential (WDT-UMP). Of the 1131 carcinoma foci detected in 772 patients with MNG, 1065 (94.1%) were PTC, 19 (1.7%) FTC, 9 (0.8%) MTC, 3 (0.3%) were anaplastic carcinoma, 14 (1.2%) were Hurthle cell carcinoma, and 21 (1.9%) were WDT-UMP. Conclusion: In patients with STN or MNG, the probability of thyroid cancer per patient is similar. Therefore, accurate pathological evaluation is recommended for all cases with thyroid nodules.

Keywords: solitary thyroid nodules, multinodular goiter, thyroid cancer

1. **Giriş**

Tiroid nodülleri, palpabl nodüller için %2-6 ve ultrasonografi (USG) ile saptanan nodüller için %19-68 prevalansı ile yaygın bir endokrin hastalıktır.[1] Bununla birlikte, otopsi verileri, daha önce tiroid hastalığı tanısı konmamış hastalarda bir santimetreden büyük tiroid nodüllerinin %50 prevalansını göstermiştir.[2] Nodüller, muhtemelen modern görüntüleme yöntemlerinin, özellikle USG ve aynı zamanda bilgisayarlı tomografi (CT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisinin (PET) yaygın kullanımı nedeniyle artan sıklıkta bulunur.[3] Tespit edilen nodüllerin %90'ından fazlası benign lezyonlar olmasına rağmen, tiroid nodülleri klinik olarak önemlidir çünkü vakaların yaklaşık %4.0 ila %6.5'inde tiroid kanserini temsil edebilirler.[4,5]

Tiroid kanseri en sık görülen endokrinolojik kanserdir ve insidansı tüm dünyada giderek artmaktadır. Bu tiroid kanseri prevalans artışı çoğunlukla görüntüleme yöntemlerinin artan kullanımına ve bazı otoriteler tarafından USG'nin daha yüksek duyarlılığına bağlanmaktadır ancak gerçek bir artışa işaret eden çalışmalar da bulunmaktadır.[6-8] Klinik olarak soliter tiroid nodülü (STN) olan hastaların %40'a kadarının US'de multiple nodüllere sahip olduğu bulunmuştur.[9] Genellikle multinodüler guatr (MNG)'nin STN'ye kıyasla daha düşük malignite riski ile ilişkili olduğuna inanılır.[10,11] Ancak yeni çalışmalar, nodül sayısının malignite riski üzerindeki etkisine ilişkin net bir cevap olmadığını göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı, STN ve MNG tanısı olan hastalarda malignite prevalansını ve dağılımını araştırmaktır.

2. Materyal ve Metot

2007-2016 yılları arasında merkezimizde nodüler guatrı olan ve tiroidektomi yapılan 2414 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Yetersiz klinik veri ve histopatoloji raporu olan hastalar ve ikinci bir malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara değerlendirmelerinin bir parçası olarak preoperatif dönemde tiroid USG yapılmıştı (Logic Pro 200 GE ve 7.5 MHz probu; Kyunggigo, Kore). Hastalar klinik muayene ve preoperatif USG ile tiroid bezlerinde tek (STN) veya multipl nodül (MNG) varlığına göre iki gruba ayrıldı.

1 cm'den büyük bir veya daha fazla tiroid nodülü olan hastaların her bir nodülüne US eşliğinde İİAB yapılmıştı. Hipoekoik görünüm, mikrokalsifikasyon varlığı, düzensiz kenar varlığı, halo yokluğu gibi US bulguları şüpheli olan tüm nodüller İİAB ile değerlendirildi. Tüm hastalara USG kılavuzluğunda İİAB deneyimli bir endokrinolog tarafından 23-gauge iğne ve 20 mL enjektör kullanılarak yapıldı. Sitolojik bulgular; nondiagnostik (ND), benign, önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL), foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi (FN/FNS), malignite şüphesi ve malign olarak sınıflandırıldı.[12,13] 2 veya daha fazla tekrarlanan İİAB'nin tanısal olmadığı bir nodül nondiagnostik olarak kabul edildi. Tüm hastalar İİAB prosedüründen önce bilgilendirilmiş onam verdi.

Tüm hastalar İİAB prosedüründen önce bilgilendirilmiş onam verdi. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ABD rehberliğinde (Logic Pro 200 GE ve 7.5 MHz probu; Kyunggigo, Kore) yapıldı. Hipoekoik görünüm, mikrokalsifikasyon varlığı, düzensiz kenar varlığı, halo yokluğu gibi US bulguları şüpheli olan ≥1 cm ve <1 cm nodüllerin tümü İİAB ile değerlendirildi. İşlem öncesi herhangi bir anestezi uygulanmadı. Tüm hastalara US kılavuzluğunda İİAB deneyimli bir endokrinolog tarafından 23-gauge iğne ve 20 mL enjektör kullanılarak yapıldı. Sitolojik bulgular nondiagnostik (ND), benign, önemi belirsiz atipi/belirsiz foliküler lezyon olarak sınıflandırıldı. Yetersiz hücresel materyal (her biri 10 hücre içeren altıdan az hücre grubu) mevcutsa ve hücresel atipi kanıtı bulunmadıysa, numuneler tanısal olmayan kabul edildi. Sitolojisi önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon olarak gelen nodüllerin İİAB'sinin tekrarlanması önerildi ve tekrarlanan İİAB'de atipik ise cerrahiye yönlendirildi. Papiller karsinom için şüpheli veya malign sitolojisi olan veya bir foliküler neoplazmı düşündüren nodüller cerrahiye yönlendirildi. Ameliyat yapılan tüm olgularda bezde 1 cm'den büyük her bir nodül için kesin tanı tüm bezin histopatolojik incelemesi ile konuldu.

Nodülün boyutuna, USG özelliklerine ve sitopatolojik sonucuna göre total/totala yakın tiroidektomi veya hemitiroidektomi yapıldı. Tümörün tipi, kapsüler invazyon, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz değerlendirildi. Malign lezyonlar papiller tiroid kanseri (PTK), foliküler tiroid kanseri (FTK), Hurthle hücre kanseri (HCC), medüller kanser, anaplastik tiroid kanseri ve belirsiz malign potansiyele sahip iyi diferansiye tümör (WDT-UMP) olarak sınıflandırıldı. PTK'nin histolojik varyantları ayrıca klasik, foliküler, onkositik, tall cell ve diğerleri (kapsüllü, katı/trabeküler, yaygın sklerozan, kolumnar hücre) olarak gruplandırıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS for Windows 20 (IBM SPSS, Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum–maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Varyantların dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplardaki farklılıklar parametrik değişkenler için Student t testi ve nonparametrik değişkenler için Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler açısından gruplar arasındaki farkı araştırmak için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılığı belirtmek için $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

3. Bulgular

Tiroidektomi yapılan 2414 hastanın histopatolojik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Tiroid USG'de 365 (%15,1) hastada soliter nodül ve 2049 (%84,9) hastada MNG mevcuttu. STN olan grubun 262'si kadın (%71,8) ve 103'ü (%28,2) erkekti. MNG grubunda 1621 (%79,1) hasta kadın, 428 (%20,9) hasta erkekti. Kadın cinsiyette nodül görülme oranı anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$). STN ve MNG gruplarında ortalama yaş sırasıyla 46 (19-81) ve 51 (19-85) ($p<0,001$). Tanı anında serum TSH, sT4, sT3, anti-TPO ve anti-Tg antikor pozitifliği iki grupta benzerdi (sırasıyla $p=0,09$, $p =0,85$, $p =0,25$, $p=0,89$ ve $p = 0,74$). Fonksiyonel durum açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,34$). STN grubunda hemitiroidektomi, MNG grubunda ise bilateral total tiroidektomi/totala yakın tiroidektomi (BTT/NT) daha sık uygulanan cerrahi yaklaşımdı ($p<0,01$). Lenf nodu metastazı ve uzak

metastaz görülme oranları iki grupta benzerdi (sırasıyla p=0,26 ve p=0,17) (Tablo 1).

Tablo 1. Soliter ve multinodüler guatr olan hastaların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri

	Soliter tiroid nodülü (STN) n (%) 365 (%15,1)	**Multinodüler guatr (MNG) n (%)** 2049 (%84,9)	**p**
Yaş	46 (19-81)	51 (19-85)	**<0,01**
Cinsiyet Erkek Kadın	 103 (%28,2) 262 (%71,8)	 428 (%20,9) 1621 (%79,1)	**<0,01**
Histopatoloji Benign Malign	 220 (%60,3) 145 (%39,7)	 1277 (%62,3) 772 (%37,7)	0,46
TSH	2,02 ±2,12	1,62± 1,63	0,09
sT4	1,2±0,37	1,16 ±0,31	0,85
sT3	3,57±2,01	3,24±0,85	0,25
Anti TPO pozitifliği (n =453)	72 (%19,7)	381 (%18,6)	0,89
Anti Tg pozitifliği (n = 363)	57 (%25,3)	306 (%14,9)	0,74
Fonksiyonel durum Ötiroidi Hipotiroidi Hipertiroidi	 257 (%70,4) 29 (%7,9) 79 (%21,7)	 1469 (%71,7) 165 (%8,1) 415 (%20,2)	0,34
Cerrahi yaklaşım BTT/NT Hemitiroidektomi	 281 (%77) 84 (%23)	 1963 (%96) 86 (%4)	**<0,01**
Total tümör odağı	365	1131	
Lenf nodu metastazı	12 (%8,3)	47 (%6,1)	0,26
Uzak metastaz	1 (0,7%)	1 (%0,1)	0,17

TSH: tirotropin, sT3: serbest triiyodotironin, sT4: serbest tiroksin, anti-TPO: antitiroid peroksidaz antikorları, anti-Tg: anti-tiroglobulin antikorları, BTT/NT bilateral total tiroidektomi/totala yakın tiroidektomi

STN olan 145/365 (%39,7) hastada malignite saptanırken, MNG olan 772/2049 (%37,7) hastada malignite saptandı. STN ve MNG nedeni ile opere edilen hastalarda malignite prevalansı benzerdi (p=0,46). STN olan hastalarda saptanan karsinomların, 122'si (%84,1) PTK, 9'u (%6,2) FTK, 4'ü (%2,8) MTK, 2'si (%1,4) anaplastik karsinom, 5'i (%3,4) Hurthle hücreli karsinom, 3'ü (%2,1) malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tiroid karsinomu idi. MNG olan 772 hastada saptanan toplam 1131 karsinom odağının, 1065'i (%94,1) PTK, 19'u (%1,7) FTK, 9'u (%0,8) MTK, 3'ü (%0,3) anaplastik karsinom, 14'ü (%1,2) Hurthle hücreli karsinom, 21'i (%1,9) malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tiroid karsinomu idi. MNG grubunda PTK oranı, STN grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p<0,01). Ayrıca FTK, medüller karsinom, Hurthle hücreli karsinom ve anaplastik karsinom görülme oranı, STN grubunda anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p<0,01, p =0,04 p=0,03 ve p =0,04). PTK varyantlarının dağılımı iki grupta benzerdi (p = 0.34). Kapsüler invazyon, vasküler invazyon, lenfatik invazyon ve ekstratiroidal yayılım açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p =0,90, p =0,77 p=0,77 ve p =0,66) (Tablo 2).

Tablo 2. Soliter ve multinodüler guatr olan hastalarda malign tiroid nodüllerinin sitolojik ve histopatolojik özellikleri

	Soliter tiroid nodülü (STN) **n (%)** 365 (%15,1)	**Multinodüler guatr (MNG)** **n (%)** 2049 (%84,9)	**p**
Sitoloji			
Nondiagnostik	56 (%15,3)	315 (%15,4)	0,99
Benign	138 (%37,8)	812 (%39,6)	0,51
ÖBA/ÖBFL	66 (%18,1)	351 (%17,1)	0,66
FN/FNS	27 (%7,4)	139 (%6,8)	0,67
Malignite şüphesi	42 (%11,5)	231 (%11,3)	0,89
Malign	36 (%9,9)	201 (%9,8)	0,97
Tümör tipi	**n=145**	**n=1131**	
Papiller	122 (%84,1)	1065 (%94,1)	**<0,01**
Foliküler	9 (%6,2)	19 (%1,7)	**<0,01**
Hurthle hücreli	5 (%3,4)	14 (%1,2)	**0,04**
Medüller	4 (%2,8)	9 (%0,8)	**0,03**
Anaplastik	2 (%1,4)	3 (%0,3)	**0,04**
WDT-UMP	3 (%2,1)	21 (%1,9)	0,86
PTK varyant	**n=126**	**n=1052**	
Klasik	86 (75.4%)	861 (%81,8)	
Foliküler	27 (19.1%)	141 (%13,4)	0,34
Onkositik	5 (2.9%)	20 (%1.9)	
Tall cell	4 (1.5%)	19 (%1.9)	
Other	4 (1.1%)	11 (%1)	
Kapsüler invazyon	29 (%20)	231 (%20,4)	0,90
Vasküler invazyon	8 (%5,5)	56 (%5)	0,77
Ekstratiroidal yayılım	11 (%7.6)	98 (%8,7)	0,66
Lenfatik invazyon	5 (%3,4)	34 (%3)	0,77

ÖBA/ÖBFL: Önemi belirsiz atipi/Önemi belirsiz foliküler lezyon, FN/FNS: Foliküler neoplazi/Foliküler neoplazi şüphesi WDT-UMP: Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tiroid karsinomu

4. Tartışma

Tiroidektomi yapılan 2414 hastanın değerlendirildiği bu analiz, STN ve MNG olan hastalarda tiroid kanseri sıklığının benzer olduğunu gösterdi. STN varlığı, MNG'den daha yüksek bir tiroid kanseri riski ile ilişkili değildi.

Tiroid nodüllerinin prevalansı tüm dünyada artmaktadır.[1] STN veya MNG'li hastaların uygun yönetimi, klinik değerlendirmeye, TSH düzeyine, tiroid USG'ye ve İİAB'ye bağlıdır. Hasta tirotoksik olduğunda veya bası semptomları varsa, ameliyat kararı genellikle basittir. Ancak asemptomatik ötiroid hastalarda karar vermek daha zordur ve malignite riskinin bilinmesi hasta danışmanlığı ve karar süreci için kritiktir. STN'de malignite insidansının %2,7 ile %33 arasında değiştiği bildirilmektedir.[14-18] Bizim vaka serimizde STN'nin %39,7'si ve MNG'nin %37,7'si histopatolojik analizle malign olarak doğrulanmıştır. Malignite oranımız, daha önce bildirilen birçok seriden daha yüksekti. Çalışmamızda saptadığımız bu tiroid malignitelerinin çok yüksek prevalansı, üçüncü basamak bir merkezde tiroidektomi yapılmış olan seçilmiş bir popülasyondan kaynaklanmaktadır. Hastaların çoğu, yüksek malignite riski ile uyumlu tiroid USG ve İİAB sonuçlarına göre cerrahiye yönlendirilmişti.

Çalışmamızda tiroid nodüllerinin prevalansı kadın hastalarda daha yüksekti, bu da önceki çalışmalarla uyumlu idi.[19,20] MNG olan hastalarda PTK oranı, STN grubundan daha yüksekti. STN grubunda ise foliküler, medüller, Hurthle hücreli tiroid kanseri ve anaplastik karsinom oranı MNG grubuna göre daha sıktı. Bu durum, doğası gereği bu tümörlerin, PTK'ya göre daha hızlı progresyonu ve hastaların STN aşamasında iken tanı alması ile ilişkili olabilir.

STN ve MNG'li hastalar arasında tiroid malignite prevalansında anlamlı bir farklılık yoktu, bu da önceki bazı çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur. Frates ve ark., 3483 tiroid nodülüne İİAB uygulanan 1985 hastayı incelemiş ve STN'li ve MNG'li hastalar arasında tiroid malignite oranlarında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir.[21] Papini ve ark., STN ve MNG'li 494 hastada malignite riskini değerlendirdi. MNG olan hastalara göre, STN'de malignite riski anlamlı derecede yüksek değildi.[22] Cochand Priollet ve ark., bir veya daha fazla nodülü olan hastalardan alınan tiroidektomi örneklerinde tiroid kanseri prevalansını %14 olarak bildirdiler ve soliter veya multinodüler olanlar arasında fark bulunmadı.[23] McCall ve ark., klinik muayene ve histopatolojik incelemede soliter nodülü olan hastalarda malignite insidansını %17 ve MNG'li hastalarda %13 olarak bildirmiştir.[18] Belfiore ve ark., soliter ve multipl nodüller arasında malignite oranlarında anlamlı bir fark bulamamışlardır.[16] Marqusee ve ark. soliterde %6,5 ve multipl tiroid nodüllerinde %6,4'lük bir malignite oranı bildirmiştir.[15]

Brito ve ark., STN ve MNG'li hastalarda tiroid karsinomunun karşılaştırmalı prevalansı hakkında mevcut verileri özetlemek ve çalışmalar arasında farklı yaygınlık tahminlerinin nedenlerini doğrulamak için 14 araştırmanın sistematik bir analizini gerçekleştirdi.Yazarlar, bir meta-analiz yöntemi uygulayarak, özellikle Amerika Birleşik Devletleri dışında ve belki de iyot eksikliği olan bölgelerde MNG'de tiroid kanserinin, STN'den daha az sıklıkta olduğunu bulmuşlardır.[24]

Monzani ve ark., beş yıllık bir süre içinde ameliyat edilen, indetermine sitolojisi olan bir dizi ardışık tiroid nodülünde (169 STN, 140 MNG) malignite prevalansını değerlendirdiler. Genel olarak %20,1 kanser prevalansı gözlenirken, STN'lerde (%23,1), MNG'lerden (%16,4) daha yüksek kanser prevalansı raporladılar. Kanser fenotiplerinin prevalansının analizi, %74,2 PTC'nin foliküler varyantlarını, %19,4 minimal invaziv FTC'yi ve %6,4 invaziv FTC'yi ortaya çıkardı. Alt analiz, STN'lerin FTK fenotipini, MNG'lerde teşhis edilenin iki katından daha fazla barındırdığını gösterdi (%33'e karşı %13). Bununla birlikte, bu çalışmadaki yüksek kanser prevalansı, açıkça indetermine sitolojiye sahip nodüllerin seçimine bağlandı.[25] Bizim çalışmamızda da STN grubunda FTK oranı, MNG grubuna göre daha yüksekti.

Bu çalışmanın retrospektif bir analiz ve cerrahi bir seri olması bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarıdır. Hastaların çoğu, malign veya yüksek malignite riski ile uyumlu sitoloji sonuçlarına göre cerrahiye yönlendirilmişti ve bu durum önemli bir seçim yanlılığına neden olmaktadır. Çalışmamızda, nodüler guatr nedeniyle tiroidektomi yapılan hastalarda tiroid kanseri riskini araştırdık ve bu sonuçları nodülü olan tüm hastalara genellemek mümkün değildir.

Sonuç olarak, kılavuzlara rağmen tiroid nodülü yönetimi klinik bir zorluk olmaya devam etmektedir. Çalışmamız, tek ve multipl tiroid nodüllerinde malignite sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi. Bu nedenle, tüm tiroid nodülleri için doğru patolojik değerlendirme yapılması önerilir.

Referanslar

1. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008; 22:901–911.
2. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1955; 15: 1270–1280.
3. Pemayun TG. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. Acta Med Indones. 2016;48:247-257.
4. Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules. JAMA. 2015;313:926-35.
5. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. Med Clin North Am. 2012;96:329-49.
6. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. Int J Cancer. 2015;136:2187–2195.

7. Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980–2005. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:784–791
8. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, et al. Time trends for thyroid cancer in northwestern spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. Thyroid 2009;19:333–340.
9. Bahn RS, Castro MR. Approach to the patient with nontoxic multinodular goiter. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1202–1212.
10. Palo S, Mishra D. Prevalence of malignancy in multinodular goiter and solitary thyroid nodule: a histopathological audit. Int J Res Med Sci. 2016;4:2319–2323.
11. Shrestha D, Shrestha S. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: a retrospective study. J Coll Med SciNepal. 2015;10:18–21.
12. Cibas ES, Ali SZ. NCI thyoid FNA state of the science conference, the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Am J Clin Pathol 2009;132:658–665.
13. Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, et al. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Am J Clin Pathol 2010;134:450–456.
14. Mazzaferri EL. Thyroid cancer in thyroid nodules: finding a needle in the haystack. Am J Med 1992;93:359–362.
15. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. Ann Intern Med 2000;133:696–700.
16. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. Am J Med Oct 1992;93:363– 369.
17. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and colorDoppler features. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1941–1946.
18. McCall A, Jarosz H, Lawrence AM, Paloyan E. The incidence of thyroid carcinoma in solitary cold nodules and in multinodular goiters. Surgery 1986;100:1128–1132.
19. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. Radiology. 1991;181: 683-687.
20. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med. 1993; 328: 553-9.
21. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 3411-3417.
22. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 1941-1946.
23. Cochand-Priollet B, Guillausseau PJ, Chagnon S, et al. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules: a prospective study comparing cytologic and histologic findings. Am J Med 1994; 97: 152–157.
24. Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, et al. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. Thyroid 2013; 23: 449–455.
25. Monzani F, Caraccio N, Iacconi P, et al. Prevalence of cancer in follicular thyroid nodules: is there still a role for intraoperative frozen section analysis? Thyroid 2003;13:389–394.

Presentation ID / Sunum No= 306

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7207-4859

Nadir Bir Antite; Primer Adrenal Bez Leiyomyosarkomu

Uzman Dr. Murat Kaya[1], Doç. Dr. Alper Parlakgümüş[1], Dr. Öğr. Üyesi Özgür Külahcı[1]
[1]SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cerrahi Onkoloji Kliniği
[2]SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği
dr.mrtkaya@hotmail.com

Özet

Amaç: Primer adrenal bez leiyomyosarkomu adrenal bez venlerinin duvar düz kaslarından köken alan çok nadir bir tümördür. Erişkinlerdeki tüm retroperitoneal yumuşak doku sarkomlarının sadece %0,1 ila %0,2'sini temsil eder. Literatürde 43 primer adrenal bez leiyomyosarkom olgusu bildirilmiştir. Yüksek dereceli proliferasyonu nedeniyle önemli derecede metastaz riski olan malign bir tümördür. Primer adrenal leiyomyosarkom tedavisinde birincil tedavi cerrahidir. Olgumuz daha önce meme kanseri nedeniyle tedavi görmüş ve takiplerinde sürrenal kitle tespit edilen ve metastaz araştırılması sırasında saptanmış bir tümör hastasıdır. Bu yazımızda ikincil primer olarak tespit edilen literatürdeki ilk vaka olması ve çok nadir karşılaşılması nedeniyle Primer adrenal bez leiyomyosarkomuna dikkat çekmeyi amaçladık. Gereç ve Yöntemler: Sağ meme kanseri olan 44 yaş kadın hastanın kontrol tetkiklerinde saptanan sağ adrenal kitlenin metastaz ve primer ayrımı açısından değerlendirilmesi yapıldı. Bulgular: Abdomen ultrasonografi ve tomografisinde karaciğer posteromedialinde vena cava inferior posteriorunda, sürrenal lojda olduğu düşünülen 44x31 boyutunda izoekoik lobüle konturlu düzgün sınırlı heterojen yapıda bir lezyon izlendi. Bu kitleden yapılan tru-cut biopsi sonucu düz kas tümörü ile uyumlu Mezenkimal Neoplazm olarak değerlendirildi. PET tomografide sağ sürrenal lojda yaklaşık 3.8x3.2 cm lik hipodens lezyon alanında relatif artmış FDG tutulumu izlendi (SUVmax:2.72). Nonfonksiyonel olduğu tespit edilen sağ adrenal kitle için sağ adrenalektomi yapıldı. Vena cava inferior invazyonu nedeniyle kısmi vena cava duvar eksizyonu yapıldı. İmmünohistokimyasal inceleme sonucu Malign Mezenkimal Tümör, Leiyomyosarkom olarak tespit edilen hastaya medikal onkolojik tedavi başlandı. Sonuç: Çok nadir karşılaşılan, yüksek dereceli proliferasyon ve metastaz yeteneği olan bu malign tümörün erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir Ayrıca primer adrenal leiyomyosarkom daha önce onkolojik tedavi almış bir hastada metastaz ve primer ayırıcı tanı açısından akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Adrenal Bez Kanseri, Adrenalektomi, Primer Adrenal Leiyomyosarkom

Abstract

Background: Primary adrenal gland leiomyosarcoma is a very rare tumor originating from the smooth muscle wall of the adrenal gland veins. It represents only 0.1% to 0.2% of all retroperitoneal soft tissue sarcomas in adults. In the literature, 43 cases of primary adrenal gland leiomyosarcoma have been reported. It is a malignant tumor with a significant risk of metastasis due to its high-grade proliferation. The primary treatment for primary adrenal leiomyosarcoma is surgery. Our case is a tumor patient who had previously been treated for breast cancer and was diagnosed with an adrenal mass during follow-up and was detected during the metastasis investigation. In this article, we aimed to draw attention to primary adrenal gland leiomyosarcoma, as it is the first case in the literature to be detected as secondary primary and it is very rare. Materials and Methods: The right adrenal mass, which was detected in the control examinations of a 44-year-old female patient with right breast cancer, was evaluated in terms of metastasis and primary differentiation. Results: Abdominal ultrasonography and tomography revealed a 44x31 sized, heterogeneous lesion with isoechoic lobule contour, with smooth borders, thought to be in the adrenal region, posterior to the vena cava inferior, in the posteromedial of the liver. The result of tru-cut biopsy performed on this mass was evaluated as Mesenchymal Neoplasm compatible with smooth muscle tumor. PET tomography showed relatively increased FDG uptake in the hypodense lesion area of approximately 3.8x3.2 cm in the right adrenal region (SUVmax:2.72). Right adrenalectomy was performed for the right adrenal mass, which was found to be non-functional. Partial excision of the vena cava wall was performed due to inferior vena cava invasion. Medical oncological treatment was initiated for the patient who was found to have Malignant Mesenchymal Tumor and Leiomyosarcoma as a result of immunohistochemical examination. Conclusion: Early diagnosis and treatment of this very rare malignant tumor with high-grade proliferation and metastasis is very important. In addition, primary adrenal leiomyosarcoma should be kept in mind in terms of metastasis and primary differential diagnosis in a patient who has received oncological treatment before.

Keywords: Adrenal Gland Neoplasm, Adrenalectomy, Primary Adrenal Leiomyosarcoma

GİRİŞ

Leiyomyosarkomlar genellikle uterus, abdominal iç organlar, ürolojik iç organlar ve büyük-küçük kan damarlarının duvarlarında ortaya çıkar(1). Primer adrenal bez leiyomyosarkomu(PAL) adrenal bez venlerinin duvar düz kaslarından köken alan bir tümördür(2). PAL gecikmiş tanı ve kötü prognoz ile ilişkili oldukça nadir bir mezenkimal tümördür(3, 4). Erişkinlerdeki tüm retroperitoneal yumuşak doku sarkomlarının sadece %0,1 ile %0,2'sinde görülür(5). İlk olarak 1981 yılında Choi, Liu. tarafından tanımlanmasından bu yana literatürde 43 olgu bildirilmiştir(6). Tanı anındaki yaş 14 ile 78 arasında değişmekte olup, hastaların %80' i 40 yaşından sonra tanı almıştır(6). Çoğu hasta tek taraflı görülmekle birlikte sadece 2 hastada bilateral olarak tespit edilmiştir(7, 8). Semptomlar esas olarak hastalığın tümör kitle ve lokal invazyon etkisine ikincildir(1). Genellikle abdominal veya flank ağrı şikayetleri ön plandadır(%64)(1). Bunun yanında sırt ağrısı, epigastrik ağrı, bulantı, vena cava sendromu, ödem ve varisler gibi diğer şikayetlerde tespit edilmiştir. Ana ayırıcı tanılar adrenokortikal karsinom, metastazlar ve lenfomalardır. Histoloji ile birlikte immünohistokimya tümör tipini belirlemede, biyolojik davranışlarını tahmin etmede ve PAL/Adrenokortikal karsinom ayrımında önemli bir rol oynar(5, 9). Leiyomyosarkomlar düz kas markerlerine karşı güçlü reaktivite gösterirler. Örneğin düz kas aktin ve/veya kas spesifik aktin vakaların %90-95 inde ve desmin aktivitesi vakaların % 70-90 nında pozitiftir(1). Literatürde bugüne kadar bildirilen vakalar konvansiyonel ve pleomorfik PAL olarak bildirilmiştir(10). Primer adrenal leiyomyosarkom tedavisinde birincil tedavi cerrahidir(11). Cerrahi tedaviye kemoterapi ve radyoterapi eklenebilir. Yüksek dereceli proliferasyonu nedeniyle önemli derecede metastaz riski olan malign bir tümör olması nedeniyle erken tanı ve tedavisi önemlidir.

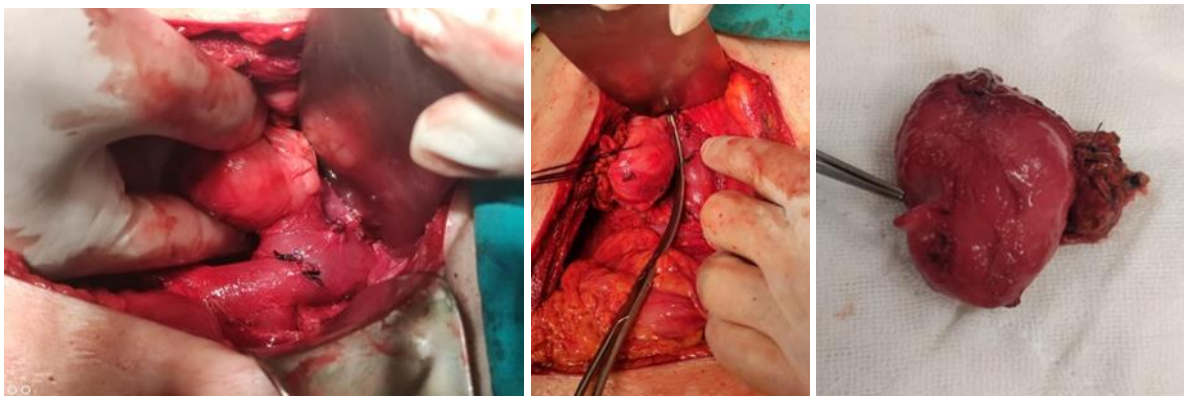
Biz bu yazımızla ikincil primer kanser olarak tespit edilen olgumuzun literatürdeki ilk vaka olması ve çok nadir karşılaşılması nedeniyle Primer adrenal bez leiyomyosarkomuna dikkat çekmeyi amaçladık.

OLGU

Daha önce meme kanseri nedeniyle sağ meme mastektomi ameliyatı olan 44 yaşında kadın hasta kontrol amaçlı başvurdu. Yapılan kontrol tetkiklerinde sürrenal kitle tespit edildi ve metastaz araştırılması sırasında sağ adrenal bezde tümöral kitle tespit edildi. Başvuru sırasında hastanın müphem karın ağrısı şikayetleri haricinde şikayeti yoktu. Hastanın yapılan Abdomen ultrasografisinde sağ adrenal lojda karaciğer, vena kava inferior komşuluğunda 44x31mm boyutunda izoekoik alan izlendi. Tedavi planlaması için gerekli tetkikler istendi. Tetkiklerinde saptanan sağ adrenal kitlenin metastaz ve primer ayrımı açısından değerlendirilmesi planlandı. Abdomen tomografisinde Sağ sürrenal gland lojunda en geniş olduğu yerde yaklaşık 3x3.5 cm ebatlarda lobüle konturlu düzgün sınırlı heterojen yapıda bir lezyon izlendi.(Resim1A-1B-1C)

Resim1A,1B,1C- Abdomen BT transvers, koronal ve sagittal kesit Adranal bez leiyomyosarkomu.

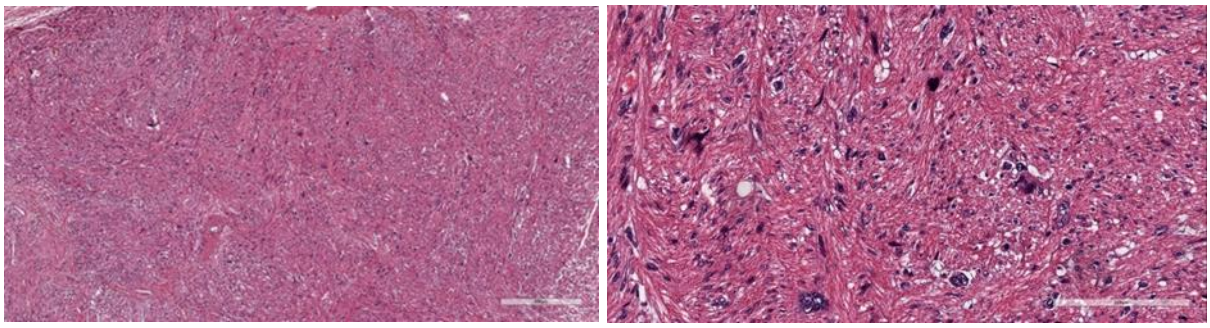
Bu kitleden yapılan tru-cut biopsi sonucu düz kas tümörü ile uyumlu Mezenkimal Neoplazm olarak değerlendirildi. SMA: Neoplastik hücrelerde pozitif(+), TLE1: Negatif(-),Kaldesmon: Neoplastik hücrelerde pozitif(+), S100: Negatif(-),Kalponin: Neoplastik hücrelerde pozitif(+), Dog1:Negatif(-) Vimentin: Neoplastik hücrelerde pozitif(+), CD117: Negatif(-),Bcl2 : Neoplastik hücrelerde pozitif(+) Kromogranin: Negatif(-),P53 : Neoplastik hücrelerde pozitif, İnhibin: Negatif (-), CD99: Stromada pozitif(+) Sinaptofizin: Negatif(-), CD56: Stromada pozitif(+), Kalretinin: Negatif(-), Ki67 proliferasyon indeksi: % 2-3 olarak tespit edildi. Hastanın verileri retrospektif olarak incelendi ve literatür taraması yapıldı. Patolojik değerlendirme sonrası çekilen PET tomografide sağ sürrenal lojda yaklaşık 3.8x3.2 cm lik hipodens lezyon alanında relatif artmış FDG tutulumu izlendi(SUVmax:2.72). Nonfonksiyone olduğu tespit edilen sağ adrenal kitle için sağ adrenalektomi yapıldı. Vena cava inferior invazyonu nedeniyle kısmi vena cava duvar eksizyonu yapıldı.(Resim2A-2B-2C)



Resim2A-Vena cava inferiora invaze adrenal bez tümörü. **2B-**Adranal bez tümörünün Vena cava inferiordan ayrılması. **2C-**Vena cava duvarı ile birlikte Adranal bez tümörü.

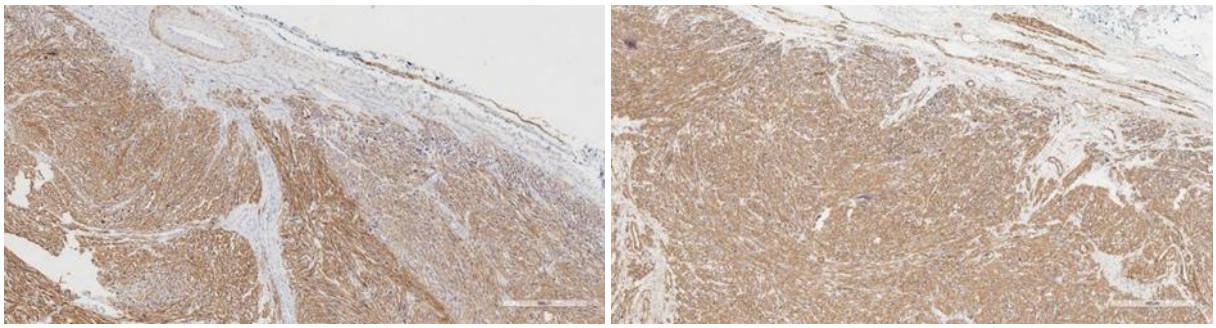
İmmünohistokimyasal inceleme:

Oval, uzunca hiperkromatik pleomorfik nükleuslu atipik hücrelerin uzuna demetler yaptığı tümöral yapı ve mitoz görüldü(Resim 3A-3B).



Resim 3A Hematoksilen eozin boyama 40x, **3B** Hematoksilen eozin boyama 200x

İmmünhistokimyasal desmin pozitifliği ve Düz kas aktin pozitifliği tesbit edildi(Resim.4A-4B).



Resim.4A İmmünhistokimyasal desmin pozitifliği 50x **-4B** Düz kas aktin pozitifliği 50x

Histokimyasal Boyamalar:6- SMA(+), Desmin(+), Kaldesmon (+), Vimentin(+), Pansitokeratin(-), Kromogranin A(-), Sinaptofizin(-), İnhibin A(-), CD163 fokal (+), Ki67 %3-4, Tümör büyük boyutu:3,5 cm, Mitoz oranı:2/10 HPF, Nekroz:Yok, Histolojik grade: Grade 2 olarak değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal inceleme sonucu Malign Mezenkimal Tümör, Leiyomyosarkom olarak değerlendirilen hastaya adjuvan kemoterapi planlandı.

TARTIŞMA

Primer adrenal leiyomyosarkomlar hormon salgılamadıkları için teşhisleri daha zordur ve diğer adrenokortikal kanserlerle ayrımları güç olabilir. Aynı nedenle de tümör ileri bir boyuta ulaştığında ancak belirti verebilir. Genellikle de tesadüfen saptanırlar(12). Adrenal bezin leiomyosarkomların tanısı radyolojik, biyokimyasal, histomorfolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeye dayanır(9). PAL nadir görülen bir malignite olmasına rağmen, tanı ve tedavi yaklaşımları genellikle kompleks değildir. Bilgisayarlı tomografi taraması tümörün özelliklerini gösterebilir ve yönetimi yönlendirebilir (11).

Hamada S. ve arkadaşları olgularında fizik muayene, serum ve idrardaki adrenal hormon düzeylerini normal sınırlarda buldular. Laboratuvar testleri normal adrenal hormon seviyeleri gösterdiğinden, hastalarını nonfonksiyone adrenal tümör olarak değerlendirmişlerdir(8). Bizde aynı şekilde hastamızda serum ve idrardaki adrenal hormon düzeylerini normal sınırlarda bularak nonfonksiyone olduğu sonucuna vardık.

Oztürk H. tarafından yapılan çalışmada , sağ yan ağrısı ile başvuran 70 yaşındaki bir kadın hastada, vena cava inferior invazyonu ile birlikte sağ adrenal bezin nadir görülen bir primer leiomyosarkomu olgusu bildirilmiştir. Bilgisayarlı tomografide vena kava inferiora baskı yapan 78 mm çapında adrenal kitle görüldüğünü ve invaziv kısmın adrenalektomi ve kavatomi ile eksize edildiğini bildirmişlerdir. Patoloji sonucunda Vena kava duvarında tümör invazyonu olduğunu göstermişlerdir(12). Biz de olgumuzda vena cava inferior invazyonu tespit ettik. Adrenalektomi ile birlikte cavatomi ve eksizyon işlemi uyguladık. Primer adrenal leiyomyosarkomların bu olgularda

gördüğümüz gibi lokal invaziv özelliklerinin yanında daha uzak sistemik metastazları da mevcuttur. Kato T ve ark. servikal omurga metastazı olan hastayı tanımlamışlardır(1). Hamada S. Ve arkadaşlarının bildirdiği olguda ise Postoperatif BT'de sağ göğüs duvarında plevral metastaz gösterilmiştir. Bazı literatürlerde ise iskelet kası, kemik, sternum, mezenter, gluteal kas, sağ iliak kemik, bilateral femoral bölgede metastazlar bildirilmiştir. Ayrıca karaciğer, sol böbrek ve pankreas kuyruğunda da metastazlar tespit edilmiştir.(8). Bu çalışmalar göstermiştir ki Primer adrenal bez leiyomyosarkomları vücutta birçok noktaya metastaz yaparak farklı klinik semptomlarla karşımıza çıkabilir.

Yapılan incelemelerde farklı tedavi protokollerinin uygulandığı görülmektedir. Wang Y. ve arkadaşları tarafından bildirilen olguda immünhistokimyasal incelemede SMA, desmin, vimentin ve H-caldesmon için pozitif boyanan iyi diferansiye adrenal leiomyosarkomda hastaya ameliyattan sonra başka bir onkolojik tedavi vermediklerini ve şu anda görüntüleme takibine göre rezidüel hastalık veya tümör nüksün tespit edilmediğini bildirmişlerdir(1). Samsel R ve arkadaşları ise bildirdikleri 2 hastadan erkek hastaya ameliyattan 20 ay sonra çoklu rezeke edilemeyen metastaz tanısı konarak sistemik tedavi başlandığını, kadın hastada ise ameliyattan 28 ay sonra nüks belirtisi ve semptomunun olmadığını bildirmişlerdir(13). Onishi T ve arkadaşları mikroskobik incelemede lenf nodu metastazı olan primer adrenal leiomyosarkom saptadılar. Adjuvan tedavi uygulamadılar ve hastanın postoperatif 10. ayda nükssüz kaldığını bildirmişlerdir(14). Deshmukh SD ve arkadaşları ise ameliyattan 21 ay sonra hastalarının tümör metastazı veya nüks kanıtı olmadan semptomsuz olduğunu bildirmişlerdir(9). Bizim olgumuz da postoperatif 1. ayda olmamız nedeniyle olgumuzla ilgili takip verilerimiz mevcut değildir.

Kemoterapi ve radyoterapi ile ilgili de farklı uygulamalar mevcuttur. Hamada S. ve arkadaşlarının bildirdiği olguda postoperatif BT'de sağ göğüs duvarında plevral metastaz görüldüğü, hastaya siklofosfamid, vinkristin, adriamisin ve dakarbazin kombinasyon kemoterapisi verildiği belirtilmiştir. Metastaza ayrıca radyofrekans ablasyon (RFA) tedavisi verildiği bildirilmiştir. Ameliyat sonrası sağ iliak kemik metastazının RFA ve radyoterapi ile tedavi edildiği belirtilmiştir. PET tomografisinde bilateral femoral metastazlar için düşük doz sisplatin ile kombinasyon halinde radyoterapi uygulanmıştır. Karaciğer metastazı ve sol böbrekte küçük bir metastaz ise RFA ile tedavi edilmiştir. Pankreas kuyruğundaki bir metastaz cerrahi olarak çıkarılmıştır. Bu hastanın sağ adrenalektomiden 16 ay sonra sistemik yayılım nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir. Adrenal leiomyosarkomun metastatik lezyonlarının lokal kontrolü için RFA, radyoterapi ve rezeksiyon dahil çoklu lokal tedavilerin etkili olduğu belirtilmiştir(8).

Jabarkhel F. Ve arkadaşları ise 3 olgularında multidisipliner bir ekip önerisiyle olgudan olguya değişmekle birlikte lokal konvansiyonel fraksiyone radyoterapi (toplam 50 Gray ünite) ,yavaş ilerleyen hastalık nedeniyle trofosfamid tedavisinin günde bir kez 50 mg postoperatif 15 ay başladıklarını, 19 ay sonra günde iki kez 50 mg'a çıkarıldığını, ancak 21 ay sonra böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi nedeniyle kesildiğini bildirmişlerdir. Diğer bir olgularında çoklu karaciğer metastazı nedeniyle dakarbazin ve doksorubisin ile kemoterapinin 4 aylık tedaviden sonra hastalığın ilerlemesi nedeniyle kesilerek bunun yerine gemsitabin ve docetaxel ile ikinci basamak tedavi uyguladıklarını ve 48 aydır sağ kalım olduğunu bildirmişlerdir(6).

PAL'ler boyut olarak büyük olduklarında, histolojik olarak lenfovasküler invazyon ve yüksek dereceli nükleer özellikler gösterdiklerinde kötü bir prognoz taşırlar. Bu gibi durumlarda doğru kemoterapi ve radyoterapi kullanımı düşünülebilir; ancak tam cerrahi rezeksiyon tedavileri de daha büyük önem taşır. Bu kötü prognostik durumların yokluğunda agresif cerrahi rezeksiyonların daha uzun süreli sağkalım sağladığı düşünülmektedir(9). Bununla birlikte hala kemoterapi ve radyoterapinin rolü iyi tanımlanamamıştır. Her ne kadar bazı raporlar radyoterapinin metastazlı hastalarda semptomları hafifletebileceğini ve iyileştirilmiş lokal kontrol sağlayabileceğini öne sürse de, duyarlılık genellikle zayıftır. Kato T ve ark. servikal omurga metastazı olan hasta için palyatif radyoterapi uygulamış ancak hemen hemen hiç etki gösterememişlerdir. Adjuvan/neoadjuvan tedavi olarak verildiğinde sistemik kemoterapi lokal nüksü geciktirebilir, ancak hastalar için sağkalım yararına işaret eden randomize çalışma verileri yoktur(1).

Kemoterapi, radyoterapi veya kombinasyon tedavisinin kullanımı konusunda genel bir fikir birliği yoktur. Çeşitli yöntemler ve rejimler tanımlanmıştır; ancak, mevcut veriler kullanılarak güvenli bir sonuca varılamamıştır. Öte yandan, ek tedavilerin kısa süreli veya uzun süreli izlemlere etkisi

belirgin değildir. PAL ile ilgili neredeyse tüm veriler olgu sunumlarına dayanır. Bu nedenle, hastalığın teşhisi, yönetimi ve takibi için spesifik yöntemler önerilemez veya beyan edilemez(11). Açıkçası, klinik semptomlara ve tanısal görüntüleme ile kesin tanıya sahip olmak imkansızdır. Negatif sınırlarla radikal cerrahi, tercih edilen tedavi gibi görünmektedir(12).

SONUÇ

Literatür taramamızda şu ana kadar 43 adet olguda Adrenal bez leliyomyosarkomu tanımlanmış olup Primer Adenal Leiyomyosarkom tanılı hastamızın literatürdeki 44. hasta olduğunu düşünmekteyiz. Meme kanserinin yanında ikincil primer kanser olarak görülmesi de nadir bir durumdur. Bu sebeple çok nadir karşılaşılan, yüksek dereceli proliferasyon ve metastaz yeteneği olan bu malign tümörün erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. Ayrıca primer adrenal leiyomyosarkom daha önce onkolojik tedavi almış bir hastada metastaz ve primer kanser ayırıcı tanı açısından akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wang Y, Teng Y, Na S, Yuan Y. Pleomorphic Leiomyosarcoma of the Adrenal Gland in a Young Woman: A Case Report and Review of the Literature. OncoTargets and therapy. 2020;13:4705-13.

2. Choi SH, Liu K. Leiomyosarcoma of the adrenal gland and its angiographic features: a case report. Journal of surgical oncology. 1981;16(2):145-8.

3. Nerli RB, Ghagane S, Dixit NS, Hiremath MB, Deole S. Adrenal leiomyosarcoma in a young adult male. International cancer conference journal. 2020;9(1):14-7.

4. Lokanatha D, Jacob LA, Babu MS, Lokesh K, Sai RK, Rudresha A, et al. Primary adrenal leiomyosarcoma: An extremely rare mesenchymal tumor. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology. 2019;40(04):559-62.

5. Nagaraj V, Mustafa M, Amin E, Ali W, Naji Sarsam S, Darwish A. Primary adrenal leiomyosarcoma in an arab male: a rare case report with immunohistochemistry study. Case reports in surgery. 2015;2015:702541.

6. Jabarkhel F, Puttonen H, Hansson L, Muth A, Ragnarsson O. Primary Adrenal Leiomyosarcoma: Clinical, Radiological, and Histopathological Characteristics. Journal of the Endocrine Society. 2020;4(6):bvaa055.

7. Linos D, Kiriakopoulos AC, Tsakayannis DE, Theodoridou M, Chrousos G. Laparoscopic excision of bilateral primary adrenal leiomyosarcomas in a 14-year-old girl with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Surgery. 2004;136(5):1098-100.

8. Hamada S, Ito K, Tobe M, Otsuki H, Hama Y, Kato Y, et al. Bilateral adrenal leiomyosarcoma treated with multiple local therapies. International journal of clinical oncology. 2009;14(4):356-60.

9. Deshmukh SD, Babanagare SV, Anand M, Pande DP, Yavalkar P. Primary adrenal leiomyosarcoma: a case report with immunohistochemical study and review of literature. Journal of cancer research and therapeutics. 2013;9(1):114-6.

10. Mohanty SK, Balani JP, Parwani AV. Pleomorphic leiomyosarcoma of the adrenal gland: case report and review of the literature. Urology. 2007;70(3):591.e5-7.

11. Oshidari B, Zamani A, Bahrami-Motlagh H, Jamali E, Mahmoodi S, Ebrahimian M. Primary leiomyosarcoma of the adrenal; a case report. Int J Surg Case Rep. 2022;90:106707.

12. Oztürk H. Vena Cava ınvasion by Adrenal Leiomyosarcoma. Rare tumors. 2014;6(2):5275.

13. Samsel R, Cichocki A, Roszkowska-Purska K, Falkowski S. [Leiomyosarcoma of the adrenal gland - two cases report]. Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. 2018;45(269):189-91.

14. Onishi T, Yanagihara Y, Kikugawa T, Miura N, Noda T, Kakuda T, et al. Primary adrenal leiomyosarcoma with lymph node metastasis: a case report. World journal of surgical oncology. 2016;14(1):176.

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-8752-2156

Yoğun Bakım Hastalarında Kandidemi Etkenlerinin Tür Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Uzman Dr. Halil Er[1], Uzman Dr. Aylin Erman Daloğlu[1]
[1]*Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Antalya, Türkiye*
**Corresponding author: Halil Er*

Özet

Kandidemi, yoğun bakım ünitelerindeki(YBÜ) kritik hastalarda en sık görülen mantar enfeksiyonudur. YBÜ'nde %33-55 oranında kandidemi sıklığı görülür ve oldukça yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmektedir. Bu çalışmada, YBÜ'nde yatan hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıklarının saptanması amaçlanmıştır. Ocak 2019 ve Aralık 2020 tarihleri arasında erişkin YBÜ'nde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen Candida'ların tür dağılımları ve antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan örnekler çalışmaya dahil edilmemiştir. YBÜ'nde yatan hastalardan kan kültürü için alınan örnekler BacT/Alert3D(Biomerieux,Fransa) cihazında inkübe edilmiştir. Pozitif sinyal veren şişeler %5 koyun kanlı agar(RTA,Türkiye) ve EMB agar(RTA,Türkiye) pasajlanmış, sonrasında 37°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda Gram boyama sonucu maya üremesi saptanan ve/veya maya üremesi olan tüm örnekler Vitek MS(Biomerioux,Fransa) ile otomatize olarak tanımlanmışlardır. Antibiyotik duyarlılık testleri VITEK 2(Biomerieux,Fransa) otomatize cihazı ile yapılmıştır. İki yıllık süre boyunca erişkin yoğun bakımlardan 138 kan kültürü örneğinde belirlenen kriterlere uygun üreme tespit edilmiştir. Üreyen Candida'ların 44'ü(%31,9) C.albicans, 29'u(%21,0) C.parapsilosis, 27'si(%19,6) C.glabrata, 25'i(%18,1) C.tropicalis, 5'i(%3,6) C.krusei, 3'ü(%2,2) C.dubliniensis, 3'ü(%2,2) C.kefyr, 2'si(%1,4) C.lusitaniae olarak saptanmıştır. Saptanan C.albicans suşlarınında %3,7 flukonazol ve %3,7 vorikonazol direnci bulunmuştur. C.parapsilosis saptanan izolatlarda %41,4 flukonazol, %10,3 vorikonazol ve %3,4 kaspofungin direnci tespit edilmiştir. C.glabrata suşlarında ise %26,9 kaspofungin direnci görülmüştür. Kandidemi, YBÜ'nde yatan hastalar için özellikle önemli, yaygın bir enfeksiyondur. Çalışmamızda kandidemi etkeni olarak saptanan türler sırasıyla C.albicans, C.parapsilosis, C.glabrata, C.tropicalis, C.krusei olarak saptanmıştır. Ülkemizde ve dünyada antifungal duyarlılık oranlarının incelendiği benzer çalışmalarda özellikle C.parapsilosis türlerinde flukonazol direncinin %10-54 arasında olduğu görülmektedir. Bu oranların geniş dağılımının sebebinin yöntemsel farklılıklar nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda C.parapsilosis türlerinde saptanan %41,4 flukonazol direnci dikkat çekicidir. Bu bilgiler ışığında her hastanenin mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan kandidemi hastalarında etken dağılımını ve antifungal duyarlılık profillerini belirli aralıklarla saptamaları ve tedavi protokollerini buna göre belirlemeleri gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun Bakım Enfeksiyonları, Kandidemi

Abstract

Candidemia is the most common fungal infection in critically ill patients in intensive care units(ICU).The frequency of candidemia is 33-55% in ICUs and it has a very high mortality and morbidity rate.In this study, it was aimed to determine the distribution and antifungal susceptibility of Candida species grown in blood cultures taken from patients hospitalized in the ICU.Species distribution and antibiotic susceptibility of Candida strains grown in blood cultures of adult ICU patients between January 2019 and December 2020 were evaluated retrospectively. Repeated samples from the same patient were not included in the study.Samples taken for blood culture from patients hospitalized in the ICU were incubated in the BacT/Alert3D(Biomerieux,France) device. Samples giving positive signals were passaged on 5% sheep blood agar(RTA,Turkey) and EMB agar(RTA,Turkey), and then incubated at 37°C for 24-48 hours.At the end of the incubation, all samples with yeast growth and/or yeast growth as a result of Gram staining were defined automatically by Vitek MS (Biomerieux, France).Antibiotic susceptibility tests were performed with VITEK 2(Biomerieux,France) automated device.During a two-year period, growth in accordance with the specified criteria was detected in 138 blood culture samples from adult intensive care units. Candida strains were identified as 44(31.9%)C.albicans, 29(21.0%)C.parapsilosis, 27(19.6%)C.glabrata, 25(18.1%)C.tropicalis, 5(3.6%)C.krusei, 3(2.2%)C.dubliniensis,3(2.2%) C.kefyr,2(1.4%) C.lusitaniae. 3.7% fluconazole and 3.7% voriconazole resistance were found in the detected C.albicans strains.In isolates with C.parapsilosis, 41.4% fluconazole, 10.3% voriconazole and 3.4% caspofungin resistance were detected.On the other hand, 26.9% caspofungin resistance was observed in C.glabrata strains.Candidemia is a common infection, especially important for ICU inpatients.The species found to be causative agents of candidemia in our study were C.albicans, C.parapsilosis, C.glabrata, C.tropicalis, C.krusei, respectively.In similar studies examining antifungal susceptibility rates in our country and in the world, fluconazole resistance is observed to be between 10-54%,especially in C.parapsilosis species.It is thought that the reason for the wide distribution of these rates may be due to methodological differences.In our study, 41.4% fluconazole resistance detected in C.parapsilosis species is remarkable.In the light of this information, each hospital should determine the agent distribution and antifungal susceptibility profiles at regular intervals in candidemia patients with high mortality and morbidity, and determine their treatment protocols accordingly.

Keywords: Intensive Care Infections, Candidemia

Giriş

İnvaziv mantar enfeksiyonları içinde mayalar en sık karşımıza çıkan enfeksiyon etkenleri arasındadır. Bunların içinde ise en sık görülen etken *Candida* cinsi mayalardır (1). İnvazif kandidiyazis, içinde kandideminin de bulunduğu bir dizi klinik durumu kapsar (2). Kandidemi, yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) kritik hastalarda en sık görülen mantar enfeksiyonudur (3). YBÜ'nde %33-55 oranında kandidemi sıklığı görülür ve oldukça yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmektedir (3). Genellikle YBÜ'de en sık kandidemiye neden olan *Candida* türleri sırasıyla *Candida albicans* (%54-70), *Candida glabrata* (%13-15) ve *Candida parapsilosis* (%8-19) olarak tespit edilmektedir (3). Bu çalışmada, hastanemizde YBÜ'nde yatan hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıklarının saptanması amaçlanmıştır.

Materyal Metod

Hastanemizde Ocak 2019 ve Aralık 2020 tarihleri arasında erişkin YBÜ'nde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen *Candida*'ların tür dağılımları ve antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan örnekler çalışmaya dahil edilmemiştir.

YBÜ'de yatan hastalardan kan kültürü için alınan örnekler BacT/Alert 3D (Biomerieux, Fransa) cihazında inkübe edilmiştir. Pozitif sinyal veren şişeler %5 koyun kanlı agar (RTA, Türkiye) ve EMB agar (RTA, Türkiye) pasajlanmış, sonrasında 37°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda Gram boyama ile maya üremesi saptanan ve/veya maya üremesi olan tüm örnekler Vitek MS (Biomerieux, Fransa) ile otomatize olarak tanımlanmışlardır. Antibiyotik duyarlılık testleri VITEK 2 (Biomerieux, Fransa) otomatize cihazı ile yapılmıştır.

Bulgular

İki yıllık süre boyunca erişkin YBÜ'lerinde yatan hastaların 138'inin kan kültürü örneğinde belirlenen kriterlere uygun üreme tespit edilmiştir. Üreyen *Candida*'ların 44'ü (%31,9) *C.albicans*, 29'u (%21,0) *C.parapsilosis*, 27'si (%19,6) *C.glabrata*, 25'i (%18,1) *C.tropicalis*, 5'i (%3,6) *C.krusei*, 3'ü (%2,2) *C.dubliniensis*, 3'ü (%2,2) *C.kefyr*, 2'si (%1,4) *C.lusitaniae* olarak saptanmıştır. Kandidemi etkeni olarak üreyen *Candida* türlerinin tür dağılımları ve hastaların cinsiyet dağılımları tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde kandidemi etkeni mayaların tür dağılımı

Maya türü	Kadın (%)	Erkek (%)	Toplam (%)
***C.albicans* n:44**	15 (23,8)	29 (38,6)	**44 (31,9)**
***C.parapsilosis* n:29**	14 (22,2)	15 (20,0)	**29 (21,0)**
***C.glabrata* n:27**	15 (23,8)	12 (16,0)	**27 (19,6)**
***C. tropicalis* n:25**	13 (20,6)	12 (16,0)	**25 (18,1)**
***C.krusei* n:5**	3 (4,8)	2 (2,7)	**5 (3,6)**
***C.dubliniensis* n:3**	3 (4,8)	0 (0)	**3 (2,2)**
***C.kefyr* n:3**	0 (0)	3 (4,0)	**3 (2,2)**
***C.lusitaniae* n:2**	0 (0)	2 (2,7)	**2 (1,4)**
Toplam n: 138	**63 (100)**	**75 (100)**	**138 (100)**

Saptanan *C.albicans* suşlarınında %3,7 flukonazol ve %3,7 vorikonazol direnci bulunmuştur. *C.parapsilosis* saptanan izolatlarda %41,4 flukonazol, %10,3 vorikonazol ve %3,4 kaspofungin direnci tespit edilmiştir. *C.glabrata* suşlarında ise %26,9 kaspofungin direnci görülmüştür. Diğer türlerin antifungal direnç oranları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Kandidemi etkeni olarak tespit edilen türlerin antifungal direnç oranları

Maya türü (n: 138)	Flukonazol (%)	Vorikonazol (%)	Kaspofungin (%)	Mikafungin (%)	Amfoterisin B (%)	Flusitozin (%)
***C.albicans* n:44**	1 (3,7)	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
***C.parapsilosis* n:29**	12 (41,4)	3 (10,3)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
***C.glabrata* n:27**	-	-	8 (26,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
***C. tropicalis* n:25**	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
***C.krusei* n:5**	-	1 (20)	1 (20)	2 (40)	2 (40)	0 (0)
***C.dubliniensis* n:3**	1 (33,3)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
***C.kefyr* n:3**	1 (33,3)	-	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)
***C.lusitaniae* n:2**	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-	1 (50)

Tartışma

Kandidemi, YBÜ'nde yatan hastalar için özellikle önemli ve yaygın bir enfeksiyondur (4). YBÜ'nde kandidemi görülme oranı, YBÜ dışı ortamlara göre yaklaşık 10 ila 20 kat daha fazladır (4). Kandidemi etkeni olarak 15'ten fazla *Candida* türü saptanmıştır (4). En sık kandidemi etkeni olan türler *C.albicans, C.glabrata, C.tropicalis, C.parapsilosis* ve *C.krusei'*dir (4). Bu dağılım genellikle birbirine benzer olmakla birlikte, coğrafik bölgelere göre değişiklik göstermektedir (4). Çalışmamızda kandidemi etkeni olarak saptanan türler sırasıyla *C.albicans, C.parapsilosis, C.glabrata, C.tropicalis, C.krusei* olarak saptanmıştır.

Ülkemizde ve dünyada antifungal duyarlılık oranlarının incelendiği benzer çalışmalarda özellikle *C.parapsilosis* türlerinde flukonazol direncinin %10-54 arasında olduğu görülmektedir (5). Bu oranların geniş dağılımının sebebinin yöntemsel farklılıklar nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda *C.parapsilosis* türlerinde saptanan %41,4 flukonazol direnci dikkat çekicidir. Bu dirençli suşların referans yöntemlerle doğrulanması uygun olabilir.

Bu bilgiler ışığında her hastanenin mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan kandidemi hastalarında etken dağılımını ve antifungal duyarlılık profillerini belirli aralıklarla saptamaları ve tedavi protokollerini buna göre belirlemeleri gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım enfeksiyonları, Kandidemi

Kaynaklar

1. Miceli MH, Díaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections. The Lancet Infect Dis. 2011;11(2):142-51. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70218-8.
2. Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur J Intern Med*. 2016;34:21–28. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.06.029.
3. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Wolff M. Diagnosis and Treatment of Candidemia in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(4):524–539. https://doi.org/10.1055/s-0039-1693704.
4. Epelbaum O, Chasan R. Candidemia in the intensive care unit. Clin Chest Med. 2017;38(3):493-509.
5. Er H, Özkalay Yılmaz N, Karaca Derici Y, Hancı S, Saba Çopur Ş. Kandidemi etkenlerinin tür dağılımı ve duyarlılıkları: Hastanemizde ampirik antifungal tedavi politikası değiştirilmeli mi? Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(2):150-5.

Gastrointestinal Sistem Presentation ID / Sunum No= 308

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0850-4524

Gastrointestinal Sistem Endoskopisi Uygulanan Hastalarda Entegre Pulmoner İndeks Monitörizasyonunun Solunum Olaylarını Belirlemedeki Değeri

Uzman Dr. Hale Kefeli Çelik[1]

[1]*Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Sasmun*

**Corresponding author: Hale Kefeli Çelik*

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı GİS endoskopisi geçiren hastalarda Entegre Pulmoner İndeks (IPI)'in ventilasyon durumundaki değişiklikleri erken fark edip etmediğini, hipoksi ve ciddi hipoksi üzerinde etkili risk faktörlerini belirlemektir. Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Ekim 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında endoskopi ünitesinde elektif alt ve üst GİS endoskopisi geçiren, ASA I-III, 18 yaş üstü ve işlem sırasında kapnograf ile monitörize edilen 154 hasta dahil edildi. Puls oksimetrede oksijen satürasyonu 15 sn'den uzun %92'ın altında olması hipoksi, %85'in altında olması ise ciddi hipoksi olarak tanımlandı. Bulgular: Çalışmaya 94 bayan, 60 erkek hasta dahil edilmiş olup yaş ortalaması 50,88±11,8 (20-70) yıl bulundu.Anestezi süresi ortalama 23,58±4,91, endoskopi süresi ortalama 21,73±5,06 dk saptandı. Apne ile hipoksi arasında geçen süre 13,6 sn., apne ile ciddi hipoksi arasında geçen süre 21,6 sn., IPI=1 değeri ile hipoksi arsında geçen süre 12,9 sn, IPI=1 ile ciddi hipoksi arasında geçen süre 21,6 sn., End-tidal karbondioksit=0 ile hipoksi arasında geçen süre 12,9 sn., end-tidal karbondioksit=0 ile ciddi hipoksi arasında geçen süre 21,3 sn. tespit edildi.İşlem sırasında hastaların 42(%27,3)'sinde hipoksi, 23(%14,9)'ünde ciddi hipoksi, 70(%45,5)'inde apne izlendi. IPI=1 olduğunda hipoksi ve ciddi hipoksiyi tahmin etmede sensitivite değeri sırasıyla %88,1 ve %95,7; spesifite değeri sırasıyla %67 ve %60,3 olarak tespit edildi.IPI<7 olduğunda hipoksi ve ciddi hipoksiyi tahmin etmede sensitivite değeri sırasıla %100 ve %100; spesifite değeri sırasıyla %42 ve %64,1 olarak tespit edildi. End tidal karbondioksit üzerinden hipoksi ve ciddi hipoksiyi tahmin etmede sensitivite değeri sırasıyla %66,7 ve %65,2; spesifite değeri sırasıyla %73,2 ve %67,2 olarak tespit edildi. Sonuç: Kapnografik monitörizasyon ve özellikle IPI değerinin takibi hastanın solunum olaylarının tanınmasında hem zaman hemde risk faktörünün doğruluğu açısından değerli ve güvenilir bir bulgudur.

Anahtar Kelimeler: Endoskopi, Entegre Pulmoner İndeks, Kapnograf, Monitorizasyon

The Value of Integrated Pulmonary Index Monitoring in Detecting Respiratory Events in Patients Undergoing Gastrointestinal System Endoscopy

Abstract

Aim:The aim of the study is to determine whether the Integrated Pulmonary Index (IPI) detects changes in ventilation status early in patients undergoing gastrointestinal endoscopy, and to determine the risk factors affecting hypoxia and severe hypoxia.Material and Methods:The study included 154 patients who underwent elective lower and upper GI endoscopy in the endoscopy unit between October 2018 and December 2019, ASA I-III, over 18 years of age, and were monitored with a capnograph during the procedure.In pulse oximetry, oxygen saturation longer than 15 seconds was defined as less than 92% hypoxia, and below 85% was defined as severe hypoxia.Results:The time between apnea and hypoxia is 13.6 seconds, the time between apnea and severe hypoxia is 21.6 seconds, the time between IPI=1 value and hypoxia is 12.9 seconds, the time between IPI=1 and severe hypoxia 21, 6 sec., time between end-tidal carbon dioxide=0 and hypoxia 12.9 sec., time between end-tidal carbon dioxide=0 and severe hypoxia 21.3 sec. was detected. During the procedure, hypoxia was observed in 42(27.3%) patients, severe hypoxia in 23(14.9%), and apnea in 70(45.5%) patients.When IPI=1, the sensitivity value in predicting hypoxia and severe hypoxia was 88.1% and 95.7%, respectively; specificity values were determined as 67% and 60.3%, respectively.When IPI<7, the sensitivity value in predicting hypoxia and severe hypoxia was 100% and 100%, respectively; specificity values were determined as 42% and 64.1%, respectively.The sensitivity value in predicting hypoxia and severe hypoxia over end-tidal carbon dioxide was 66.7% and 65.2%, respectively; specificity values were determined as 73.2% and 67.2%, respectively.Conclusion:Capnographic monitoring, and especially the follow-up of the IPI value, is a valuable and reliable finding in terms of both time and the accuracy of the risk factor in the diagnosis of respiratory events of the patient.

Keywords: Endoscopy, Integrated Pulmonary Index, Capnograph, Monitoring

1. Giriş

Gastrointestinal sistemin endoskopik işlemleri genellikle sedasyon altında yapılmakta ve sedasyonun sağlanması için anestezik ilaçlar kullanılmaktadır. Anestezik ilaçların en önemli yan etkileri kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerinedir. Sedasyon uygulanan hastalarda ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan solunum depresyonu ve hava yolu obstrüksiyonu önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Sedasyon amacı ile kullanılan temel anestezik ajan propofoldür. Propofol sedasyonu altında görülen kardiyopulmoner yan etkiler hastaların %57'sinde oksijen satürasyonunun %90'ın altına düşmesi ve özellikle üst girişimsel işlemler sırasında %0,4 hastada kısa süreli maske ventilasyonu ve %0.09 hastada endotrakeal entübasyon ihtiyacı olmasıdır.[1,2]

Entegre pulmoner indeks (IPI), daha çok sedasyon altında yapılan işlemlerde (gastroskopi, kolonoskopi, kardiyoversiyon, diş çekimi gibi), yoğun bakımlarda (mekanik ventilatör ayarlarının yapılması, ventilatör/hasta uyumunun değerlendirilmesi, weaning sürecinin takibi için) ve koroner arter bypass greft cerrahisi uygulanan hastaların postoperatif takibinde (solunumsal problemlerin tespit edilmesi ve weaning sürecinin değerlendirilmesi için) kullanılmaktadır. Bu monitörizasyon tekniğinde periferik oksijen satürasyonu, end-tidal karbondioksit ($EtCO_2$), solunum sayısı ve kalp atım hızı değerleri matematiksel olarak kombine edilerek bir indeks değer (IPI) elde edilmektedir. Bu değerin monitördeki takibi sayısal ya da dalga formunda anlık olarak yapılabilmektedir. IPI değeri 1 (solunum yetmezliği) ile 10 (normal solunum) arasında bir ölçekte değerlendirilir.[3,4]

Çalışmanın birincil amacı sedasyon altında GİS endoskopisi yapılan hastaların kapnograf monitorizasyon kayıtları ve hasta anestezi kayıtları birlikte değerlendirilerek hipoksik olay sayısı ve ciddi hipoksik olay sayısını belirlemek ve apne, IPI=1, IPI<7 ve $EtC0_2$ değerinin 0 olduğu zamanlarla hipoksi ve ciddi hipoksi gelişmesi arasında geçen sürelerin bulunmasıdır. Çalışmanın ikincil amacı ise hipoksi ve ciddi hipoksi gelişmesinde risk faktörlerini belirlemektir.

2. Gereç ve Yöntem

Yerel etik kurul izni alındıktan sonra çalışma, Ekim 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi endoskopi ünitesinde sedasyon altında alt ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi geçiren 154 hastada gerçekleştirildi. Dahil edilme kriterleri; ASA I-III, 18 yaş üstü, acil müdahale gerektirecek patolojisi bulunmayan elektif endoskopik işlem ve kapnograf ile monitörize edilen hastalardır. Puls oksimetrede oksijen satürasyonu 15 sn'den uzun %92'ın altında olması hipoksi, %85'in altında olması ise ciddi hipoksi olarak tanımlandı.

Tablo 1: Entegre pulmoner indeks skorlaması

IPI Skoru	Hastanın Durumu
10	Normal
8-9	Normal sınırlar içinde kabul edilen
7	Normal sınıra yakın ancak dikkat gerektiren
5-6	Dikkat gerektiren ve müdahale gerektirebilir
3-4	Müdahale gerektirir
1-2	Acil müdahale gerektirir

2.1. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, frekans) kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırılmasında Student t test, Fisher's exact ve pearson ki kare testleri kullanıldı. Tekrarlı gözlemlerin karşılaştırılmasında Repeated Anova testi kullanıldı. Klinik karakteristiklerin yanı sıra laboratuvar ve tedavi yöntemleri öncelikle Univariate LR (Logistic Regresion) metoduyla, daha sonra anlamlı bulunan değişkenler Stepwise Multivariate Enter LR yöntemi ile analiz edilmiştir. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp. Somers, New York, USA) programı kullanıldı.

3. Bulgular

Çalışmaya 94 bayan, 60 erkek hasta dahil edilmiş olup yaş ortalaması 50,88±11,8 (20-70) yıl bulundu. Anestezi süresi ortalama 23,58±4,91, endoskopi süresi ortalama 21,73±5,06 dk saptandı. İşlem sırasında hastaların 42 (%27,3)'sinde hipoksi, 23 (%14,9)'ünde ciddi hipoksi, 70 (%45,5)'inde apne izlendi.

Tablo 2: Verilerin hipoksi ve ciddi hipoksi durumları ile karşılaştırılması

	Hipoksi					**Ciddi hipoksi**				
	Var		**Yok**		**p**	**Var**		**Yok**		**p**
Yaş (yıl)	49,07±10,82		51,55±12,10		0,246	47,74±9,85		51,43±12,04		0,167
Vücut kitle indeksi	27,19±4,08		28,39±4,29		0,120	26,44±4,60		28,35±4,14		**0,048**
Anestezi süresi(dk)	24,79±4,99		23,13±4,82		0,063	24,52±5,71		23,42±4,76		0,322
IPI=1	37	%88,1	37	%33	**<0,001**	22	%95,7	52	%39,7	**<0,001**
IPI<7	42	%100	65	%58	**<0,001**	23	%100	84	%64,1	**<0,001**
$EtCO_2$=0	28	%66,7	30	%26,8	**<0,001**	15	%65,2	43	%32,8	**0,003**

Apne ile hipoksi arasında geçen süre 13,59 sn., apne ile ciddi hipoksi arasında geçen süre 21,59 sn., IPI=1 değeri ile hipoksi arsında geçen süre 12,91 sn., IPI=1 ile ciddi hipoksi arasında geçen süre 21,59 sn., $EtCO_2$=0 ile hipoksi arasında geçen süre 12,95 sn., $EtCO_2$=0 ile ciddi hipoksi arasında geçen süre 21,29 sn. olarak bulundu.

IPI=1 olduğunda hipoksi ve ciddi hipoksiyi tahmin etmede sensitivite değeri sırasıyla %88,1 ve %95,7; spesifite değeri sırasıyla %67 ve %60,3 olarak tespit edildi. IPI<7 olduğunda hipoksi ve ciddi hipoksiyi tahmin etmede sensitivite değeri sırasıyla %100 ve %100; spesifite değeri sırasıyla %42 ve %64,1 olarak tespit edildi. $EtCO_2$'nin hipoksi ve ciddi hipoksiyi tahmin etmede sensitivite değeri sırasıyla %66,7 ve %65,2; spesifite değeri sırasıyla %73,2 ve %67,2 olarak tespit edildi. Tek değişkenli analizle bulunan risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile incelendiğinde IPI=1 değerinin diğer değişkenler arasında hipoksi ve ciddi hipoksi gelişimini tahmininde daha güçlü bir belirleyici olduğunu göstermiştir. Multivariate LR sonuçlarına göre IPI=1 olanlar IPI bir e eşit olmayanlara kıyasla 10,91 hipoksi geçirmede risk altında oldukları gözlenirken bu riskin ciddi hipokside 73,89 kat daha yükek olduğunu gösterdi.

Tablo 3: Takip edilen parametreler üzerinden sensitivite ve spesifite hesaplanması

	Hipoksi (n=42)		**Hipoksiye kadar geçen süre (sn.)**	**Ciddi hipoksi (n=23)**		**Ciddi hipoksiye kadar geçen süre (sn.)**
	Sensitivite (%)	**Spesifite (%)**		**Sensitivite (%)**	**Spesifite (%)**	
IPI=1	88,1	67	12,91	95,7	60,3	21,59
IPI<7	100	42	19,63	100	64,1	28,39
$EtCo_2$	66,7	73,2	12,95	65,2	67,2	21,29
Apnea	83,3	68,8	13,59	78,3	60,3	21,07

4. Tartışma

IPI monitörizasyonu non-invazif, dinamik, gerçek zamanlı ve devamlı ölçüm sağlayan bir yöntem olması, solunum durumunu yüksek spesifite ve sensitivite ile yansıtması ve sayısal tek bir değer ile sorunlarının daha erken dönemde fark edilmesini sağlayabilmesi nedeniyle klinikte önemli bir yere sahiptir.[4-6] Sedasyon amacı ile kullanılan temel anestezik ajan propofoldür. Propofol sedasyonu altında görülen kardiyorespiratuar yan etkilerden hastaların %57'sinde oksijen satürasyonunun %90'ın altına düştüğü ve özellikle üst girişimsel işlemler sırasında %0,4'te kısa süreli maske ventilasyonu ve 0,09'unda endotrakeal entübasyon ihtiyacı olduğu gösterilmiştir.[2]

Bu çalışmadaki birincil amacımız GİS endoskopisi geçiren hastalarda IPI'in hasta solunumundaki değişiklikleri erken fark edip etmediğini araştırmak ve bu IPI hesaplanmasında kullanılan parametreler üzerinden hipoksi ve ciddi hipoksi üzerinde etkili risk faktörlerini belirlemekti. solunum yetmezliğinin temel bulguları olan apne ve end tidal karbondioksit değerinin 0 okuduğu zamanla IPI değerinin en düşük değeri olan 1 değerleri ile hipoksi ve ciddi hipoksi arasında geçen sürelerinin benzer ve birbirine çok yakın olduğu görülmüştür. IPI değerinin 7'nin altına düştüğü ve hipoksi ile sonuçlanan değerlerde IPI<7 ile hipoksi arasında geçen sure 19,63 sn IPI<7 ile ciddi hipoksi arasında geçen sure ise 28,39 sn olarak bulunmuş diğer üç değere göre daha geç olduğu görülmüştür. Riphaus ve arkadaslarının üst Gis endoskopisi uygulanan hastalarda IPI'in klinik değerinin görülmesi amacıyla kapnografik ve kapnografik izlemin olmadığı 2 grubu karşılaştırdıkları çalışmalarında; kapnografik grubun değerlerinin retrospektif olarak incelediklerinde apne epizotu ile hipoksi gelişmesi arasındaki süreyi 21±5 sn., IPI değerinin ≤ 6 olması ile hipoksi gelişmesi arasında geçen süreyi 22±4 sn. olarak bulmuşlar bu değerler bizim sonuçlarımız ile benzerdir.[7]

Çalışmamızın ikincil amacı ise hipoksi ve ciddi hipoksi gelişmesinde risk faktörlerini belirlemekti. Belirlenen parametreler üzerinden sensivite ve spesifite hesapladığımız çalışmamızda IPI=1 sensivitesi %88 spesifitesi %67, IPI<7 sensivite %100 spesifite %42, $EtCO_2$ =0 sensivitesi %66,7 spesifitesi % 73,2 ve apne durumunda sensivitesi %83,3 spesifitesi %68 olarak hesaplandı. Michael ve ark çalışmalarında IPI <7 ve IPI=1'in sensivitelerini sırasıyla %82 ve %81, spesifitelerini %7 ve 13 olarak bildirmişlerdir.[8]

Tek değişkenli analizle bulunan risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile incelendiğinde IPI=1 değerinin diğer değişkenler arasında hipoksi ve ciddi hipoksi gelişimini tahmininde daha güçlü bir belirleyici olduğunu göstermiştir. Multivariate LR sonuçlarına göre IPI=1 olanlar IPI bir e eşit olmayanlara kıyasla 10,91 hipoksi geçirmede risk altında oldukları gözlenirken bu riskin ciddi hipokside 73,89 kat daha yükek olduğunu gösterdi. Bu nedenle IPI solunum yetmezliği riskinin arttığı prosedürlerde daha yararlı görünmektedir.

Sonuç olarak; GIS endoskopisi nedeniyle sedasyon uygulanan ve kapnografik monitorizasyon uygulanan hastalarda apne, $EtCO_2$=0 ve IPI=1 değerlerinin tespit edilmesi ile hipoksi ve ciddi hipoksi gelişmesi arasındaki sürelerin çok yakın bulundu. Yine bu değerler hipoksi açısından istatistiksel açıdan anlamlı olarak risk faktörüdürler. Çok değişkenli analizde IPI=1 değerinin hipoksi ve ciddi hipoksi gelişiminde en önemli bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Kapnografik monitörizasyon ve özellikle IPI değerinin takibi hastanın solunum olaylarının tanınmasında hem zaman hem de risk faktörünün doğruluğu açısından değerli ve güvenilir bir bulgudur.

Kaynaklar:

1) Dumonceau JM, Riphaus A, Aparicio JR, et al; NAAP Task Force Members. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guideline: Non-anesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. Endoscopy. 2010;42(11):960-74.
2) Wehrmann T, Riphaus A. Sedation with propofol for interventional endoscopic procedures: a risk factor analysis. Scand J Gastroenterol. 2008;43(3):368-74.
3) Taft A, Ronen M, Epps C, Waugh J, Wales R. A novel Integrated Pulmonary Index (IPI) quantifies heart rate, $ETCO_2$, respiratory rate and SpO_2%. Anesthesiology. 2008;109:A1682.
4) Lightdale JR, Fredette ME, Atmadja ML, Heard L, Jiang H. M1563: Pilot Study of the Smart Capnography Integrated Pulmonary Index™ in a pediatric gastroenterology procedure unit. Gastrointest Endosc. 2010;71(5):AB255.
5) Cengiz K. The smart respiratory monitoring integrated pulmonary index: an overview of the literature. Medeniyet Med J. 2017;32(1):50-4.
6) Peveling-Oberhag J, Michael F, Tal A, et al. Capnography monitoring of non-anesthesiologist provided sedation during percutaneous endoscopic gastrostomy placement: A prospective, controlled, randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(3):401-407.
7) Riphaus A, Wehrmann T, Kronshage T, et al. Clinical value of the Integrated Pulmonary Index® during sedation for interventional upper GI-endoscopy: A randomized, prospective tri-center study. *Dig Liver Dis*. 2017;49(1):45-49.
8) Michael FA, Peveling-Oberhag J, Herrmann E, Zeuzem S, Bojunga J, Friedrich-Rust M. Evaluation of the Integrated Pulmonary Index® during non-anesthesiologist sedation for percutaneous endoscopic gastrostomy. *J Clin Monit Comput*. 2021;35(5):1085-1092.

Presentation ID / Sunum No= 311

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9492-4321

Pediatric Inguinal Surgery Under Sedation With Transversus Abdominis Plane Block

Uzman Dr. Mehmet Mutlu[1]

[1] *University of Health Sciences Turkey, Prof. Dr. Cemil Tascıoglu City Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turkey*

Abstract

Inguinal hernia is one of the most common reasons for outpatient pediatric surgery, with a rate of 2% and increases up to 10% in premature infants. Effective and safe pain management causes fewer side effects and enables faster hospital discharge. Transversus abdominis plane (TAP) block, one of the abdominal wall blocks, is another alternative to reduce the pain. Sedation reduces the state of consciousness, while analgesia reduces or eliminates the perception of pain. Ketamine is broadly used for procedural sedation and analgesia in pediatric patients. A 6-year-old female presented with a bilateral inguinal hernia was scheduled for elective surgery. In this case report, we experienced the comfort of sedation combined with regional anesthesia. Most regional anesthesia techniques have benefits on postoperative pain control. In this case, we did not need or use any analgesics during and after surgery, and we achieved adequate anesthesia and analgesia. Regional anesthesia nowadays is much more popular than ever. Ultrasound usage made it more popular and easy. Thus, the combination of sedation with TAP block is helpful in patients undergoing inguinal surgeries. TAP block could be recommended as an alternative to GA with sedation in pediatric inguinal surgeries.

Keywords: Inguinal Hernia; Pediatric Surgery, Sedation, Transversus Abdominis Plane Block

Introduction

Inguinal hernia is one of the most common reasons for outpatient pediatric surgery, with a rate of 2% and increases up to 10% in premature infants [1]. Effective and safe pain management causes fewer side effects and enables faster hospital discharge. Different analgesia methods may be used to treat postoperative pain, but systemic analgesics may be responsible for the problems as the increased rate of side effects [2]. Transversus abdominis plane (TAP) block, one of the abdominal wall blocks, is another alternative to reduce the pain. It was described by Rafi [3] in 2001 with blind technique in adult patients; the procedure provides analgesia by blocking the anterior branches of the spinal nerves innerving the anterior abdominal wall between the seventh thoracic and first lumbar spinal nerves. TAP block with blind technique in pediatric patients is unsafe because the fascias are weak in children, and transition cannot be felt. The first intervention with ultrasound in adult patients was practiced by

Hebbard et al. in 2007 and by Frederickson et al. in 2008 in pediatrics [4]. After three layers of muscles in the anterolateral abdominal wall were visualized with the ultrasound, the local anesthetic solution was injected into the neurofascial space between the internal oblique and transversus abdominis muscles, and validation was done achieved by observing the separation of the two muscle layers than TAP block was used widely in surgeries with different results in children [5].

Sedation reduces the state of consciousness, while analgesia reduces or eliminates the perception of pain. Many analgesics have some sedative effect, but few sedatives have the property of analgesia [6]. We regularly use ketamine for sedation with regional anesthesia in the pediatric population. Ketamine is an N-methyl-D-aspartate-(NMDA) antagonist and is widely used for sedation, induction, general anesthesia, and analgesia maintenance. Ketamine is broadly used for procedural sedation and analgesia (PSA) in pediatric patients [7, 8]. It provides a rapid onset, short duration of action, and procedural amnesia and analgesia. The additional advantages include the low incidence of cardiac instability, preservation of the respiratory drive, and good analgesic properties [6].

Case Report

A 6-year-old female (114.6 cm, 20.8 kg) presented with the bilateral inguinal hernia was scheduled for elective surgery by the pediatric surgery department at Okmeydanı Training Hospital, Anesthesiology and Reanimation Department. She had no medical history, and bilateral herniorrhaphy was planned. Before surgery, the patient was premedicated with 0.5 mg/kg oral midazolam. After 30 minutes, the patient has moved operating theatre. The standard cardiorespiratory monitoring, heart rate (ECG), pulse oxygen saturation (SpO2), nasal end-tidal CO2 (ETCO2), and mean blood pressure (NIBP) were performed continuously from the beginning of anesthesia. Serial mean blood pressure measurement was done every 2 minutes (NIBP). Supplemental oxygen (O2) was administered via the nasal cannula at two l/min. Respiratory depression was defined as an increase from baseline ETCO2 of >10 mmHg, and apnea determined by SpO2 decreased to <92% for more than 10 seconds. The patient was monitored, and after intravenous cannulation, sedation was given with 2 mg/kg intravenous ketamine. Sedation reduces the state of consciousness, while analgesia reduces or eliminates the perception of pain. Many analgesics have some sedative effect, but few sedatives have the property of analgesia. We regularly use ketamine for sedation with regional anesthesia in the pediatric population. Ketamin was repeated every 10 minutes during surgery with 1 mg per kilogram. Sedation was evaluated with the Ramsey Sedation Scale (RSS). If the patient is awake: are they anxious, agitated, or restless (RSS 1), or are they calm, cooperative, and communicative (RSS 2). A reusability test needs to be made if the patient is asleep. If the patient responds quickly to a voice command, this is an RSS 3. If the response is slow, the patient is assigned a level 4. If the patient does not respond, a stronger stimulus is applied. A louder auditory stimulus or a glabellar (between the eyebrows) tap is enacted. A quick response to this usability test places the patient at an RSS 4. A slow or sluggish response categorizes the patient to an RSS 5. No response at all places the patient at a level 6. When Ramsey's sedation score was 6, we performed an ultrasound-guided TAP block from both sides of the patient by the anesthesiologist. For the TAP block, high-frequency ultrasound (Mindray Mobile Trolley M5 UMT-200), linear probe (PL1E-30-43-611 MODEL:7L4s probe), and 50-to 100 mm needle (Stimuplex A; B.Braun, Melsungen, Germany) were used. The skin was cleaned with 2% chlorhexidine and used. The skin was cleaned with 2% chlorhexidine, and the probe was covered with a sterile sheath. Initially, the probe was placed transversally to the lateral of umbilicus; after three muscle layers (external oblique, internal oblique, and transversus abdominus) on the anterolateral abdominal wall were seen, the probe was slid between the iliac crest and arcus costa; and with in-plane approach (needle along the axis of the ultrasound probe), the needle was inserted from the front axillary line anteroposteriorly. When the needle was seen between the internal oblique and transversus abdominis muscles after negative aspiration, 0.5 mg/kg 0.25% bupivacaine was given with a maximum volume of 10 mL. Block was done to both sides of the patient. After 15 minutes, the surgery was started. There was no response to the skin incision. During surgery, the patient was sedated, there was no movement, the hemodynamic parameters were also as low as the baseline before the ultrasound-guided TAP block and surgery. Surgery last 30 minutes. After surgery, the patient's recovery from sedation was assessed with an Aldrete score, and when it was nine or more, the patient was discharged from the operating theatre. At PACU patient was awake and was oriented, answered all questions correctly related to her age and name. Postoperative

pain score was assessed with a visual analog scale, and the patient had no pain and did not complain about feeling pain.

Discussion

In this case report, we experienced the comfort of sedation combined with regional anesthesia. Most regional anesthesia techniques have benefits on postoperative pain control. TAP block is currently considered standard regional anesthesia for inguinal surgery [9]. However, it is still an invasive technique, and some complications are reported, such as inadvertent vascular and abdominal wall puncture. However, proper ultrasound training and determining the right spread pattern of local anesthetics can easily avoid these complications.

Before surgery, premedication with midazolam helped deliver the patient easily to the operating theater. Sedation with ketamine is also preferable due to its analgesic effect and keeps the spontaneous ventilation during the procedure despite its well-known side effects.

Regional anesthesia nowadays is much more popular than ever. Ultrasound usage made it more popular and easy. Thus, the combination of sedation with TAP block is helpful in patients undergoing inguinal surgeries. Although TAP blocks have only recently been described and lack experimental evidence, they hold great promise due to their simplicity and relative lack of contraindications and complications.

Conclusion

TAP block could be recommended as an alternative to G.A. with sedation in pediatric inguinal surgeries. Prospective studies are required for a better outcome in the future.

References

1. Baird, R., et al., *A systematic review and meta-analysis of caudal blockade versus alternative analgesic strategies for pediatric inguinal hernia repair.* J Pediatr Surg, 2013. **48**(5): p. 1077-85.

2. Aasvang, E.K. and H. Kehlet, *Chronic pain after childhood groin hernia repair.* J Pediatr Surg, 2007. **42**(8): p. 1403-8.

3. Rafi, A.N., *Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle.* Anaesthesia, 2001. **56**(10): p. 1024-6.

4. Fredrickson, M., P. Seal, and J. Houghton, *Early experience with the transversus abdominis plane block in children.* Paediatr Anaesth, 2008. **18**(9): p. 891-2.

5. Tekin, M., et al., *Ultrasound-guided bilateral transversus abdominis plane block in a 2-month-old infant.* J Anesth, 2009. **23**(4): p. 643-4.

6. Krauss, B. and S.M. Green, *Procedural sedation and analgesia in children.* Lancet, 2006. **367**(9512): p. 766-80.

7. Majidinejad, S., M. Esmailian, and M. Emadi, *Comparison of Intravenous Ketamine with Morphine in Pain Relief of Long Bones Fractures: a Double Blind Randomized Clinical Trial.* Emerg (Tehran), 2014. **2**(2): p. 77-80.

8. Green, S.M., et al., *Predictors of emesis and recovery agitation with emergency department ketamine sedation: an individual-patient data meta-analysis of 8,282 children.* Ann Emerg Med, 2009. **54**(2): p. 171-80.e1-4.

9. Tsai, H.C., et al., *Transversus Abdominis Plane Block: An Updated Review of Anatomy and Techniques.* Biomed Res Int, 2017. **2017**: p. 8284363.

Presentation ID / Sunum No= 314

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-6243-7425

Nadir Bir Antite; Ampulla Vateri Medüller Kanseri

Op. Dr. Uğraş DABAN[1],Doç. Dr. Alper Parlakgümüş[1],Uzman Dr.Ayşegül Küçükosmanoğlu[2]

[1]SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cerrahi Onkoloji Kliniği
[2]SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği
udaban@gmail.com,aparlakgumus@yahoo.com,aysegulkoo@yahoo.com

Özet

Amaç:Ampuller kanserler, tüm gastrointestinal kanserlerin %0.2'sini oluşturan nadir gözlenen kanserleridir ve çoğunluk adenokarsinomdur.Biyolojik davranışları ve prognozları farklı olsa da periampuller bölge kanserleri benzer klinik özellikler gösterirler. Hepsinin de günümüzde bilinen küratif tek tedavisi pankreatikoduodenektomidir .Pankreasın medüller karsinomu yeni bir kavramdır.Litaratürde yayınlanmış az sayıda vaka vardır ve bu nedenle tanı ve tedavide sınırlı deneyim vardır. Vater papilla ile yakın ilişki içindeki anatomik yerleşimi nedeniyle, hastalığın daha erken bir aşamasında semptomlar ortaya çıkar, bu nedenle tedavi seçenekleri ve prognoz, diğer bölgelerdeki pankreas karsinomlarına kıyasla genel olarak daha olumludur. Ancak ampulla vateri lokalizasyonlu bir olgu yazında mevcut değildir.Şu anda,bu özel tanıya ilişkin bir kılavuz yoktur ve bu nedenle klinik uygulamada kullanılan en yaygın algoritma pankreas adenokarsinomu algoritmasıdır. Bu yazımızda ampulla vateri medüller kanserlerinin literatürde ilk vakalardan biri olması nedeniyle dikkat çekmeyi amaçladık. Gereç ve Yöntemler: Periampuller bölgede tıkayıcı kitlesi olan endoskopik biyopsi sonucu adenokarsinom olarak rapor edilen hastaya pankreatikoduodenektomi ameliyatı yapıldı. Bulgular: Hastamız üst karın ağrısı ve sarılık şikayetleri olan 65 yaşında erkek hastadır. Üst GİS endoskopisinde duodenum ampulla vateri de kitle gözleniyor ve ERCP yapılarak koledoka stent yerleştiriliyor. Ardından hastanemizde endosonografik incelemede koledok ve pankreatik kanal distalini içerisine almış 21x17 mm çapında heterojen vasıfta hipoekoik solid vasıfta lezyon gözlendi. Perilezyoner LAP izlenmedi.Duodenoskop ile girilerek ampulla düzeyindeki lezyondan biyopsiler alındı. Bu biyopsiler adenokarsinom olarak rapor edildi.Bunun üzerine hastaya pankreatikoduodenektomi ameliyatı yapıldı. 2 hafta sonra çıkan nihai patolojisi ampulla, Medüller karsinom (grade 3) olarak rapor edildi. Sonuç: Pankreasın medüller karsinomu yeni bir kavramdır. Literatürde pankreas meduller kansere ait yayınlanmış az sayıda vaka vardır ve bu nedenle tanı ve tedavide sınırlı deneyim vardır. Şu anda, bu spesifik tanı için bir kılavuz yoktur ve klinikopatolojik bulgular hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, erken evrede saptanan ampulla Vater medüller karsinomunun tedavisinde cerrahinin temel dayanak noktası olmaya devam etmesini öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Medüller Kanser,pankreatikoduodenektomi,ampulla Vater

Abstract

Background:Ampullary cancers are rare cancers, constituting 0.2% of all gastrointestinal cancers, and the majority are adenocarcinomas. Although their biological behavior and prognosis are different, periampullary cancers show similar clinical features. The only known curative treatment for all of them is pancreaticoduodenectomy. Medullary carcinoma of the pancreas is a new concept. There are few published cases in the literature and therefore limited experience in diagnosis and treatment.Due to its anatomical location in close association with the papilla of Vater, symptoms occur at an earlier stage of the disease, therefore treatment options and prognosis are generally more favorable compared to pancreatic carcinomas of other sites. However, a case with Ampulla Vateri localization is not available in the literature. Currently, there are no guidelines for this specific diagnosis and therefore the most common algorithm used in clinical practice is the pancreatic adenocarcinoma algorithm. In this article, we aimed to draw attention to the fact that medullary cancer of the ampulla of vateri is one of the first cases in the literature. Materials and Methods: Pancreaticoduodenectomy was performed on the patient who had an occlusive mass in the periampullary region and was reported as adenocarcinoma as a result of endoscopic biopsy. Results: Our patient is a 65-year-old male patient with complaints of upper abdominal pain and jaundice. In the upper GIS endoscopy, a mass is observed in the duodenum ampulla vater and a stent is placed in the common bile duct by performing ERCP. Then, in the endosonographic examination in our hospital, a heterogeneous hypoechoic solid lesion with a diameter of 21x17 mm, which included the distal common bile duct and pancreatic duct, was observed. Perilesional LAP was not observed.Biopsies were taken from the lesion at the level of the ampulla by entering with the duodenoscope. These biopsies were reported as adenocarcinoma, NOS.

Keywords: Medullary Cancer, Pancreaticoduodenectomy, Ampulla of Vater

1.GİRİŞ

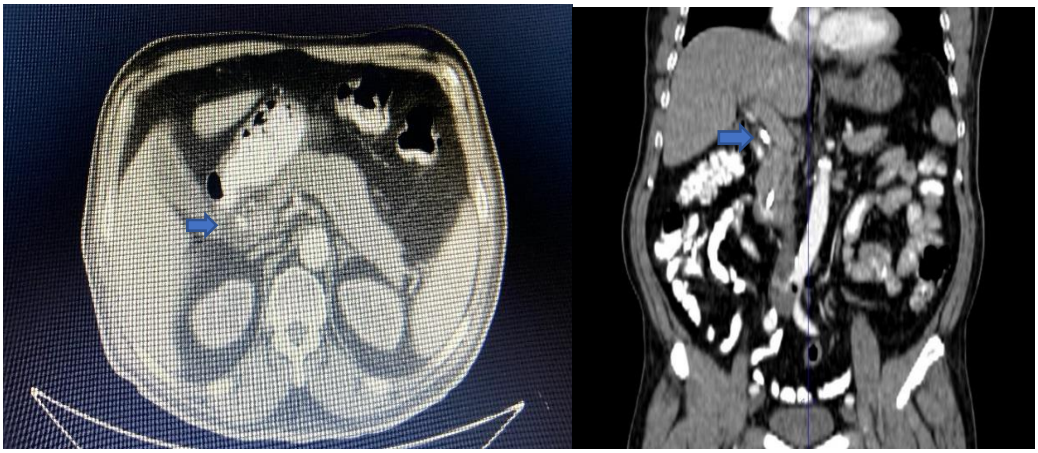
Ampuller kanserler, tüm gastrointestinal kanserlerin %0.2 'sini oluşturan nadir gözlenen kanserleridir ve çoğunluk adenokarsinomdur. Biyolojik davranışları ve prognozları farklı olsa da periampuller bölge kanserleri benzer klinik özellikler gösterirler. Hepsinin de günümüzde bilinen küratif tek tedavisi pankreatikoduodenektomidir. Pankreasın medüller karsinomu yeni bir kavramdır. Litaratürde yayınlanmış az sayıda vaka vardır ve bu nedenle tanı ve tedavide sınırlı deneyim vardır. Vater papilla ile yakın ilişki içindeki anatomik yerleşimi nedeniyle, hastalığın daha erken bir aşamasında semptomlar ortaya çıkar, bu nedenle tedavi seçenekleri ve prognoz, diğer bölgelerdeki pankreas karsinomlarına kıyasla genel olarak daha olumludur. Ancak ampulla vateri lokalizasyonlu bir olgu yazında mevcut değildir. Şu anda, bu özel tanıya ilişkin bir kılavuz yoktur ve bu nedenle klinik uygulamada kullanılan en yaygın algoritma pankreas adenokarsinomu algoritmasıdır. Bu yazımızda ampulla vateri medüller kanserlerinin literatürde ilk vakalardan biri olması nedeniyle dikkat çekmeyi amaçladık.

2.OLGU SUNUMU

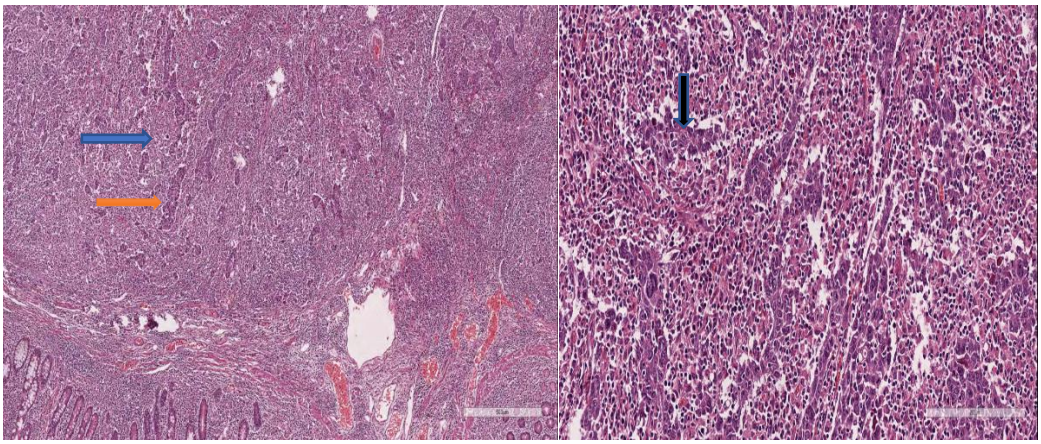
Hastamız üst karın ağrısı ve sarılık şikayetleri olan 65 yaşında erkek hastadır. Yapılan radyolojik tetkiklerinde koledokta taş tespit ediliyor. Üst GİS endoskopisinde duodenum ampulla vateri de kitle gözleniyor ve ERCP yapılarak koledoka stent yerleştiriliyor. Hastanemizde endosonografik incelemede koledok ve pankreatik kanal distalini içerisine almış 21x17 mm çapında heterojen vasıfta hipoekoik solid vasıfta lezyon gözlendi. Perilezyoner LAP izlenmedi. Pankreatik kanal 4 mm idi, koledok içerisinde biliyer stent mevcuttu ve 8 mm çapında idi. Duodenoskop ile girilerek ampulla düzeyindeki lezyondan biyopsiler alındı. Bu biyopsiler adenokarsinom olarak rapor edildi. Onkolojik PET de pankreas başı-koledok distali düzeyinde izlenen düzensiz sınırlı yaklaşık 24x21 mm boyutlarında ölçülen lezyon alanında patolojik düzeyde artmış FDG tutulumu izlenmiştir (SUV max:14). Süperior

mezenterik düzeyde yaklaşık 18 mm çapında ölçülen birkaç adet lenf nodunda patolojik artmış FDG tutulumu izlenmiştir (SUV max:6,51). Bunun üzerine hastaya pankreatikoduodenektomi ameliyatı (Whipple prosedürü) yapıldı. 2 hafta sonra çıkan nihai patolojisi ampulla, Medüller karsinom (grade 3) ,retroperitonel 2 adet lenf nodunda karsinom metastazı,8 adet reaktif lenfoid hiperplazi olarak rapor edildi. İncelenen kesitlerde lenfovasküler invazyon izlenmiş, perinöral invazyon izlenmemiştir.

Postoperatif dönemde üst GİS kanaması ve pankreatik fistül komplikasyonları gelişti. Gerekli tedavileri uygulanan hasta ikinci bir ameliyata gerek kalmadan taburcu edilerek adjuvan tedavi verilmek üzere medikal onkolojiye yönlendirildi.



Resim1A-B:Hastanın ameliyat öncesi periampuller bölge ve yerleştirilen koledok stentinin ct de aksiyel ve koronal görüntüsü



Resim2A-B: Minimal desmoplastik stroma içerisinde kronik inflamatuar hücreler (mavi ok) ve az diferansiye tümör adacıkları (kırmızı ok). Nukleolu belirgin, büyük veziküler nukleuslu, eozinofilik sitoplazmalı tabakalar oluşturmuş karsinom hücreleri(siyah ok)

3.TARTIŞMA

Periampuller bölge kanserleri major papilla ve 2 cm etrafından köken alan tümörleri içerir. Biyolojik davranışları ve prognozları farklı olsa da periampuller bölge kanserleri benzer klinik özellikler gösterirler Ancak hepsinin de günümüzde bilinen küratif tek tedavisi uygun hastalarda pankreatikoduodenektomidir. Periampuller neoplazmalar, %60-70 ile pankreas duktal adenokarsinomunun en yaygın alt grubu olduğu periampuller bölgeden kaynaklanan farklı tümör varlıklarının heterojen bir grubudur. Vater papilla ile yakın ilişki içindeki anatomik yerleşimi nedeniyle, hastalığın daha erken bir aşamasında semptomlar ortaya çıkar, bu nedenle tedavi seçenekleri ve prognoz,

diğer bölgelerdeki pankreas karsinomlarına kıyasla genel olarak daha olumludur. Şu anda, bu özel tanıya ilişkin bir kılavuz yoktur ve bu nedenle klinik uygulamada kullanılan en yaygın algoritma pankreas adenokarsinomu algoritmasıdır.

4.SONUÇ

Ampulla vateri medüller karsinomu yeni bir kavramdır. Literatürde pankreas periampuller meduller kansere ait yayınlanmış az sayıda vaka vardır ve bu nedenle tanı ve tedavide sınırlı deneyim vardır. Şu anda, bu spesifik tanı için bir kılavuz yoktur ve klinikopatolojik bulgular hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, erken evrede saptanan ampulla vater medüller karsinomunun tedavisinde cerrahinin temel dayanak noktası olmaya devam etmesini öneriyoruz.

5.KAYNAKLAR

1. Banville N, Geraghty R, Fox E, Leahy DT, Green A, Keegan D, et al. Medullary carcinoma of the pancreas in a man with hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to a mutation of the MSH2 mismatch repair gene. Human pathology. 2006;37(11):1498-502.

2. Kinslow CJ, May MS, Kozak M, Pollom EL, Chang DT. Signet ring cell carcinoma of the Ampulla of Vater: outcomes of patients in the United States. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2020;22(12):1759-65.

3. Ahn DH, Bekaii-Saab T. Ampullary cancer: an overview. American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 2014:112-5.

Presentation ID / Sunum No= 316

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3754-5560

Nadir Bir Mide Kanseri Metastazı Olarak Deri Tutulumu

Uzman Dr. Musluh Hakseven[1]

[1]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, Cerrahi Onkoloji BD.*

Özet

Giriş Mide kanserinde cilt metastazı, genellikle kötü prognozlu sistemik yayılım gösteren geç bir klinik prezentasyondur. Genel olarak, mide kanserinde cilt metastazı varlığı, inoperabilite kriteridir. Mide kanserinde ciltaltı ve cilt metastazı yaklaşık %1 insidans ile çok nadir görülen durumdur . Kliniğimize başvuran, yaklaşık 7 yıl önce mide kanseri nedeniyle ameliyat edilmiş olan ilginç ve nadir bir hikayesi olan yüzde deri metastazı bulunan hastamızı sunmayı planladık. Vaka Sunumu 71 yaşında, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom nedeniyle 7 yıl önce total gastrektomi öyküsü olan erkek hasta, alt çene cildinde alt çene cildinde yaklaşık 2x2 cm'lik döküntülü noduler cilt lezyonu olmasıüzerine alınan eksizyonel biyopsi sonucu gastrointestinal kaynaklı adenokarsinom olarak sonuçlandı. Sonuç Deri metastazı, altta yatan sistemik malignitenin klinik olarak ilk belirtisi olabilir. Mide kanseri tanı anında veya sonrasında deri lezyonu varsa akla metastaz gelmeli ve biyopsi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mide Kanseri, Adenokanser, Metastaz, Cilt Tutulumu

Skin Involvement As a Rare Gastric Cancer Metastasis

Abstract

Introduction Skin metastasis in gastric cancer is a late clinical presentation with systemic spread, usually with a poor prognosis. In general, the presence of skin metastases in gastric cancer is a criterion for inoperability. Subcutaneous and skin metastases in gastric cancer are very rare with an incidence of approximately 1%. We planned to present a patient with an interesting and rare history of facial skin metastasis, who applied to our clinic and was operated on for gastric cancer about 7 years ago. Case Presentation A 71-year-old male patient, who had a history of total gastrectomy 7 years ago for signet ring cell adenocarcinoma, had a nodular skin lesion of approximately 2x2 cm with a rash on the skin of the mandible, and the excisional biopsy resulted as adenocarcinoma of gastrointestinal origin. Conclusion Skin metastasis may be the first clinical manifestation of underlying systemic malignancy.

If there is a skin lesion at the time of diagnosis of gastric cancer or after it, metastasis should be considered and a biopsy should be performed.

Keywords: Gastric Cancer, Adenocarcinoma, Metastasis, Skin Involvement

Giriş

İlerlemiş mide kanseri yaygın olarak periton boşluğuna, lenf düğümlerine, karaciğere ve akciğere metastaza neden olur ve cilt metastaz çok nadir bir bölgedir. Cilt metastazı, genellikle kötü prognozlu sistemik yayılım gösteren geç bir klinik prezentasyondur. Genel olarak, mide kanserinde cilt metastazı varlığı, inoperabilite kriteridir. Mide kanserinden ciltaltı ve cilt metastazı yaklaşık %1 insidans ile çok nadir görülen durumdur (1). Deri metastazı yapan gastrointestinal kanserlerin iyi bilinen bir örneği, genellikle göbek üzerinde kutanöz nodül olarak ortaya çıkan Sister Mary Joseph's nodülüdür (2). Mide kanserinin histopatolojik alt tipleri arasında taşlı yüzük hücreli karsinomun, uzak metastaz ve cilt metastazı yapma eğilimi daha fazladır(3). Deri metastazları genellikle geç dönem metastazları olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kliniğimize başvuran, yaklaşık 7 yıl önce mide kanseri nedeniyle ameliyat edilmiş olan ilginç ve nadir bir hikayesi olan yüz bölgesinde deri metastazı bulunan hastamızı sunmayı planladık.

Vaka sunumu

71 yaşında erkek hastamızın 8 yıl önce koroner anjio ve stent uygulaması öyküsü ile beraber kurumumuzda 7 yıl önce mide taşlı yüzük hücreli adenokarsinomu nedeniyle total gastrektomi öyküsü mevcuttu. Patoloji raporu T3N1 olarak değerlendirilmiş, hasta medikal onkolojiye refere edilmiş, ancak kemoterapi almayı kabul etmemiş ve takipten çıkmış. 7 yıl sonra alt çene cildinde yaklaşık 2x2 cm'lik döküntülü noduler cilt lezyonu nedeniyle plastik cerrahi polikliğine başvurmuş. Hastaya bazal hücreli karsinom şüphesiyle eksizyonel biyopsi yapılmış. Histopatolojik olarak gastrointestinal sistem orijinli adenokarsinom metastazı lehine değerlendirilmiş (Resim 1).

Hasta sonuçlarla kliniğimize başvurdu. Halsizlik, iştahsızlık ile beraber kilo kaybı mevcut, AFP: 1545 ng/ml, CEA: 180 ng/ml Hgb: 11,6 g/dl, Albumin: 40,6 g/ dl idi. Kontrol endoskopi yapıldı (Resim 2). Özefagojejunal bileşkede yaklaşık 2 cm boyutunda geniş saplı polipoid lezyon saptandı.Nüks lehine değerlendirildi. Biyopsi adenokarsinom olarak sonuçlandı. Yapılan Pet Ct'de; sol akciğer alt lob bronşu çevresinde, aortikopulmoner ve sol hiler lenf nodlarında, korpus sterni distalinde, karaciğer sol lobu medial komşuluğunda ve gastrektomi lojunda nüks ve metastaz ile uyumlu tutulum mevcuttu (Resim 3) . Hasta yüzündeki yaranın fotoğraflanmasına onay vermediği için fotoğraflanamadı ancak insizyon skarı dışında bulgu yoktu. Hasta multidisipliner tümör konseyinde tartışılarak medikal onkolojiye devredildi. Kemoterapi planlandı. Hasta 6. kür FOLFOX tedavisini tamamlamış olup medikal onkolojide takiplerine devam edilmektedir.

Tartışma

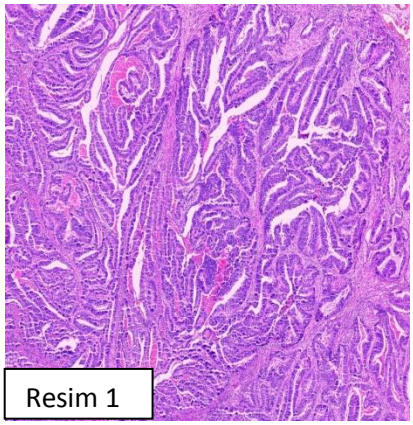
Mide adenokarsinomu birden fazla metastaz bölgesi gösterir. Mide kanserinden en yaygın metastatik bölgeler karaciğer, periton, bölgesel ve uzak lenf düğümleridir. Kutanöz metastaz sıklığı nispeten düşüktür ve altta yatan malignitelerin tipine göre değişir. Deri metastazının en yaygın kökenleri akciğer kanseri, kolon kanseri, melanom, ağız boşluğunun skuamöz hücreli karsinoması ve erkeklerde renal hücreli karsinom olarak bildirilmiştir(4). Mide kanserinin deri altı ve kutanöz bulgusu çok nadirdir ve bu vakada sunulduğu gibi kötü prognoz ve yaygın metastatik hastalık ile ilişkilidir. Deri metastazı sonrası sağ kalım süresinin 1 ile 16 ay arasında olduğu bildirilmiştir (5). Bununla birlikte, deri metastazı, altta yatan sistemik malignite için klinik olarak ilk bulgu olabilir. Gastrointestinal kanserlerden kaynaklanan deri metastazlarının cerrahi rezeksiyonu, hastanın yaşam kalitesini iyileştirmek ve kanamayı önlemek için çoğunlukla palyatif tedavi olarak uygulanmaktadır (1). Mekanik olarak kutanöz metastaz, hematojen veya lenfatik yayılma, birincil kanserin doğrudan invazyonu ve kanser hücrelerinin deriye intraoperatif implantasyonu ile oluşur (6). Olgumuzda çene cildinde soliter kutanöz metastaz primer mide kanserinden hematojen yayılım ile açıklanabilir. Genel olarak, mide kanserinden kutanöz

metastaz, kötü prognozlu son dönem bir prezentasyon olarak kabul edilir. Ancak metastaz rezektabl ise ve başka bir yerde metastaz yok ise tedavi seçeneği olarak cerrahi rezeksiyon önerilebilir (6).

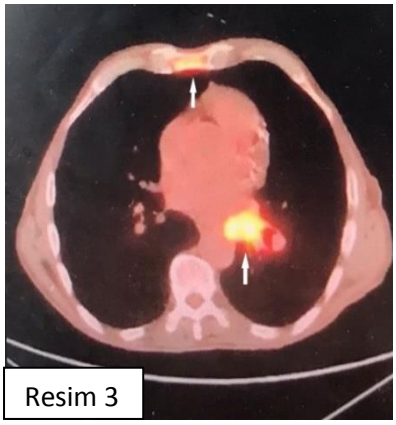
Sonuç

Mide kanserinde deri metastazına yaygın olmamakla beraber, rastlanmaktadır . Tanı anında veya sonrasında deri lezyonu varsa akla metastaz gelmeli ve biyopsi yapılmalıdır. Erken teşhis, hastanın hayat kalitesini arttırmamıza yardımcı olabilir.

Resimler


Resim 1

Resim 2


Resim 3

Kaynaklar

1-NAMİKAWA, T, MUNEKAGE, E, MUNEKAGE, M. MİDE KANSERİNDEN KAYNAKLANAN DERİ ALTI METASTAZI: BİR VAKA SUNUMU . MOL CLİN ONCOL 2017 ; 6: 515 – 516

2- LİU F, YAN WL, LİU H, ZHANG M, SANG H. CUTANEOUS METASTASES FROM GASTRİC ADENOCARCİNOMA 15 YEARS AFTER CURATİVE GASTRECTOMY. AN BRAS DERMATOL. 2015;90:46-50.

3- CHOİ WJ , JUE MS , KO JY , RO YS . MİDE ADENOKARSİNOMUNDAN KAYNAKLANAN OLAĞANDIŞI BİR KARSİNOM ERİZİPELATOİDES VAKASI . ANNE DERMATOL . 2011 ; 23 (3): 375 - 378 .

4-BROWNSTEİN MH, HELWİG EB. METASTATİC TUMORS OF THE SKİN. CANCER. 1972 MAY;29(5):1298-307. DOİ: 10.1002/1097-0142(197205)29:5<1298::AİD-CNCR2820290526>3.0.CO;2-6. PMID: 4336632

5-ŞAHİN, M., EKİNCİ, F., ÇELİK, C. ET AL. MİDE KANSERİNDE NADİR BİR DERİ METASTAZI OLGU SUNUMU. J GASTROİNTEST CANC 52, 1156–1158 (2021). HTTPS://DOİ.ORG/10.1007/S12029-021-00603-3

6-KOYAMA R, MAEDA Y, MİNAGAWA N, SHİNOHARA T, HAMADA T: LATE CUTANEOUS METASTASİS ORİGİNATİNG FROM GASTRİC CANCER WİTH SYNCHRONOUS METASTASİS. CASE REP GASTROENTEROL 2019;13:95-101. DOİ: 10.1159/000497099

Presentation ID / Sunum No= 320

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4573-1504

Akut Batın ve COVID-19 Birlikteliği: İki Olgu Sunumu

Dr. Öğretim Üyesi Sevgi Ulusoy Tangül[1]
[1]*Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Özet

Çocuklarda COVID-19, üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularından, multisistemik inflamatuar sendroma(MIS-C) kadar gidebilen değişik şekillerde karşımıza çıkmaktadır. Bu tabloya akut batınında eklenmesiyle klinisyenlerin işi zorlaşmaktadır. Bu çalışmada akut batın ve ateş bulgularıyla başvuran COVID-19 enfeksiyonuna maruz kalmış iki olgu sunulmaktadır. Olgu1:Kulak ağrısı ve ateş şikayetiyle dış merkezde antibiyotik tedavisi başlanan 11 yaş erkek hasta, şikayetlerinin rahatlamaması, karın ağrısı ve gözlerde kızarıklık eklenmesi üzerine akut batın ön tanısıyla kliniğimize sevk edildi. Muayenesinde ateş:390C, nabız:120/dk, solunum:22/dk, batın sağ üst kadranda belirgin hassasiyet mevcuttu. Lökosit:5470uL, üre:68,48mg/dl, kreatinin:1,24mg/dl,sodyum: 125mEg/L,klor:93,6mEg/L,ALT :53,6U/L,AST:50,2U/L,total bilirubin:2,98mg/dl,direkt bilirubin:2,069mg/dl,CRP:258mg/L, Fibrinojen:447mg/dl, albümin:27,3g/L, prokalsitonin:40,54ng/ml, D-dimer:5,33µg/ml'ydi. Batın USG'de özellik yoktu. Tomografisinde koledok distal uçta şüpheli opasite olması üzerine,kolelityazis,akut kolanjit ön tanılarıyla yatırılıp intravenöz hidrasyon ve antibiyotik başlandı. Hastaya MR kolanjiografi çekildi. İntrahepatik, ekstrahepatik safra yolları normal, kesede 5mm çapında taş mevcuttu. Yatışının 3.gününde batın sağ alt kadranda defans,rebound olması üzerine tanısal laparoskopi yapıldı. İntraoperatif apendiks normal,serofibrinöz özellikte yaklaşık 2lt sıvı vardı. Apendektomi yapılıp periton, omentum biyopsileri alındı. Postoperatif dönemde döküntüleri,taşikardi,el ve ayaklarda ödem,konjunktivit eklenen hasta,COVID-19,MIS-C açısından PCR ve antikorları negatif geldi. Hasta olası Kawasaki hastalığı açısından çocuk kardiyolojiye yönlendirildi. Dış merkezde yapılan ekokardiyogramında, perimiyokardit,perikardial effüzyon,koroner arterlerde perivasküler ekojenite, MIS-C(+) olması üzerine çocuk enfeksiyon hastalıklarına devredildi. Olgu2:Üç gündür ateş,karın ağrısı şikayeti olan 4.5yaş erkek hasta dış merkezde çekilen ultrasonografisinde 7.5mm apandisitle uyumlu görünüm izlenmesi üzerine sevk edildi. Hastanın beraberinde COVID-19(+)'liği mevcuttu. Muayenesinde genel durum orta, ateş:38.40C,nabız 120/dk,solunum:23/dk, batında yaygın defans mevcuttu. Lökosit:23000uL,nötrofil:20000uL,CRP:115mg/L'ydi. Hasta akut batın,COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle takip amaçlı yatırıldı. Yatışının 3.gününde muayene ve laboratuvar bulgularının gerilememesi üzerine akut apandisit ön tanısıyla laparoskopik apendektomi yapıldı. İntraoperatif olarak apendiks perfore, lokalize abse mevcuttu. Geniş spektrumlu antibiyotik başlandı. Postoperatif 6.gününde genel durumunun iyi olması üzerine taburcu edildi Sonuç:COVID-19 enfeksiyonuna eşlik eden karın ağrısı durumunda, akut apandisit ayırıcı tanısı zorlaşmaktadır. Oluşabilecek komplikasyonları en aza indirebilmek için, cerrahinin yeri ve zamanı önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Covıd-19, Akut Batın, Apandisit, mis-C

Çocuklarda COVID-19, üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularından, multisistemik inflamatuar sendroma(MIS-C) kadar gidebilen değişik şekillerde karşımıza çıkmaktadır. Bu tabloya akut batınında eklenmesiyle klinisyenlerin işi zorlaşmaktadır. Bu çalışmada akut batın ve ateş bulgularıyla başvuran COVID-19 enfeksiyonuna maruz kalmış iki olgu sunulmaktadır.

Olgu1: Kulak ağrısı ve ateş şikayetiyle dış merkezde antibiyotik tedavisi başlanan 11 yaş erkek hasta, şikayetlerinin rahatlamaması, karın ağrısı ve gözlerde kızarıklık eklenmesi üzerine akut batın ön tanısıyla kliniğimize sevk edildi. Muayenesinde ateş:39^{0}C, nabız:120/dk, solunum:22/dk, batın sağ üst kadranda belirgin hassasiyet mevcuttu. Lökosit:5470uL, üre:68,48mg/dl, kreatinin:1,24mg/dl, sodyum:125mEg/L, klor:93,6mEg/L, ALT:53,6U/L, AST:50,2U/L, total bilirubin:2,98mg/dl, direkt bilirubin:2,069mg/dl, CRP:258mg/L, Fibrinojen:447mg/dl, albümin:27,3g/L, prokalsitonin:40,54ng/ml, D-dimer:5,33µg/ml'ydi. Batın USG'de özellik yoktu. Tomografisinde koledok distal uçta şüpheli opasite olması üzerine,kolelityazis,akut kolanjit ön tanılarıyla yatırılıp intravenöz hidrasyon ve antibiyotik başlandı. Hastaya MR kolanjiografi çekildi. İntrahepatik, ekstrahepatik safra yolları normal, kesede 5mm çapında taş mevcuttu. Yatışının 3.gününde batın sağ alt kadranda defans, rebound olması üzerine tanısal laparoskopi yapıldı. İntraoperatif apendiks normal,serofibrinöz özellikte yaklaşık 2lt sıvı vardı. Apendektomi yapılıp periton, omentum biyopsileri alındı. Postoperatif dönemde döküntüleri, taşikardi,el ve ayaklarda ödem,konjunktivit eklenen hasta,COVID-19,MIS-C açısından PCR ve antikorları negatif geldi. Hasta olası Kawasaki hastalığı açısından çocuk kardiyolojiye yönlendirildi. Dış merkezde yapılan ekokardiyogramında, perimiyokardit,perikardial effüzyon,koroner arterlerde perivasküler ekojenite, MIS-C(+) olması üzerine çocuk enfeksiyon hastalıklarına devredildi.

Olgu2:Üç gündür ateş, karın ağrısı şikayeti olan 4.5yaş erkek hasta dış merkezde çekilen ultrasonografisinde 7.5mm apandisitle uyumlu görünüm izlenmesi üzerine sevk edildi. Hastanın beraberinde COVID-19(+)'liği mevcuttu. Muayenesinde genel durum orta, ateş:38.4^{0}C, nabız 120/dk, solunum:23/dk, batında yaygın defans mevcuttu. Lökosit:23000uL, nötrofil:20000uL, CRP:115mg/L'ydi. Hasta akut batın, COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle takip amaçlı yatırıldı. Yatışının 3.gününde muayene ve laboratuvar bulgularının gerilememesi üzerine akut apandisit ön tanısıyla laparoskopik apendektomi yapıldı. İntraoperatif olarak apendiks perfore, lokalize abse mevcuttu. Geniş spektrumlu antibiyotik başlandı. Postoperatif 6.gününde genel durumunun iyi olması üzerine taburcu edildi

Sonuç: COVID-19 enfeksiyonuna eşlik eden karın ağrısı durumunda, akut apandisit ayırıcı tanısı zorlaşmaktadır. Oluşabilecek komplikasyonları en aza indirebilmek için, cerrahinin yeri ve zamanı önemlidir.

COMBINATION OF ACUTE ABDOMEN AND COVID-19: TWO CASE REPORTS

In children, COVID-19 presents in different forms, ranging from upper respiratory tract infection findings to multisystemic inflammatory syndrome(MIS-C). Adding acute abdomen to this table makes it difficult for clinicians. In this study, two cases who were exposed to COVID-19infection presenting with acute abdomen and fever are presented.

CASE1: An 11-year-old male patient, who was started on antibiotic treatment in an external center with the complaint of earache and fever, was referred to our clinic with the preliminary diagnosis of acute abdomen, because his complaints did not relieve, abdominal pain and redness in the eyes were added. In his examination, fever:39^{0}C, pulse:120/min, respiration:22/min, there was significant tenderness in the right upper quadrant of the abdomen. Leukocytes:5470uL,urea:68.48mg/dl, creatinine:1.24mg/dl, sodium:125mEg/L, chlorine:93.6mEg/L, ALT:53.6U/L, AST:50.2U/L, total bilirubin: 2.98mg/dl, direct bilirubin:2.069mg/dl, CRP:258mg/L, Fibrinogen:447mg/dl, procalcitonin:40.54ng/ml, D-dimer:5.33µg/ml. Abdominal USG was unremarkable. He was hospitalized with the preliminary diagnosis of cholelithiasis and acute cholangitis, intravenous hydration and antibiotics were started. The patient underwent MR-cholangiography. Intrahepatic, extrahepatic bile-ducts were normal, there was a stone with a diameter of 5mm in the bladder. Diagnostic laparoscopy was performed on the 3rd day of his hospitalization because of defense and rebound in the right lower quadrant of the abdomen. Intraoperative appendix was normal,there was approximately 2lt of serofibrinous fluid. Appendectomy was performed,peritoneal and omental biopsies were taken. In the postoperative period, the patient had

rashes, tachycardia, edema of the hands and feet, conjunctivitis, PCR and antibodies were negative for COVID-19, MIS-C. The patient was referred to pediatric cardiology in terms of possible Kawasaki disease. Perimyocarditis, pericardial effusion, perivascular echogenicity in the coronary arteries, MIS-C(+) were detected in the echocardiogram performed in an external center, he was transferred to pediatric infectious diseases.

CASE2:A 4.5-year-old male patient with complaints of fever and abdominal pain for three days was referred after an appearance compatible with 7.5mm appendicitis was observed in his ultrasonography taken in an external center. The patient had comorbid COVID-19(+). On examination, the general condition was moderate, fever:38.40C, pulse:120/min, respiration:23/min, common defense in the abdomen. Leukocyte:23000uL, neutrophil:20000uL, CRP:115mg/L. The patient was hospitalized for follow-up due to acute abdomen, COVID-19 infection. On the 3rd day of his hospitalization, laparoscopic appendectomy was performed with the preliminary diagnosis of acute appendicitis, as examination and laboratory findings did not improve. Intraoperatively, the appendix was perforated and there was a localized abscess. Broad-spectrum antibiotics were started. He was discharged on the 6th postoperative day after his general condition was good.

CONCLUSION: In the case of abdominal pain accompanying COVID-19 infection, the differential diagnosis of acute appendicitis becomes difficult. The place and time of the surgery is important in order to minimize the complications that may occur.

Presentation ID / Sunum No= 327

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0506-6474

Konjanital Kalp Cerrahisi Planlanan Juvenil İdiopatik Artritli Olguda Anestezi Yönetimi

Uzman Dr. Yasemin Yavuz[1]
[1]*Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet

Juvenil ldiopatik Artritit(JIA) çocukluk çağının en sık rastlanan kronik , romatizmal hastalığıdır.Etiyolojisi bilinmeyen ve heterojen bir hastalık olan JIA; olıgoartiküler poliartiküler ve sistemik olmak üzere üç subgruba ayrılır. Bu çalışmada , iki kez açık kalp cerrahisi ameliyatına alınan poliartiküler JIA tanılı hastada anestezi yönetimi sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Juvenil İdiopatik Artrit, Anestezi, Konjenital Kalp Cerrahisi

Anesthesia Management in A Patient With Juvenile Idiopathic Arthritis Planned for Congenital Heart Surgery

Abstract

Juvenile Idiopathic Arthritis is one of most common chronic diseasesof childhood. JIA, a heterogeneus disease of unknown etiology, is divided in to the three subgroups as oligoarticuler, polyarticuler and systemic. İn this study the anesthesia methot applied to a patient with polyarticular JIA underwent open heart surgery twice is presented.

Keywords: Juvenile idiopathic arthritis, Anesthesia, Congenital heart surgery

Giriş

Juvenil idiopatik artrit (JİA); 16 yaş öncesi en az bir eklemin kalıcı olarak tutulduğu en az 6 haftadır devam eden, kronik, en yaygın çocukluk çağı romatizmal hastalığdır.[1] Bu hastalığın eklem tutulumu yanında sistemik tutulum da olabilir. Ayrıca hastalığın tedavisinde kullanılınan ilaçların yan etkileri de olabilir.

Amaç

Bu sunumda poliartiküler JİA tanılı ventrüküler septal defekt (VSD) ve rezidü VSD tanıları ile iki kez açık kalp ameliyatına alınan bir erkek çocuk olgunun anestezi yönetimi sunulması amaçlanmıştır.

Olgu

Açık kalp cerrahisi planlanan, 7 yaşında, 12 kilo ağırlığında, 100 cm boyunda poliartiküler JİA tanılı erkek çocuk hastanın fizik muanesinde her iki kalça diz el ve ayak bilekleri ,el ve ayak parmak eklemlerinde ciddi deformite ve fleksiyon kontraktürleri mevcuttu. Preoperatif laboratuar testleri ,batın ultrasonografi ve ekokardiyografi (EKO) sonuçları normal değerlendirildi.Pediatrik romatoloji konsültasyonu sonucu poliartiküler JİA tanısı konuldu.Yaygın eklem kontraktürleri olduğu,şimdiye kadar romatizmal açıdan tedavi almayan hastanın ameliyat olmasını engelleyen bir durum olmadığı,ameliyat sonrası stabilize olduktan sonra ivedilikle pediatrik romatolojiye yönlendirilmesi önerildi. İlave bir medikal tedavi önerilmedi. Zor entübasyon bulgusu izlenmeyen hastaya servikal omur instabilitesi olabileceğinden zor entübasyon şartları hazırlandı. Ameliyat öncesi kan ve kan ürünü hazırlığı yapıldı. Hasta, 0.1 mg/kg İV midozolam ile sedasyon sağlandıktan sonra ameliyathaneye alındı.Ameliyathanede elektrokardiyografi (EKG) ,periferik venöz saturasyon (SpO_2), Near infrared spektroskopi (NIRS) ile serebral oksijen saturasyonu monitörize edildi. TA 110/55, kalp tepe atımı (KTA) 130/dk, sinüs ritminde ,SpO_2 %96,NIRS 76 olarak ölçüldü. 0.1 mg/kg İV midazolam, 5 mcg/kg İV fentanyl, 1mg/kg roküronyum bromür ile indüksiyon sağlandı. Yeterli kas gevşemesi sonrası videolaringoskop kullanılarak endotrakeal entübasyon yapıldı. Anestezi idamesi 0.1mg/kg/sa midazolam ,0.25mcg/kg/sa remifentanil ve 1mg/kg/sa roküronyum bromür infüzyonu ile sağlandı.Deformiteleri nedeni ile kateterizasyon zorluğu mevcut olan hastaya sol radial arter kateterizasyonu yapıldı. Sağ internal juguler venden seldinger yöntemi ile santral kateter yerleştirildi.İdrar sondası yerleştirildi. Profilaktik antibiyotik ,20mg/kg prednizolon ve 1 mg/kg pantoprazol İV yapıldı. Boyun ve eklem kontraktürleri desteklenerek hastaya supin pozisyon verildikten sonra cerrahi başladı. Kanülasyon öncesi 3mg/kg İV heparin yapıldı. Ekstrakorporeal dolaşıma giren hastanın ventriküler septal defekti perkard yama ile onarıldı. 38 dk kros klemp ve 60 dk kordiyopulmoner baypas sonrası 0.5mcg/kg /dk milrinon,0.06mcg/kg/dk adrenalin inotropik destek ve 0.5 mcg/kg/dk nitrogliserin ile kardiyopulmoner baypasdan ayrıldı. Heparin antagonizasyonu için protamin yapıldı. Kanama kontrolü sonrası sternum kapatılan hasta entübe bir şekilde pediyatri yoğun bakım ünitesine götürüldü .6 saat sonra ekstübe edilen hasta parasetomol ve ibuprufen ile postoperatif analjezi sağlandı. Postoperatif 2. gününde servise verildi.Kontrol EKO sunda VSD görülen hasta ilk ameliyattan 11 gün sonra tekrar amelityata alındı.2 gün sonra tekrar servise verilen hasta 7gün sonra sorunsuz şekilde pediyatrik romatoloji polikiliniğine yönlendirilerek taburcu edildi.

Tartışma ve Sonuç

JİA ,görülme sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Türkiye'de görülme sıklığı 64/100000 dir.[2] JİA üç alt gruba ayrılır; oligoartiküler,poliartiküler ve sistemik.[3] Preoperatif değerlendirmede kas-iskelet sistemi ve kas-iskelet sistemi dışı değerlendirme dikkatle yapılmalıdır.[4]

Servikal omurga, temporomandibular ve krikoaritenoid eklemler zor entübasyon açısından özellikle değerlendirilmelidir.Bizim vakamızda zor entübasyon kriterlerine rastlanmadı ve servikal instabilite açısından videolaringoskop ile entübe edildi.

JIA tanılı hastalarda preoperatif valvüler patolojiler, perikardit,miyokardit gibi kardiyovasküler hastalıklar, respiratuar sistem sorunları,kanama pıhtılaşma bozuklukları gibi sistemik tutulum bulguları varlığı araştılımalıdır Bizim hastamızda EKO da bu bulgulara rastlanmadı.Aynı zamanda pihtılaşma faktörleri testleri normal değerlendi.Kardiyopulmoner baypasa bağlı koagülasyon bozuklukları olabileceğinden kan ve kan ürünleri hazırlığı yapıldı. Hastamızda ek kanama sorunu yaşanmadı.

Eklem kontraktürleri nedeni ile damar yolu erişimi, arter ve santral kateter yerleştirme güçlüğü olabilir.Bizim vakamızda sorun yaşanmadı.Kontaktürler nedeni ile pozisyon ,dikkatle kontraktürler desteklenerek verildi.

Preopatif kortikosteroid kullanan hastalarda steroid dozu ayarlanmalı ve peptik ülser için proflaktik ilaç kullanılmalıdır.JİA tedavisinde kullanılan ilaçlar immunsupresif, nefrotoksik olabileceğinden

peroperatif ve postoperatif enfeksiyonlara yatkınlık ve renal fonksiyonlar açısından yakın takip edilmelidir.[5] Hastamız yeni tanı aldığından preoperatif ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Postoperatif respiratuar sistem sorunları ve ağrı yönetimi ile mücadele edilmelidir.Bizim hastamızda ağrı kontrolü parasetamol ve ibuprofen ile sağlandı.

Sonuç olarak;JİA tanılı hastaların eklem bulguları yanında sistemik hastalıklarla birliktelikleri olduğu ve kullanılan medikal tedavilerin ciddi yan etkileri olabileceği bilinmelidir.Dikkatli bir preoperatif değerlendirme,peroperatif takip ve postoperatif ağrı yönetimi ile JIA tanılı hastalar başarılı bir şekilde açık kalp cerrahi ameliyatına alınabilirler.

Kaynaklar

1-Kahn P. J, Juvenile Idiopathic Arthritis What the Clinician Needs to Know. Bulletin of the Hospital for Joint Diseases 2013;71(3):194-9

2-Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study.J Rheumatol. 1998 Dec;25(12):2445-9

3-Krause ML, Crowson CS, Michet CJ, Mason T, Muskardin TW, Matteson EL. Juvenile idiopathic arthritis in Olmsted County, Minnesota, 1960-2013. Arthritis Rheumatol 2016; 68(1): 247-54. [http://dx.doi.org/10.1002/art.39323] [PMID: 26316119]

4- Abdel MP, Figgie MP. Surgical management of the juvenile idiopathic arthritis patient with multiple joint involvement. Orthop Clin North Am 2014; 45(4): 435-42. [http://dx.doi.org/10.1016/j.ocl.2014.06.002] [PMID: 25199416]

5- Vieira EM, Goodman S, Tanaka PP. [Anesthesia and rheumatoid arthritis]. Rev Bras Anestesiol 2011; 61(3): 367-75. [http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7094(11)70044-7] [PMID: 21596198]

Presentation ID / Sunum No= 331

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-4973-0122

Çocukluk Çağında Portal Hipertansiyon: Tek Merkez Beş Yıllık Deneyimi

Uzman Dr. Hakan Salman[1], Uzman Dr. Zeliha Salman[2]

[1]*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Isparta, salmanhakan983@yahoo.com.tr*

[2]*Sanayi Aile Sağlığı Merkezi, z.turksavul@yahoo.com*

Özet

Giriş: Portal hipertansiyon (PHT) prehepatik veya intrahepatik nedenlerle oluşan portal venöz sistem basınç artışıdır. Portal ven trombozu ve biliyer atrezi çocuklarda en sık nedenlerdir. Bu çalışmada PHT nedeni ile izlediğimiz hastalarımızın değerlendirilmesi amaçlandı. Gereç ve Yöntem: 2015-2020 yılları arasında hastanemizde PHT tanısıyla izlenen toplam 13 çocuk retrospektif olarak demografik verileri, başvuru nedenleri ve uygulanan tedaviler açısından değerlendirildi Bulgular: Çalışmaya alınan hastalarımızın ortalama yaşı 8,4±4,3 yıl olup, %53,8'i kızdı. Hastaların başvuru şikayetleri 6'sında (%46,2) hematemez, 4'ünde (%30,8) trombositopeni, 3'ünde (%23,1) melena ve 3'ünde (%23,1) splenomegaliydi. Fizik muayenede 9'unda splenomegali ve 4'ünde hepatosplenomegali vardı. Etyolojide 9'unda (%69,2) portal ven trombozu, 2'sinde (%15,4) hepatik fibroziz ve 2'sinde de (%15,4) bilier atrezi vardı. Beş olgumuzda (%38,5) göbek katateri takılma öyküsü mevcuttu. Takiplerde 10 olgumuz (%76,9) gastrointestinal sistem kanaması geçirdi. Bu olguların hepsine eritrosit transfüzyonu yapıldı. Dokuzuna octreotid tedavisi uygulandı. Tüm hastalara profilaktik beta bloker tedavisi başlandı. Hastaların %23,1'ine bant ligasyonu, %7,7'sine bant ligasyonu ve skleroterapi beraber uygulandı. Sekizinde (%61,5) hipersplenizm gelişti. İki hastamıza inatçı hipersplenizm ve masif splenomegali nedeniyle (%15,4) distal splenorenal şant yapıldı. Sonuç: PHT komplikasyonu olarak gelişen varis kanaması masif ve hayatı tehdit edicidir. Trombositopeni ve splenomegali ile gelip çocuk hematoloji polikliniklerinde tetkik edilen çocuklarda özellikle göbek katateri öyküsü de varsa portal hipertansiyon akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hematemez, Melena, Splenomegali, Trombositopeni

Portal Hypertension in Childhood: A Single Center Five-Year Experience

Abstract

Introduction: Portal hypertension (PHT) is an increase in portal venous system pressure caused by prehepatic or intrahepatic causes. Portal vein thrombosis and biliary atresia are the most common causes

in children. It was aimed to evaluate our patients who were followed up for PHT. Materials and Methods: A total of 13 children diagnosed with PHT in our hospital between 2015 and 2020 were evaluated retrospectively in terms of demographic data, reasons for admission, and treatments applied. Results: The mean age of our patients included in the study was 8.4±4.3 years, and 53.8% of them were girls. Six (46.2%) patients had hematemesis, 4 (30.8%) thrombocytopenia, 3 (23.1%) melena, and 3 (23.1%) splenomegaly. On physical examination, 9 had splenomegaly and 4 had hepatosplenomegaly. In etiology, 9 (69.2%) had portal vein thrombosis, 2 (15.4%) had hepatic fibrosis, and 2 (15.4%) had biliary atresia. There was a history of insertion of an umbilical catheter in 5 of our cases (38.5%). During the follow-ups, 10 of our cases (76.9%) had gastrointestinal bleeding. All of these cases underwent erythrocyte transfusion. Octreotide treatment was applied to nine of them. Beta-blocker therapy was started in all patients. Band ligation was applied to 23.1% of the patients, and band ligation and sclerotherapy were applied to 7.7% of the patients. Eight of them (61.5%) developed hypersplenism. Distal splenorenal shunt was performed in two of our patients due to persistent hypersplenism and massive splenomegaly (15.4%). Conclusion: Esophageal variceal bleeding as a complication of PHT is massive and life-threatening. Portal hypertension should be considered in children with thrombocytopenia and splenomegaly who are examined in pediatric hematology outpatient clinics, especially if there is a history of umbilical catheter.

Keywords: Hematemesis, Melena, Splenomegaly, Thrombocytopenia

Giriş

Portal ven ile vena kava inferior arasındaki basınç farkının 5 mmHg'yı geçmesi portal hipertansiyon (PHT) olarak kabul edilir.[1] Portal venöz sistemdeki basınç 10 mmHg'yı aştığında asit, özofagus varisi ve 12 mmHg'yı geçtiğinde varis kanaması gibi komplikasyonlar gelişir.[2] Histopatolojik açıdan sirotik ve karaciğerin sentetik fonksiyonlarının korunduğu, sirozun olmadığı non-sirotik PHT olarak ikiye ayrılır. Non-sirotik PHT'nin çocuklarda en sık nedeni umbilikal ven kateterizasyonuna bağlı gelişen ekstrahepatik portal ven trombozudur. Çocuklarda PHT nedenlerinin %25-50'lik kısmını portal ven trombozu oluşturur. Gelişmekte olan ülkelerde üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamalarının %68-84 sebebidir. Konjenital hepatik fibrozis ve idiyopatik non-sirotik PHT diğer sık görülen non-sirotik PHT nedenidir. Sirotik PHT'nin çocuklarda en sık nedeni biliyer atrezidir.[3] Klinik olarak non-sirotik PHT genellikle varis kanaması, splenomegali ve hipersplenizm bulguları ile gelir. İlk kanama sıklıkla 3-5 yaş arasında görülür.[4] Sirotik PHT'de bu klinik bulgulara ilaveten son dönem karaciğer hastalığının belirti ve bulguları olan sarılık, asit, büyüme geriliği, tenar-hipotenar atrofi gibi bulgular da eşlik eder.[5]

Bu çalışmamızda PHT nedeni ile izlediğimiz hastalarımızın başvurudaki klinik, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının, görüntüleme, endoskopi sonuçları ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilip literatüre sunulması amaçlandı.

Materyal ve Metot

2015-2020 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bölümünde takip edilen PHT tanısı konulmuş çocuklar çalışmaya dahil edildi. Hastaların kayıtlarından retrospektif olarak demografik verileri, başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri, görüntülemeler, endoskopi sonuçları ve tedavi yöntemleri değerlendirildi. Hastalar abdominal ultrasonografi (USG) ve portal doppler USG ile değerlendirilip portal vende trombüs varlığına bakıldı. Gereken olgulara bilgisayarlı tomografik portal faz anjiografi çekildi. Etyolojide intrahepatik PHT düşünülen ve tanı için gereklilik duyulan hastalara karaciğer biyopsisi uygulandı. Özofageal ve gastrik varisler açısından hastalara üst GİS endoskopisi uygulandı. Hastalara uygulanan beta blokör tedavi, endoskopik skleroterapi (EST) ve/veya endoskopik varis bant ligasyonu (EVL) ve cerrahi girişimler değerlendirildi.

İstatiksel analiz Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS) sürüm 26,0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vs.) kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya 7'si (%53,8) kız olan toplam 13 çocuk dahil edildi. Hastalarımızın ortalama yaşı 8,4±4,3 (3,08-18) yıl, izlem süresi 61,5±44,3 (18-126) aydı. Hastaların başvuru şikayet ve bulguları 6'sında (%46,2) hematemez, 4'ünde (%30,8) trombositopeni, 3'ünde (%23,1) melena, 3'ünde (%23,1) splenomegali ve 1'inde de hepatosplenomegaliydi. Fizik muayenede 9'unda (%69,2) splenomegali ve 4'ünde (%30,8) hepatosplenomegali vardı. Etyolojilerinde 9'unda (%69,2) portal ven trombozu, 2'sinde (%15,4) hepatik fibroziz ve 2'sinde de (%15,4) bilier atrezi vardı. Bilier atrezili iki olgumuz da kasai operasyonu geçirip, birisi karaciğer nakilliydi. Beş olgumuzda (%38,5) yenidoğan döneminde göbek kataterı takılma öyküsü mevcuttu. Takiplerde 10 olgumuz (%76,9) gastrointestinal sistem kanaması geçirdi. Bu olgulardan 4'ünün 1 kez, 3'ünün 2 kez, 1'inin 4 kez ve 2'sinin de 5 kez kanama geçirdiği saptandı. Bu olguların hepsine eritrosit transfüzyonu yapıldı. Hastalarımızın geliş laboratuvar değer ortalamaları beyaz küre: 7684,6±4186,7/mm^3 (2800-17200), Hb: 9,04±5,2 g/dl (5,2-13,3), trombosit: 129153±44897/mm^3 (58000-213000), protrombin zamanı: 14,7±4,6 sn (10,6-25), alanin aminotranferaz: 27,69±31,6 U/L (10-131), albümin: 3,81±0,35 g/dL (3-4,38), BUN/kreatinin oranı: 37,03±19,54 (16,1-82,35) idi. Dokuzuna octreotid tedavisi uygulandı. Tüm hastalara profilaktik beta bloker tedavisi başlandı. On çocuk medikal tedavi olarak sadece beta bloker alırken, 1'i beta bloker+immünsüpressif tedavi ve 2'si de beta bloker+ursedeoksikolik asit almaktaydı. Tedavi süre ortalaması 61,23±44,45 (18-126) aydı. Hastaların %23,1'ine bant ligasyonu, %7,7'sine bant ligasyonu ve skleroterapi beraber uygulandı. Sekizinde (%61,5) hipersplenizm gelişti. İki hastamıza inatçı hipersplenizm ve masif splenomegali nedeniyle (%15,4) distal splenorenal şant yapıldı. Hayatımı kaybeden hastamız olmadı.

Tartışma

Sıklıkla özofagus varis kanaması gibi hayatı tehdit edebilecek durumlarla ortaya çıkabilse de bazen tesadüfen saptanan splenomegali veya trombositopeni bizi portal hipertansiyon açısından şüphelendirmelidir. Appak ve ark.larının çalışmasında %61,9'unu erkeklerin oluşturduğu olguların ortalama yaşı 9,3 yıl, Grama ve ark.larının 63 olguluk ektstrahepatik portal hipertansiyonlu çocukları içeren çalışmasında ise %52,3'ünü erkelerin oluşturduğu olguların ortalama yaşı 5.14 yıl bulunmuştur.[6,7] Çalışmamızda iki çalışmadan farklı olarak çocukların %53,8'i kız olup, ortalama yaşı 8,4±4,3 idi.

Geçirilen enfeksiyonlar ve kullanılan non-steroid antiinflamatuar ilaçlarla tetiklenen varis kanamaları genellikle tekrarlayıcıdır. Ergenlik dönemine dek kanama sıklığı ve şiddeti artar, ergenlik sonrası gelişen portosistemik şantlarla kanama sıklığı azalmaktadır.[8] Appak ve ark.larının çalışmasında başvuru şikayeti olarak en sık %28,6 ile GİS kanaması ve splenomegali saptanmıştır.[6] Grama ve ark.larının çalışmasında ilk başvuruda %49.21 ile en sık hematemez ve melena gürülürken, takiplerde GİS kanama oranı %61.90'a çıkmıştır.[7] Çalışmamızda başvuru şikayeti olarak %46,2 ile en sık hematemez, fizik muayenede ise %69,2 ile splenomegali yer almaktaydı.

Anatomik olarak PHT etyolojisi prehepatik, intrahepatik ve posthepatik nedenler olarak üçe ayrılır.[9] Appak ve ark.larının çalışmasında PHT %52,4 ekstrahepatik, %47,6 intrahepatik nedenlere bağlı bulunmuştur.[6] Portal hipertansiyon oranı ise tüm nedenler içinde %38,1 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise %69,23 ile ekstrahepatik nedenler belirgin yüksekti. Bu durum prematüre doğum, umbilikal kateter takılması, neonatal sepsis ve nekrotizan enterokolit gibi yenidoğan problemlerine bağlanabilir. Tanı klinik, laboratuvar, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik bulgular değerlendirilerek konur. Non-sirotik portal HT'da tanı karaciğer işlev testleri normal olan hastalarda portal hipertansiyonun klinik ve laboratuvar bulgularının olması ile konur. Görüntülemede ilk tercih portal ven doppler ultrasonudur. BT ve MRG anjiografi de tanıda kullanılmaktadır.[10]

Akut kanama ataklarının durdurulması ve varis kanamasının proflaksisi tedavinin temelidir. Splenomegali, hipersplenizm, büyüme geriliği, portal biliyopati, minimal hepatik ensefalopati ve hepatopulmoner sendrom gibi komplikasyonlar da tedavi gerekliliklerdir.[11,12] Appak ve ark.larının çalışmasında tedavide bir hasta dışında tüm hastalara beta bloker tedavi başlanmış olup ortalama tedavi süresi 3±2,2 yıl saptanmıştır.[6] Çalışmamızda ise tüm hastalara profilaktik beta bloker tedavisi başlandı. Hastaların %76,9'u medikal tedavi olarak sadece beta bloker alırken, %7,7'si beta bloker+immünsüpressif tedavi ve %15,4'ü de beta bloker+ursedeoksikolik asit almaktaydı. Tedavi süre ortalaması 61,23 aydı

Komplikasyon olarak büyüme geriliği, portal biliyopati, minimal hepatik ensefalopati, hipersplenizm ve hepatopulmoner sendrom gelişebilir. Hipersplenizm hastaların %27-87'sinde görülebilir.[14,15] Çalışmamızda olguların %61,5'inde hipersplenizm gelişti. Hastalarımızın %15,4'üne tekrarlayan kanama ve inatçı hipersplenizm nedeniyle distal splenorenal şant ameliyatı yapıldı.

Sonuç

Varis kanaması PHT komplikasyonu olarak gelişen masif ve hayatı tehdit edici bir durumdur. Erken tanı konması önemlidir. Trombositopeni ve splenomegali ile gelip çocuk polikliniklerinde tetkik edilen çocuklarda özellikle umbilikal katater takılma öyküsü de varsa portal hipertansiyon akla gelmeli ve araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Shneider Bl. portal hypertension. In: Suchy Fj, Sokol Rj, Balistreri WF eds, liver Disease in Children. 4th ed. newYork: Cambridge University press. 2014:68-87.

2. Khanna R, Sarin SK. non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. J Hepatol. 2014;60(2):421-41

3. Weiss B, Shteyer E, vivante A, et al. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children. World j Gastroenterol. 2010;16(39):4968-72

4. Sarin SK, Sollano jD, Chawla YK, et al. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. liver Int. 2006;26(5):512-9.

5. de Franchis R, Baveno vIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno vI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. j Hepatol. 2015;63(3):743-752

6. Appak YÇ, Ünal F, Kasırga E. Portal Hypertension in Childhood: Two Centers Experience and Literature Review. J Curr Pediatr 2015; 13:177-82.

7. Grama A, Pîrvan A, Sîrbe C, Burac L, Ştefănescu H, Fufezan O. Extrahepatic Portal Vein Thrombosis, an Important Cause of Portal Hypertension in Children. J Clin Med. 2021 Jun 18;10(12):2703. doi: 10.3390/jcm10122703

8. Khanna R, Sarin SK. Noncirrhotic portal Hypertension: Current and Emerging perspectives. Clin liver Dis. 2019;23(4):781-807

9. Poddar U, Thapa BR, Rao Kl, Singh K. Etiological spectrum of esophageal varices due to portal hypertension in Indian children: is it different from the West? j Gastroenterol Hepatol. 2008;23(9):1354-7.

10. Sarin SK, Kumar A, Chawla YK, et al. Noncirrhotic portal fibrosis/idiopathic portal hypertension: ApASl recommendations for diagnosis and treatment. Hepatol Int. 2007;1(3):398-413

11. Ozturk o, Eldem G, peynircioglu B, et al. Outcomes of partial splenic embolization in patients with massive splenomegaly due to idiopathic portal hypertension. World j Gastroenterol. 2016;22(43):9623-30.

12. Superina R, Shneider B, Emre S, Sarin S, de ville de Goyet j. Surgical guidelines for the management of extra-hepatic portal vein bstruction. Pediatr Transplant. 2006;10(8):908-13.

13. Da Bl, Koh C, Heller T. noncirrhotic portal hypertension. Curr opin Gastroenterol. 2018;34(3):140-45

14. de ville de Goyet j, D'Ambrosio G, Grimaldi C. Surgical management of portal hypertension in children. Semin pediatr Surg. 2012;21(3):219-32.

15. Alberti D, Colusso M, Cheli M, et al. Results of a stepwise approach to extrahepatic portal vein obstruction in children. j pediatr Gastroenterol nutr. 2013;57(5):619-26.

Presentation ID / Sunum No= 335

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000000300956902

Kardiyak Üfürüm Bulgusu ile Yönlendirilen Hastalarda Yapısal Kalp Hastalığı Sıklığı

Uzman Dr. Muhammed Karabulut[1]

[1]*Çocuk Kardiyoloji Kliniği, SBÜ Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye*

Özet

Amaç: Pediatrik kardiyoloji kliniklerine en sık başvurular arasında üfürümler yer alır. Çoğu masum olan bu üfürümler klinisyenler ve aileler arasında çoğu kez gereksiz endişe kaynağıdır. Çeşitli çalışmalarda asemptomatik çocukların yaklaşık %50 sinde masum üfürüm saptanmıştır. Bu çalışmada pediatri hekimleri tarafından tespit edilen üfürümlü hastalardaki kalp hastalığı sıklığı sorgulanmıştır. Yöntem: Çalışmamıza hastanemiz Pediatrik Kardiyoloji Kliniğine Ocak 2021- Aralık 2021 tarihleri arasında üfürüm ön tanısı ile yönlendirilen 0-18 yaş arası asemptomatik 145 hasta dahil edildi. Tüm hastaların dosya arşivlerinden transtorasik ekokardiografi sonuçları incelendi. Üfürüm etyolojisi bakımından asemptomatik hastalar; masum üfürümlü ve yapısal kalp hastalığına bağlı patolojik üfürümlü hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 148 hastanın 78'i (%53) erkek, 70'i (%47) kızdı. Hastaların median yaşı 4 idi. Hastaların 138'inde (%93) hemodinamik açıdan anlamlı yapısal bir kardiyak patoloji saptanmadı. Sadece hastaların 10'unda (%7) yapısal kalp hastalığı olarak atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, pulmoner stenoz, Patent Duktus arteriosuz, Mitral Valf Prolabsusu/Mitral Yetersizlik ve biküspid aorta saptandı. Sonuç: İleri teknolojik gelişmelere rağmen klinik değerlendirme hastalıkların çoğunda olduğu gibi kardiyak hastalıkların teşhisinde de önemini korumaktadır. Fakat üfürümlerin ayırıcı tanısında iyi bir anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra özellikle oskultasyon noktasında iyi bir klinik deneyime sahip olmak gerekmektedir. Bu amaçla, üfürüm etyolojisi açısından kardiyolojiye yönlendirilen hastalardan geribildirim alınması bu deneyimin artırılmasında büyük fayda sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak Üfürüm, Masum Üfürüm, Patolojik Üfürüm

Frequency of Structural Heart Disease in Patients Referred by a Sign of Cardiac Murmur

Abstract

Objective: Murmurs are among the most common admissions to pediatric cardiology clinics. These murmurs, many of which are innocent, are often a cause for unnecessary concern among clinicians and families. Innocent murmurs in asymptomatic children were found to be 50% on average in studies.

In this study, the frequency of heart disease in patients with murmurs detected by pediatricians was investigated. Method: Our study included 145 asymptomatic patients aged 0-18 years, who were referred to the pediatric cardiology clinic of our hospital between January 2021 and December 2021 with a preliminary diagnosis of murmur. Transthoracic echocardiography results were analyzed from the file archives of all patients. Asymptomatic patients in terms of murmur etiology were divided into two groups as innocent murmur and patients with a pathological murmur due to structural heart disease. Results: Of the 148 patients included in the study, 78 (53%) were male and 70 (47%) were female. The median age of the patients was 4 years. No hemodynamically significant structural cardiac pathology was detected in 138 (93%) of the patients. As structural heart disease only in 10 (7%) of the patients; atrial septal defect, ventricular septal defect, pulmonary stenosis, Patent Ductus arteriosus, Mitral Valve Prolabsus/Mitral Regurgitation and bicuspid aorta were detected. Conclusion: Despite advanced technological developments, clinical evaluation maintains its importance in the diagnosis of cardiac diseases, as in most diseases. However, in the differential diagnosis of murmurs, in addition to a good anamnesis and physical examination, it is necessary to have a good clinical experience, especially at the point of auscultation. For this purpose, receiving feedback from patients referred to cardiology in terms of murmur etiology will be of great benefit in increasing this experience.

Keywords: Cardiac Murmur, Innocent Murmur, Pathological Murmur

GİRİŞ

Pediatrik kardiyoloji kliniklerine en sık başvurular arasında üfürümler yer alır. Çoğu masum olan bu üfürümler klinisyenler ve aileler arasında çoğu kez gereksiz endişe kaynağıdır. Patolojik karakterli üfürümler konjenital kalp hastalıklarına (KKH) bağlı olabileceği gibi edinsel kaynaklı nedenlere bağlı olarak da oluşabilir (1, 2). Çeşitli çalışmalarda KKH sıklığı her 1000 canlı doğumda 4 ile 50 arasındadır. Asemptomatik çocuklarda masum üfürümler ise yapılan çalışmalarda ortalama %50 olarak saptanmıştır (3-5). Bu çalışmada pediatri hekimleri tarafından tespit edilen üfürümlü hastalardaki kalp hastalığı sıklığı sorgulanmıştır.

YÖNTEM

Çalışmamıza hastanemiz Pediatrik Kardiyoloji Kliniğine Ocak 2021- Aralık 2021 tarihleri arasında üfürüm ön tanısı ile yönlendirilen 0-18 yaş arası asemptomatik 148 hasta dahil edildi. Bilinen kalp ve kronik hastalık öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların dosya arşivlerinden elektrokardiogram ve transtorasik ekokardiografi sonuçları incelendi. Üfürüm etyolojisi bakımından asemptomatik hastalar; masum üfürümlü ve yapısal kalp hastalığına bağlı patolojik üfürümlü hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Yapılan eko incelemesinde üfürüm etyolojisi bakımından önemli olmayan patent foraman ovale ve hemodinamik olarak önemsiz ince patent duktus arteriosus (PDA) anomalileri ile 1 yaş altı yine hemodinamik olarak önemli olmayan periferik pulmoner arter stenozlu hastalar patolojik üfürüm grubuna dahil edilmedi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 148 hastanın 78'i (%53) erkek, 70'i (%47) kızdı. Hastaların median yaşı 4 idi. Üfürüm etyolojisi bakımından gönderilen hastaların 138'inde (%93) hemodinamik açıdan anlamlı yapısal bir kardiyak patoloji saptanmadı. Sadece hastaların 10 unda (%7) yapısal kalp hastalığı olarak atrial septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD) pulmoner stenoz (PS), Patent Duktus arteriosuz (PDA), Mitral Valf Prolabsusu/Mitral Yetersizlik (MVP/MY) ve biküspid aorta saptandı. Üfürüm tespit edilen hastaların demografik özellikleri ve üfürüm etyolojileri Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Üfürüm tespit edilen hastaların demografik özellikleri ve üfürüm etyolojileri

	N (%)
Cinsiyet	
Kız	70 (47)
Erkek	78 (53)
Yaş, median, yıl	4
Masum Üfürüm	138 (93)
Yapısal kalp hastalığı yok	115
Hemodinamik olarak Önemsiz Periferik PS	11
Hemodinamik Olarak Önemsiz Sessiz PDA	18
Patolojik Üfürüm	10 (7)
VSD	2
ASD	2
PS	2
MVP/MY	1
PDA	2
Biküspid aorta	1

PDA: Patent Duktus Arteriosus, VSD: Ventriküler Septal Defekt, ASD: Atrial Septal Defekt, PS:Pulmoner Stenoz, MVP: Mitral Valf Prolabsusu, MY: Mitral Yetersizlik

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kardiyak hastalıkların teşhisinde klinik muayene önemli bir yer tutar. Birçok kardiyak patoloji saptamada iyi bir anamnez ve fizik muayene çoğu kez yeterlidir. Yapılan bir çalışmada kardiyak hastalık teşhisinde klinik muayenenin duyarlılığı %96, özgüllüğü %95 olarak saptanmıştır (6). Literatürde masum üfürüm sıklığı %6'dan %90'a kadar geniş bir aralıkta bildirilmiştir (5, 7). Bu nedenle bu kadar sıklıkta karşılaşılan üfürümlerin etyolojisinde önemli olan patolojik olanları masum olanlardan ayırabilmektir. Bu ayırımında iyi bir klinik muayenenin yanında iyi bir anamnezde önemlidir. Aileye veya çocuğa ait bazı özellikler üfürüm etyolojisinde yol gösterici olabilmektedir. Ailede KKH varlığı çocukta 3-10 kat KKH sıklığına neden olurken, gestasyonel diabet, prematürelik, down sendromu, akut romatizmal ateş geçirme öyküsü veya marfanoid yapılı olma, siyanoz, büyüme gelişme geriliği, efor dispnesi, senkop gibi çocuğa ait bazı özelliklerde yapısal kalp hastalığına bağlı üfürüm olasılığını artıracaktır (8). Ayrıntılı kardiyak muayene ile birlikte bu üfürümlerin ayrıcı tanısında hangi kardiyak fazda duyulduğu, lokalizasyonu ve yaş gruplarına göre dağılımlarını da bilmek gerekir. Klinikte sıklıkla masum üfürüm etyolojisinde sistolik faz da duyulan vibratuar still üfürümü, aortik sistolik üfürüm, pulmoner akım üfürümü, periferik pulmoner arter stenoz üfürümü, supraclavicular/ brachiocephalic sistolik üfürüm bulunurken, sürekli üfürümlerden ise venoz hum ve mammariyal arter üfürümleri yer alır (8, 9). Bunlar içinde aortik sistolik üfürüm, mammariyal arter üfürümleri ileri çocukluk yaş ve adolesan yaşlarda daha çok duyulabilirken, still, brachiocephalik ve pulmoner akım üfürümü ise tüm çocukluk döneminde duyulabilen üfürümlerdendir. Belirli yaş gruplarında duyulabilen üfürümlerden ise periferik pulmoner arter stenoz üfürümü bir yaş altı, venoz hum üfürümüde 3-8 yaş aralığında sıklıkla duyulur (8). Üfürümlerin ayırıcı tanısında lokalizasyonları da önemlidir. Aortik kökenli üfürümler daha çok sağ 2. interkostal aralıkta belirgin duyulurken, pulmoner arter ve dallarına ait üfürümler sol ikinci interkostal aralıkta sıklıkla duyulur. Masum üfürümler arasında %62-95 oranla en sık olarak duyulan vibratuar still üfürümü ise en iyi en iyi sol alt sternal kenarda duyulur (5, 8). Masum üfürümler; tek

olmaları, yumuşak karakterli olmaları, daha çok sistolik fazda duyulmaları, kısa süreli ve dar alanlarda duyulmaları gibi bazı özelliklere sahiptirler. Ayrıntılı kardiyak testlere gerek kalmadan iyi bir klinik değerlendirme ile masum üfürümler ayırt edilebiliyor olmasına karşın sıklıkla hekimler tarafından patolojik üfürümler ile ayırıcı tanıya gidilememektedir. Hansen ve ark.(4)'larının pediatristler tarafından yönlendirilen üfürümlü 100 asemptomatik sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada çocukların sadece %23 ünde yapısal kalp hastalığı saptamışlardır.

İleri teknolojik gelişmelere rağmen klinik değerlendirme hastalıkların çoğunda olduğu gibi kardiyak hastalıkların teşhisinde de önemini korumaktadır. Fakat üfürümlerin ayırıcı tanısında iyi bir anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra özellikle oskultasyon noktasında iyi bir klinik deneyime sahip olabilmek için kardiyolojiye yönlendirilen hastalardan geribildirim mekanizmasının işler hale getirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2002;39(12):1890-900.

2. Wilson SE, Chinyere UC, Queennette D. Childhood acquired heart disease in Nigeria: an echocardiographic study from three centres. Afr Health Sci. 2014;14(3):609-16.

3. Friedman S, Robie WA, Harris TN. Occurrence of innocent adventitious cardiac sounds in childhood. Pediatrics. 1949;4(6):782-9.

4. Hansen LK, Birkebaek NH, Oxhøj H. Initial evaluation of children with heart murmurs by the non-specialized paediatrician. Eur J Pediatr. 1995;154(1):15-7.

5. Van Oort A, Hopman J, De Boo T, Van Der Werf T, Rohmer J, Daniëls O. The vibratory innocent heart murmur in schoolchildren: a case-control Doppler echocardiographic study. Pediatr Cardiol. 1994;15(6):275-81.

6. Smythe JF, Teixeira OH, Vlad P, Demers PP, Feldman W. Initial evaluation of heart murmurs: are laboratory tests necessary? Pediatrics. 1990;86(4):497-500.

7. Fogel DH. The innocent systolic murmur in children: a clinical study of its incidence and characteristics. Am Heart J. 1960;59:844-55.

8. Frank JE, Jacobe KM. Evaluation and management of heart murmurs in children. Am Fam Physician. 2011;84(7):793-800.

9. Poddar B, Basu S. Approach to a child with a heart murmur. Indian J Pediatr. 2004;71(1):63-6.

Presentation ID / Sunum No= 337

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000000207632719

Kardiyak Kist Hidatik: İnterventriküler Septal Tutulum

Uzman Dr. Ayşen Yaprak Engin[1]

[1]*İzmir İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*

Özet

Kist hidatik insanların ara konakçısı olduğu echinococcus granulosus tarafından oluşturulan bir paraziter hastalıktır. En sık karaciğer(%65) ve akciğere(%25) yerleşir. Kontraksiyonlar nedeniyle larvaların tutunması zor olacağından hastaların sadece %0.5-2 kadarında kardiyak kist hidatik görülmektedir. Bizim olgumuz da tedavisi çok zor bir durum olan kardiyak kist hidatik vakasıdır. Olgu sunumu: 66 yaşında erkek hasta, Ekim 2019'da genel halsizlik, yorgunluk şikayetleriyle başvurduğu Kardiyoloji polikliniğinde tanı almıştı. İlk ekosunda IVS'de tespit edilen 9x11 mmlik kistik lezyon görüldü. Hasta operasyona alındı. Postop 2. Seneyi doldurduğunda hastanın kisti 27x26 mm ölçüldü ve giderek boyutlarında artış olması nedeniyle nüks olarak kabul edildi. Tekrar opere edilen hastanın postoperatif 2. ay 5mm'lik iki adet kist izlenmektedir ve hasta hala albendazol tedavisi altındadır ve en az 6 aya tamamlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak Kist Hidatik, Kist Hidatik, İnterventriküler Septum

Cardiac Hydatid Cyst : Interventricular Septal Manifestation

Abstract

Hydatid cyst is a parasitic disease caused by echinococcus granulosus that uses humans as temporary hosts. It is mostly seen in liver (65%) and lungs (25%). Cardiac manifestations are only seen in 0.5-2% of the patients as contractions make attachment difficult for the larvas. A cardiac hydatid cyst is reported aiming to underline the challenges of the treatment. Case report: A 66-year-old male went to Cardiology outpatient clinic for his weakness and fatigue. In the echocardiographic evaluation a 9x11mm cystic lesion was detected in the interventricular septum (IVS). Patient underwent an operation under cardiopulmonary bypass (CPB) and cardiac arrest.. The cavity was sutured with separated polypropilene sutures with felt support. After 2 years, a cyst of 26x27 mm was detected in the same position, so he underwent a redo operation. Similar disinfection techniques and plication of the cavity were used. In the echocardiograms there were still 2 cysts. He will use albendazole for at least 6 months.

Keywords: Cardiac Cyst Hydatid, Cyst Hydatid, Interventricular Septum

INTRODUCTION

Hydatid cyst is a parasitic disease caused by echinococcus granulosus. Humans do not have a mandatory role in the biological cycle, but they usually involve as intermediate hosts. The eggs of the larva spreading from the feces of the definitive hosts may contaminate the water, soil and food. When intermediate hosts like humans ingest the eggs, the eggs hatch and oncospheres release from the eggs, they invade intestinal walls of the intermediate host and reach the circulatory system which goes towards the liver. The liver is the most common site of hydatid cysts and lungs are the second site. The heart is usually protected by its contractions (0.5-2%) [1], however, when it is infected the most common site is left ventricular wall and interventricular septum [2,3]. Underlining that cardiac hydatid cyst is a disease difficult to diagnose, treat and eliminate was aimed by presenting this case report.

CASE REPORT

A 66-year-old male went to Cardiology outpatient clinic for his weakness and fatigue. In the echocardiographic evaluation a 9x11mm cystic lesion was detected in the interventricular septum (IVS). In thorax CT, another 4 cm lesion was detected in the anterobasal segment of the right lung. In cardiac MRI, multilocular cystic lesion of 48x36mm was identified and the cyst in the right lung was determined to be ruptured. Patient underwent an operation under cardiopulmonary bypass (CPB) and cardiac arrest. Taking certain precautions, after hypertonic saline injection, the cysts in the IVS were opened, irrigated with saline and povidone-iodine. The cavity was sutured with separated polypropilene sutures with felt support and CPB was terminated. In the early period a 4 cm cystic lesion was still seen in CT. Department of Infectious Diseases suggested albendazole for 3 to 6 months depending on findings. After 3 months of albendazole with close follow up of liver enzymes, cysts could not be detected in CT and albendazole was stopped. The patient was lost to follow-up. After a while, cysts reappeared in echocardiography, albendazole was restarted and the patient was taken under close follow-up of monthly visits. After 2 years, a cyst of 26x27 mm was detected in the same position, so he underwent a redo operation. Similar disinfection techniques and plication of the cavity were used. In the echocardiograms there were still 2 cysts. He will use albendazole for at least 6 months.

DISCUSSION

It is widespread all over the world, with a 2 to 6 times increase in the rural sides. In our country 0.8 to 6.6 over 100000 patients experience surgery due to this disease [4]. However, it is assumed that this does not reflect the real number. In a study with people who share their living spaces with the patients who underwent surgery for hydatid cyst, the disease was detected in 12.74% of the population [5]. This shows us that the disease can follow an asymptomatic course. In the current case, the patient has gone to several clinics of different disciplines. Before the diagnosis, he wondered around with eosinophilia for one and a half years. For diagnosis of cardiac hydatid cyst, one should suspect first and keep in mind that people do not get eosinophilia for various reasons.

Cardiac hydatid cyst is rare and difficult to diagnose as it is usually asymptomatic. Although not very often it may present with ischemia due to compression of coronary vessels, insufficiencies of heart valves due to displacements, and also heart failure, embolism to various sites (pulmonary embolism, stroke, acute arterial embolism, visceral embolisms), rhythm disturbances [6 - 10]. Whenever the cyst ruptures it carries risk of anaphylaxis and death. For this reason, immediate and aggressive treatment should be carried out.

1. Kabbani SS, Jokhadar M, Sundouk A, Nabhani F, Baba B, Shafik AI. Surgical management of cardiac eshinococcosis, report of four cases. **J Cardiovasc Surg (Torino)** 1992;33:505-10.
2. Beshlyaga VM, Demyanchuk VB, Glagola MD, Lazorishinets VV. Echinococcus cyst of left ventricle in 10-year-old patient. **Eur J Cardiothorac Surg** 2002;21:87.
3. Ugurlucan M, Sayin OA, Surmen B, Coppin M, Champsaur G. Images in cardiovascular medicine, Hydatid cyst of the interventricular septum. **Circulation** 2006;113:869-70 7.
4. Köktürk O. Akciğer Hidatik Kist Hastalığı. In: Ekim N, Uçan ES, eds. Solunum Sistemi Infeksiyonları. Toraks Kitapları 2001; 3:557-604.

5. Cobanoğlu U, Sayır F, Mergan D. The results of radiological and serological screening in individuals sharing the same living space as patients with hydatid cysts. Turkiye Parazitol Derg 2012; 36:65-70.

6. Gula G, Luisi VS, Machado F, Yacoub M. Hydatid cyst of the heart, clinical and surgical implications. **Thorac Cardiovasc Surg** 1979;27:393- 6. doi: 10.1055/s-0028-1096284.

7. Tandon S, Darbari A. Hydatid cyst of the right atrium: a rare presentation. **Asian Cardiovasc Thorac Ann** 2006;14: e43-4. doi: 10.1177/021849230601400324.

8. Jeridi G, Boughzala E, Hajri S, Hediji A, Ammar H. Complicated hydatid cyst of the right atrium simulating myxoma of the tricuspid valve. **Ann Cardiol Angeiol (Paris)** 1997; 46:159-62.

9. Bolourian AA. Cardiac echinococcosis presenting as myxoma, report of very rare case. **Cardiovasc Surg** 1997;5:62-3.

10. Karadede A, Alyan O, Sucu M, Karahan Z. Coronary narrowing secondary to compression by pericardial hydatid cyst. **Int J Cardiol** 2008;123(2):204-7. doi: 10.1016/j. ijcard.2006.11.174.

Presentation ID / Sunum No= 340

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-3661-2052

TNBS İle Oluşturulan Deneysel Kolit Modelinde İnfliximab'ın Ekstra İntestinal Tutulumlar Üzerine Etkisi

Uzman Dr. Cem Azılı[1], Prof. Dr. Osman Kurukahvecioğlu[2], Prof. Dr. Murat Akın[2], Prof. Dr. Özlem Gülbahar[3], Doç. Dr. Feriha Pınar Uyar Göçün[4], Prof. Dr. Emin Ersoy[2], Prof. Dr. Şükrü Bozkurt[2]

[1] *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı drcemazili@yahoo.com*
[2] *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, okurukahveci@yahoo.com*
[3] *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, drmuraakin@gmail.com*
[4] *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, mdzengin@yahoo.com*
[5] *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, uyarpinar@yahoo.com*
[6] *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, eminersoy@yahoo.com*
[7] *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, b.sukrubozkurt@gmail.com*

Özet

Amaç: İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH), barsağın kronik inflamatuvar bir bozukluğudur, karaciğer ve pankreası gibi birçok barsak dışı tutulumla seyredebilir. Çalışmamızın amacı; ratlarda 2, 4, 6-trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) ile oluşturulan kolit modelinde hepatik ve pankreatik değişikliklerin saptanması ve kolon, pankreas, karaciğer üzerine infliximabın etkinliğinin araştırılmasıdır. Yöntem: Çalışmaya alınan 40 adet Wistar albino rat dört gruba ayrıldı; Grup 1: Sham grubu, Grup 2: TNBS-E ile kolit oluşturulan grup, Grup 3: TNBS-E ile kolit oluşturulup ardından 5 mg/kg infliximab verilen tedavi grubu, Grup 4: TNBS-E ile kolit oluşturulup ardından 10 mg/kg infliximab verilen tedavi grubu. Kolit modeli, kolona rektal yolla 0,5 ml %50 etanol içinde çözünmüş 30 mg TNBS verilerek oluşturuldu. Infliximab sadece grup 3 ve 4'e subkutan olarak 2. ve 6. günlerde 5 ve 10 mg şeklinde uygulandı. Denekler 7. gün sakrifiye edildi. Plazma TNF-α, IL–1β, IL–6, IL–10, MPO, MDA değerleri, biyokimyasal parametreler, kolonik, karaciğer, pankreasa ait histolojik örnekler alındı. Bulgular: Çalışmamızda infliximab tedavisi, plazma TNF- α, IL–1β, IL–6, MPO, MDA düzeylerinde anlamlı bir gerileme sağladı Infliximab tedavisi ile kolonik skorlarda gerileme mevcuttu. Ancak infliximab tedavisi ile karaciğer ve pankreas skorlarında anlamlı bir düzelme saptanmadı. Çalışmamızda kolon mikroskobik skorları haricinde 5 ve 10 mg/kg infliximab dozu arasında anlamlı fark bulunamadı. Sonuç: İBH'nin ekstraintestinal tutulumları üzerine infliximab tedavisinin etkisi henüz kanıtlanmamıştır. Subkutan infliximab tedavisinin TNF- α, IL–1β, IL–6, MPO, MDA düzeylerini düşürerek inflamatuvar aktiviteyi azaltmaktadır. Ancak çalışma sonuçlarımıza göre İBH'ye bağlı karaciğer ve pankreas hasarında infliximab tedavisinin etkinliğinin olmadığı görüldü. Infliximabın

ekstraintestinal tutulumlara etkinliği, gelecekte yapılacak klinik ve deneysel çalışmalarla açıklığa kavuşacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar Barsak Hastalığı, Tnbs Kolit Modeli, Infliximab, Ekstraintatinal Tutulum.

The Effects of Infliximab On Extraintestinal Manifestations of Tnbs Induced Colitis in Rats

Abstract

Aim: Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a chronic inflammatory disorder of intestine, which can progress with extra-intestinal involvements like liver and pancreas. Our study aims to detect hepatic and pancreatic changes in colitis model induced by 2-4-6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) in rats and to investigate the efficacy of infliximab on colon, pancreas, and liver. Material- Method: Forty Wistar albino rats included in the study were divided into four groups; Group 1: Sham group, Group 2: Colitis-induced group with TNBS-E, Group 3: Colitis-induced TNBS-E treatment group was given 5 mg/kg infliximab, Group 4: TNBS-E-induced colitis was given 10 mg/kg infliximab. The colitis model was created by instilling 30 mg of TNBS dissolved in 0.5 ml of 50% ethanol rectally into the colon. Infliximab was administered subcutaneously only to groups of 3 and 4, with doses of 5 and 10 mg on the 2nd-6th days. The rats were sacrificed on the 7thday. Plasma TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-10, MPO, MDA values, biochemical parameters, histological samples of colonic, liver, and pancreas were taken. Results: In our study, infliximab treatment provided a significant regression in plasma TNF-α, IL-1β, IL-6, MPO, MDA levels. Colonic scores were regressed with infliximab treatment. However, there was no significant improvement in liver and pancreas scores with infliximab treatment. There is found no significant difference between doses of 5 and 10 mg/kg infliximab, except the microscopic score for the colon. Conclusion: The efficiency of infliximab for the treatment of extraintestinal involvements of IBD has not been proven yet. Subcutaneous infliximab treatment reduced inflammatory activity by decreasing TNF-α, IL-1β, IL-6, MPO, MDA levels. However, according to our study results, infliximab treatment had no efficiency in liver and pancreas damage due to IBD. We believe that the effectiveness of infliximab on extraintestinal involvement should be clarified with future clinical and experimental studies.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Tnbs Colitis Model, Infliximab, Extraintestinal Involvement

1. GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal sistem ile birlikte tüm organ sistemlerini tutabilen kronik ve tekrarlayıcı bir inflamatuar hastalıktır[1]. İBH, Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) olmak üzere iki ana başlık altında toplanır. İBH'lerin ekstraintestinal tutulumu %6–47 civarındadır. Artropatiler, eritema nodosum ve hepatobiliyer bozukluklar en sık barsak harici tutulumlar olarak sayılabilir. En sık immun kaynaklı hepatobiliyer hastalık primer sklerozan kolanjittir (PSK). PSK'sı olan olgularda ince barsak hastalığı prevalansı %70–80 iken İBH' de PSK görülme oranı %2–7' dir. İBH, karaciğer, safra kanalları ve pankreasa ait histolojik değişikliklerin yanı sıra serum bilirubin, safra asidi, karaciğer enzimlerinde ve inflamatuvar sitokinlerde artışa da neden olmaktadır[2].

IBH'ın kesin tedavisi olmamakla beraber sağaltımında diyet, antienflamatuar tedavi, steroid, monoklonal antikorlar ve cerrahi ön plana çıkmaktadır. IBH'de T Helper 1 (TH1) deki immün bozukluğa bağlı IL-12, TNF-α ve IFN-γ seviyelerinde artış ve neticesinde gelişen transmural inflamasyon ana sorundur. Infliximab kimerik humanize anti TNF-α IgG1 monoklonal antikorudur ve aktif ÜK'de remisyon sağlayarak cerrahi gerekliliğini azaltabilir[3]. CH'da ise fistül varlığı ve medikal tedaviye yanıtsızlık için kullanılabilir. Ayrıca pyoderma gangrenosum, uveit ve artropati gibi

ekstraintestinal tutulumlarda da iyileşmeye katkı sağladığı bildirilmektedir. PSK gibi hepatobiliyer komplikasyonlara karşı infliximabın etkinliği hala tartışmalıdır[4].

Literatürde birçok klinik ve deneysel çalışma ile infliximabın kolit üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. Ancak İBH' nin ekstraintestinal tutulumunda infliximab etkinliğini gösteren çalışmalar kısıtlıdırdır. Çalışmamızda TNBS ile deneysel kolit modeli oluşturulup infliximab'ın ekstraintestinal tutulumlara etkisini araştırmayı amaçladık.

2. MATERYAL VE METOD

Çalışmada ağırlıkları 190–270 gr arasında değişen, ortalama dört aylık 40 adet dişi Wistar albino ratlar her grupta onar olacak şekilde ayrıldı. Deney süresince ışık düzeni 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde ayarlandı, araştırma süresince dinlendirilmiş musluk suyu ve standart pelet yem ile beslendiler. Ratlara anestezi, intramusküler Ketamine hydrochloride (Ketalar, Parke Davis ve Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg dozunda+Xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer HealthCare) 5 mg/kg enjekte edilerek yapıldı. Grup 1: Sham grubu, rektal yoldan 1 ml % 0,9 NaCl verildi. Grup 2: kolit grubu olup ikinci ve altıncı günlerde subkutan 0,1 ml %0,9 NaCl uygulandı. Grup 3: kolit oluşturuldu, ikinci ve altıncı günlerde 0,1 ml/5 mg/kg Infliximab (Remicade, Shering-plough, İtalya) s.c. olarak uygulandı. Grup 4: kolit oluşturuldu, ikinci ve altıncı günlerde 0,2 ml/10 mg/kg Infliximab s.c. olarak uygulandı. Tüm gruplar 7. gün sakrifiye edildi.

2.1. TNBS ile kolit modeli:

Deneysel kolit oluşturmak için 30 mg (80 mg/kg) TNBS (92823, picrylsulfonic acid solution 10 ml, purum, Switzerland) +%50 etanol karışımı kullanıldı. Bu yönteme göre anestezi altındaki ratlara 8 French poliüretan kanül rektal yoldan 8 cm içeri itildi. Bu kanülden 30 mg/0,1 ml/rat TNBS+0,5 ml %50 etanol yavaşça içeri verilerek kolit oluşturuldu. Daha sonra ratlar, verilen maddenin geri kaçmasını engellemek için 30 saniye süre ile kuyruktan kaldırılarak baş aşağı tutuldu sonrasında trandelenburg pozisyonunda anesteziden çıkana kadar yaklaşık 30 dakika bekletildi[5].

2.2. Cerrahi prosedür:

İntramuskuler olarak 50 mg/kg ketamin+5 mg/kg xylazine uygulanması ile anestezi sonrası ksifopubik median kesi ile laparatomi yapıldı. Vena kavadan TNF-α, IL–1β, IL–6, IL–10, MDA, MPO, Alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin çalışılmak için yaklaşık 5 ml kan örneği alındı. Takiben transvers kolonun ortasından rektum distalde mümkün olan en aşağı seviyeden transekte edildi ve yaklaşık 10 cm'lik kolon segmenti, pankreas ve karaciğer dokusu çıkarıldı. Deney sonunda anestezi altındayken vena cavadan kan alınmak suretiyle vasküler kollaps oluşturularak ratlar sakrifiye edildi.

2.3. Patolojik değerlendirme:

Alınan karaciğer, pankreas dokuları ve kolon rezeksiyon materyali (longitudinal olarak açılıp fekal içerik %0,9 NaCl ile hafifçe temizlendi) patolojik inceleme için %10'luk formaldehit içerisinde tespit edilip rutin takip işlemi sonucunda parafin bloklara gömüldü. Karaciğer, pankreas ve kolon bloklardan hazırlanan 5 mikron kalınlığındaki kesitler Hematoksilen-Eosin ile, karaciğerde fibrozisi değerlendirmek amacıyla Hematoksilen- Eosin'in yanı sıra Masson trikrom boyası ile değerlendirildi. TNBS-E uygulamasını takiben yedinci günde sakrifiye edilen ratlardan elde edilen kolon mukozasındaki makroskopik hasar değerlendirilmesi için tablo 1'deki, mikroskobik hasar değerlendirilmesi için tablo 2'daki skorlama kriterleri kullanıldı[6, 7].

TNBS-E uygulamasını takiben 7.günde sakrifiye edilen ratlardan karaciğer hasarının değerlendirilmesi için tablo 3'deki mikroskobik skorlama kriterleri, pankreas hasarının değerlendirilmesi için tablo 4'deki Scihmidt kriterleri kullanıldı[8, 9].

2.4. Biyokimyasal analiz:

Kan örnekleri 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi ve plazma numuneleri hazırlandı. Eppendorf tüplere alınan plazmalar analiz dönemine kadar -80ºC'da saklandı.

2.4.1. Plazma Alanin aminotransferaz (ALT) ve total bilirubin ölçümü:

Plazma ALT düzeyi, NADH'ın NAD'ye oksidasyonu sırasında 340 nm dalga boyunda ölçülen absorbansın azalması prensibine dayalı hazır kitler (Abbott) kullanılarak otoanalizörde (Abbott-Aeroset) analiz edilmiştir[10]. Plazma total bilirubin düzeyleri, total bilirubin ile diazo reagent'ının reaksiyonu sonucu renkli bir bileşik oluşması prensibine dayalı hazır kitler (Abbott) kullanılarak otoanalizörde (Abbott-Aeroset) analiz edildi[11]. ALT değerleri U/L, total bilirubin değerleri mg/dL olarak ifade edildi.

2.4.2. Plazma Miyeloperoksidaz (MPO) Ölçümü:

MPO düzeyi ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) yöntemi ile hazır Hycult biotechnology b.v. (The Netherlands) kitleri kullanılarak çalışıldı. Değerler ng/mL olarak ifade edildi.

2.4.3. Plazma TNF-α, IL–1β, IL–6 ve IL–10 Ölçümü:

TNF-α, IL–1β, IL–6 ve IL–10 düzeyleri ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) yöntemi ile hazır Bender MedSystems (Vienna, Austria) kiti kullanılarak değerlendirildi. Standart rekombinant TNF-α, IL–1β, IL–6 ve IL–10 eğrileri kullanılarak TNF-α, IL–1β, IL–6 ve IL–10 konsantrasyonları hesaplandı. Değerler pg/mL olarak ifade edildi.

2.4.4. Plazma MDA Ölçümü:

MDA düzeyleri ise MDA ile tiobarbütirik asitin (TBA) reaksiyonunu temel alan spektrofotometrik yöntemle analiz edilmiştir (MDA: Northwest Life Science Specialties, LLC). Değerler mikromolar (μM) olarak ifade edildi.

2.5. İstatistiksel analiz:

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS® 11,0 (Standart Package of Statistical Sciences) programı kullanıldı. Plazma TNF-α, IL–1β, IL–6, IL–10, MPO, MDA, ALT, total bilirubin düzeylerinin karşılaştırılmasında ve kolon makroskobik ve mikroskobik, karaciğer ve pankreas hasar skorlarının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışma sonuçları ortalama ± standart sapma değerleri olarak verildi. İstatistiksel olarak $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3. SONUÇLAR

3.1. Biyokimyasal parametrelerin gruplar arası istatistiksel değerlendirilmesi

Çalışmada randomize her biri 10 rattan oluşan dört grup mevcuttu. Çalışma esnasında ölen veya herhangi bir sebeple çalışma dışı bırakılan denek olmadı. Deneklerde değerlendirilen değişkenlerin ortalamaları ve standart sapmaları tablo 5'de verilmiştir.

TNF-α ve IL–1β, değerleri karşılaştırıldığında, grup 2'de diğer gruplara göre belirgin şekilde daha yüksek değerler saptandı ve bu değerler istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı (p=0,0001).

IL–6 değerleri karşılaştırıldığında, grup 2'de belirgin olarak arttığı, tedavi grupları olan grup 3 ve 4'de ise grup 2'ye göre belirgin düzeyde azaldığı bulundu (p<0,05).

IL–10 değerleri karşılaştırıldığında, gerek grup 2'de gerek grup 3 ve 4'de kontrol grubuna göre düzeyinin belirgin olarak artmış olduğu saptandı ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu (p=0,0001).

MPO değerleri incelendiğinde, grup 1'e göre grup 2'de (p=0,0001), grup 3'de (p<0,05) ve grup 4'de (p=0,0001) belirgin olarak yükseldiği bulundu. Ancak grup 2'ye göre her iki tedavi grubunda belirgin olarak azalmış bulundu fakat grup 3 ve 4 arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

MDA düzeyleri değerlendirildiğinde, grup 1'e göre grup 2'de MDA düzeylerinin belirgin derecede arttığı (p<0,05), kontrol grubu ile tedavi grupları arasında istatistiksel olarak fark olmadığı bulundu (p>0,05). Ancak grup 2 ile tedavi grupları arasında MDA düzeyleri belirgin olarak düşük bulunmuştur (p=0,0001).

Total bilirubin değerleri karşılaştırıldığında, tüm gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadığı ortaya konmuştur (p>0,05).

ALT değerleri karşılaştırıldığında, grup 2'de grup 1, 3 ve 4'e göre belirgin şekilde daha yüksek değerler saptandı ve bu değerler istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır (p=0,0001). Biyokimyasal parametrelerin gruplar arası istatistiksel değerlendirilmesi tablo 6'da verilmiştir.

3.2. Patolojik parametrelerin gruplar arası istatistiksel değerlendirilmesi

Kolonun makroskobik skorlaması kontrol grubu ile (grup 1) karşılaştırıldığında, makroskobik skorların grup 2, 3, 4'de belirgin olarak yüksek olduğu bulundu (p=0,0001). Bununla beraber her iki tedavi grubunda grup 2'ye göre skorların belirgin olarak düştüğü görüldü (p<0,05). Ancak grup 3 ile 4 arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0,05).

Kolonun mikroskobik skorları grup 1 ile karşılaştırıldığında, mikroskobik skorların grup 2, 3, 4'de belirgin olarak yüksek olduğu bulundu (p=0,0001). Bununla birlikte her iki tedavi grubunda mikroskobik skorlar grup 2'ye göre belirgin azaldığı saptandı (p=0,0001). Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında; grup 3'de, 4'e göre mikroskobik değerler daha düşük bulundu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya kondu (p<0,05).

Karaciğer ve pankreas hasar skorları karşılaştırıldığında, gerek grup 2'de gerek grup 3 ve 4'de kontrol grubuna göre skorların belirgin olarak artmış olduğu saptandı ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu (p=0,0001). Bununla birlikte grup 2, 3 ve 4 arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). Patolojik parametrelerin gruplar arası istatistiksel değerlendirilmesi tablo 7'de verilmiştir.

4. TARTIŞMA

İBH'nin etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber multifaktoriyel sebeplerin aydınlatılmasında çeşitli kolit modelleri kullanılmıştır. Birçok hayvan modeli ile İBH'nin akut inflamasyon süreci temsil edilmiş olsa da İBH'nin gidişatını akut değil kronik değişikler belirlemektedir. Çalışmamızda kullanılan TNBS'nin oluşturduğu kolit modeliyle İBH'nin akut ve kronik değişikliklerinin ortaya konabileceği ön görülmüştür[12]. Çalışmamızda deneysel olarak TNBS ile oluşturulan kolit modelinin etkin olduğu ve 5 mg/kg infliximab dozunun histopatolojik iyileşmeye daha olumlu katkı sağladığı, ancak karaciğer ve pankreasta infliximabın iyileştirici etkisinin olmadığı görüldü. Karaciğer hasarının saptanmasında bilirubin değerlerindense ALT düzeylerinin daha etkin olduğu, ancak infliximabın karaciğer ve pankreasta oluşan ekstraintestinal tutulumlar üzerine etkisinin olmadığı görüldü.

TNBS etkisiyle oluşan inflamatuvar yanıt, asetik asit gibi diğer kullanılan ajanlara oranla daha hafiftir, bu da farmakolojik çalışmaların yapılabilirliğini arttırır[13]. TNBS, etanol yardımı ile kolon epitel hasarı yapar ve haptenin lamina propriaya girmesi mümkün olur. Yani, TNBS aynı zamanda bir antijen gibi hareket ederek dokuya bağlanabilir[5]. Kostik hasarın ve inflamasyonun yanı sıra TNBS kolit modelinin aynı zamanda iyi bir immun komponent modeli olduğunu gösteren birçok kanıt mevcuttur.

İBH'ın intestinal inflamasyon gelişiminde aktive nötrofil, makrofaj, lenfosit ve mast hücreleri sorumlu tutulmaktadır. İnflamasyonda önemli bir reaktif oksijen radikali ve proinflamatuvar sitokin kaynağı olan aktive nötrofiller etkin rol oynar. Aktive doğal öldürücü hücreler; makrofaj, lenfosit ve nötrofilleri indükleyerek TNF-α, IL-1, IL-6 ve aktive adezyon moleküllerinin sentezini sağlar[14]. Bu sitokinler ile gelişen kolonik inflamasyon IL–1, IL–6, IL–12 ve TNF-α değerlerinde artışa neden olur. Artmış inflamatuar sitokinlere rağmen antiinflamatuvar sitokinler olan IL–4, IL–5, IL–10'un ekspresyonunun daha düşük olması da dikkat çekicidir[15].

Triantafillidis ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, rat kolit modelinde infliximabın antiinflamatuvar etkinliği araştırılmış ve 5 mg/kg infliximab ile TNF-α düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır[16]. Başka bir çalışmada ise kolitte TNF-α düzeylerinin artmış olduğu ve bu değerin TNF-α inhibitörü ile gerilediği bildirilmiştir[17]. Nakai ve ark.'nın çalışmasında ise TNBS ile oluşturulan kolit modelinde TNF-α reseptörünün rolü araştırılmış ve TNF-α düzeylerinde anlamlı bir artış olmadığı saptanmıştır, ancak TNF-α mRNA ekspresyonunun kolonda anlamlı düzeyde artmış olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, infliximabın 5 ve 10 mg/kg doz ile TNF-α düzeylerini anlamlı şekilde azalttığı ancak 5 ve 10 mg/kg doz arasında farklılık olmadığı saptanmıştır.

İnflamasyon bölgesinde proinflamatuvar sitokinlerden TNF-α dışında IL–1β, IL–6 da artmış olarak bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda TNBS ile kolit oluşturulan gruba göre tedavi verilen grupta, artış gösteren IL–1β, IL–6 düzeyleri tedavi sonrası gerileyerek, anlamlı düşüş saptandı, bu da izlemde bu belirteçlerin kullanılabileceğini düşündürebilir.

IL–10, antiinflamatuvar özelliği olan önemli bir immun-modülatör sitokindir[18]. ÜK patogenezinde IL-10'un önemli bir rolü vardır. IL–10 eksikliği olan ratlarda spontan kolit geliştiği, IL–10 verildiğinde de kolit gelişiminin önlenebildiğine ait bildiriler mevcuttur[19]. Aktif ÜK'de artmış serum IL–10 düzeylerine rağmen kolon dokusunda azalmış IL–10 mRNA ekspresyonu söz konusudur[20, 21]. Ayrıca lokal IL–10 aktivasyonu, inflamatuvar reaksiyonların sonlandırılmasında önemli rol oynar ve IL–10 enemalarının ÜK tedavisinde yerinin olduğu bilinmektedir[22]. Araştırma sonuçlarımıza göre de plazma IL–10 düzeyleri; kolit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanırken 5 ve 10 mg/kg dozda infliximab verilen iki grupta da artan IL-10 değerlerinde gerileme saptanmadı. Sonuçlarımız IL–10'un antiinflamatuar özelliğinin infliximab tedavisinden etkilenmediğini göstermiştir.

MPO aktivitesi; nötrofil infiltrasyon düzeyinin ve dolayısıyla inflamasyon aktivitesinin göstergesi olarak kullanılabilir. Deneysel bir kolit modelinde inflamasyon şiddeti ile ilişkili olarak MDA ve MPO değerlerinin belirgin şekilde artış gösterdiği saptanmıştır. Melatonin tedavisi ile de bu değerlerde gerileme mümkün olmuştur[23]. Çalışma sonuçlarımıza göre MPO değerleri, kolit grubunda belirgin yüksek iken tedavi ile anlamlı şekilde gerilemiştir. Ancak infliximab dozları arasında, MPO değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. MPO düzeyleri inflamatuvar bir belirteç olup iyileşme sürecinin izleminde kullanılabilir.

MDA, lipid peroksidasyonunun bir göstergesidir. Membran iyon transportunu, akışkanlığını, enzim aktivasyonunu ve deformasyon kabiliyetini bozarak sitotoksisiteye ve membran yıkımına yol açabilir[24]. Oluşturulan kolit modellerinde MDA değerleri, inflamasyon belirteci olması açısndan güvenilir bir değer olararak kullanılmaya devam etmektedir. Ratlarda yapılan bir çalışmada kolite ikincil artmış TNF-α ve MDA düzeyleri, infliximab tedavisi ile gerilemiştir. Ayrıca doz etkinliği yönünden değerlendirildiğinde 5 mg/kg infliximab tedavisinin 10 mg/kg göre hem TNF-α düzeylerinde hem de histopatolojik yanıtta daha anlamlı bir iyileşme sağladığı bildirilmiştir[16]. Çalışmamızda da kolite bağlı MDA değerleri yüksek saptanırken infliximab tedavisi ile dozdan bağımsız anlamlı bir düşüş sağlanmıştır. Yani, MPO değeri gibi MDA düzeyleri de inflamatuvar belirteçlerden biri olarak düşünülmelidir.

İBH'de ekstraintestinal tutulumlardan biri olan karaciğer hasarı ve ilişili biyokimyasal belirteçlerin belirlenmesi için Wojcyzys ve ark.'nın kolit modelinde bilirubin, alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) değerleri araştırılmıştır. Histolojik olarak karaciğer hasarı gösterilmiş olsa da bu parametrelerde biyokimyasal olarak artış olmaması dikkat çekicidir. Normal biyokimyasal verilerin olası karaciğer hasarını ekarte ettiremeyeceği kanısına varılmıştır[25]. Aitola ve ark.'nın çalışmasında da ÜK'de hepatobiliyer bozukluklarda biyokimyasal parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptanmazken histopatolojik değişikliklerin varlığı anlamlı bulunmuştur. Neticede normal biyokimyasal parametrelerin histopatolojik hasarı ekarte ettiremeyeceği önemli bir detaydır [26]. Başka bir çalışmada da kolite sekonder karaciğer hasarı var olsa da bilirubin değerlerinde artış izlenmemiştir[27]. Deney sonuçlarımız değerlendirildiğinde, bilirubin düzeylerimiz de literature benzer şekilde izleme katkı sağlamamıştır. ALT değerleri ise kolit grubunda belirgin artmış olup tedavi ile anlamlı bir gerileme saptanmıştır. Literatür ile beraber değerlendirildiğinde, bilirubinin karaciğer hasarını gösteren güvenli bir belirteç olamayacağı, ALT'nin ise karaciğer hasarında yararlı bir belirteç olabileceğini düşündürebilir.

Triantafillidis ve ark. ratlarda oluşturulan deneysel kolit modelinde infliximab tedavisine yanıt araştırılmıştır. 5 ve 10 mg/kg dozunda infliximab tedavisiyle her iki grupta da anlamlı histopatolojik düzelme kaydedilirken 5 mg/kg doz daha etkin bir düzelme saptanmıştır[16]. İBH tedavisinde de infliximab dozuyla ilgili genel yaklaşım 0, 2, 6. haftalarda tekrarlanan 5 mg/kg doz uygulanması şeklindedir[4]. Literatürde de 5 mg/kg infliximab tedavisinin kolit tedavisinde daha etkin olduğunun altı çizilmektedir. Bizim çalışmamızda da infliximab tedavisi ile kolonda histopatolojik açıdan anlamlı bir düzelme saptanırken, 5 mg/kg infliximab dozunun kolonda histopatolojik düzelmede daha etkin olduğu bulunmuştur.

ÜK çok sayıda ekstraintestinal tutulumlarla beraberdir. Kronik ÜK ile karaciğer tutulumu arasındaki ilişki birçok kez bildirilmiştir[25, 27-29]. Bu tutulumlardan karaciğer hasarının yanı sıra pankreatit de gelişebilir[30]. Otopsi çalışmalarında ÜK'de makroskobik ve mikroskobik pankreas değişiklikleri %14–53 oranında saptanmıştır[30]. Pankreatit gelişiminde otoimmun mekanizmalar suçlanmaktadır[31]. Barthet ve ark.'nın yaptığı araştırmada TNBS-E ile oluşturulan kolit modelinde pankreasta mikroskobik ve makroskobik değişiklikler gelişmiştir. Aynı çalışmada kolonda olduğu gibi pankreasta da inflamasyona sekonder TNF-α ve IL–1β değerlerinde artış saptanmıştır. Yani bu belirteçlerin artışı; kolite bağlı olabileceği gibi pankreas tutulumuna bağlı bir artışa da bağlı olabilir[31]. Çalışmamızda, TNBS ile oluşturulan kolit modelinde proinflamatuvar etkisi bilinen TNF-α'nın İBH'de önemli etkisi 5 ve 10 mg/kg infliximab ile antagonize edilerek oluşan karaciğer ve pankreastaki ekstraintestinal tutulumlar tedavi edilmeye çalışıldı. Ancak TNBS ile anlamlı karaciğer ve pankreas hasarı gelişirken infliximab tedavisinin etkisi saptanmadı. Literatürde genel kabul gören yaklaşım infliximabın ekstraintestinal tutulumlara etkisinin özellikle karaciğer ve pankreas hasarında yeterli olmadığı, az sayıda verinin olması ve bu konuya ışık tutacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğudur[4]. Çalışma sonuçlarımız ışığında, TNBS ile oluşturulan kolit modelinin İBH'yi temsil eden ve ekstraintestinal tutulumları oluşturması yönünden güzel bir model olduğu fakat infliximabın karaciğer ve pankreasta oluşan ekstraintestinal tutulumlara tedavide katkı sağlamadığı fikrine varılmıştır.

5. SONUÇLAR

Deneysel olarak TNBS-E ile oluşturulan kolit modelinde 5 mg/kg infliximab dozunun histopatolojik iyileşmeye daha olumlu katkı sağladığı, ancak karaciğer ve pankreasta infliximabın iyileştirici etkisinin olmadığı görüldü. MPO ve MDA değerleri kolit oluşumuna sekonder artmış ve her iki tedavi grubunda da anlamlı olarak gerilemiş olarak bulundu. Karaciğer hasarının saptanmasında bilirubin değerlerinin katkısı yok iken ALT düzeylerinin daha etkin bir belirteç olduğu düşünüldü. Ancak infliximabın karaciğer ve pankreasta oluşan ekstraintestinal tutulumlar üzerine etkisinin olmadığı görüldü.

KAYNAKÇA

1. Azuma K, Osaki T, Kurozumi S, et al. Anti-inflammatory effects of orally administered glucosamine oligomer in an experimental model of inflammatory bowel disease. *Carbohydrate polymers*. 2015;115:448-456.

2. Verdugo-Meza A, Ye J, Dadlani H, Ghosh S, Gibson DL. Connecting the dots between inflammatory bowel disease and metabolic syndrome: A focus on gut-derived metabolites. *Nutrients*. 2020;12(5):1434.

3. Alzafiri R, Holcroft CA, Malolepszy P, Cohen A, Szilagyi A. Infliximab therapy for moderately severe Crohn's disease and ulcerative colitis: a retrospective comparison over 6 years. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2011;4:9.

4. Siemanowski B, Regueiro M. Efficacy of infliximab for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2007;10(3):178-184.

5. Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology*. 1989;96(2):795-803.

6. Millar A, Rampton D, Chander C, et al. Evaluating the antioxidant potential of new treatments for inflammatory bowel disease using a rat model of colitis. *Gut*. 1996;39(3):407-415.

7. Wallace JL, MacNaughton WK, Morris GP, Beck PL. Inhibition of leukotriene synthesis markedly accelerates healing in a rat model of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989;96(1):29-36.

8. Mourelle M, Salas A, Vilaseca J, Guarner F, Malagelada J-R. Induction of chronic cholangitis in the rat by trinitrobenzenesulfonic acid. *Journal of hepatology*. 1995;22(2):219-225.

9. Eşrefoğlu M, Gül M, Ateş B, Batçıoğlu K, Selimoğlu MA. Antioxidative effect of melatonin, ascorbic acid and N-acetylcysteine on caerulein-induced pancreatitis and associated liver injury in rats. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2006;12(2):259.

10. Henry RJ. Clinical chemistry, principles and technics. 1964;

11. Wojczys R. Liver involvement and its course in experimental colitis in rats. *Hepato-gastroenterology*. 1997;44(16):1193-1195.

12. Elson CO, Sartor RB, Tennyson GS, Riddell RH. Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1995;109(4):1344-1367.

13. Allgayer H, Deschryver K, Stenson WF. Treatment with 16, 16'-dimethyl prostaglandin E2 before and after induction of colitis with trinitrobenzenesulfonic acid in rats decreases inflammation. *Gastroenterology*. 1989;96(5):1290-1300.

14. Kankuri E, Hämäläinen M, Hukkanen M, et al. Suppression of pro-inflammatory cytokine release by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in mucosal explants from patients with ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2003;38(2):186-192.

15. Stokkers P, Hommes D. New cytokine therapeutics for inflammatory bowel disease. *Cytokine*. 2004;28(4-5):167-173.

16. Triantafillidis JK, Papalois AE, Parasi A, et al. Favorable response to subcutaneous administration of infliximab in rats with experimental colitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11(43):6843.

17. Bobin-Dubigeon C, Collin X, Grimaud N, Robert J-M, Le Baut G, Petit J-Y. Effects of tumour necrosis factor-α synthesis inhibitors on rat trinitrobenzene sulphonic acid-induced chronic colitis. *European journal of pharmacology*. 2001;431(1):103-110.

18. Howard M, O'Garra A, Ishida H, de Waal Malefyt R, De Vries J. Biological properties of interleukin 10. *Journal of clinical immunology*. 1992;12(4):239-247.

19. Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*. 1993;75(2):263-274.

20. Kucharzik T, Stoll R, Lügering N, Domschke W. Circulating antiinflammatory cytokine IL-10 in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Clinical & Experimental Immunology*. 1995;100(3):452-456.

21. Nielsen O, Køppen T, Rüdiger N, Horn T, Eriksen J, Kirman I. Involvement of interleukin-4 and-10 in inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 1996;41(9):1786-1793.

22. Schreiber S, Heinig T, Thiele H-G, Raedler A. Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1995;108(5):1434-1444.

23. Necefli A, Tulumoğlu B, Barbaros U, et al. The effect of melatonin on TNBS-induced colitis. *Digestive diseases and sciences*. 2006;51(9):1538-1545.

24. Lykkesfeldt J. Malondialdehyde as biomarker of oxidative damage to lipids caused by smoking. *Clinica chimica acta*. 2007;380(1-2):50-58.

25. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti–tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(6):1740-1751.

26. Aitola P, Karvonen A, Matikainen M. Prevalence of hepatobiliary dysfunction in patients with ulcerative colitis. 1994:275-278.

27. Brand H, Bosma A, Van Ketel R, Speelman P, Chamuleau R. Experimental colitis in rats induces low-grade endotoxinemia without hepatobiliary abnormalities. *Digestive diseases and sciences*. 1994;39(6):1210-1215.

28. Terg R, Sambuelli A, Coronel E, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis and the risk of developing malignancies. A large prospective study. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2008;38(1):26-33.

29. Boberg K, Schrumpf E, Fausa O, et al. Hepatobiliary disease in ulcerative colitis: an analysis of 18 patients with hepatobiliary lesions classified as small-duct primary sclerosing cholangitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1994;29(8):744-752.

30. Scully R, Mark E, McNeely W, et al. A 15-year-old girl with abdominal pain and bloody stools-Acute pancreatitis complicating inflammatory bowel disease, probably ulcerative colitis. MASSACHUSETTS MEDICAL SOC WALTHAM WOODS CENTER, 860 WINTER ST,, WALTHAM, MA …; 1999. p. 215-221.

31. Gironella M, Iovanna JL, Sans M, et al. Anti-inflammatory effects of pancreatitis associated protein in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005;54(9):1244-1253.

Tablo 1: Makroskobik kolon hasarının skorlama kriterleri

Puan	Kriter
0	Hasar yok
1	Hiperemi
2	Hiperemiye ek olarak barsak duvarında kalınlaşma
3	Tek ülser varlığı ancak barsak duvarında kalınlaşma mevcut değil
4	İki ya da daha fazla ülser varlığı ya da iltihabi alanların varlığı
5	Şiddetli ülser ve iltihabi süreecin iki ya da daha fazla alanda saptanması ya da 1 cm üstü alanda var olması
6–10	Kolondaki hasarın 2 cm'den daha uzun olduğu durumlarda her fazla 1 cm için puanlamaya bir puan eklenmiştir.

Tablo 2: Kolon hasarı için mikroskobik skorlama kriterleri

	0	**1**	**2**
Nötrofil infiltrasyonu			
Epitelde	Yok	Hafif	Belirgin
Lamina propria			
Muscularis mukoza			
Submukoza			
Muskularis propria			
Seroza			
Fibrin depositler	Yok	Var	
Mukoza			
Submukoza			
Submukozal nötrofil marjinasyonu	Yok	Var	
Submukozal ödem	Yok	Yama tarzında	Yaygın
Epithelial nekroz	Yok	Lokal	Yaygın
Epithelial ülser	Yok	Var	

Tablo 3: Karaciğer hasarının mikroskobik skorlaması

	0	**1**	**2**	**3**
Perikolanjit	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Duktal proliferasyon				
Fibrozis				

Tablo 4: Pankreas hasarı için mikroskobik Scihmidt kriterleri

	0	**1**	**2**	**3**
Ödem	Yok	İnterlobuler	İntralobüler	Asiniler arası
Asiner vakuolizyon	Yok	Fokal (<%5)	Sublobuler (%5–20)	Lobuler (>%20)
İnflamasyon	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Hemoraji	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli

Tablo 5: Deneklerde değerlendirilen değişkenlerin ortalamaları ve standart sapmaları.

	Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**	**Grup 4**
TNF-α	41,81±7,01	112,9±30,39	49,4±18,34	48,7±14,05
IL–1β	23,96±6,01	87,4±22,48	26,44±12,62	36,15±18,23
IL–6	46,44±14,80	112,92±34,92	65,64±21,05	61,08±40,21
IL–10	82±14,82	238±98,58	258,20±121,24	250,9±76,26
MPO	447,6±62,81	933,4±149,61	639±109,12	671,9±83,61
MDA	4,82±2,17	10,54±1,89	4,21±1,64	4,14±1,24
T BİL	0,9±0,86	0,92±0,42	0,91±0,31	0,91±0,33
ALT	27,9±6,44	87,7±61,03	28,3±11,61	24,4±4,7
Kolon makroskobik skoru	0	4,7±1,25	2,5±0,97	2,8±0,92
Kolon mikroskobik skoru	0	14±1,49	6,4±1,65	9,6±1,71
Karaciğer hasar skoru	0	2,5±1,43	2,3±1,16	2,3±1,49
Pankreas hasar skoru	0	3,6±1,43	2,9±1,2	2,9±1,2

Tablo 6: Biyokimyasal parametrelerin gruplar arası istatistiksel değerlendirilmesi.

	Grup 1–2	**Grup 1–3**	**Grup 1–4**	**Grup 2–3**	**Grup 2–4**	**Grup 3–4**
TNF-α	p=0,0001	AD	AD	P=0,0001	p=0,0001	AD
IL–1β	p=0,0001	AD	AD	P=0,0001	p=0,0001	AD
IL–6	p=0,0001	AD	AD	p=0,005	p=0,005	AD
IL–10	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	AD	AD	AD
MPO	p=0,0001	p=0,001	p=0,0001	P=0,0001	p=0,001	AD
MDA	p=0,001	AD	AD	P=0,0001	p=0,0001	AD
T BİL	AD	AD	AD	AD	AD	AD
ALT	p=0,0001	AD	AD	p=0,0001	p=0,0001	AD

AD= p>0,05, (Anlamlı değil).

Tablo 7: Patolojik parametrelerin gruplar arası istatistiksel değerlendirilmesi.

	Grup 1–2	**Grup 1–3**	**Grup 1–4**	**Grup 2–3**	**Grup 2–4**	**Grup 3–4**
Kolon makroskobik skoru	P=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,001	p=0,003	AD
Kolon mikroskobik skoru	P=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,002
Karaciğer hasar skoru	P=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	AD	AD	AD
Pankreatik hasar skoru	P=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	AD	AD	AD

AD= p>0,05, (Anlamlı değil).

Presentation ID / Sunum No= 341

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0555-112X

Anti-Tuberculosis Treatment Related DRESS Syndrome Associated With Severe Acute Hepatitis: Case Report

Uzman Dr. Tuba Uyanık[1]
[1]*Kastamonu Training and Research Hospital*

Abstract

Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) is a systemic reaction that occurs against drugs. It may present with skin, lymph node and visceral involvement. Liver involvement can result in even transplantation. Sulfonamides, phenytoin, carbamazepine have been repeatedly reported for causing DRESS. In our case, we reported a 21 year old female patient using INH-Rifampicin-Pyrazinamide-Ethambutol for cavitary pulmonary tuberculosis. She presented with severe acute hepatitis. Liver enzyme elevation was observed (AST:181 U/L, ALT: 41 U/L, ALP: 128 U/L, GGT: 88 U/L, LDH: 418 U/L, INR: 1.62, total bilirubin: 2 mg/dl). In the follow-up, a maculopapular rash developed in a short time starting from the arms and spreading to the body. The rash tended to coalesce With high-dose steroid treatment, there was a dramatic regression in liver function tests and her anti-tuberculosis treatment was modified. In follow-up, all clinical and laboratory findings of the patient regressed completely. DRESS syndrome is a systemic reaction that needs early diagnosis and immediate treatment to be controlled. Close follow-up of patients who use drugs accused of DRESS is important. First thing in the treatment is cessation of suspected drug.

Keywords: Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms, Acute Hepatitis, Steroid

Şiddetli Akut Hepatit İle İlişkili Antitüberküloz Tedavisine Bağlı DRESS Sendromu: Olgu Sunumu

Özet

Eozinofili ve Sistemik Belirtileri Olan İlaç Döküntüsü (DRESS), ilaçlara karşı oluşan sistemik bir reaksiyondur. Deri, lenf nodu ve viseral tutulum ile ortaya çıkabilir. Karaciğer tutulumu gelişmesi halinde transplantasyon ihtiyacı doğabilir. Sülfonamidler, fenitoin, karbamazepinin DRESS'e neden olduğu defalarca bildirilmiştir. Olgumuzda kaviter akciğer tüberkülozu için İzoniyazid-Rifampisin-Pirazinamid-Ethambutol kullanan 21 yaşında bir kadın hastayı sunduk. Şiddetli akut hepatit ile başvurdu. Karaciğer enzim yüksekliği gözlendi (AST:181 U/L, ALT: 41 U/L, ALP: 128 U/L, GGT: 88 U/L, LDH: 418 U/L, INR: 1,62, total bilirubin: 2 mg /dl). İzlemde kısa sürede kollardan başlayıp vücuda

yayılan makülopapüler döküntü gelişti. Döküntü birleşme eğilimindeydi. Yüksek doz steroid tedavisi ile karaciğer fonksiyon testlerinde dramatik gerileme oldu ve antitüberküloz tedavisi değiştirildi. İzlemde hastanın tüm klinik ve laboratuvar bulguları tamamen geriledi. DRESS sendromu, kontrol sistemi için erken teşhis ve acil sistemik bir reaksiyondur. DRESS sendromuna neden olabileceği düşünülen ilacı kullanan hastaların yakın takibi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms, Akut Hepatit, Steroid

Introduction:

DRESS syndrome is a severe drug reaction. It may have a serious course and becomes life-threatening. Bocquet et al defined this syndrome for the first time in 1996. In course of the syndrome, we can observe fever, rash, lymphadenopathy, organ involvement and significant eosinophilia. The most commonly affected organs are liver, kidneys and lungs, respectively. Example for the most commonly blamed drugs are anticonvulsants, sulfonamides, dapsone, and allopurinol. The pathophysiology of DRESS is not well understood.

Case Report:

Our patient is a 21 year old female who is married and has one child. In April 2018, she started on anti-tuberculosis(anti-TB) treatment(isoniazid 300 mg/day , rifampicin 600 mg/day , ethambutol 1500 mg/day , pyrazinamide 2000 mg/day) with the diagnosis of pulmonary tuberculosis. A week ago, she was admitted to an hospital with > 38 ° C fever and jaundice. Liver enzyme elevation was observed (AST:181 U/L, ALT: 41 U/L, ALP: 128 U/L , GGT: 88 U/L , LDH: 418 U/L, INR: 1.62 , total bilirubin: 2 mg/dl). In a short time during follow-up, she developed a maculopapular rash starting from arms and spreading toward the body. The rash had tendency to coalescence. Within five days, liver function tests deteriorated and became AST: 806 U/L, ALT : 727 U/L , ALP: 181 U/L , GGT: 162 U/L, INR: 3.58, total bilirubin: 6 mg/dl. The patient was referred to us because of severe hepatitis. In her physical examination, temperature: 38.5° C, blood pressure(BP): 100 /60 mmHg , pulse rate:100/min. There was facial edema and erythema. The skin was icteric. There were maculopapular rash on extremities and trunk that did not blanch by pressure and had tendency to coalescence. Pretibial +/+ edema was present. We detected painless axillary and inguinal lymphadenopathy, approximately 2 cm in size and with medium hardness. In her respiratory system examination, respiratory rate was 12/min and both lungs contribute to respiration equally. Upper middle zone of the left lung showed coarse crackles on auscultation. No breath sound were present in the right lower lung zone. Examination of the gastrointestinal system revealed painless 3 cm hepatomegaly with medium hardness. There was ascites. There was dullness on Traube's space and 1cm splenomegaly.

In the laboratory: WBC: 27200/mm3, Neu: 15500/mm3 (57%), Lym: 7540/mm3 (27.7%), Eos:2200/mm3 (27.7%), Mon: 1800/mm3 (6.6%), Hb:10.4 g/dl, hematocrit:31.1%, MCV: 73.3fl, PLT: 300000/mm3, Urea: 43 mg/dl, creatinine: 0.4 mg/dl, uric acid: 4.3 mg/dl, Na: 130 mmol/dl, K: 3.7 mmol/l, Ca: 7.3 mg/dl, P: 1.9 mg/dl, CRP: 164.2 mg/l, sedimentation rate: 30 mm/h, ALP: 200 U/l, GGT: 164 U/L, AST:585 U/l, ALT: 816U/l, LDH: 1212 U/l, t.bil: 6.72 mg/dl, d.bil: 5.99 mg/dl, total protein: 4.6 g/dl, alb: 2.3 g/dl, PT: 36.1sec, INR: 3.11, APTT:49.8sec, Fibrinogen: 537.59. In Urine analysis: bilirubin: positive, nitrite: positive, Density: 1044, WBC: Positive, RBC: Negative and otherwise normal. In the peripheral blood smear, eosinophilia and atypical lymphocytes were present.

Thoracic computed tomography(CT) revealed 5 cm thickness pleural effusion on the right hemithorax, cavitary infiltration on the left lung upper lobe, bilateral axillary lymphadenopathy with a 23 mm lymphadenopathy on the left axillary fossa with thick cortex. Abdominal CT showed diffuse ascites. Portal system and hepatic veins were patent. Pathological lymphadenopathy on bilateral inguinal area with a maximum size of 22*15 mm on the left were present. The patient was consulted by dermatology department and initial diagnosis was DRESS syndrome. Blood tests for HSV, EBV, CMV, parvovirus and HHV-6 remained negative. Stool examination for parasites and serologic tests for ANA,

ANCA were negative. Hemoculture and urine culture were obtained. Anti-tuberculosis treatment was discontinued because it could lead to DRESS syndrome. Methylprednisolone 1 mg/kg/day iv + antihistaminic iv+ empirical piperacillin - tazobactam 3x4.5 g iv treatment was started. Having tuberculosis recently and presentation with suspicion of infective disease were contraindication for liver transplantation. However, our initial diagnosis was DRESS syndrome, and we started evaluation and preparation for possible liver transplantation. In a short time period in the course of this treatment, fever, rash, eosinophilia and CRP levels showed regression. On the 5th day of treatment, body temperature was high again. Eosinofilia(625/mm3 → 5020/mm3), transaminase(AST 296 U/L→ 635 U/L, ALT 551 U/L→ 742 U/L) and billirubin (T.Bil: 3.6 mg/dl→4.19 mg/dl) levels increased compared with the previous day results. However, acute phase reactant and INR levels continued to decline. In this case, we evaluated the case as reactivation of DRESS syndrome rather than reactivation of tuberculosis infection. Because acute phase reactants were decreasing while the number of eosinophils in the blood continued to increase, DRESS activation was more likely. Methylprednisolone dose was increased to 2 mg/kg/day. Fever and laboratory abnormalities of the patient began to decline again. Activation of tuberculosis could not be completely excluded. Because streptomycin and ethambutol were two agents less likely causing DRESS syndrome, anti-tuberculosis treatment with streptomycin 1 g IM + ethambutol 1.5 g/day was started. After the first month of treatment, all biochemical parameters of the patient were normal. When INR became normal in the first week of methylprednisolone treatment, skin punch biopsy was performed to support DRESS. It revealed slight edema of the papillary dermis, focal red blood cell extravasation and perivascular inflammatory infiltration . Eosinophilia was not observed. We thought that it could be related to regression of pathological findings under steroid treatment. By consulting with the pulmonologists, anti- tuberculosis treatment arranged as moxifloxacin tb 400 mg/day, cycloserine cap 750 mg/day , amikacin 1 g/day iv , ethambutol tb 500 mg/day, protionamid tb 750 mg/day. Under this treatment, liver function tests continued to be normal and steroids was used for 2.5 months in total. Because rapid reduction of the dose of steroids might increase recurrence, high dose steroids was given for a longer time and it was slowly tapered and stopped. The patient is in the third month of her treatment without of steroids and her laboratory findings are normal. Her current medication is protionamid 500 mg/day, moxifloxacin 400 mg/day, ethambutol 1500 mg/day.

Discussion:

DRESS is a disease of systemic reaction occurring in the late stage of treatment with drugs. It often occurs in the 2nd month of drug treatment with an acute presentation and its course may be fatal in 10-20% (1). The most frequent causes of DRESS are antiepileptic drugs such as phenytoin, carbamazepine and phenobarbital. There are also case series reported DRESS due to antituberculosis (Anti-TB) drugs (2). The most commonly implicated agent is rifampicin. Activation of tuberculosis secondary to steroid treatment for DRESS is not reported in the literature similar to our report (3). As we reported, after eosinophil levels become normal, anti-TB therapy may be resumed with cycloserine, fluoroquinolones, aminoglycosides, and ethambutol (4). As previously reported in the literature, after transaminases are completely normal, anti-TB treatment may be initiated. However, we started on anti-TB therapy while transaminase levels were under 4 fold of upper limit of normal in our case and no problems were encountered. Also, long term high dose steroids should be given to prevent reactivation of DRESS syndrome. In our case, 1 mg/kg dose of methylprednisolone was insufficient and led to increase in the number of eosinophils and DRESS reactivation occurred. Afterwards , steroid dose was increased to 2 mg/kg and this led to control of DRESS syndrome. The RegiSCAR scoring system is used for the diagnosis. Accordingly, our patient took points from all scoring parameters necessary for diagnosis.

DRESS syndrome is a systemic reaction that needs early diagnosis and immediate treatment to be controlled. Close follow-up of patients who use drugs accused of DRESS is important. First thing in the treatment is cessation of suspected drug. Most common anti-TB drugs accused for causing DRESS are INH, rifampicin, and pyrazinamide. If DRESS occurs while taking this drugs, 2nd line anti-TB

drugs should be started. The most important option for DRESS treatment is still steroids. Transplantation is an option for patients with liver failure.

References

1- Kim GY, Anderson KR, Davis DMR, Hand JL, Tollefson MM. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in the pediatric population: a systematic review of the literature. J Am Acad Dermatol. (2020) 83:1323–30

2- Coster A, Aerts O, Herman A, Marot L, Horst N, Kenyon C, et al. . Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome caused by first-line antituberculosis drugs: two case reports and a review of the literature. Contact Dermatitis. (2019) 81:325–31

3- Bommersbach TJ, Lapid MI, Leung JG, et al. Management of psychotropic drug-induced DRESS Syndrome: a systematic review. Mayo Clin Proc. 2016;91:787–801

4- Urbonas V, Varnas D, Mociskiene K, Kvedariene V, Rudzeviciene O. Case Report: DRESS Syndrome Induced by Two Antituberculosis Drugs in an 8-Year-Old Girl.Front Pediatr. 2022 Feb 24;10:830611.

Presentation ID / Sunum No= 150

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2313-1495

Apiksaban ve Rivoraksaban Kullanan Hastalarda Minör Kanama Sıklığı Karşılaştırılması

Dr. Serhat Çalışkan[1], Dr. Mehmet Atay[2], Dr. Ferıt Böyük[3]

[1]*Bahçelievler Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği*

[2]*Bahçelievler Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği*

[3] *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği*

Özet

Amaç: Yaşlanan nüfusla birlikte atriyal fibrilasyon sıklığı artmakta ve inme profilaksisinde yeni nesil oral antikoagülan kullanımı giderek artmaktadır. Çalışma apiksaban ve rivoraksaban kullanan hastalarda minör kanama komplikasyon sıklığının karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır. Gereç ve Yöntem: Kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi polikliniklerinde atriyal fibrilasyon ile takipli olan ve apiksaban kullanan 40 hasta ile rivoraksaban kullanmakta olan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara poliklinik kontrollerinde yüz yüze yöntemle minör kanama sıklıkları sorgulanarak kayıt altına alındı. Bulgular: Çalışmaya 40 (%50) kadın, 40 (%50) erkek olmak üzere toplam 80 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 67.99±9.03 yıldı. Gruplar arasında demografik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Apiksaban ve rivoraksaban kullanan hasta grupları; minör kanama komplikasyonu sıklığı (%12.5 vs %15 sırasıyla) açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.749). Sonuç: Çalışma sonucunda apiksaban ve rivoraksaban kullanan hastalar minör kanama komplikasyonu benzer bir kanama oranına sahip olduğunu bulduk.

Anahtar Kelimeler: Atriyal fibrilasyon, minör kanama, yeni nesil oral antikoagulan.

Giriş

Atriyal fibrilasyon (AF) günlük pratikte en sık karşılaşılan aritmi olup, yaşlanan nüfusla birlikte prevelansında artış izlenmektedir (1). AF'un en önemli komplikasyonlarından birisi iskemik inmedir. AF'a bağlı inmeler hem daha mortal sseyretmekte hem de nüks oranları daha fazladır (2). Günlük pratikte inme profilaksisinde yeni nesil oral antikoagülan kullanımı giderek artmaktadır.

Bu çalışmada AF'u olup inme profilaksisi amacıyla apiksaban ve rivoraksaban kullanmakta olan hastaların minör kanama komplikasyon sıklığını kıyaslayarak incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Ocak 2020 - Ocak 2021 tarihleri arasında Bahçelievler Devlet Hastanesi Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi polikliniklerinde AF tanısı ile takipli olan, apiksaban kullanan 40 hasta ve rivoraksaban kullanan 40 kontrol hasta dahil edildi. Hastaların medikal kayıtları hastane bilgi sisteminden taranarak kaydedildi. Hastaların iskemik inme riskini belirlemek için CHA2DS2-VASc skoru ve kanama riskini saptamak için ise HAS-BLED skoru kullanıldı. Tüm hastaların minör kanama ile ilgili durumları poliklinik şartlarında takip edilen doktoru tarafından yüz yüze yöntemle sorgulanarak kaydedildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Independent Sample T test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde Pearson Chi-Square testi kullanıldı.

Bulgular

Hastaların 40'ı (%50) kadın ve 40'ı (%50) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 67.99±9.03 olarak saptandı (Tablo 1). Yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), koroner arter hastalığı (KAH) ,kalp yetmezliği ve serebrovasküler olay gibi demografik özellikler bakımından apiksaban grubu ile rivoraksaban grubu arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 2).

Hastaların ortalama CHA2DS2-VASc skoru 3.31±1.62 ve HAS-BLED risk skoru 2.73±0.67 olarak saptandı. Apiksaban ve rivoraksaban kullanan hastalar arasında CHA2DS2-VASc skoru ve ve HAS-BLED skoru arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.194, p=0.323 sırasıyla).

Apiksaban ve rivoraksaban kullanan hasta grupları; minör kanama komplikasyonu sıklığı (%12.5 vs %15 sırasıyla) açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.749) (Tablo 2).

Tablo-1

		(n=80)
Yaş, yıl		67.99±9.03
Cinsiyet, (%)	Kadın	40 (50%)
	Erkek	40 (50%)
Diyabet (%)		28 (35%)
Hipertansiyon (%)		37 (46.3%)
Hiperlipidemi (%)		19 (23.8%)
Koroner Arter Hastalığı (%)		25 (31.3%)
İnme (%)		15 (18.8%)
Kalp yetmezliği (%)		9 (11.3%)
CHA2DS2-VASc		3.31±1.62
HAS-BLED		2.73±0.67
Minör Kanama		11 (13.8%)

Tablo-2

		Rivoraksaban (n=40)	Apiksaban (n=40)	P
Yaş, yıl		68.35±8.61	67.63±9.53	0.722
Cinsiyet, (%)	Kadın	19 (47.5%)	21 (52.5%)	0.823
	Erkek	21 (52.5%)	19 (47.5%)	
Diyabet (%)		16 (40%)	12 (30%)	0.355
Hipertansiyon (%)		16 (40%)	21 (52.5%)	0.268
Hiperlipidemi (%)		11 (27.5%)	11 (27.5%)	1
Koroner Arter Hastalığı (%)		16 (40%)	9 (22.5%)	0.094
İnme (%)		9 (22.5%)	6 (15%)	0.397
Kalp yetmezliği (%)		5 (12.5%)	4 (10%)	0.728
CHA2DS2-VASc		3.55±1.89	3.08±1.28	0.194
HAS-BLED		2.65±0.62	2.80±0.72	0.323
Minör Kanama		6 (15%)	5 (12.5%)	0.749

Tartışma

Atriyal fibrilasyon (AF), gelişmiş ülkelerde en sık saptanan sürekli aritmi olup prevelansı yaşla birlikte artmaktadır. Bu prevelans oranı koroner arter hastalığı, hipertansiyon, pulmoner emboli, perikardit, tiroid fonksiyon bozuklukları, diyabet ve kalp yetmezliği ile artmaktadır (3). AF en önemli komplikasyonlarından birisi iskemik inmedir. Tüm inmelerin %20 'si AF'a bağlıdır (4,5). AF ile ilişkili inme de diğer sebebli inmelere göre daha mortal seyir göstermektedir. Non valvüler AF'da 5 kat daha fazla sistemik tromboemboli görülebilmektedir (6).

Varfarin uzun süredir AF ile ilişkili inmelerin profilaksisinde kullanılmakta olan bir ilaçtır (3). Etkisini K vitamini bağımlı faktörlerin etkisini azaltarak gösterir (7). Varfarin'in inmede aspirinden daha etkili olduğu bilinmektedir (5). Sık kan takibi gerektirmesi, terapötik aralığının dar olması, yiyeceklerle ve ilaçlarla yaygın etkileşimi hastalarda kullanım zorluğu yaratmaktadır. Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) takibi yapılarak hastaların belli tedavi aralığında tutulması gereksinimi bulunmaktadır. Bu terapötik aralık varfarin'de çok dar olup efektif kullanım %60'ın altındadır (5). Bu da ilaç etkinliğini azaltmaktadır. Ayrıca kanama gibi yan etkisinin fazla olması da tedavi için yeni ilaç çalışmaları yapılmasına yol açmıştır. Rivaroxaban ve Apixaban bu bağlamda geliştirilen oral direkt faktör Xa inhibitörü ilaçlardır (8).

Apixaban molekülünün etkililiği ARISTOTLE çalışması ile gösterilmiştir. Çalışmaya 5mg apiksaban kullanan hastalar ile varfarin kullanan hastalar dahil edilmiştir. Toplamda 18201 hastanın dahil edildiği çalışma sonucunda inme ve sistemik emboliyi önlemede apiksabanın varfarine üstün olduğu ayrıca daha az kanamaya neden olduğu görülmektedir (9). Rivoraxaban molekülünün etkililiği non valvuler AF'u olan yaklaşık 14000 hastanın yer aldığı varfarin ve 20mg rivaroksabanın karşılaştırıldığı ROCKET-AF çalışması ile gösterilmiştir. Çalışma sonucunda inme ve sistemik emboliyi önlenmede varfarinle benzer iken intrakraniyal kanama görülme oranları ise varfarine göre daha az olduğu görülmektedir (10). Epistaksis ve kan transfüzyon ihtiyacı olan kanamalar rivaroksaban grubunda daha fazla bulunmuş.

Ancak rivaroksaban grubunda hemorajik inme daha az görülmüştür (11). Aspirin ile apiksaban'ın karşılaştırıldığı bir çalışmada gruplar arasında minör kanama benzer olarak bulunmuş(5). Bizim çalışmamızda apiksaban grubu ile rivoroksaban grubu arasında minör kanama komplikasyon sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.749).

Kanama gelişen hastalarda varfarin kullanımında K vitamini, taze donmuş plazma verilmesi kanama durdurma açısından faydalı olmaktadır (7). Ancak apiksaban veya rivaroksabanda bu ürünlerin verilmesi kanamayı durdurma açısından anlamlı değildir. Bu ilaçlarda en iyi antidot zaman olmakla birlikte ilacın yarı ömrüne göre bu değişmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak varfarinin kullanım zorluğu ve ilaç etkileşimleri sebebiyle tedavinin zorluğu bilinmektedir. Bu yeni oral antikoagülanların kullanımında artışa yol açmıştır. Hangi oral antikoagülanın hangi hastada kullanılacağı konusunda net bir konsensüs bulunmasa da kanamayı azaltması, etkinliğinin fazla olması sebebiyle bu ilaçların halen gündemde olacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. EurHeart J. 2013;34(35):2746–51.

2. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL et al. CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. Can J Cardiol. 2016 Oct;32(10):1170-85.

3. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010 Oct;31(19):2369-429.

4. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, Edvardsson N, Terent A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. Int J Stroke 2012;7:276–281

5. Demir M. Antikoagülan (varfarin) kullanamayan hastalarda yeni oral antikoagülanlar (YOAK). Turk Kardiyol Dern Ars 2016;44(2): 26-32

6. Baş DF, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Yeni Antikoagülanlar Perspektifinde Atriyal Fibrilasyon Ve İnme. Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases 2013; 19(2): 35-45

7. Tekin G. Klinik Pratikte Yeni Oral Antikoagülanların Kullanımı. MN Kardiyoloji 2015;22(3):167-73

8. Cabral KP, Ansell J, Hylek EM. Future directions of stroke prevention in atrial fibrillation: the potential impact of novel anticoagulants and stroke risk stratification. J Thromb Haemost. 2011 Mar;9(3):441-9.

9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981–92.

10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883–91.

11. Oto Ma, Canpolat U. Yeni Oral Antikoagülan İlaçlar: Son Klinik Çalışmalardan Öğrendiklerimiz. Türk Kardiyoloji Seminerleri 2011(Ekim):505-15.

Presentation ID / Sunum No= 222

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9704-6173

Fokal Kalıcı Serebral İskemide Risperidon ve Olanzapinin in Vivo Nöroprotektif Etkisi

Prof. Dr. Burak Yuluğ[1]

[1]*Alanya Alaaddin Keykubat University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Alanya, Turkey*

Özet

lskemi esnasında salınan ve glutamat dışında daha birçok nörotransmitterin de, sinaptik aralığa salındığına ve eksitotoksik hasarlanmada primer rol oynadığına işaret etmiştir. Olanzapin ve risperidonun, serotonin ve dopamin reseptör blokörü etkileri yanısıra, histaminerjik, adrenerjik, ve muskarinik reseptörler üzerinede antagonist etkileri bilinmektedir. özellikle son yıllarda şizofreninin negatif ve positif semptomlarının giderilmesinde sık olarak kullanılan bu atipik antipsikotik ajanların, uzun süre kullanımda daha iyi klinik sonuçlar vermesi, nöroprotektif etkilerini içeren birçok invivo ve invitro çalışmaların yapılmasına yol açmıştır.Bu çalışmanın amacı, risperidon ve olanzapinin kalıcı serebral iskemi modelinde, özellikle reseptörler düzeyinde gösterdikleri nöroprotektif etkileri ile iskemi sonucu oluşan beyin hasarının önlenmesindeki etkisini araştırmaktır.

Anahtar Kelimeler: Risperidon; Olanzapin; Serebral İskemi

The Neuprotective Effect of Risperidon and Olanzapine by Permanent Focal Cerebral Ischemia

Abstract

Several studies pointed out that many neurotransmitters other than glutamate are also released into the synaptic space and play a primary role in excitotoxic damage during cerebral ischemia. Olanzapine and risperidone are known to have antagonistic effects on histaminergic, adrenergic, and muscarinic receptors, as well as their serotonin and dopamine receptor blocking effects. The fact that these atypical antipsychotic agents relieve the negative and positive symptoms of schizophrenia and yield to better clinical results in long-term use, led to many in vivo and in vitro studies to investigate their potential neuroprotective effects. The aim of this study is to investigate the effect of neuroprotective effects,

especially at the level of receptors in the prevention of brain damage caused by in-vivo cerebral ischemia.

Keywords: Risperideone; Olanzapine; Cerebral İschemia

1.GİRİŞ

İnme, dünyada morbiditenin önde gelen nedenlerindendir. (1) Iskemi esnasında yapılan çalışmalar özellikle zararlı hücresel yolakların nörotransmitter düzeyinde ortak sonlanım noktaları olduğunu desteklemektedir (2-4). Bilindik eksitotoksik nörotransmitterlerin dışında özellikle fizyolojik olarak optimal beyin fonksiyonları ve sinaptik iletiyi mümkün kılan diğer nörotransmitterlerinde özellikle fizyolojik fonksiyonlarını aşan ve iskemi gibi travmatik olaylarda hücre hasarına ek katkı gösterdikleri gösterilmiştir (5-8). Özellikle bu bağlamda dopamine ve serotoninin bilindik davranışsal etkilerini aşan eksitoksik etkileri son zamanlarda gündeme gelmiştir. Nitekim bu iki nörotransmitterlerin anoksik salınımının eksitotoksite ve bu bağlamda doku hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8-10, 20-25). Atipik antipsikotik ajanlar son zamanlarda klinik pskiyatride gittikçe kullanım alanı artan ve özellikle değişik nörotransmitterler üzerinden gösterdikleri etkileri nedeniyle, şizofreni hastalığının negatif semptomlarının ve kognitif disfonksiyonunun giderilmesi için kullanılan ajanlardır (11). Özellikle diğer antipsikotiklere göre daha az motor yan etki profili, farklı dopamin ve serotonin reseptör alt tipleri üzerinden gösterdikleri etkileri nedeniyle diğer antipsikotiklerden ayrılırlar (11-14). Son zamanlarda olanzapin ve risperidonun, erken ve uzun süre kullanımının daha iyi klinik sonuçlarla korelasyon gösterdiği bilinmektedir (15,16,17). Olanzapin, thienobenzodiazepine derivesi olan yeni bir antipsikotik ajandır. lnvitro ve invivo çalışmalar, olanzapinin özellikle serotonin (5-HT2), dopamine (D1/D2/D4), muskarinik (m1-m5), adrenerjik (a1), ve histamine (H1) reseptörleri üzerinden etki gösterdiğini desteklemiştir. özellikle D1, D2 ve 5HT2 reseptörleri üzerine güçlü antagonistik etki gösteren olanzapinin, histamin ve muskarinik reseptörler üzerine olan etkisi de oldukça güçlüdür (15). Yarılanma ömrü sağlıklı insanlarda ortalama 33 saat olmakla birlikte, fare ve maymunlarda 3 saattir (14,18). Risperidon ise benzisoxazol derivesi olan 2. kuşak yeni antipsikotik bir ajandır. Serotonin (5-hydroxytryptamine) 5-HT2 ve dopamine D2 reseptörleri üzerine gösterdikleri potent antagonist etki yanısıra, seratonin 5 HT 1c, 1d,1a ve dopamine D1 reseptor subtipleri ile serotonin 5 HT 1b, 5 HT3, B adrenerjik, muskarinik ve peptiderjik reseptörler üzerine de relatif düşük affiniteleri mevcuttur. Temel etkisini kendisi ve ana metaboliti olan 9 - OH Risperidon aracılığı ile göstermektedir. Plasma yarılanma ömrü insanlarda Risperidon için 3 saat olmakla birlikte, 9 OH risperidon için 23 ile 30 saat arasında değişmektedir. Bu değer farelerde ortalama 30 dakika ile 3 saat arasındadır (13). Her iki ajan da oldukça lipofilik olup oral veya intraperitoneal uygulanımı takiben 1-2 saat içerisinde plazma pik konsantrasyonlarına ulaşabilmektedirler. Beyinde, özellikle striatum ve frontal korteks gibi bölgelerde dağılım gösteren (19) bu ajanların, beyindeki eliminasyon yarılanma ömürleri, plazma ömrünün yaklaşık 3 -5 katı arasında değişmektedir. Bu iki ajanın bir diğer ilginç özelliği, 5HT 1a reseptörlerine gösterdikleri selektif agonist etki nedeniyle kortikal dopamin ve serotonin düzeylerini anlamlı şekilde değiştirebilmeleridir ki zaten bu özellikleri psikozlara bağlı kognitif yıkımın tedavisinde temel etki basamaklarından birisini oluşturmaktadır (11).

Sonuç olarak her iki ajan da, reseptörler üzerine gösterdikleri farklı agonist- antagonist etki ve daha az yan etki profili sebebiyle psikiyatride tercih edilen ajanlardır. Özellikle son zamanlarda erken ve uzun süreli kullanımlarının daha iyi klinik sonuçlar vermesi üzerine bu iki ilacın, olası nöroprotektif etkileri gündeme gelmiştir. Iskemi patofizyolojisinde, yukarıda adı geçen birçok nörotransmitterin, survey üzerine anlamlı etkisi olması ve yine bu ajanların iskemi için oldukça hassas diyebileceğimiz reseptör subtipleri ile iskemik hasarın gelişimi açısından oldukça kritik bir zaman diliminde etkileşime girebilmeleri, bu konuda birçok moleküler çalışmanın yapılmasına temel teşkil etmiştir.

2.ARAÇ VE YÖNTEMLER

2.1. Deney Hayvanları ve Gruplan

Bu çalışmada, Göttingen Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan araştırma ve Geliştirme Merkezinden temin edilen 21-25 gram ağırlığında toplam 39 adet C57BU6j erkek fare kullanıldı. Fareler üzerindeki deneysel çalışmalar, Göttingen Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Max Planck Enstitüsünün Moleküler Nörobiyoloji laboratuvarında yapıldı. Fareler deney öncesinde 18- 21 °C oda sıcaklığı ve diümal ışık şartlarında (12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık) tutuldular. Fareler, deney yapılmadan bir gece önce, su içmelerine izin verilerek aç bırakıldılar. Farelere deneysel işlemin uygulanması, bakımları ve barındırılmaları enstitü kurallarına uygun bir şekilde yapıldı.

Çalışmada kullanılan fareler 5 gruba aynldı.

Tüm gruptaki farelere kalıcı fokal serebral iskemi uygulandı. Fareler %1 halothan (%30 02,%70 N2O) ile anesteziye edildi ve 24 saat fokal serebral iskemi uygulandı.

1. Grup (A): (n=10, kontrol madde verilen grup): Bu gruptaki fokal kalıcı serebral iskemi uygulanan farelere kontrol madde intraperitoneal yolla verildi.

2. Grup (B): (n=9, Olanzaplne O,1 mg/kg): Bu gruptaki farelere, iskeminin 1. dakikasında O,1 mg/ kg dozunda olanzapin intraperitoneal yolla verildi.

3. Grup (C): (n=B, Rlsperldon o,1 mg/kg): Bu gruptaki farelere, iskeminin 1. dakikasında O,1 mg/ kg dozunda risperidon intraperitoneal yolla verildi.

4. Grup (D): (n=&, Olanzapln 1O mg/kg): Bu gruptaki farelere, iskeminin 1. dakikasında 1O mg /kg dozunda olanzapin intraperitoneal yolla verildi.

5. Grup (E): (n=&, Rlsperldon10mg/ kg): Bu gruptaki farelere, iskeminin 1. dakikasında 1O mg /kg dozunda risperidon intraperitoneal verildi.

Risperidon ve olanzapin . (Johnson & Johnson ve Lilly Pharmaceutical Research & Development) O,1 mg/ml olacak şekilde, saf çözülerek stok solüsyon haline getirildi. Az. miktarlarda hazırlanan stoklar deneylerin yapıldığı süre boyunca ışık almayacak şekilde 4 °C'de saklandı. Çözeltiler, uygulama öncesi, %0.9 NaCI ile sulandırılarak hazırlandı. Gruplara aynı hacim ve aynı konsantrasyonda eritici olarak kullanılan minimal miktarda laktik asid verildi

2.2. Kalıcı Fokal Serebral İskemi Modeli

Anestezik olarak bütün deneyler sırasında %1 halothan (%30 02, %70 N2O) kullanıldı. Deneyler sırasında fareler spontan solunumlarına devam ettiler. Rektal sıcaklık homeotermik battaniye kontrol ünitesi (Harvard Apparatus) vasıtasıyla 36.5-37.5 °C arasında edilerek sabit tutuldu. Sağ OCA'in proksimal oklüzyonu, intraluminal filaman yöntemiyle önceden belirlendiği gibi gerçekleştirildi. Deney hayvanları sırt üstü pozisyonda yatırılarak, boynun ortasından açılan insizyondan girilerek, paratrakeal kasların disseksiyonu ile sağ arteria karotis kommunis, karotid bifurkasyon ve intemal karotid arter (ICA) ortaya çıkarıldı. Ekstemal karotid arter (ECA) 1 mm distalden ve arteria karotis kommunis (CCA) 3 mm proksimalden 5-0 ipek sütur ile bağlandı ve OCA'in tıkanması amacıyla ilerletilecek ipin yanlış yöne gitmesini önlemek için 6-0'lık ipekle pterigopalatin arter bağlandı ve bifurkasyonun 1 mm proksimaline 5-0'lık ipek sütur lumeni kapatmayacak şekilde gevşek olarak yerleştirildi. ICA'e konulan bir mikrovask0ler klipten (Zen temporarı klip, Ohwa Tsusho Co., Ltd.) sonra, bifurkasyonun 2 mm proksimaline mikro makas ile küçük bir insizyon yapıldı. 20 mm uzunluğundaki 4-0'lık prolenin ucu ateşte kütleştirilip, 5 mm'lik uç kısmı cyanocrylate yapıştırıcısı ile, (Patex) çapı 0.40 mm olacak şekilde kalınlaştırılarak hazırlandı. Naylon fılamen, açılan insizyondan damar içinde mikrovasküler klibe kadar ilerletildi. Bu arada kanamayı önlemek için gevşek olarak konulan ipek sütur sıkıştırıldı. Daha sonra ICA'deki mikrovasküler klip kaldırılıp, filaman orta serebral arter (OCA) orjinini geçip anterior serebral arterde hafifçe bir rezistans hissedilinceye kadar bifurkasyondan itibaren ortalama 17 mm ilerletildi. Böylece intemal karotid ve anterior serebral arterden gelen kan akımı önlenerek OCA sahasında enfarkt meydana getirildi (Şekil 1 ve Şekil 2). 24 saat iskemi sonrasında fareler dekapite edilerek beyinleri zaman kaybedilmeden çıkarıldı.

2.3. Serebral Kan Akımı Ölçümü

Fareler sterotaksik cihaza yerleştirildikten sonra, bregmanın 2 mm posterior ve 6 mm lateraline dişçi turu ile bir hol açıldıktan sonra laser-doppler akım ölçerin (PF-318 of PeriFlux PF 2B, Perimed, Jarfalla, Sweden) probu dura materin üzerinde avasküler bir bölgeye yerleştirildi. lskemi uygulamasının 1O dakika öncesinden başlanılarak, 30. dakikasına kadar bölgesel beyin kan akımı değişiklikleri kaydedildi. (Şekil 1)

2.4. Enfarkt Alanının Gösterilmesi

lskemi oluşturulduktan 24 saat sonra sıçanlar, dekapite edilip beyinleri hızla çıkartılarak buzlu serum fizyolojik içinde 5 dakika bekletildi. Frontal kutuptan başlayarak, 2 mm kalınlığında 7 kesit elde edildi. Serum fizyolojik ile 2, 3, 5, trifenil tetrazolium klorid monohidrat (TTC) %2'1ik solüsyon haline getirildi. Beyin kesitleri oda sıcaklığında, 30 dakika %2'1ik TTC solüsyonu içinde inkube edildi. TTC boyaması canlı mitokondriler tarafından alınıp indirgenme esasına dayandığı için (mitokondrial solunum zincirinde dehidrogenazlar tarafından indirgenir) hızla çıkarılan beyin kesitlerinde enfarktlı doku, normal dokudan ayırt edilebilmektedir. Normal beyin dokusunun koyu kırmızı renge boyanması ile enfarkt alanının sınırları tespit edildi. Kesitler daha sonra %10'1uk formaldehit içinde görüntüleri alınıncaya kadar saklandı.

2.5. Enfarkt Alanının Hesaplanması

TTC ile boyanmış beyin kesitlerinin video kamera (Sony) ile görüntüleri alınarak, görüntü analiz sistemine (NIH image Analyzer) aktarıldı. Bilgisayar ortamında image analyzerın alan hesaplama işlemcisi ile infarkt ve sağlam doku sınırları dikkatli bir şekilde çizildikten sonra yine bu işlemci ile toplam hemisfer alanları hesaplandı. Enfarkt alanı ise direkt sınırlar içine alınıp ölçülmek yerine, kontrolateral hemisferin toplam alanından, ipsilateral normal boyanan alan çıkarılarak hesaplandı. Böylece enfarkt alanı hesabında, ödemin etkisi en aza indirilmiş oldu. Daha sonra alanların herbırı kesıt kalınlığı olan 2 mm ile çarpılıp, toplanarak hacim hesabı yapıldı.

2.6. Sistemik Kan Basıncı

Nörolojik muayene sonuçlarını daha az etkilemesi nedeniyle, kan basıncı kayıtlarında, kuyruk arterinin kateterizasyonu yolunu seçildi. Fareler ventral tarafları üste gelecek şekilde yatırılıp sabitleştirildikten sonra, operasyon mikroskobu altında kuyruğun vücutla birleşme yerinin 0.5 cm uzaklığında kalacak şekilde, ventral orta hatta 1cm'lik bir insizyon yapıldı. Deri altındaki ventral orta hatta bulunan kuyruk arterine ulaşılıncaya kadar, kaslar çok dikkatli bir şekilde ayrıldı. Kuyruk arteri etrafındaki dokulardan ayrıldıktan sonra, proksimaline bir mikro klips, distal tarafına 5-0 ipekle bir ligator kondu. Kuyruk arteri etrafına 5-0'lık bir ipek ligator gevşek olarak yerleştirildi. Distale konan ligatür ile yaklaşık 0.75 cm uzağındaki klips arasına, mikrocerrahi makasıyla bir kesit yapıldı ve PE 1O kateter bu ensizyondan klipse kadar ilerletildi. Daha önceden arterin altından geçirilmiş olan ipek, kateter ve arter duvarını birlikte alacak şekilde bağlandı ve iskeminin 1O dakika öncesinden başlanarak postiskeminin 20. dakikasına kadar kan basıncı kayıtları yapıldı.

2.7. Fizyolojik Kan Değerleri

Farelerden, kan gazları (PaO_2, $PaCO_2$) ve pH tayinleri için, iskeminin 1. saatinde, heparinli hemotokrit tüpü ile kuyruk arterinden kan örnekleri alındı ve hemen laboratuvarda değerlendirildi. Hematokrit oranlarının belirlenmesi amacıyla, heparinize kapiller tüplere iskeminin 1. saatinde alınan numuneler, mikro santrifüj cihazında 10000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek, hematokrit skalasında birim değerler direkt olarak okundu.

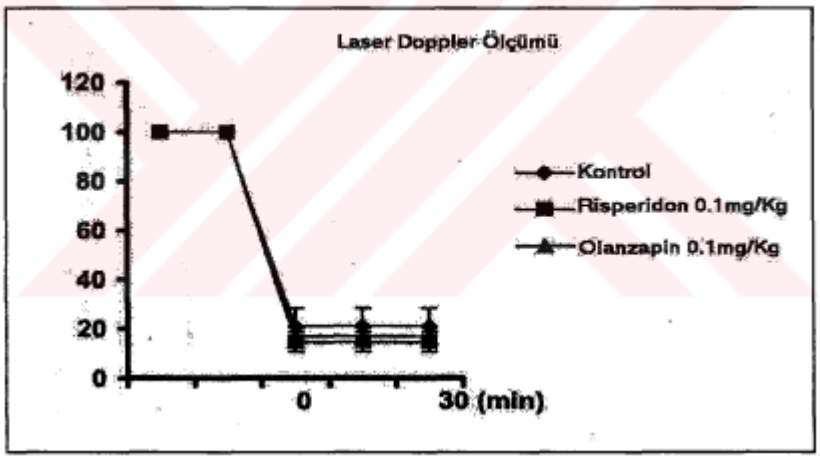
2.8. istatistik Metodlar

Bölgesel kan akımı (rCBF) ve enfarkt hacmi analizi (ANOVA, Statview 4.5) ve post- hoc analizi Fisher'in Protected Least- Significant Difference test (PLSD)' inin kullanılmasıyla yapıldı. $P<0.05$ değerleri anlamlı olarak değerlendirildi. Ortalama değerler standart deviasyonlarıyla verildi.

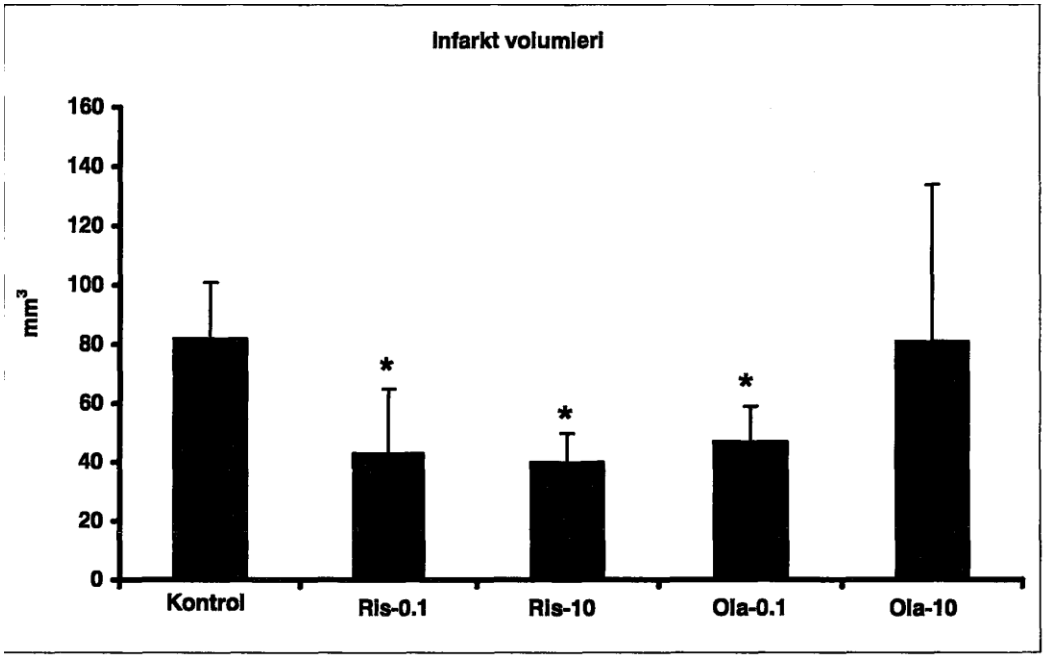
3. BULGULAR

3.2. Enfarkt Hacmi

0.1 mg/kg olanzapin ve risperidon, farelere uygulanan permanant serebral iskemi sonrasında, enfarkt hacminde önemli bir azalışa sebep oldu. 24 saat OCA oklüzyonu yapılan kontrol farelerde enfarkt hacmi 81,86±16 mm3 iken, olanzapin O,1 mg/kg yapılan fare·ıerde 47,06 mm3±13, risperidon O,1 mg/kg verilen farelerde ise 43,56±12 mm3 olarak ölçüldü. risperidon ve olanzapinin O,1 mg /kg'lık değerleri kontrol gruplu farelerin (81,86±16mm3) ortalama enfarkt hacimlerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak bir şekilde küçük olduğu halde ($p<0.05$), olanzapinin 1O mg/kg değerleri (81,75±58 mm3) kontrollerden istatistiksel olarak farklı değildi.($p=0,092$) Bunun yanısıra risperidon ve olanzapinin protektif dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Şekil 7).



Şekil 1: Laser doppler akım ölçer ile iskeminin kor bölgesi olan parietotemporal korteksten ölçülen kan akımını permanent iskemi sırasındaki% olarak şeması



Şekil 2: Kontrol grubu ve Risperidon ve olanzapin uygulanmış farelerin 24 saat iskemi uygulanması sonrasındaki enfarkt hacimleri. x aksisinde görüldüğü gibi risperidon ve olanzapin O,1 veya 10 mg/kg dozunda uygulandı. Farelerin kontrol grubuyla karşılaştırılması (ilk dolu sütun).

*: p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

3.1. Flzyolojlk Parametreler

Tüm gruplarda, iskeminin 1O dakika öncesinden başlanarak postiskeminin 20. dakikasına kadar sistemik kan basınçları ve orta serebral arter bölgesindeki beyin kan akışı (rCBF) değerleri monitorize edildi. Ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB) değerlerinin elde edilmesinde, OAKB= (2 x Diastolik basınç + Sistolik basınç)/ 3 formülü kullanıldı. Kontrol madde verilen farelerin arteriyel kan basınçları, çalışma gruplardakinden istirahat ve iskemi aşamalarını içeren deney sırasında hafifçe düşük olmasına rağmen, deney grupları arasında istatistiksel açıdan bir farklılık bulunmadı. Arteriyel kan gazları, pH ve hematokrit değerlerinde, deney grupları arasında önemli bir farklılık bulunmadı.

4. TARTIŞMA

Olanzapin ve risperidone klinik pskiyatride oldukca sık kullanılan ajanlar olup son zamanlarda nöroprotektif etkinliği üzerinde yapılan çalışmalar hızla artmaktadır (26,27,35). Bu çalışmamızda , insanlarda kullanılan dozlarda kullanılan olanzapin ve risperidonun akut kullanımda nöroprotektif etkili olduğu gösterilmiştir.Özellikle iskeminin doğasındaki dopaminerjik ve serotonerjik transmitterlerlerin yeri bu çalışmanın temel dayanağını oluşturmaktadır Son zamanlarda pskiyatride kullanılan yeni kuşak antipsikotiklerin etki mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalar, bu ilaçların reseptör düzeyindeki karmaşık etkilerine ilaveten, nöroprotektif olduklarını desteklemektedir. Bu çalışma, atipik antipsikotiklerin serebral iskemide ve özellikle akut tek dozluk kullanımda nöroprotektif olduklarını gösteren ilk çalışmadır. Biz bu nöroprotektif etkiyi kullandığımız model ve doz itibari ile antioksidan etkiye veya p 75 reseptörlerinin azalmasına bağlamadık. Yaptığımız çalışmadaki gösterdiğimiz nöroprotektif etki, antipsikotiklerin akut kullanımlarda dopamin ve serotonin miktarlarını azaltabilmelerine ek olarak, protektif nörosteroid seviyelerindeki olası akut yükselmeye yol açmalarına bağlanabilir. Wei ve arkadaşları yanısıra (26) , Li. ve arkadaşları (27) , olanzapin ve diğer yeni kuşak antipsikotiklerle yaptıkları çalışmada, bu ajanların invitro ortamda 48 saat üzerindeki kullanımlarında nöroprotektif etkili bulmuş ve bu etkilerini p75 nörotrofin reseptörleri ve SOD 1' in mRNA düzeyinde yaptıkları değişikliklere bağlı olduğunu saptamışlardır. p75NTR' leri 75 kDa büyüklüğünde bir transmembran olup, dejeneratif proçes esnasında nöronların apoptozise gitmesini sağlayan, TNF/Fas ölüm ligandı olarak görev yaparlar (28,29). Şizofreni dahil birçok hastalıkta, bu reseptörlerin rolü son yıllarda önem kazanırken, beyin travmasını takiben matür SSS hücrelerinde bu reseptörlerin genetik düzeyde up regüle oldukları ve apoptosis ile doğrudan ilişki içerisinde oldukları saptanmıştır (30-32). Rabizadeh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, invitro ortamda PC12 hücrelerinde serum yoksunluğunu takiben, bu reseptörlerin spesifik antikorlar ile blokajının nöroprotektif olduğunu göstermişlerdir (33,34). ilginç olarak aynı invitro modelde, yine PC 12 hücrelerle yapılan çalışmada Bai ve arkadaşları, serum yoksunluğuna uğrattıkları PC 12 hücre kültürlerini, apoptosise karşı risperidon ve olanzapinin 48 saatlik kullanımlarında koruduklarını saptamışlar ve bu ilaçların nöroprotektif etkisinin, p75nörotrofin reseptörleri ve SOD 1 in mRNA düzeyinde yaptıkları değişikliklere bağlı olduğunu göstermişlerdir (35). Yapılan benzer bir çalışmada, risperidon ve olanzapinin subakut kullanımlarında invitro ortamda antiapoptotik etkisini gösterilmiştir. Çalışmamızda da 0.1 mg/kg dozunda akut i.p olanzapin, infarkt volumlerini anlamlı bir şekilde azaltmış, fakat 10 mg /kg dozunda herhangibir nöroprotektif etki göstermemiştir. lnfarkt volumlerindeki olanzapinin 10 mg/kg dozunda beklenen proteksiyonun görülmemesi, bizim yaptığımız çalışmada kullanılan hayvan türlerindeki(C57BlJ6fare) genotip ve buna bağlı metabolizma farklılıklarından ileri gelebilir. Bunun yanısıra farelerde akut olanzapin uygulanması ile allopregnanolon seviyeleri korelasyonunu içeren bir çalışma da mevcut değildir. Bu çalışma, atipik antipsikotiklerin serebral iskemide ve özellikle akut tek dozluk kullanımda nöroprotektif olduklarını gösteren ilk çalışmadır. Biz bu nöroprotektif etkiyi kullandığımız model ve doz itibari ile antioksidan etkiye veya p 75 reseptörlerinin azalmasına bağlamadık. Yaptığımız çalışmadaki gösterdiğimiz nöroprotektif etki, antipsikotiklerin akut kullanımlarda dopamin ve serotonin miktarlarını azaltabilmelerine ek olarak, protektif nörosteroid seviyelerindeki olası akut yükselmeye yol açmalarına bağlanabilir. Bu sebeple, olanzapin ve risperidonun akut ve kronik dozlarda uygulandığı permanant ve transiyent fokal serebral iskemi modellerinde, nörosteroid ve toksik oksijen radikallerinin kantitatif ve kalitatif olarak ölçüldüğü tek tür hayvan çalışmaları, gelecek için umut verici çalışmalar olacaktır.

Referanslar:

1. C.L.P. Sudlow, C.P. Warlow, International Stroke Incidence Studies Colloboration, Comparable studies of the incidence of stroke and its
pathological types: results from an international colloboration, Stroke (1997) 491–499.

2. P.M. Rothwell, The high cost of nonfunding stroke research: a comparison with heart disease and cancer, Lancet 357 (2001) 1612–1616.

3. U. Dirnagl, C. Iadecola, M.A. Moskowitz, Pathobiology of ischaemic stroke, An integrated view, Trends Neuroscience 22 (1999) 391–397.

4. B. Meldrum, Excitotoxicity in ischemia, An overwiew, in MD Gingsberg, WD Dietrich (Eds.), Cerebrovascular Diseases: Sixteenth Research (Princeton) Conference, Raven Press Publishers, New York, 1989, pp. 47–60.

5. M.Y.T. Globus, R. Busto, W.D. Dietrich, E. Martinez, I. Valdes, M.D. Gingsberg, Effect of ischemia on in vivo release of striatal dopamine, glutamate and gamma aminobutyric acid studies by intracerebral microdialysis, J. Neurochem. 51 (1988) 1455–1464.

6. D.A. Richards, T.P. Orenovich, L. Symon, G. Curzon, Extracellular dopamine and seratonin in the rat striatum during transient ischemia of different severities: a microdialysis study, J. Neurochem. 60 (1993) 18–136.

7. N. Hashimoto, T. Matsumumoto, H. Mabe, T. Hashitan´ı, H. Nishino, Dopamine has inhibitory and accelerating effects on ischemia induced neuronal cell damage in the striatum, Brain Res. Bull. 33 (1994)

281–288.

8. F.H. Khan, M. Saha, S. Chakrabarti, Dopamine induced protein damage in mitochondrial–synaptosomal fraction of the brain, Brain Res. 895 (2001) 245–249.

9. J.F. Reinhard, J.E. Liebmann, A.J. Schlosberg, M.A. Moskowitz, Seratonin neurons project to small blood vessels in the brain, Science 206 (1979) 85–87.

10. T. Brannan, J. Weinberger, P. Knott, I. Taff, H. Kaufmann, D. Togasaki, J. Nieves-Rosa, H.L. Maker, Direct evidence of acute, massive striatal dopamine release in gerbils with unilateral strokes, Stroke 18 (1987) 108–110

11. lchikawa J, Bonaccorso S, Fowler W et al. 5 -HT 2a and D2 receptor blockade increases cortical DA release via 5 -HT 1a receptor activation:a possible mechanism of atypical antipsychotic -induced cortical dopamine release. Joumal of Neurochemistry 2001;76:1521-1531

12. Moore NA, Calligaro DO, Wong DT. et al. The pharmacology of olanzapine and other new antipsychotic agents.Curr Opin lnves Drugs 1993;2:281-93

13. Grant S, Fitton A. Risperidone. A review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in the treatment of Schizophrenia. Drugs 1994 ; 48:253-73

14. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak RL. Beasley MC. Olanzapine; pharmacodymanic and pharmacodynamic profile: Clinical Pharmacokinetics 1999; 37:177-193

15. Wyatt RJ. Early intervention with neuroleptics may decrease the long term morbidity of schizophrenia. Schiz Res 1991; 5:201-202

16. Falloon IRH. Early intervention for first episodes of schizophrenia :a preliminary exploration. Psychiatry 1992;55:4-15

17. Wyatt RJ, Henter ID. The effects of early and sustained intervention on the long

-term morbidity of schizophrenia. J Psychiatr Res 1998;32:169-177

18. Tran PV, Hamilton .SH, Kuntz AJ et al. Double blind comparison of olanzapine vs risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. J Clin Psychopharmcol 1997;17:407-418

19. Hertel P, Nomikos G.G, lurlo M et al. Risperidone regional effects in vivo on release and metabolism of dopamine and seratonin in the rat brain.

Psychopharmacology 1996;124,74-86

20. Busto R, Dietrich W.D, Globus M.Y-T et al. Small Differences in intraischemic Brain Temperature Critically Determine the Extent of lschemic Neuronal injury. J Cereb Blood Flow and Metab 1987; 7(6):729-38

21. Chopp M, Knight R, Tidwell C.D. et al. The Metabolic Effect of Mild Hypothermia on Global Cerebral lschemia and Recirculationin the Cat: Comparison to Normothermia and Hyperthermia. J Cereb Blood Flow and Metab 1989;9:141- 148

22. Chopp M, Welch K.M.A, Tidwell C.D. tal. The Effect of Mild Hyperthermia on Recovery of Metabolic Function after Global Cerebral lschemia. Stroke 1988;19:1521-1525

23. Busto R, Globus M.Y-T, Dietrich W.D. et al. Effect of Neurotransmitters and Free Fatty Acids in Rat Brain. Stroke1989; 20:904-91O

24. Globus M.Y-T, Busto R, Dietrich W.D. et al. lntraischemic extracellüler release of dopamine and Glutamate is Associated with Strial Vulnerability to lschemia. Neurosci. Lett 1988; 91: 36-40

25. Ginsberg M.D, Busto R, Castella Y.et al. The Protective Effect of the Moderate intra-lschemic Brain Hypothermia Is Associated with lmproved Postischemic Glucose Utilization and Blood Flow: J Cereb Blood Flow and Metab 1989; 9: S380

26. Li XM, Chlan-Fourney J, Juorio AV et al. Differential effects of olanzapine on the gene expression of superoxide dismutase and the low affinity nerve growth factor receptor. J Neurosc Res 1999;56:72-75

27. Wei ZL, Li Xinmin. Neuroprotective effects of some atypical antipsychotics. Fifth Alz Park Dis Abstr 2001:104

28. Huang 8, Eberstadt M, Olejniczak ET et al. NMR structure and mutagenesis of the Fas(APO-1/CD95}death domain. Nature 1996;384:638-641

29. Liepinsch E, llag LL, Otting G. NMR structure of the death domain of the p75 neurotrophin receptor. EM8O J 1997;16:4999-5005

30. Casaccia-8onnefil P, Carter 8, Dobrowsky et al. Death of oligodendrocytes mediated by the interaction of nerve growth factor with its receptor p75. Nature 1996;383:716-719

31. Roux PP, Colicos MA. 8arker PA. et al. P75 Neurotrophin receptor expression is induced in apoptosis neurons after seizure.J Neurosci 1999;19:6887-6896

32. Oh JD, Chartisathian K, Chase TN et al. Overexpression of neurotrophin receptor p 75 contributes to the excitotoxin -induced cholinergic neuronal death in rat basal forebrain. 8rain Res 2000;853:174-185

33. Rabizadeh S, 8redesen DE. Is p75 involved in developmental neural celi death

? Dev Neuroscience 1994; 207-211

34. Rabizadeh S, OH J, Zhoung L, Yang J et al.Induction of apoptosis by the Iow- affinity NGF receptor. Science 1993; 261:345-348

35. Bai O, Wei Z, Lu W et al. Protective effects of atypical antipsychotic drugs on PC 12 cells after serum withdrawal. Journal of neuroscience research 2002 ;69:278- 283 47

Presentation ID / Sunum No= 160

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4723-6523

Diz Artroskopilerinde Spinal Hemiblok ve Kombine Siyatik Femoral Sinir Bloğunun Karşılaştırılması

Dr. Öğretim Üyesi Gülen Açık[1]
[1]*Okan Üniversitesi Hastanesi*

Özet

Amaç: Bu çalışmada, diz artroskopisi yapılan hastalarda spinal hemiblok tekniği (SHB) ile kombine-siyatik femoral blok (KSFB) tekniklerini karşılaştırmayı amaçladık. Yöntem: Şubat 2012 ve Nisan 2012 ayları arasında diz protezi yapılan 40 hasta prospektif olarak incelenerek hastalar demografik veriler, ASA skorlaması, hastanın cerrahiye teslim süresi, opere olacak bacağın Bromage skoru, yeterli anestezi oluşup oluşmaması, perioperatif hemodinamik değişiklikler, taburculuk süresi açısından incelenmiştir. Bulgular: Gruplar arası taburculuk süresinin karşılaştırmasında grup KSFB'de SHB grubuna göre taburculuk süresi anlamlı olarak kısa bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplar arası ortalama kan basıncı (OKB) değerleri karşılaştırıldığında SHB grubunda pre-op ile 10.dk, pre-op ile 20.dk, 1.dk ile 10.dk ve 3.dk ile 10.dk OKB değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Gruplar arası kalp tepe atımı değerleri (KTA) karşılaştırıldığında spinal hemiblok grubunda pre-op ile 20.dk, 1.dk ile 10.dk, 1.dk ile 20.dk, 3.dk ile 10.dk, 3.dk ile 20.dk ve 5.dk ile 20.dk KTA değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Sonuç: SHB grubunda düşük doz bupivakaine rağmen hemodinamik instabilite saptanması açısından kardiyak problemli hastalarda KSFB tercih edilmesinin daha doğru olabileceği ve taburculuk süresinin de KSFB grubunda daha kısa olmasının günübirlik cerrahiye daha uygun olduğu fakat; KSFB grubunda anestezi kalitesinin SHB grubuna göre daha düşük saptanması sebebiyle yeterli anestezik etkiyi gösteremeyebileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kombine Siyatik Femoral Blok, Spinal Hemiblok, Diz Artroskopisi

The Comparison of Spinal Hemiblock With Combined Femoral Sciatic Nerve Block At Knee Arthroscopy

Abstract

Objective: In this study, we aimed to compare spinal hemiblock technique (SHB) and combined-sciatic femoral block (CSFB) techniques in patients undergoing knee arthroscopy. Methods: Forty patients who underwent knee prosthesis between February 2012 and April 2012 were prospectively examined, and the patients were examined in terms of demographic data, ASA scoring, delivery time to surgery, Bromage score of the leg to be operated, adequate anesthesia, perioperative hemodynamic

changes, and discharge time. Results: In the comparison of the discharge time between the groups, the discharge time was found to be significantly shorter in the CSFB group than in the SHB group ($p<0.05$). When the mean blood pressure (MBP) values between the groups were compared, a statistically significant difference was found between the pre-op and 10 min., pre-op and 20.min., 1.min. and 10.min., and 3.min. and 10.min MBP values in the SHB group has been done. When the peak heart rate (HR) values between the groups were compared, in the spinal hemiblock group, pre-op with 20.min, 1.min and 10.min, 1.min and 20.min, 3.min and 10.min, 3.min and 20.min. a statistically significant difference was found. Conclusion: Despite low-dose bupivacaine in the SHB group, it may be more accurate to prefer CSFB in patients with cardiac problems in terms of detecting hemodynamic instability, and the shorter discharge time in the CSFB group is more suitable for day surgery, but; It was concluded that due to the lower quality of anesthesia in the CSFB group compared to the SHB group, it may not have sufficient anesthetic effect.

Keywords: Combined Sciatic Femoral Block, Spinal Hemiblock, Knee Arthroscopy

1. GİRİŞ

Günübirlik cerrahi, düşük maliyet ve hasta sirkülasyonunun daha hızlı olması nedeniyle günümüzde gittikçe popülarite kazanmaktadır. Bu girişimlerde kullanılacak ideal anestezi yöntemi; hem cerrahi için mükemmel anestezi koşulları sağlamalı hem de anesteziden derlenme hızlı olmalıdır. Sık yapılan günübirlik cerrahi girişimlerden biri de diz artroskopileridir.

Spinal anestezi uygulanan günübirlik olgularda klasik dozların kullanılması, bu hastaların diğer anestezik yöntemlerin ve özellikle genel anestezinin uygulandığı hastalara göre daha geç taburcu olmalarına neden olur.[1,2] Bu sorunu aşmak için uzun etkili lokal anesteziklerin düşük dozlarda kullanılması, intratekal opioidlerin eklenmesi ve tek taraflı veya selektif spinal anestezi uygulamaları düşünülebilir.

Periferik sinir bloklarının genel anestezi veya santral bloklara göre en önemli avantajları; solunuma ve hemodinamiye etkisinin (sempatik blok, hipotansiyon, bradikardi gibi) en az olması, anesteziyle ilgili komplikasyon gelişme riskinin daha az olması, derlenme süresinin daha kısa olmasıdır.[3,4]

Çalışmamızda, elektif olarak diz artroskopisi yapılan hastalarda uygulanan spinal hemiblok ile kombine siyatik femoral sinir bloğu yöntemleri; birbirlerine olan üstünlüklerinin değerlendirilmesi amacıyla hastanın cerrahiye teslim edilme süresi, peroperatif hemodinamik değişiklikler ve hastaneden taburcu olma süreleri açısından karşılaştırılmıştır.

2. YÖNTEM

Çalışma Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi ameliyathanesinde, Şubat 2012 ile Nisan 2012 tarihleri arasında hastaların yazılı izinleri alınarak gerçekleştirildi.

Anestezi öncesi değerlendirmede *American Society of Anesthesiology* (ASA) 1-2 olan, elektif diz artroskopisi planlanan 40 hasta çalışmaya alındı. Hastaların adı, soyadı, protokol numarası, yaşı, vücut ağırlığı, ASA risk sınıflaması, operasyonun tipi ve süresi çalışma protokollerine kaydedildi.

Hastalar rastgele örnekleme sistemine göre; spinal hemiblok grubu (SHB) (n=20) ve kombine siyatik femoral Blok (KSFB) grubu (n=20) olarak 20'şer kişilik 2 gruba ayrıldı. SHB grubundan 1 hasta, KSFB grubundan ise 2 hasta yeterli anestezi oluşmaması sebebiyle genel anesteziye geçilerek çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar SHB grubunda lateral dekübit pozisyonuna getirilip, dizler karına doğru çekilip, çene göğüse değecek şekilde baş fleksiyona alınmıştır. Lumbal L3-L4 aralığı tespit edilerek, uygun saha temizliğini takiben, 25 G Quincke tipi spinal iğne ile dura liflerine paralel şekilde ilerletilerek intratekal alana girilmiştir.

İntratekal alana girilmesinin ve serebrospinal sıvının akışının dört kadranda da görülmesinin ardından 10 mg hiperbarik bupivakain 30 sn içerisinde intratekal olarak uygulanmıştır. Hastalar enjeksiyon sonrası opere olacakları tarafta bloğun yerleşmesi için yan pozisyonda 10 dakika bekletilip ardından supin pozisyona getirilmiştir.

Blok uygulandıktan sonra hastanın cerrahiye teslim süresi, opere olacak bacağın Bromage skoru, yeterli anestezi oluşup oluşmaması, perioperatif hemodinamik değişiklikler ve taburculuk süresi kaydedilmiştir.

KSFB grubunda, klasik teknikle önce siyatik blok, ardından femoral blok uygulanmıştır.

Spina iliaka posterior superior ve trokanter major palpe edilerek işaretlenip belirlenen bu iki nokta düz bir çizgi ile birleştirilmiştir. Bu hattın orta noktasından aşağıya doğru, hatta dik bir çizgi çizilerek bu dik hat üzerinde 5 cm uzaktaki nokta işaretlenmiştir. Bu nokta, pelvisten iliak kemiğin büyük siyatik çentiği içinden çıkan siyatik sinirin üzerine denk gelmektedir.

Asepsi koşullarına uyularak 100 mm uzunluğunda bir blok iğnesi kullanılarak cilde dik olarak girilip ciltten 8-10 cm derinde siyatik sinirin tibiyal ve peroneal parçasının stimulasyonuna bağlı plantar ve dorsal fleksiyon görülmüştür.

Ayaktaki stimulasyonun 0.3 mA akımda da oluştuğu saptandığında aspirasyon testinin ardından 60 mg bupivakain %0,5, 180 mg prilocain %2 ve 9 ml SF (toplam 30 ml 10'luk 3 enjektör içinde) enjekte edilmiştir. Ardından femoral blok uygulamasına geçilmiştir. Gerekli cilt temizliği yapıldıktan sonra femoral arter, inguinal ligamentin 1-2 cm distalinde palpe edilerek 100 mm uzunluğunda bir blok iğnesi ile cilde dik olarak girilmiştir. Femoral sinir yaklaşık 2-3 cm derinlikte karekteristik patelladaki ritmik seğirme (patellar dans) hareketi ile bulunarak hareketin 0,3 mA akımda da oluştuğu saptandığında aspirasyon testinin ardından 60 mg bupivakain %0,5, 180 mg prilocain %2 ve 9 ml SF (toplam 30 ml 10'luk 3 enjektör içinde) enjekte edilmiştir. İşlemin ardından hasta hemen supin pozisyona getirilmiştir.

Bu grupta da blok uygulandıktan sonra hastanın cerrahiye teslim süresi, opere olacak bacağın Bromage skoru, yeterli anestezi oluşup oluşmaması, perioperatif hemodinamik değişiklikler ve taburculuk süresi kaydedilmiştir.

İntraoperatif dönemde hastaya verilen ek sedasyon ve analjezi ihtiyacına göre anestezi ve analjezi kalitesi değerlendirildi. (mükemmel-iyi-yeterli-yetersiz olarak).

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirme için SPSS 18.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı değer olarak; nitel veriler için ortalama, standat sapma, nicel veriler için frekans ve yüzde kullanıldı. Gruplar karşılaştırılırken kategorik değişkenler için ki-kare ve fisher exact testi, sürekli değişkenler için iki grubun karşılaştırılmasında t testi uygulandı. Grup içinde iki bağımlı değişkene ait ortalamaların karşılaştırmasında Paired Sample T Test kullanıldı. Değerlendirilmede anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik verilerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. ($p>0,05$) (Tablo-1)

Tablo 1: Gruplar Arası Demografik Verilerin Karşılaştırması

	Spinal hemiblok	Kombine siyatik femoral blok	P
Yaş	36,00±10,50	36,47±11,93	0,89
VKİ	26,52±4,63	26,07±3,46	0,74
E/K	12/6	12/7	0,82
ASA 1/2	14/4	17/2	0,40

Gruplar arası opere olacak bacağın Bromage skoru karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi. Grup S'deki hastaların %100'ünün Bromage skoru 3 iken, Grup KSFB'deki hastaların %89'unun Bromage skoru 3 saptandı (p>0,05).

Gruplar kendi içinde operasyondan önce ve operasyon boyunca ölçülen ortalama kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında spinal hemiblok grubunda pre-op ile 10.dk (p=0,002), pre-op ile 20.dk (p=0,03), 1.dk ile 10.dk(p=0,02) ve 3.dk ile 10.dk (p=0,04) OKB değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilirken Femoral ve Siyatik sinir bloğunda yalnızca 3.dk ile 5.dk (p=0,01) OKB değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Gruplar kendi içinde operasyondan önce ve operasyon boyunca ölçülen kalp tepe atımı değerleri karşılaştırıldığında spinal hemiblok grubunda pre-op ile 20.dk (p=0,04), 1.dk ile 10.dk (p=0,03), 1.dk ile 20.dk (p=0,004), 3.dk ile 10.dk (p=0,03), 3.dk ile 20.dk (p=0,01) ve 5.dk ile 20.dk (p=0,04) KTA değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilirken Femoral ve Siyatik sinir bloğunda 1.dk ile 20.dk (p=0,01), 3.dk ile 20.dk (p=0,0,1) ve 5.dk ile 20.dk (p=0,04) KTA değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Gruplar arası peroperatif bulantı kusma olup olmamasına göre karşılaştırıldığında Grup S hastalarda istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Grup S'deki hastaların %77,8'inde peroperatif bulantı kusma gözlenirken, Grup KSFB'deki hastaların %19'unda gözlenmiştir (p<0,05).

Gruplar arası anestezi kalitesi karşılaştırıldığında Grup S hastalarda istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. (Tablo-3)

Tablo 3: Gruplar Arası Anestezi Kalitesinin Karşılaştırması

Anestezi kalitesi	Spinal hemiblok	Kombine siyatik femoral blok	P
İyi	0 (%0)	7 (%36,8)	0,008
Mükemmel	18 (%100)	12 (%63,2)	

Gruplar arasında taburculuk süresi ve ayağını ilk yere basma zamanı karşılaştırması tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Gruplar Arası Taburculuk Süresi Ve Ayağını İlk Yere Basma Zamanı Karşılaştırması

	Spinal Hemiblok	Kombine Siyatik Fenoral Blok	P
Ayağını ilk yere basma zamanı	9,30+2.59	9,26+3,03	0,964
Taburculuk Süresi	11,69+2,59	9,50+2,85	0,01

4. TARTIŞMA

Artroskopi, operasyon sonrası hastanın işlevsel fonksiyonlarının hızla geri döndüğü, hastanede kalış süresinin az olduğu ve az sayıda komplikasyon gelişen minimal invaziv bir ortopedik tekniktir. Genellikle benign diz patolojileri olan hastalara uygulanır ve günübirlik uygulanan anestezi tekniklerine oldukça uygundur.

Genel anestezi hem zaman limitinin geniş olması hem de ameliyat sonrası konforun daha yüksek düzeyde gerçekleşmesi nedeniyle hastalar ve cerrahlar tarafından sık tercih edilen bir yöntemdir. Ancak genel anestezi uygulanması hastanede yatış süresini uzatırken, ameliyat sonrası analjezi ihtiyacı, boğaz ağrısı gelişmesi ve bulantı-kusma görülme sıklığı diğer yöntemlere göre daha fazladır.[5]

Spinal ve epidural blok nispeten daha kolay uygulanan girişimler olmakla birlikte baş ağrısı, enfeksiyon, üriner retansiyon ve kardiyovasküler instabilite gibi komplikasyonlarının olması ve

anatomik problemli, rıza göstermeyen ve kanama bozukluğu bulunan hastalarda uygulanamaması nedeniyle kullanımı kısıtlanabilmektedir.[6,7]

Minör invaziv bir cerrahi girişim olan artroskopik diz cerrahisi operasyonları için genel anesteziye alternatif olabilecek rejyonal teknikler gerekmektedir.[6,8] Rejyonal anestezi; anesteziye bağlı postoperatif hastanede kalış süresini, hastanın derlenme süresini, hastanın erken dönemde analjezik ihtiyacını ve maliyetini önemli derecede azaltır.[9] Bu alanda en sık kullanılan teknikler tek taraflı spinal anestezi ve kombine siyatik femoral sinir bloğudur.[10,11] Spinal anestezi; etkisinin hızlı olmasına, uygulanmasının kolay olmasına ve oldukça iyi cerrahi koşullar sağlamasına rağmen sınırlı etki süresi nedeniyle uzun süren ameliyatlarda etkisiz kalmaktadır. Ayrıca hemodinamik değişiklere sebep olur ve postoperatif analjezi olanağı sağlamaz.[12]

Tek taraflı spinal anestezide ise lateral dekübitis pozisyonunda düşük doz uygulanan lokal anesteziyle yüksek hemodinamik stabilite sağlanabilmektedir.[13] Kombine siyatik -femoral blok ise uzun süre gerektirmesi, blok için daha yüksek dozda lokal anestezik ilaca ihtiyaç duyulması ve paresteziye bağlı rahatsızlık yaratması nedeniyle dezavantajlı gibi durmaktadır.[14]

Biz bu çalışmada alt ekstremitede ortopedik girişim planlanan ASA-I,II hastalarda % 0.5 Levobupivakain kullanılarak nöroaksiyel blok olan spinal hemiblok(SHB) ile periferik blok olan kombine siyatik femoral blok (KSFB) anestezi tekniklerini karşılaştırarak; anestezi uygulama süresi, anestezi oluşma süresi, bromage skoru, peroperatif bulantı-kusma olup olmadığı, anestezi kalitesi, postoperatif ayağını ilk yere basma zamanı, taburculuk süresi ve hastanın tekrar aynı anestezi yöntemiyle opere olmak isteyip istememesi açısından her iki metodunun birbirine olan üstünlüklerini araştırmayı amaçladık.

Yapmış olduğumuz çalışmada; SHB ve KSFB gruplarının yaş ortalamaları (p=0,89) , cinsiyet dağılımları (p=0,82) , VKİ dağılımları (0,74) ve ASA dağılımları (p=0,40) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Chakravarthy ve ark. KSFB uygulanan hastaların cerrahiye hazır olma sürelerine bakmışlar ve ortalama 20 dk olarak bulmuşlardır.[15] Bizim çalışmamızda ise anestezi uygulama süresi ve anestezi oluşma süresi olarak iki süreye bakılmıştır ve bunlar sırayla 10,05±3,73 dk ve 9,15±3,74 dakikadır. Bu da diğer çalışmayla uyumlu bulunmuştur.

Cappelleri ve ark. SHB grubundaki hastaların cerrahiye hazır olma sürelerini 13 dk ve Korhonen ve ark. ise 17 dk olarak bulmuştur.[16,17] Yine bizim çalışmamızda ise anestezi uygulama süresi ve anestezi oluşma süresi SHB grubunda sırasıyla 3,44±1,47 dk ve 3,33±0,68 dakikadır; fakat bu gruptaki hastalar anestezi yapıldıktan sonra 10 dakika kadar da lateral dekübitis pozisyonunda tutulmuştur. Bu süre de eklenince toplam süre literatürle uyumludur.

İki grup arasında anestezi uygulama süresi ve anestezi oluşma süresi arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. KSFB grubunda her iki süre de SHB grubuna göre anlamlı uzun tespit edilmiştir(p<0,001).

Günü birlik anestezi uygulamalarının bir amacı da hasta sirkülasyonunu artırmak olduğundan, her ne kadar iki grup arasındaki ortalama fark kısa olsa da, cerrahiye hazır olma süresinin kısalığı avantaj olarak görünmektedir.

Spinal anestezi uygulanan hastaların yaklaşık %30'unda hipotansiyon ve bradikardi gelişmektedir.[18] Operasyon sahasındaki somatik ve sempatik spinal blokajın süresini ve etkisini uzatırken, hipotansiyon ve bradikardi gibi yan etkilerden kaçınabilmek için bazı teknikler tanımlanmıştır.[19,20] Casati ve ark. tek taraflı spinal anestezi uygulamasından önce 20 dk boyunca 10 ml kg-1 kristalloid solüsyonu yüklemesinin kardiyovasküler stabiliteyi sağlamada ve kullanılacak lokal anestezik dozunun azaltılmasında faydalı olabileceğini göstermişlerdir.[21] Biz de çalışmamıza dahil olan olguların tamamına operasyon öncesinde 5 ml/kg ve operasyon boyunca 6 ml/kg olmak üzere kristalloid mayi yüklemesi yaptık.

Fanelli ve ark. kombine siyatik-femoral blok ile tek taraflı spinal anestezi uyguladıkları çalışmada hemodinamik değişiklikleri karşılaştırmışlardır.[3] Buna göre spinal anestezi uygulanan grupta ortalama arter basıncı (OAB) %15, kardiyak indeks %15-20 arasında düşüş gösterirken siyatik-femoral sinir bloğu uygulanan grupta değişiklik görülmediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise ortalama kan

basıncı değerleri karşılaştırıldığında spinal hemiblok grubunda pre-op ile 10.dk, pre-op ile 20.dk, 1.dk ile 10.dk ve 3.dk ile 10.dk OKB değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilirken Femoral ve Siyatik sinir bloğunda yalnızca 3.dk ile 5.dk OKB değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Gruplar arası hastaların postoperatif ayağını yere ilk basma zamanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Peroperatif bulantı – kusma olma durumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. KSFB grubunda hiç bulantı-kusma olmazken SHB grubunda %22,2 oranında olduğu görülmüştür.

Liao ve ark. günübirlik cerrahi hastalarında 20 mg bupivakain ile yaptıkları tek taraflı spinal anestezide lateral dekübitis pozisyonu 15dk koruyarak, duysal blokta %96, motor blokta % 93 başarı sağlamışlardır.[22] Biz de çalışmamızda spinal aralığa 10 mg bupivakain vererek hastalarımızı 10 dk lateral dekübitis pozisyonuna aldık ve tüm hastalarımızda motor blok gözlenmiştir.

Anestezi kalitesi karşılaştırıldığında ise SHB grubunda tüm hastalar mükemmel şekilde anestezi kalitesine sahipken femoral ve siyatik sinir bloğu grubunda %36,8 hastada iyi kalitede anestezi yapılmıştı. Bu durumun sebebi olarak femoral siyatik blok uygulamasındaki tecrübenin daha az olması düşünüldü.

Gruplar arası hastaneden taburculuk süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Femoral ve siyatik sinir bloğu yapılan hastaların daha kısa sürede taburcu oldukları tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bunun sebebi olarak SHB grubunda idrar retansiyonu, sempatik blokaj olması gibi komplikasyonlar olduğu düşünüldü.

Ayrıca her iki gruptaki hastalarla ameliyat sonrası görüşülerek tekrar aynı anestezi yöntemiyle opere olmak isteyip istemedikleri soruldu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

5. SONUÇ

Elektif olarak diz artroskopisi yapılan hastalarda uygulanan spinal hemiblok ile kombine siyatik ve femoral sinir bloğu yöntemlerinin; anestezi uygulama süresi, anestezi oluşma süresi, anestezi kalitesi, peroperatif hemodinamik değişiklikler ve hastaneden taburculuk süresi açısından değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda; her iki yöntemin benzer anestezi uygulama ve oluşma süresinin olduğu görülmüştür. OAB değerleri SHB grubunda daha düşük bulunurken, taburculuk süresi ise KSFB grubunda daha kısa bulunmuştur. Anestezi kalitesi ise SHB grubunda daha iyi bulunmuştur.

Sonuç olarak, SHB grubunda düşük doz bupivakaine rağmen hemodinamik instabilite saptanması açısından kardiyak problemli hastalarda KSFB tercih edilmesinin daha doğru olabileceği ve taburculuk süresinin de KSFB grubunda daha kısa olmasının günübirlik cerrahiye daha uygun olduğu fakat; KSFB grubunda anestezi kalitesinin SHB grubuna göre daha düşük saptanması sebebiyle yeterli anestezik etkiyi gösteremeyebileceği kanısına varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Mulroy MF, Larkin KL, Hodgson PS, Helman JD, Pollock JE, Liu SS. A comparison of spinal, epidural, and general anesthesia for outpatient knee arthroscopy. Anesth Analg 2000;91(4):860-4.
2. Pavlin DJ, Rapp SE, Polissar NL, Malmgren JA, Koerschgen M, Keyes H. Factors affecting discharge time in adult outpatients.Anesth Analg 1998;87(4):816-26.
3. Fanelli G, Casati A, Aldegheri G et al. Cardiovascular effects of two different regional anaesthetic techniques for unilateral leg surgery. Acta Anaesthesiol Scand 1998;42(1):80-4.
4. Chia N, Low TC, Poon KH. Peripheral nerve blocks for lower limb surgery--a choice anaesthetic technique for patients with a recent myocardial infarction? Singapore Med J 2002;43(11):583-6.
5. Dahl V, Gierløff C, Omland E, Raeder JC. Spinal, epidural or propofol anaesthesia for out-patient knee arthroscopy? Acta Anaesthesiol Scand 1997;41(10):1341-5
6. Casati A, Cappelleri G, Aldegheri G, Marchetti C, Messina M, De Ponti A. Total intravenous anesthesia, spinal anesthesia or combined sciatic-femoral nerve block for outpatient knee arthroscopy. [Article in English, Italian] Minerva Anestesiol 2004;70(6):493-502.

7. Trieshmann HW Jr. Knee arthroscopy: a cost analysis of general and local anesthesia. Arthroscopy 1996;12(1):60-3.
8. Dupré LJ. Why choose loco-regional anesthesia for knee surgery? Cah Anesthesiol 1993;41(2):183-6.
9. Pittoni G, Toffoletto F, Calcerella G, Zanette G, Giron GP.Spinal anesthesia in outpatient knee surgery:22-gauge versus 25 gauge Sprotte needle.Anesth Analg 1995;81:73-9)
10. Berger JL, Desmonts JM. Loco-regional anesthesia for surgery of limbs. [Article in French] Ann Chir 1993;47(5):446-50.
11. Gallino M, Bonicalzi V, Graziano G, Clemente M, Delfino U. Anestesia loco-regionale nell'artroscopia del ginocchio. J Sports Trauma 1990;12(1):41-8.
12. Erbuyun K, Ok G, Tekin Đ, Surekl, spinal ve epidural anestezi yontemlerinin anestezik ve hemodinamik etkilerinin karsılastırılması; Fırat Tıp Dergisi, 2007, 12 (3): 201-205).
13. Kiran S, Upma B. Use of small-dose bupivacaine (3 mg vs 4mg) for unilateral spinal anesthesia in the outpatient setting. Anesth Analg 2004;99(1):302-3.
14. Wedel JD. Nerve blocks. In: Miller RD, ed. Anesthesia 4th edition Philadelphia: Churchill Livingstone: 2000. p. 1520-48.
15. Chakravarthy V Arya VK, Dhillon MS, Chari P. Comparison of regional nerve block to epidural anaesthesia in day care arthroscopic surgery of the knee. Acta Orthop Belg 2004;70(6):551-9.
16. Cappelleri G, Aldegheri G, Danelli G et al. Spinal anesthesia with hyperbaric levobupivacaine and ropivacaine for outpatient knee arthroscopy: a prospective, randomized, double-blind study. Anesth Analg 2005;101(1):77-82.
17. Korhonen AM, Valanne JV, Jokela RM, Ravaska P, Korttila KT. A comparison of selective spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine and general anesthesia with desflurane for outpatient knee arthroscopy. Anesth Analg 2004;99(6):1668-73.
18. Moore DC, Bridenbaugh LD. Spinal (subarachnoid) block. A review of 11,574 cases. JAMA 1966;195(11):907-12.
19. Jonnesco T. Remarks on general spinal analgesia. Br Med J 1909;2(2550):1396-401.
20. Tanasichuk MA, Schultz EA, Matthews JH, Van Bergen FH. Spinal hemianalgesia: an evaluation of a method, its applicability, and influence on the incidence of hypotension Anesthesiology 1961;22:74-85.
21. Casati A, Fanelli G, Berti M et al. Cardiac performance during unilateral lumbar spinal block after crystalloid preload. Can J Anaesth 1997 Jun;44(6):623-8.
22. Liao RZ, Peng JH, Chen YX et al. Comparison of the block characteristics of levobupivacaine vs bupivacaine for unilateral spinal block. [Article in Chinese] Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 2005;25(12):1563-7.

Presentation ID / Sunum No= 168

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-11372542; 0000-0003-3046-5784 / 0000-0002-5883-445X / 0000-0002-1977-5127

İnsülin ve Heparin İle Başarılı Bir Şekilde Tedavi Edilmiş Şiddetli Hipertrigliseridemi Olgusu

Arş. Gör. Dr. İrem Şenoymak[1], Uzman Dr. Murat Yeniçeri[2], Uzman Dr. Süleyman Baş[2], Uzman Dr. Mustafa Can Şenoymak[2]

[1]SBÜ Haydarpaşa Numune EAH, Aile Hekimliği Anabilim Dalı

[2]SBÜ Sancaktepe Şehit Prof Dr İlhan Varank EAH, İç Hastalıkları Kliniği

Özet

Plazma trigliserid düzeyinin 150 mg/dl üzerinde olmasıyla tanı alan hipertrigliseridemi toplumun yaklaşık %10'unda görülmektedir. Şiddetli hipertrigliseridemi ise trigliserid düzeyinin 1000 mg/dl'den fazla olması olarak tanımlanmaktadır. Hastalar genellikle asemptomatiktir ve rutin laboratuvar tetkikleri ile tanı alırlar. Hipertrigliseridemi kardiyovasküler risk artışı ve pankreatit etiyolojisinde yer almasıyla da önemli bir sorundur. Pankreatit riski 500 mg/dl üzerindeki trigliserid seviyelerinde belirgin şekilde artmaktadır. Tedavisinde yaşam tarzı değişikliği, fibratlar, statinler, yüksek doz omega-3 yağ asitleri önerilmektedir. Rutin poliklinik kontrolü sırasında trigliserid düzeyi 7440 mg/dl saptanan olgumuzda akut pankreatitin klinik ve laboratuar bulguları yoktu. Standart tedavinin yanında düşük molekül ağırlıklı heparin ve insülin infüzyonu ile başarıyla tedavi edilmiş hipertrigliseridemi olgumuzu sunacağız. OLGU Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip2DM) (7 yıl) ve hipertansiyon (5 yıl) tanıları olan 49 yaş kadın hasta rutin kontrolleri amacıyla dahiliye polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde 2 yıl önce geçirilmiş pankreatit, soygeçmişinde ise annesinde Tip 2 DM mevcuttu. Sitagliptin/metformin 50/1000 mg 2x1, insülin glargin U100 1x30 Ünite, insülin aspart 3x16 Ünite, omega-3 500 mg 3x1, fenofibrat 267 mg 1x1, ramipril 5 mg 1x1 kullanıyordu. Tetkiklerinde glukoz: 299 mg/dl, HbA1c: %12,3, trigliserid: 7440 mg/dl saptanan hasta hipertrigliseridemi tanısıyla interne edildi. Kan basıncı 135/90 mm/Hg, diğer vital bulguları stabildi. Fizik muayenede vücut kitle indeksi: 28,34 kg/m2, bel çevresi 98 cm olup sistemik muayenesinde ek özellik saptanmadı. Karaciğer, böbrek, tiroid fonksiyon testleri, amilaz, lipaz ve hematolojik parametreleri normal saptandı. Batın ultrasonografisinde grade 1 hepatosteatoz saptandı. Hastaya diyabetik diyet ile birlikte fenofibrat 267 mg/gün, omega-3 yağ asidi 4 gr/gün, enoksaparin 6000 Ünite 2x1, sitagliptin/metformin 100/2000 mg/gün, pantoprazol 40 mg/gün başlandı. İnsülin infüzyonu 0,1 IU/kg/saat dozundan başlanıp kan şekerine göre dozu titre edildi. 3 gün boyunca mevcut tedavisine devam edilen hastada insülin infüzyonu ve enoksaparine bağlı olabilecek hipoglisemi, hipopotasemi veya kanama gibi yan etkiler gelişmedi. Trigliserid düzeyi 890 mg/dl düşen hasta kontrollerine başvurmak üzere taburcu edildi.

Anahtar Kelimeler: Hipertrigliseridemi, Hiperlipidemi, İnsülin, Heparin

Abstract

Hypertriglyceridemia, diagnosed with a plasma triglyceride levels above 150 mg/dl, is seen in 10% of the population. It is an important problem due to increased cardiovascular risk and its involvement in the etiology of pancreatitis. Lifestyle modifications, fibrates, statins, omega-3 fatty acids are recommended for treatment. In our case, whose triglyceride level was 7440 mg/dl clinical and laboratory findings of acute pancreatitis were not present. We will present a hypertriglyceridemia case, which was treated with low molecular weight heparin and insulin infusion in addition to the standard treatment. CASE A 49-year-old female patient with Diabetes Mellitus (7 years) and hypertension (5 years) admitted to the internal medicine outpatient clinic for routine controls. She had a history of pancreatitis 2 years ago. Her mother had Type2DM. Her medication was sitagliptin/metformin 50/1000 mg 2x1, insulin glargin U100 1x30 unit, insulin aspart 3x16 unit, omega-3 500 mg 3x1, fenofibrate 267 mg 1x1, ramipril 5 mg 1x1. In laboratory tests glucose: 299 mg/dl, HbA1c: 12.3%, triglyceride: 7440 mg/dl. She was hospitalized with the diagnosis of hypertriglyceridemia. Her blood pressure 135/90 mmHg and other vital signs were normal. In the physical examination body mass index: 28.34 kg/m2, waist circumference 98 cm and there were no other features. Laboratory tests except lipid profile were normal. The patient was started on a diabetic diet. Fenofibrate 267 mg/day, omega-3 fatty acid 4 g/day, enoxaparin 6000 Units 2x1, sitagliptin/metformin 100/2000 mg/day, pantoprazole 40 mg/day were also started as medications. Insulin infusion was started at a dose of 0.1 IU/kg/hour and the dose was titrated according to blood glucose level. Current treatment was continued for 3 days, no advers effects were encountered such as hypoglycemia, hypokalemia or bleeding that may be related to insulin infusion and enoxaparin. Triglyceride level decreased to 890 mg/dl, she was discharged to admit for routine controls.

Keywords: Hypertriglyceridemia, Hyperlipidemia, Insulin, Heparin

GİRİŞ

Plazma trigliserid düzeyinin 150 mg/dl üzerinde olmasıyla tanı alan hipertrigliseridemi toplumun yaklaşık %10'unda görülmektedir (1). Hastalar genellikle asemptomatiktir ve rutin laboratuvar tetkikleri ile tanı alırlar. Hipertrigliseridemi kardiyovasküler risk artışı ve pankreatit etyolojisinde yer almasıyla da önemli bir sorundur (2). Pankreatit risk artışı trigliserid seviyesi ile korele biçimde artmakta ve 500 mg/dl üzerindeki seviylerde belirginleşmektedir (3). Tedavisinde yaşam tarzı değişikliği, fibratlar, statinler, yüksek doz omega-3 yağ asitleri önerilmektedir (4). Özellikle trigliserid seviyesi çok yüksek olan ve standart tedaviye yanıt vermeyen ya da sınırlı yanıt veren hastalarda plazmaferez, insülin, heparin gibi alternatif tedaviler kullanılabilmektedir.

Biz vaka sunumumuzda ciddi trigliserid yüksekliği (7440 mg/dl) saptadığımız ve öyküsünde akut pankreatit olan 49 yaşındaki kadın hastanın standart tedavinin yanında düşük molekül ağırlıklı heparin ve insülin ile başarılı tedavisini sunacağız.

OLGU

Bilinen Tip 2 Diabetes Mellitus (7 yıl) ve hipertansiyon (5 yıl) tanıları olan 49 yaşında kadın hasta Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine rutin kontrolleri için başvurdu. Diyabetik diyete uyumlu olmayan ve ilaçlarını düzensiz kullanan hastanın ev ölçümlerinde kan glukozu seviyesi 240-260 mg/dl arasında seyretmekteymiş. Devamlı kullandığı ilaçları 3*500 mg omega-3, sitagliptin-metformin kombine preparatı 50/1000 mg 2*1,

fenofibrat 267 mg 1*1, insülin glarjin 1*30 ünite, insülin aspart 3*16 ünite, ramipiril 5 mg 1*1 şeklindeydi. Özgeçmininde 2 yıl önce bir kez pankreatit öyküsü bulunan hastanın vücut kitle indeksi: 28,34 kg/m^2, bel çevresi 98 cm olup fizik muayenesi olağan saptandı. Kan basıncı 135/90 mm/Hg, diğer vital bulguları stabildi. Hastanın laboratuvar sonuçlarında açlık kan glukozu: 299 mg/dl, HbA1c: %12,3, trigliserid: 7440 mg/dl olarak sonuçlandı. Karaciğer, böbrek, tiroid fonksiyon testleri, amilaz, lipaz ve hematolojik parametreleri normal saptandı. Batın ultrasonografisinde grade 1 hepatosteatoz saptandı. Hasta mevcut sonuçlarıyla hipertrigliseridemi tedavisi için iç hastalıkları kliniğine yatırıldı. Hastaya uygun diyabetik diyet order edildi, fenofibrat 267 mg 1*1, omega 3 yağ asidi efektif dozda (2-4 gr arası) başlandı. Hastaya yakın kan şekeri takibi ile insülin infüzyonu ve enoksaparin 2*6000 IU/0.6 ml pantoprazol 40 mg/gün başlandı. İnsülin infüzyonu 0,1 IU/kg/saat dozunda başlanıp kan şekeri ölçümüne göre doz titrasyonu yapıldı. İnsülinle eş zamanlı %5 dekstrozlu mayii ve potasyum replasmanı da yapıldı. 3 gün boyunca kombine tedaviyi alan hastanın, tedavi sonrasında bakılan laboratuvar değerlerinde trigliserid düzeyinin 890 mg/dl'ye gerilediği gözlendi. Tedavi süresince hastada hipo/hiperglisemi, hipopotasemi veya kanama, ilaç ilişkili herhangi yan etki görülmedi.

TARTIŞMA

Hipertrigliseridemilerde etiyolojide genellikle poligenik belirleyiciler bulunmaktadır (4). Trigliserid metabolizmasından sorumlu 30 ayrı gen bulunmaktadır. Kazanılmış faktörler arasında ise lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma ve VLDL üretiminde artış ile giden insülin direnci ve insülin direncinin etiyopatogenezinde belirgin olduğu metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus, obezite gibi durumlar yer almaktadır (6). Trigliserid seviyesinin 885 mg/dl üzerinde seyrettiği ciddi hipertrgliseridemilerde ise bu faktörlerin yanında tip 1 ailesel hiperlipidemi mutlaka akılda tutulmalıdır. Otozomal resesif aktarılan, lipoprotein lipaz eksikliğinin belirgin olduğu bu sendromda LPL gen mutasyonu ve apolipoprotein C-2 eksikliği de bulunmaktadır (7). Bizim vakamızda aile öyküsünde hipertrigliseridemi bulunmamaktaydı.

Trigliserid yüksekliği hem kardiyovasküler risk artışına yol açtığı hem de belirli seviyelerin üstünde pankreatite neden olduğu için tedavi edilmelidir. Pankreatit riski trigliserid seviyesi 500 mg/dl üzerindeki değerlere sahip hastalarda artmakla beraber belirgin risk 1000 mg/dl üzerinde olmakta ve trigliserid seviyesiyle pankreatit riski korele biçimde artmaktadır. Bu durumu trigliserid yıkımıyla açığa çıkan yağ asitlerinin lipotoksisitesi ve pankreas inflamasyonunu tetiklemektedir (8).

Hipertrigliseridemi tedavisinde yaşam tarzı değişikliği tedavinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda önerilenlerle benzer olarak rutin egzersiz, uygun diyet, konsantre şekerlerden ve alkol kullanımından kaçınılması, obez hastalarda kilo kaybı, diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanması önerilmelidir (4). Bizim vakamızda alkol kullanımı yoktu ancak glisemik kontrolün sağlanması için farmakolojik tedavinin yanı sıra hastaya diyetisyen konsültasyonu istendi, optimal yaşam tarzı değişikliği konusunda desteklendi.

Farmakolojik tedavi seçeneklerinde fibratlar (fenofibrat ve gemfibrozil) öne çıkmaktadır. Fibratlar lipoprotein metabolizmasını düzenleyen nükleer transkripsiyon faktörü peroksizom proliferator aktive edici reseptor–α (PPAR-α) agonistidirler. Trigliserid seviyelerinde %25-30'luk bir düşüş sağlarlar. Etkileri 2 hafta içinde ortaya çıkmaktadır. Genellikle iyi tolere edilirler, yan etkileri arasında miyopati, karaciğer enzim yüksekliği ve safra kesesi taşları sayılabilir (9). Omega-3 yağ asitleri minimum 2 gram dozunda trigliserid seviyesinde %25-30 düşüş sağlamaktadırlar. Etki mekanizmalarını karaciğerden lipid sentezini ve VLDL sekresyonunu azaltarak gösterirler (10). Yan etki olarak kanamaya eğilimi arttırdığından anti agregan tedavi altındaki hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Niasin yine hipertrigliseridemide kullanılabilecek bir diğer ajandır. Karaciğere yağ asit alımını engeller. Etkili bir biçimde trigliserid düşürmesine rağmen etkisinin kardiyovasküler koruma ile sonuçlanmaması ve hiperglisemi, hiperürisemi, ateş basması gibi yan etkiler nedeniyle kullanımı sınırlıdır (9). Mevcut

tedaviler ile trigliserid seviyesi 500 mg/dl altına indirilemeyen ve özellikle akut pankreatit riski olan hastalarda plazmaferez gündeme gelebilir (11).

İnsülin ve heparin lipoprotein lipaz aktivitesini arttırmakta ve bu sayede trigliseridlerin yağ asitlerine parçalanmasını hızlandırmaktadır (12). Bu iki molekül hipertrigliseridemi tedavisinde ayrı ayrı ayrı kullanılabildiği gibi kombine olarak daha başarılı sonuçlar alındığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (13). Lipid aferezi ile karşılaştırılmalı çalışması olmasa da non-invaziv bir yaklaşım olması, sonuçlarının literatürde başarılı olması nedeniyle vakamızda bu metodu seçtik ve trigliserid seviyesini düşürmede etkili olduğunu saptadık.

KAYNAKLAR

1. Toth PP, Fazio S, Wong ND, et al. Risk of cardiovascular events in patients with hypertriglyceridaemia: A review of real-world evidence. Diabetes Obes Metab 2020; 22:279.
2. Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, et al. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2014; 64:2525.
3. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. J Clin Gastroenterol 2014; 48:195.
4. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. Eur Heart J 2020; 41:99.
5. Song X, Shi D, Cui Q, et al. Intensive insulin therapy versus plasmapheresis in the management of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis (Bi-TPAI trial): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2019;20(1):365. Published 2019 Jun 18.
6. Pavlic M, Valéro R, Duez H, et al. Triglyceride-rich lipoprotein-associated apolipoprotein C-III production is stimulated by plasma free fatty acids in humans. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28:1660.
7. Fojo SS, Brewer HB. Hypertriglyceridaemia due to genetic defects in lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II. J Intern Med 1992; 231:669.
8. Navina S, Acharya C, DeLany JP, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. Sci Transl Med 2011; 3:107ra110.
9. Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2007; 357:1009.
10. Harris WS, Connor WE, Illingworth DR, et al. Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. J Lipid Res 1990; 31:1549.
11. Lennertz A, Parhofer KG, Samtleben W, Bosch T. Therapeutic plasma exchange in patients with chylomicronemia syndrome complicated by acute pancreatitis. Ther Apher 1999; 3:227.
12. Ozcelik S, Baş S, Ozcelik M, Sarıaydın M, Celik M, Gözü H. EFFICACY OF INSULIN, HEPARIN AND FENOFIBRATE COMBINATION TREATMENT IN SEVERE HYPERTRIGLYCERIDEMIA: DOUBLE CENTER EXPERIENCE. Acta Endocrinol (Buchar). 2019;15(4):460-465.
13. Berger Z, Quera R, Poniachik J, Oksenberg D, Guerrero J. Heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Rev Med Chil. 2001;129(12):1373–1378

Presentation ID / Sunum No= 191

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4331-9698

Real-Time Pcr Derzy Hastalığı'nın Teşhisi

Doç. Dr. Gülşen Goncagül[1], Doç. Dr. Elçin Günaydın[2]
[1]*Bursa Uludağ Üniversitesi, Mennan Pasinli Atçılık Meslek Yüksekokulu*
goncagul@uludag.edu.tr
[2]*Kastamonu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, elcingunaydin@kastamonu.edu.tr*

Özet

Kazlarda görülen Derzys hastalığı, kaz vebası, kaz enteriti, kaz gribi, kaz hepatiti olarak ta bilinen kaz ve ördek yavrularında yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden parvovirüs kaynaklı önemli viral bir enfeksiyondur. Türkiye'de 2020 yılına kadar enfeksiyon bildirimi yapılmamıştır. Bu çalışmada Türkiye'de kaz yetiştiriciliği ile ünlü Kars ilinde kazlarda parvovirüs varlığını tespit etmek amaçlanmıştır. Bu amaçla, 1-3 haftalık yaşta 2 lokalizasyonda bulunan kaz sürülerinde, yem ve su tüketimi azalmış, gelişme geriliği yaşanan, göz ve burun akıntısı bulunan ve ölüm oranı artmış sürülerden alınan 5 kaza yapılan nekropsi ile karaciğer, dalak, böbrek ve beyin örnekleri alındı. Nekropsisi yapılan 5 kazdan alınan örneklerde parvovirüs varlığı, strüktürel VP3 kapsid proteinini kodlayan primerler kullanılarak real-time PCR ile çalışılmıştır. Sonuç olarak çalışmamızda kazların tamamında kaz parvovirüs varlığı tespit etmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kaz, Parvovirüs, VP3 Geni

Detection of Derzy by Real-Time PCR

Abstract

Derzys disease in geese, also known as goose plague, goose enteritis, goose flu, goose hepatitis, is an important viral infection caused by parvovirus with high morbidity and mortality in goose and ducklings. The infection has not been reported in Turkey until 2020. In this study, it was aimed to detect the presence of parvovirus in geese in the province of Kars, which is famous for goose breeding in Turkey. For this purpose, liver, spleen, kidney and brain samples were collected from 5 necropsied geese which were 1-3 weeks. Geese flocks were localised in 2 different localization. The common symptoms observed in the flocks were reduced feed and water consumption, growth retardation, eye and nose

discharge and increased mortality. The presence of parvovirus in the necropsied 5 geese were examined using primers encoding structural capsid protein VP3 by realtime- PCR. Consequently, goose parovirus was determined inexamined five geese.

Keywords: Goose, Parvovirus, VP3 Gene

1.GİRİŞ

Parvovirüs, insanlarda görüldüğü kadar diğer memelilere, su kuşlarına ve kümes hayvanlarına da bulaşabilen DNA virüsüdür[1]. Kaz parvovirüsü (Goose parvovirus; GPV) genomu yaklaşık 5.1 kb uzunluğundadır ve iki açık okuma çerçevesi (ORF) içerir. Sol ORF-1, viral replikasyonda yer alan yapısal olmayan proteinleri kodlarken, sağdaki ORF-2, kapsid proteinleri virüs protein 1 (VP1), virüs protein 2 (VP2), virüs protein 3 (VP3)'ü kodlamaktadır[2]. Yapısal yüzey proteinleri, virüsün genetik varyansını sergiler. Bu yapıları kodlayan genlerdeki mutasyonlar, virüsün immünolojik özelliklerini değiştirir[3,4].

VP2 ve VP3 gen bölgeleri hem korunmuş hem de değişken bölgeler içerdiğinden, özellikle Derzsy hastalığında virüs evrimini ve genetik varyansı saptamak için kullanılırlar[4].

GPV, enfekte su kuşlarının dışkısı yoluyla ortamı kontamine eder. Bu sayede hem doğrudan hem de dolaylı olarak enfeksiyon duyarlı kanatlılara hızla yayılarak bölgesel kaz ve ördek çiftliklerinde özellikle 4 haftalıktan küçük kazlarda %70 ila %100 ölüm oranıyla büyük ölçekli salgınlara neden olurlar[5,6,7]. Doğal konakçı olan enfekte kazlar da kilo kaybı, uyuşukluk, göz kapağı şişliği, ataksi, yutma güçlüğü ve iştahsızlık gibi klinik bulguları gözlenir. Enfekte kaz yavrularında hidroperikardiyum, enterit, miyokard ve karaciğerde dejeneratif bozukluklar görülür[8,9]. Son 30 yılda GPV'ye karşı aşılama programları geliştirilmiş olmasına rağmen, halen enfeksiyon varlığı bildirilmektedir [10]. GPV tanısında serolojik tanı yöntemlerine göre Real-Time PCR'ın birçok avantajı vardır[5]. Bu çalışma, kaz ve ördekler için önemli bir viral hastalık olan GPV'nin Kars ilinde moleküler varlığını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

2.1.Materyal: Bu çalışmada, Kars ilinden 1. lokalizasyondan 2 adet ve 2. lokalizasyondan 3 adet olmak üzere toplamda 5 kaz yavrusunun karaciğer, dalak ve kalp dokuları kullanıldı.

2.2.DNA Ekstraksiyonu: Her bir kaza ait organlar (karaciğer, dalak ve kalp), ayrı tüpler içinde Qiagen LT Tissue lyser kullanılarak homojenleştirildi, bunlar daha sonra üç ardışık dondurma-çözülme döngüsüne tabi tutuldu, ardından süpernatantı elde etmek için 18.000 rpm'de 10 dakika boyunca bir santrifüj edildi. QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, ALMANYA) protokolüne göre ekstraksiyon yapıldı.

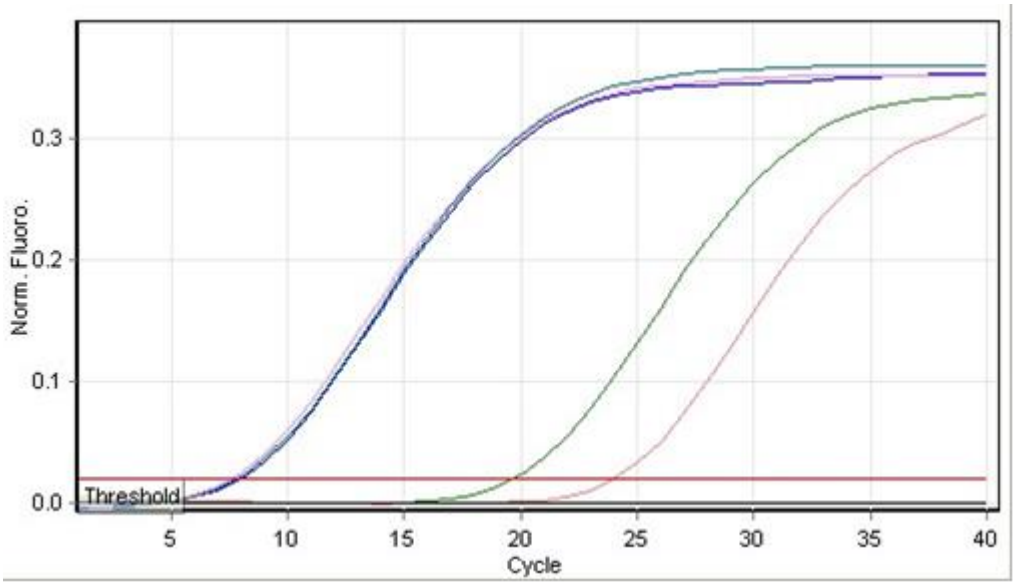
2.2.Primerler ve problar: Yakun ve Shangjin (2016) tarafından bildirilen VP3 geninin 454-bp bölgesini amplifiye eden primer, prob seti (GPV-F GTG CCG ATG GAG TGGGTA AT, GPV-R ACT GTT TTC CCA TCC ATT GG, GPV-probe 6FAM-FTC GCA ATG CCA ATT TCC CAG GP-TAMRA) kullanıldı[11].

2.3.Pozitif Kontrol ve Negatif Kontrol: Pozitif kontrol için, Hoextra suşu ihtiva eden ticari bir aşı (Palmivax, Boehringer Ingelheim) yukarıdaki anlatılan DNA ekstraksiyon prosedürüyle ekstrakte edildi ve pozitif kontrol suş olarak kullanıldı. Negatif kontrol için, deionize su kullanıldı.

2.4.PCR reaksiyon hacmi ve parametreler: Real-time PCR, Light Cyler 480 Probe Master Kit (Roche, USA) kullanılarak kit prosedürüne göre Rotor-Gene Q (Qiagen, ALMANYA) gerçekleştirildi. Real-time PCR reaksiyon hacimi sırasıyla şu şekildedir: 10 µl Master mix, 1µl Primer F(10µM), 1µl Primer R(10µM), 0,4 µl prob (10µM), 2,6 µl deionize su ve 5 µl templeyt DNA. PCR parametreleri sırasıyla: 95°C'de 10 dk ön denaturasyon (1 siklus), 40 siklus 95°C'de 10 sn denaturasyon, 60°C'de 30 sn hibridizasyon-ekstensiyon. Ct ≤ 37 olan pikler pozitif olarak kabul edildi.

3.BULGULAR

Bu araştırmada uyuşukluk, iştah kaybı, kilo kaybı, yutma güçlüğü, iki taraflı kapağı şişliği ve akıntısı gibi belirtiler gösteren ve ölen beş kaz yavrusunun karaciğer, dalak ve kalp dokuları alındı. Real-time PCR prosedürü uygulandı ve tüm numuneler GPV pozitif olarak belirlendi (Şekil 1).



Şekil 1. Real –time PCR sonucu. (Pozitif kontrol, negatif kontrol).

4.TARTIŞMA VE SONUÇ

Parvovirüsler, farklı hayvan türlerinde sıklıkla gastrointestinal enfeksiyonlarla ilişkilidir[12,13]. GPV, Asya, Avrupa ve Amerika'da 1956'dan bu yana yaygın görülen ve kaz ve ördek yavrularında ekonomik kayıplara neden olan ölümcül bir enfeksiyondur[14,15]. Ülkemizde başta doğu illeri olmak üzere bir çok ilde küçük aile işletmeleri şeklinde kaz yetiştiriciliği yapılmaktadır. Kaz için artan talep ile birlikte, GPV, artan kaz çiftliklerinde yüksek ölüm oranına sahip en yaygın enfeksiyon olarak kabul edilmektedir[16,17]. Çalışmalarda Real Time PCR yöntemini, veteriner laboratuvarlarında GPV'ünün gerçek zamanlı tespiti amacıyla uygulanmaktadır. Bu çalışmada virüs partiküllerinin yüzeyindeki kapsidin ana bileşeni olan VP3 proteini nötralize edici antikorların oluşumunda etkili olduğu için tanı amaçlı tercih edilmiştir.

Türkiye'de GPV'nin moleküler karakterizasyonunu üzerine yapılan çalışmada, dokuz kaz yavrusunun bağırsak, dalak ve karaciğer dokuları incelenmiş[18], yine Türkiye'de yapılan diğer bir çalışmada[16] da 2018-2019 yılları arasında kaz ölümlerinin fazla görüldüğü 4 lokalizasyondan alınan 180 kaz yavrusundan toplanan karaciğer, dalak, böbrek ve beyin örneklerine uygulanan Real-Time PCR sonucunda bizim çalışmamıza benzer olarak tüm örneklerin pozitif olduğu belirlenmiştir. Isıdan ve ark.(2021) embriyolu kaz yumurtası ve kaz yavrularından alınan bağırsak, karaciğer, kalp, dalak ve beyin gibi iç organ örneklerine uygulanan Real-Time PCR ile incelenen tüm örneklerin pozitif olduğu belirlemişlerdir[17].

Yan ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada 2016-2018 yıllarında Jilin Eyaletinin farklı altı bölgesinde dört suşu virülent olan 6 GPV suşu izole etmişler. Spesifik olarak, virülent olmayan suşların, virüs protein 3 (VP3) geninde aynı pozisyonda aynı amino asit mutasyonuna sahip olduğunu ve virülent suşların, zayıflatılmış suşlardan daha fazla mutasyon bölgesine sahip olduğunu etmişlerdir. [19].

Sonuç olarak; kaz yetiştiriciliğinin artmasıyla birlikte ülkemizde GPV enfeksiyonu ile ilgili çalışmaların sınırlı olması nedeniyle bu enfeksiyonun prevalansının ve moleküler tiplerinin belirlenmesi büyük önem taşıdığı neticesine vardık. Sınırlı sayıda yapılan moleküler düzeydeki çalışmalarla Türkiye'deki suşların patojen olduğu ortaya konulmuştur. Özellikle daha ileri çalışmalar enfeksiyonun epidemiyolojisi

açısından önemli olacaktır. Bu açıdan enfeksiyonu önleme ve kontrol etmek için önemli bir strateji olan aşı uygulamalarında yerel suşların seçilmesinin faydalı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Decaro N, Buonavoglia C. Canine parvovirus a review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. Vet Microbiol. 2012;155:1–12.
2. Shao H, Lv Y, Qin AJ, Qian K, Ye JQ. Genetic diversity of VP3 of goose parvovirus isolated from Southeastern China during 2012-2013. Mol Genet Microbiol Virol. 2015;30(4):233-236.
3. Tatár-Kis, T, Mató T, Markos B, Palya, JV. Phylogenetic analysis of Hungarian goose parvovirus isolates and vaccine strains, Avian Pathology , 2004;33:438-444.
4. Wozniakowski G, Kozdrun W, Samorek-Salamonowicz E. Genetic variance of Derzsy's disease strains isolated in Poland. J Mol Genet Med, 2009;3:210–6.
5. Yu K, Ma X, Sheng Z, Qi L, Liu C, Wang D, Huang B, Li F, Song M. Identification of goose-origin parvovirus as a cause of newly emerging beak atrophy and dwarfism syndrome in ducklings. J Clin Microbiol. 2016; 54(8):1999- 2007.
6. Jansson DS, Feinstein R, Kardi V, Mato T, Palya V. Epidemiologic investigation of an outbreak of goose parvovirus infection in Sweden. Avian Dis. 2007; 51:609 – 613.
7. Wozniakowski G, Samorek-Salamonowicz E, Kozdrun W. Quantitative analysis of waterfowl parvoviruses in geese and Muscovy ducks by real-time polymerase chain reaction: correlation between age, clinical symptoms and DNA copy number of waterfowl parvoviruses. BMC Vet Res. 2012;8:29.
8. Wan C-H, Huang Y, Shi S-H, Fu G.-H., Cheng L.-F., Chen H.-M., Fu Q.-L., Chen C.-T, Hu K.-H. Complete genome sequence of goose parvovirus isolated from Anser cygnoides in China. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2016;22(1):155-158.
9. Liu P, Zhang J, Chen S, Wang M, Cheng A. Genome sequence of a goose parvovirus strain isolated from an ill goose in China. Genome Announc. 2017; 5(17):e00227-17.
10. Tarasiuk K, Holec-Gąsior L, Ferra B, Rapak A. The development of an indirect ELISA for the detection of goose parvovirus antibodiesusing specific VP3 subunits as the coating antigen. BMC Vet. Res. 2019;15:274.
11. Yakun L, Shangjin C. Goose Parvovirus (Gosling Plague).Editor: D. Liu, Molecular detection of animal viral pathogens, Boca Raton; CRC Press, 2016, 69.
12. Day JM, Zsak L. Recent progress in the characterization of avian enteric viruses. Avian Dis. 2013;57: 573–580.
13. Palya VJ. (2013). Parvovirus infections of waterfowl. In D.E. Swayne, J.R. Glisson, L.R. McDougald, L.K. Nolan, D.L. 544 S. S. KAPGATE ET AL. Suarez & V. Nair (Eds.), Diseases of poultry 13th edn (pp. 444–451). Ames, IA: John Wiley & Sons, Inc).
14. Shien J-H, Wang Y-S, Chen C-H, Shieh HK, Hu C-C, Chang P-C. Identification of sequence changes in live attenuated goose Parvovirus vaccine strains developed in Asia and Europe. Avian Pathol. 2008;37(5):499-505.
15. Yu T-F, Ma B, Gao M-C, Wang J-W. Localization of linear B-cell epitopes on goose parvovirus structural protein. Vet. Immunol. Immunopathol.2012; 145(1/2):522-526.
16. Kardoğan Ö, Müştak HK, Müştak İB. The first detection and characterization of goose parvovirus (GPV) in Turkey. Trop. Anim. Health Prod. 2021; 53:36.
17. Isidan H, Turan T, Atasoy MO, Coskun A. Molecular analysis of goose parvovirus field strains from a Derzsy's disease outbreak reveals local European-associated variants. Arch. Virol. 2021;166:1931-1942.
18. Bulut O, Dik I, Aslim HP, Avci C, Palanci HS, Akbaba S, Çivril V, Hadimli HH. Molecular characterization of goose parvovirus in geese of Turkey. Pesquisa Veterinária Brasileira. 2021; Nov 12;41.
19. Yan Y-Q, He T-Q, Li R, Zhang S-Y, Wang K, Yi S-S, Niu J-T, Dong H, Hu G-X. Molecular characterization and comparative pathogenicity of goose parvovirus isolated from Jilin province, Northeast China. Avian Dis. 2019; 63(3):481-485.

Presentation ID / Sunum No= 207

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-9951-7963

HER-2 Pozitif Meme Kanserinde Osteopontin Ekspresyon Düzeyleri ve Potansiyel Prognostik Değeri

Uzman Dr. Merve Sevim[1], Doç. Dr. Asude Aksoy[2]
[1]*Adıyaman-Besni Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği*
[2]*Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi*
**Corresponding author: MERVE SEVİM*

Özet

GİRİŞ:Osteopontin (OPN) birçok dokuda bulunan ama özellikle kanserli dokularda yüksek oranda eksprese edilen bir sialoproteindir.Son zamanlarda OPN'in meme kanserli hastalarda tanısal ve prognostik potansiyeli gösterilmiştir.Meme kanserinde ER, PR ve HER-2 belirteçleri hormonoterapi ve trastuzumab ilaç hedeflerini tanımlar.Ayrıca,üç moleküler markerdan hepsinin yokluğu, kötü prognozlu üçlü negatif meme kanserlerini tanımlar. Hastalıkta prognozu belirleme ve tedavi planlanmasında daha rafine belirteçlerin eksikliği vardır.OPN'nin HER-2 pozitif olgularda yüksek ekspresyonu prognostik bir belirteç ve dolayısıyla yeni bir tedavi hedefi olabilir.AMAÇ:HER2 ve OPN, meme kanserinde önemli biyolojik belirteçlerdir. Bu çalışmanın amacı, meme kanserinde HER2 durumu ve OPN ekspresyon derecesi ilişkisini ve bunun olası prognostik değerini araştırmaktır.GEREÇ VE YÖNTEM: Fırat Üniversitesi,Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen, 30 ileri evrede ve 30 lokal ileri evrede İnvaziv Duktal Karsinom (İDK) tanılı olgular çalışma grubunu oluşturmuştur.Kontrol benign sebeplerle (mamoplasti vb.)incelenen 10 farklı sağlıklı meme dokusu alanları seçilmiştir.Boyamada immün reaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu (histoskor= yaygınlık x şiddet).Her2 için belirtilen olgularda IHK ile 3+ boyanması olanlar pozitif kabul edildi.BULGULAR:Çalışmamızda OPN ekspresyonu normal meme dokusunda,kanserli dokulara göre yüksek bulundu ($p < 0.001$)OPN ekspresyon seviyesi ileri evre meme kanserinde,lokal ileri gruba göre daha düşüktü($p < 0.001$).Yaş, Pozitif lenf nodu sayısı,ER, PR, Kİ67, PNİ, LVİ ve OPN ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).HER-2 pozitif grupta OPN ekspresyonu negatif gruba göre istatistiksel anlamlılık düzeyinde daha yüksek bulundu ($p= 0.020$).Osteopontin yüksek grupla düşük gruplarda arasında OS açısından istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı ($p= 0.377$). SONUÇ: Bu çalışmadaki verilerimiz HER-2 pozitif meme kanserli olgularda HER-2 negatif olgulara göre OPN ekspresyonunun arttığını göstermiştir, bu sonuç meme karsinomu farklı moleküler alt tiplerinde prognostik biyobelirteç olarak OPN'nin kullanılabileceğini ve hedefe yönelik yeni tedavi umutlarının olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Osteopontin, HER-2

Evaluation of Osteopontin Expression Levels and Potential Prognostic Value in HER-2 Positive Breast Cancer

Abstract

Osteopontin (OPN) is a sialoprotein that is found physiologically in many tissues but is highly expressed in cancerous tissues. Recently, the diagnostic and prognostic potential of OPN in breast cancer patients has been demonstrated. In breast cancer, ER, PR and HER-2 markers determine hormone sensitivity and guides treatment.Also, the absence of all three molecular markers defines triple negative breast cancers with a poor prognosis. More refined markers are needed to determine prognosis and plan treatment in the disease. High expression of OPN in HER-2 positive cases may be a prognostic marker and thus a new treatment target. The aim of this study is to investigate the relationship between HER2 status and OPN expression degree in breast cancer and its possible prognostic value. Sixty cases in the total, thirty cases of limited-stage and advanced- stage who diagnosed BC,ten cases without carcinoma, as a control group, were included in this study.The cases' pathological specimens were stained immunohistochemically categorized in two groups as 'low' (L), 'high'(H) for OPN expression. For Her-2, those with 3+ staining with IHC were considered positive.The cases' clinicopathological features,Her-2 status and survival rates were evaluated statistically, with a 95% confidence interval, $p < 0.05$, retrospectively. In our study, OPN expression was found to be higher in normal breast tissue compared to cancerous tissues ($p < 0.001$). OPN expression level was lower in advanced breast cancer than in the locally advanced group ($p < 0.001$) OPN expression level was lower in advanced breast cancer compared to locally advanced group ($p < 0.001$) There was no statistically significant difference between age, number of positive lymph nodes, ER, PR, KI67, PNI, LVI and OPN expression levels ($p>0.05$). OPN expression was found to be higher in the HER-2 positive group than in the negative group ($p= 0.020$). No statistically significant relationship was found between the osteopontin high and low groups in terms of OS ($p= 0.377$). According to this study, OPN expression was increased in HER-2 positive breast cancer cases compared to HER-2 negative cases. This result shows that OPN can be used as a prognostic biomarker in different molecular subtypes of breast carcinoma and that there may be new targeted therapy hopes.

Keywords: Breast Cancer, HER-2,osteopontin

1.GİRİŞ

Meme kanserli kadınlarda ölümlerinin çoğu, birincil tümörün büyümesinin bir sonucu olarak değil, vücuttaki uzak bölgelere metastatikyayılımından kaynaklanmaktadır.[34]Bu nedenle, metastatik yayılmadan ölme riski en yüksek olan hastaları belirlemek için prognostik faktörler gereklidir.Memekanserinde bir çokprognostikbelirteç üzerinde çalışmalar yürütülmüştür.[56]

Son zamanlarda, meme kanseri olan hastalar için OPN'nin tanı, prognoz ve klinik bilgi sağlama potansiyeli gösterilmiştir[789]Osteopontinmineralize kemik matriksindeosteoklastların bağlanmasında rol oynayan yaklaşık 44 kDa' lık bir moleküler kütleye sahip bir asidik arginin-glisin-aspartat (RGD motifi) içeren yapışkan glikoproteindir[10].Normal fizyolojik tepkilere aracılık etmedeki rolüne ek olarak, kanser ilerlemesinde OPN sinyal yollarının rolü giderek daha fazla fark edilmektedir ve tümör metastazının

çok adımlı aşamalarında rol oynadığı gösterilmiştir.[11] Yüksek OPN sekresyonu ile meme ve prostat kanseri, skuamöz hücreli karsinom, melanom, osteosarkom ve gliobastoma gibi çeşitli maligniteler arasındaki ilişki birçok çalışmada göstermiştir[12].Yaygın meme kanseri olan hastalarda, OPN serum seviyeleri 10 kata kadar artmıştır ve yüksek OPN konsantrasyonu daha yüksek tümör derecesi ile ilişkilidir[13].OPN'nin kanserdeki rolünde, hücre yüzeyi reseptörleri, büyüme faktörü/reseptör yolakları ve proteazlar ile etkileşimler dahil olmak üzere çok sayıda ve karmaşık mekanizma yer alır. OPN'ninçeşitli hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşimleri, bazı sinyal iletim yollarının aktivasyonunu indükleyebilir, bu da hücreyi göç ve istila dahil olmak üzere değişen hücre davranışınaneden olabilir[1415]

Yakın zamanda OPN'ninmeme kanserinde hastalık ilerlemesini Twist 1 aracılığıyla fibroblastlarımyofibroblastlara dönüştürmesiyoluyla yaptığını gösteren çalışmalaryayınlanmıştır.Yapılan çalışmalarda OPN'nin EMT aşamasında etkili olduğu bulunmuştur ve dolayısıyla bu yolla uzak metastazla ilişkilendirilebilinir[16].

Human epidermal Reseptör-2 (HER-2), epidermal büyüme faktörü reseptör ailesinin dört üyesinden birisidir. Bu ailedeki diğer reseptörler EGFR (HER-1), HER-3 ve HER-4'tür. HER2 proteini 17. kromozomun uzun kolunda bulunan ve bir proto-onkogen olan c-erb-B2 geni tarafından sentezlenir [1718].Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar meme kanserinin aslında klinik davranış, tedaviye yanıt ve prognoz bakımından farklı alt tiplerden oluştuğunu ortaya koymuştur.[19]Perou ve ark.'larının yaptıkları çalışmada meme kanserinin genetik özellikleri yönünden dört alt tipe ayrıldığı gösterilmiştir. Bu alt tipler; luminal tip, bazal tip, HER-2 pozitif tip ve normale benzer tiptir[202122].

HER-2pozitif meme kanseri tüm meme kanserli hastaların yaklaşık %20-25'ini oluşturur ve meme kanserinin bu alt tipi bazal tiple beraber prognoz açısından kötü bir seyir gösterir ama aynı zamanda hedefe yönelik tedavi seçenekleri açısından avantajlıdır[2324].

Son zamanlarda HER-2 pozitif hastaların prognozu, trastuzumabın ötesinde yeni anti-HER-2 ilaçlarının piyasaya sürülmesinden sonra büyük ölçüde iyileşmiştir.HER-2 pozitif meme kanseri olan hastaların kemoterapi ve hormon tedavisine yanıtları da diğer meme kanserli hastalardan farklıdır.[25]Özellikle antrasiklinlere iyi yanıt alınırken CMF protokolüne direnç gözlemlenmiştir. Son yıllarda, HER-2 reseptörünü hedefleyen ve işlevini engellemek için geliştirilen yeni tedavi stratejileri mevcuttur [26]

HER2 özellikle epitel için olmak üzere karsinogenez için önemli bir yol olarak kabul edilen MAPK sinyal yolunu kullanır.

Yapılan çalışmalarda meme neoplazmalarında MAPK yolunun osteopontin ile de ilişkili bir aktivasyonuna işaret edilmektedir. Leopold ve arkadaşları da meme kanserinde OPN ve MAPK yolu arasında olası bir ilişkiyi ortaya koymuştur.[27]

Meme kanserinde bağımsız bir prognostik faktör olan HER-2 ile osteopontin arasında çalışmalar sınırlıdır.HER-2'nin mide kanserinde osteopontini düzenlediği ve bu yolla özellikle EMT yoluyla metastaza katkı sağladığı yönünde çalışmalar mevcuttur[28].Meme kanserinde HER-2 ve OPN arasındaki ilişki net değildir.Bu ilişkinin açıklığa kavuşması yeni tedavi hedefleri geliştirilmesi için de umut vaad etmektedir.

2.YÖNTEM-GEREÇ

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen, 30 ileri evrede ve 30 lokal ileri evredeİnvazivDuktalKarsinom(İDK) tanılı olgular çalışma grubunu oluşturmuştur.Olgularseçilirken Bloom-Richardsongradeleme sistemine göre grade 1, 2 ve 3 10'ar olgu seçilmiştir. Kontrol grubu olarak da kanser tanısı olmayan benign sebeplerle (mamoplasti, meme küçültme cerrahisi vb.) meme dokusu incelenen 10 farklı bireyden alınan Etik kurul onayı alınmıştır.

2.1 İmmunohistokimyasal Çalışmalar

Tamponlanmış formalinle tespit edilmiş, rutin yöntemler ile takibi sağlanmış olan dokulardan elde edilen parafin bloklardan 5 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. OPN (Rabbitpolyclonal, 1/300, ab8448 ABCAM) için otomatik boyama cihazında (VentanaMedicalSystem. SN: 712299, REF: 750-700, Arizona, USA) işleme alındı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskobunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı. Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı(0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak histoskoroluşturuldu (histoskor= yaygınlık x şiddet).Bu histoskorlara göre istatistiksel yöntemlerle bir kesim noktası bekirlendi.Kesim noktasına göre OPN ekspresyonu 'düşük' ve 'yüksek' olarak ikiye ayrıldı.

HER-2 patoloji preparatlarında IHC yöntemlerle +3 boyananlar HER-2 pozitif kabul edildi.

2.2 İstatistiksel değerlendirmeler

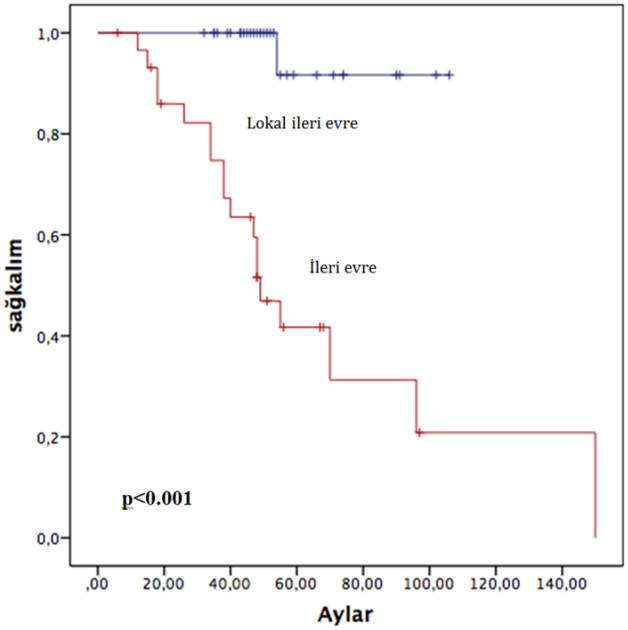
Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS statistics versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse medyan ve minimum - maksimum olarak özetlendi. Kategorik sürekli ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Ki Kare" testi kullanıldı. Sürekli ölçüm değerine sahip değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırmasında "Mann Whitney U" testi kullanılırken ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada "Kruskal Wallis" testi kullanıldı. İkiden fazla grup karşılaştırmasında anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılmalarında Bonferroni düzeltmesi yapılmış "Mann Whitney U" testi kullanıldı. Tümör belirteçleriyle OPN arasındaki ilişkiye "Pearson Korelasyon" testiyle bakıldı. Yaşam süresinin tümör belirteç değişkenleri ile ilişkisini incelemede Kaplan-Meier analizi altında "Log-Rank" testi yapıldı. Sonuçlar sağkalımeğrileriyle gösterildi. OPN için uygun kesim noktalarını belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı.Özgünlük ve duyarlılığın en yüksek olduğu düzey belirlenerek %95 güven aralığında eğri

altında kalan alan hesaplandı. Belirtilen değişkenler için eşik değerler Youden indeksi kullanılarak belirlendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi p<0.05 olarak alındı.

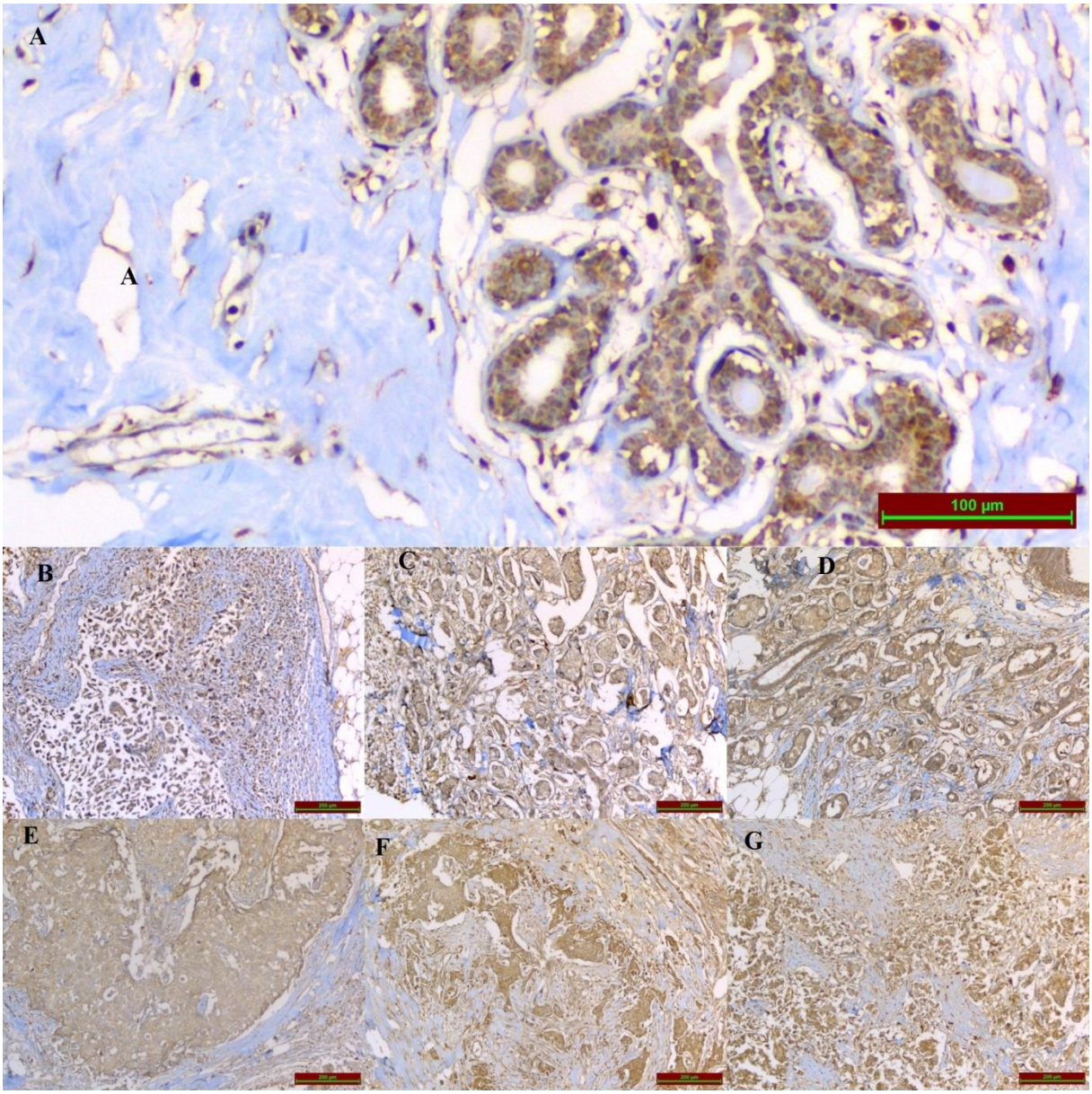
BULGULAR

Olguların ortalama takip süresi 48.00±25.47 aydı. Olguların yaş ortalaması 55.00±10.56 idi. Tüm olguların 51'i (%85) 65 yaş altı iken, 9'u (%15) 65 yaş ve üzeri hastalardı. Takip sürecinde genel sağkalım 100.28 ± 10.02 aydı. Ortalama sağ kalım lokal ileri olanlarda 101 ± 4.19 ay, ileri evre hastalarda 69.49 ± 11.23 aydı (p<0.001).(şekil 1)

Şekil1:Kaplan Meier analizinegöreolgularınevreleregöresağkalımgrafiği



Şekil 2:Ostepontin (opn) için histopatolojik değerlendirme, (Haematoxylin&Eosin (HE) X100), Immunoperoxidase X 100)



A. Kontrol grubu (Haematoxylin&Eosin (HE) X 100), Immunoperoxidase X 100),

B. Lokal ileri meme kanseri, Grad 1 (Haematoxylin&Eosin (HE) X 200), Immunoperoxidase X 200),

C., Lokal ileri meme kanseri, Grad 2 (Haematoxylin&Eosin (HE) X 200), Immunoperoxidase X 200),

D. Lokal ileri meme kanseri, Grad 3 (Haematoxylin&Eosin (HE) X 200), Immunoperoxidase X 200)

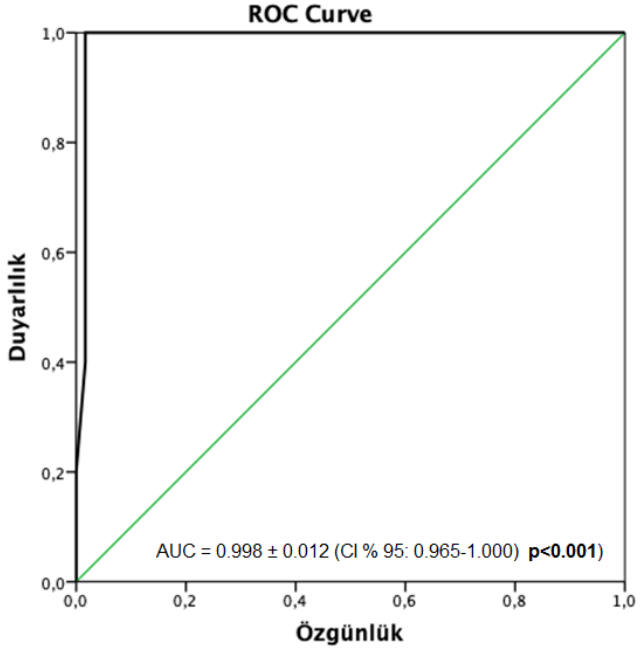
E. İleri evre meme kanseri, Grade 1 (Haematoxylin&Eosin (HE) X 200), Immunoperoxidase X 200),

F. İleri evre meme kanseri Grade 2 (Haematoxylin&Eosin (HE) X 200), Immunoperoxidase X 200),

G. İleri evre meme kanseri, Grade 3 (Haematoxylin&Eosin (HE) X100), Immunoperoxidase X 100)

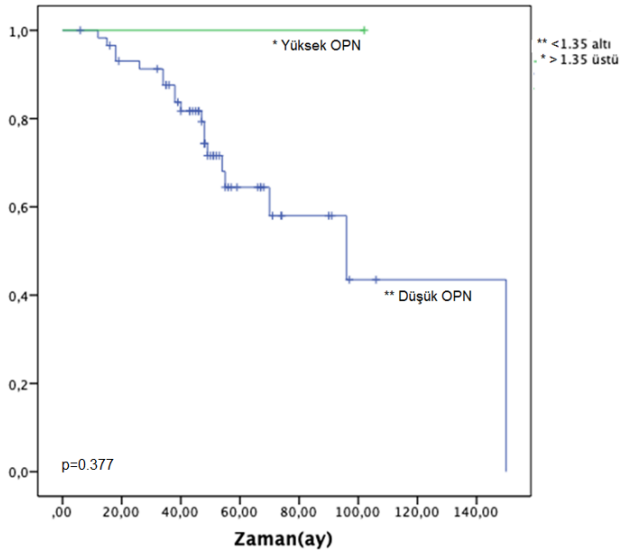
Osteopontinin meme kanserlihastalardabirtümörbelirteciolarakdeğeri ROC (Receiver Operation Caharacteristics) eğrisiile test edildi. OPN için AUC (eğrininaltındakialan)=0.998 ±0.012 p<0.001) (CI % 95: 0.965-1.000) (p<0.001)ile 1.35 değeriprognozaçısındaneşikdeğerolarakalındı (Sensitivitenin %100 vespesifitenin %1.70 olduğudeğer).(şekil 3)

Şekil3.Osteopontin için ROC eğrisi



Osteopontinyüksek grupla düşük gruplarda arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (p= 0.377).(şekil 4)

Şekil 4:Kaplan Meire'e göre OPN düzeylerine göre ortalama sağkalım eğrisi



Yaş,menapozal durum gibi diğer klinik özellikler ile OPN ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.(Tablo 1)

Tablo1.Bazı klinik özellikler ile OPN ekspresyon oranları arasındaki ilişki

Değişkenler		**OPN***	**p değeri**
Yaş	65 yaş altı	0.80 (0.40-2.00)	0.475
	65 yaş üstü	0.80 (0.60-1.80)	
Menapozal durumu	Premenapozal	0, 80 (0, 40-2, 00)	0.337
	Postmenapozal	0.70 (0.40-1.90)	
Tümör lokalizasyonu	Sağ	0.60 (0.40-1.20)	0.301
	Sol	0.80 (0.40-1.80)	
	Bilateral	0.80 (0.70-0.90)	
Tümör boyutu	T1	0.80 (0.70-1.20)	0.161
	T2	0.70 (0.40-1.20)	
	T3	0.70 (0.40-1.8)	
	T4	0.60 (0.40-0.80)	
Geçirilen cerrahi tipi	MKC	0.70 (0.40-0.80)	0.399
	MRM	0.80 (0.40-1.80)	
ECOG skoru	0, 1, 2	0.80 (0.40-1.80)	0.527
	3, 4	0.70 (0.40-1.80)	
Tedavide Herceptin alması	Almış	0.80 (0.40-0.90)	0.988
	Almamış	0.65 (0.40-1.20)	
Tedavide Antrasiklin alması	Almış	0.70 (0.40-1.80)	0.804

ER, PR, Kİ-67, PNİ, LVİ ve CD1 ve OPN ekspresyonları arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05).(Tablo 2)

Tablo 2:Patoloji örneklemlerinin immünhistokimyasal özelliklerine göre dağılımı

Histokimyasal Özellikler		**n**	**%**
ER	Pozitif	39	65
	Negatif	21	35
PR	Pozitif	44	73.3
	Negatif	16	26.7
HER2	Negatif	17	28.4
	Pozitif	43	71.6
Ki67	%10 ve altı	3	6.8
	%10-20	7	15.9
	%20 üstü	34	77.3
PNİ	Pozitif	20	76.9
	Negatif	6	23.1
LVİ	Pozitif	45	80.4
	Negatif	11	19.6

ER:Östrojen reseptörü PR:Progesteron reseptörü HER2:İnsan epidermal büyüme faktörü-2 PNİ:PerinöralinvazyonLVİ:Lenfovaskülerinvazyon

HER-2 pozitif grupta OPN ekspresyonu negatif gruba göre istatistiksel anlamlılık düzeyinde daha yüksek bulundu (p= 0.020).(Tablo 3)

Tablo 3.Patolojiörneklemlerininimmunhistokimyasal belirteçleri OPN ekspresyon oranları arasındaki ilişki.

		OPN*		**P değeri**
ER durumu	Pozitif	0.80	(0.40-	0.862
	Negatif	0.70	(0.40-	
PR durumu	Pozitif	0.75	(0.40-	0.973
	Negatif	0.70	(0.40-	
HER 2 durumu	Pozitif	0.80	(0.40-	**0.020**
	Negatif	0.60	(0.40-	
Ki 67 eksp.derecesi	Düşük%10	0.90	(0.40-	0.451
	Orta%10-	0.60	(0.40-	
	Yüksek%20	0.75	(0.40-	
LVİ olup olmaması	Var	0.70	(0.40-	0.792
	Yok	0.60	(0.40-	
PNİ olup olmaması	Var	0.75	(0.40-	0.456
	Yok	0.80	(0.40-	

* Medyan (min-max)

TARTIŞMA

Meme kanseri tedavisinde farklı farmakolojik müdahale stratejileri mevcuttur. Anti-östrojenler veya anti-androjenler, sırasıyla meme veya prostat kanserlerinin tedavisinde temel dayanak noktalarıdır [29].Kontrol noktası inhibitörleri son zamanlarda immünoterapi rejimlerinde önemli bir ilerleme sağlamıştır[30]. Anjiyogenez inhibitörleri, çeşitli ilerlemiş tümörlerin yönetimine yardımcı olur[31]. Bununla birlikte, tümör-stroma etkileşimlerini yani özellikle Epitel-mezenkimal Geçişi engellemeye yönelik müdahale stratejileri henüz yeterince geliştirilememiştir.OPN'nin bu aşamada önemli rolleri olduğu vurgulanmaktadır.Bu bağlamda OPN'nin hedefe yönelik bir tedavi ajanı adayı olduğu düşünüldüğünde diğer prognostik faktörlerle ilişkisi bilinmeli ve gerekirse kombine tedaviler kullanılmalıdır. Meme kanserinde moleküler alt tiplere göre tedavi planlanmasında OPN'nin bir tedavi hedefi olup olmadığı henüz net değildir.

Osteopontininfarklı kanserlerde saldırganlığa nasıl yol açtığı ile ilgili yeni çalışmalar ortaya çıkmaktadır.Tüm bu bilgiler ışığında OPN'ninuzak metastazda bir rolü olduğu anlaşılmakla birlikte farklı meme kanseri alt tiplerinde nasıl bir rol oynadığı net değildir.Hormon reseptörleri ve büyüme faktörlerinin osteopontini etkilemesi ve bu sayede metastaza ve onkogeneze yol açabileceği olasıdır.

Mevcut çalışmada Weber ve ark. 'ın aksine[32], meme karsinomlu olgularda OPN ekspresyon derecesi bening meme dokusuna göre istatistiksel anlamlılık düzeyinde düşük saptandı ($p<0.001$ literatürdeki bazı çalışmaların aksine OPN nin iyi prognostik bir belirteç olabileceğine işaret etmektedir.Literatürde meme kanserinde OPN'nin agresiflikle ilişkili ve kötü prognostik bir beliteç olabileceğini gösteren çalışmaların da olması OPN'nin karmaşık bir mekanizma ile düzenlendiğini göstermektedir.Meme kanserindeki farklı alt gruplarda çeşitli büyüme reseptörleri ve hormon reseptörleri OPN ekspresyonunu etkileyebilir gibi durmaktadır.

Liu Y ve arkadaşları Kasım 2021 de yayınlanan çalışmalarında mide kanserinde de HER-2 pozitifliğinin OPN'yi düzenleyerek metastazla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (26).Bizim çalışmamızda da HER2 pozitif meme kanserinde OPN ekspresyonu daha yüksek saptanmış olup, bu gruptaki meme karsinomundametastatik potansiyelin bir belirteci olabilir.Çalışmamızda HER 2 pozitif grupta OPN ekspresyon derecesi, HER 2 negatif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,020$).Rudland'ın çalışmasında da mevcut çalışmaya benzer şekilde HER 2 pozitif grupta OPN ekspresyon derecesi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.[33]

Bu çalışmada OPN iyi prognostik bir belirteç gibi görünmekle birlikte HER-2 pozitif meme karsinomundayüksek derecede eksprese edilmesi kötü prognoz belirteci olabilir.Sonuç olarak meme kanserinde OPN HER-2 ile düzenlenebilir bir biyobelirteç gibi görünmektedir.Daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda bazı sınırlayıcı etkenler vardı.LiteratürdeOPN ile yapılan birçok çalışmada OPN'ninplazma seviyelerinebakılmıştır ve IHK yöntemle karşılaştırma yapılmıştır.BU çalışmada OPN tümör dokusunda sadece İHK yöntem ile bakılmıştır.HER-2 pozitifliği FISH ile doğrulanmamış,sadeceimmunhistokimyasal olarak değerlendirilmiştir.Çalışmaya sadece Invazivduktalkarsinom tanılı olgular alınmış olup diğer meme kanseri grupları alınmamıştır.Aynı zamanda çalışmada değerlendirmeyi tek pataloğun yapması da objektif bir sonuçtan uzaklaştırabilir.Son olarak olgu sayımız kısıtlıydı.

SONUÇ

Buçalışmadaki verilerimiz,meme kanserinde OPN'nin HER-2 ile düzenlenebileceğini işaret etmektedir.Ayrıca meme kanserinin farklı moleküler alt tiplerinde prognostikbiyobelirteç olarak OPN'nin rolünü vurgulamaktadır .

Çıkar çatışması:Yazar çıkar çatışması bildirmemektedir.

REFERANSLAR

1. CancerStatistics, 2017. Siegel RL, Miller KD, JemalA Cancer J Clin. 2017;67(1):7.

2. World HealthOrganization (WHO). Breastcancer: preventionandcontrol. www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html (Accessed on October 21, 2021).

3.CancerStatistics, 2021.Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A Cancer J Clin. 2021;71(1):7. Epub 2021 Jan 12.

4.Lang JE, Wecsler JS, Press MF, et al. Molecularmarkersforbreastcancerdiagnosis, prognosisandtargeted therapy. J SurgOncol. 2015;111(1):81–90.

5.Cook AC, Tuck AB, McCarthy S, et al. Osteopontininducesmultiplechanges in gene expressionthatreflectthesix “hallmarks of cancer” in a model of breastcancerprogression. MolCarcinog. 2005;43(4):225–236.

6.Anborgh PH, Caria LB, Chambers AF, et al. Role of plasmaosteopontin as a biomarker in locallyadvancedbreastcancer. Am J TranslRes. 2015;7(4):723–732.

7.Xu YY, Zhang YY, Lu WF, et al. Prognosticvalue of osteopontinexpression in breastcancer: A meta-analysis. MolClinicalOncol. 2015;3(2):357–362.

8.H. Rangaswami, A. Bulbule, G.C. KunduOsteopontin: role in cellsignallingandcancerprogressionTrends Cell Biol., 16 (2006), pp. 79-87

9.Bandopadhyay M, Bulbule A, Butti R, et al. Osteopontin as a therapeutictargetforcancer. ExpertOpinTherTargets. 2014;18(8):883–895.

10. Brown LF,Papadopoulos-Sergiou A, Berse B, Manseau EJ, Tognazzi K, Perruzzi CA,et al. Osteopontin expression and distribution in human carcinomas. Am J Pathol 1994; 145, 610–623

11.TuckAB,Singhal H, Bautista DS, Tonkin KS, et al. Elevatedplasmaosteopontin in metastaticbreastcancerassociatedwithincreasedtumorburdenanddecreasedsurvival. ClinCancerRes. 1997;3(4):605–611.

12.S. Philip, A. Bulbule, G.C. KunduOsteopontinstimulatestumorgrowthandactivation of promatrix metalloproteinase-2 throughnuclearfactor-kappa B-mediatedinduction of membranetype 1 matrixmetalloproteinase in murinemelanomacells J. Biol. Chem., 276 (2001), pp. 44926-44935

13. H. Rangaswami, A. Bulbule, G.C. KunduNuclearfactor-inducingkinaseplays a crucial role in osteopontin-induced MAPK/IkappaBalphakinase-dependentnuclearfactorkappaB-mediatedpromatrix metalloproteinase-9 activation J. Biol. Chem., 279 (2004), pp. 38921-38935

14.Butti, R., Nimma, R., Kundu, G. et al. Tumor-derivedosteopontindrivestheresidentfibroblasttomyofibroblastdifferentiationthrough Twist1 topromotebreastcancerprogression. Oncogene 40, 2002–2017 (2021)

15.Moasser, M. M. Theoncogene HER2: itssignalingandtransformingfunctionsandits role in humancancerpathogenesis. Oncogene 26, 6469–6487 (2007).

16. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a humanmammarycarcinoma. Science 1985; 229:974.

17. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, et al.Molecularportraits of humanbreasttumours. Nature 2000; 406: 747-752.

18. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, AasT,etal.Geneexpressionpatterns of breastcarcinomasdistinguishtumorsubclasseswithclinicalimplications. ProcNatlAcadSci USA 2001; 98: 10869-10874.

19. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, et al.Repeatedobservation of breasttumorsubtypes in independent gene expression data sets. ProcNatlAcadSci USA 2003; 100: 8418-8423.

20. Wilson, F. R. et al. Herceptin(R) (trastuzumab) in HER2-positive earlybreastcancer: a systematicreviewandcumulative network meta-analysis. Syst. Rev. 7, 191 (2018).

21. Senkus, E. et al. Primarybreastcancer: ESMO ClinicalPracticeGuidelinesfordiagnosis, treatmentandfollow-up. Ann. Oncol. 26, v8–v30 (2015).

22.Trastuzumab forearly-stage, HER2-positive breastcancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomisedtrialsEarlyBreastCancerTrialists' Collaborativegroup (EBCTCG)

23.DJ Slamon, B Leyland-Jones, S Shak, et al.Use of chemotherapyplus a monoclonalantibodyagainst HER2 formetastaticbreastcancerthatoverexpresses HER2 N Engl J Med, 344 (2001), pp. 783-792

24.Hatschek T, Foukakis T, Bjöhle J, LekbergT,et al. NeoadjuvantTrastuzumab, Pertuzumab, andDocetaxelvsTrastuzumabEmtansine in PatientsWith ERBB2-Positive BreastCancer: A Phase 2 RandomizedClinical Trial JAMA Oncol. 2021;7(9):1360.

25.Sebolt-Leopold JS, HerreraR..Targetingthemitogen-activated protein kinasecascadetotreatcancer. NatRevCancer 4: 937-947

26.Liu, Y., Chen, L., Jiang, D., Luan, L., et.alHER2 promotesepithelial-mesenchymaltransitionthroughregulatingosteopontin in gastriccancerPathologyResearchandPractice, Volume 227, November 2021

27.Belev B, Vrbanec D. Hormonalresistance in breast-andprostatecancer. PeriodBiol. 2012;114:511–517.

28.Dine J, Gordon R, Shames Y, Kasler MK, Barton-Burke M. Immunecheckpointinhibitors: an innovation in immunotherapyforthetreatmentandmanagement of patientswithcancer. AsiaPac J OncolNurs. 2017;4:127–35.

29.Bossung V, Harbeck N. Angiogenesisinhibitors in themanagement of breastcancer. CurrOpinObstetGynecol. 2010;22:79–86.

30.Weber GF, Lett GS, Haubein NC. Categorical meta-analysis of osteopontin as aclinical cancer marker. Oncol Rep 2011; 25: 433–441.

31.Rudland PS, Platt-Higgins A, El-Tanani M, De SilvaRudland S,et al.Prognostic significance of themetastasis-associated protein osteopontin in human breast cancer. Cancer Res 2002; 62, 3417–3427.

Presentation ID / Sunum No= 176

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID:

Küçük Boyutlu Lezyonlarda In-Bore Mr Biyopsi Sonuçları

Dr. Metin Vural[1]

[1]*Amerikan Hastanesi*

Özet

Küçük volümlü prostat lezyonlarının tanı ve tedavileri henüz netlik kazanmamıştır. Küçük volümlü prostat lezyonlarının genellikle benign nitelikte olduğu düşünülmektedir. Küçük volümlü prostat lezyonlarında (≤7 mm) in-bore magnetik rezonans görüntüleme (MRG) biyopsisinin tanısal doğruluğunu ortaya koymak amacı ile Eylül 2012 ve Eylül 2021 tarihleri arasında hastanemizde in-bore prostat biyopsi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 67 hasta ve 71 hedef lezyon çalışmaya dahil edilmiştir. Retrospektif analizde hasta başına prostat kanseri saptama oranı %59.7 (40/67) ve lezyon başına prostat kanseri saptama oranı %57.7 (41/71) olarak saptanmıştır. Radikal prostatektomi (RP) olan 18 hastada yapılan karşılaştırmada; RP ve biyopsi sonuçları 11 hastada (%61.1) uyumlu çıkmıştır. Beş hastada (%27.8) ise RP sonucu biyopsi sonucuna göre daha yüksek olarak sonuçlanmıştır. Araştırma, küçük volümlü prostat lezyonlarında kanser saptanma olasılığının sanıldığı kadar düşük olmadığını göstermiştir. Küçük volümlü prostat lezyonlarının yok sayılamayacağı ve gereklilik halinde biyopsi ile örneklenmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, ufak volümlü kanser, MRG hedefli biopsi, in-bore biopsi

Small Index Lesions; In-Bore Prostate Biopsy Results

Abstract

In-bore prostate biopsy results between September 2012 and September 2021 were analzyed retrospectively to determine diagnostic yield of MRI-pathway using in-bore biopsy method in patient group with small volume (≤7 mm) index lesions. Seventy-one small volume index lesions in 67 patients met the inclusion criteria. Eigtheen patients who underwent radical prostatectomy (RP) were eligible for the concordance analysis of biopsy and RP specimen Gleason score (GS). Overall PCa detection rates were 59.7% per patient (40/67) and 57.7% per target (41/71). Among 18 patients who were underwent RP as a definitive treatment, there were upgrade in 5 (27.8%) and concordance in 11 (61.1%) patients. In our cohort with small volume index lesions, in-bore prostate biopsy technique revealed a much higher detection rate of overall and csPCa, that shows small volume index lesions cannot be safely ignored.

Keywords: Prostate cancer, small volume targets, MRI-guided biopsy, in-bore biopsy

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Multiparametrik magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve hedefe yönelik biyopsilerin bulunması ile geçtiğimiz yıllarda klinik önemli prostat kanserinin tanısal doğruluğu gelişme gösterdi.[1,2] MRG hem hedefe yönelik biyopsilere imkan sağla, hem de gereksiz biyopsilerin yapılmasını azalttı.[3] Direkt MRG eşliğinde (İn-bore) biyopsi tekniği ince ayarlamalara ve gerçek zamanlı geri bildirime izin verdiği için prostat kanserinin tanısı için gerekli biyopsilerin alınmasına imkan sağladı.[4,5]

Küçük boyutlu lezyonlar (≤0.5 ml), Gleason 4 veya 5 patern içermediklerinde fokal kanser veya mikrofokal kanser olarak adlandırılabilir.[6] Küçük volümlü indeks lezyonların, MRG/US füzyon biyopsiler ile %86.2'si benign ve %13.8'si Gleason 6 prostat kanseri olarak bulunmuştur.[7]

Araştırmanın amacı küçük volümlü prostat lezyonlarında (≤7 mm) in-bore MRG biyopsinin tanısal doğruluğunu ortaya koymaktır.

2. MATERYAL VE METOD:

Eylül 2012 ve Eylül 2021 arasında hastanemizde yapılan tüm in-bore biyopsi hastalarından (389 hasta) prostat lezyonu ≤7 mm olanlar (67 hasta) çalışmaya dahil edildi ve retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda 3.0 Tesla MRG ile aksiyel, sagittal ve koronal planlarda T2A, difüzyon ağırlıklı görüntüler ve kontrastlı dinamik görüntüler elde edildi. Tüm görüntüler 3 ve 15 yıllık prostat MRG deneyimi bulunan iki radyolog tarafından değerlendirildi. Biyopsiler 12 yıllık deniyimi olan bir radyolog tarafından gerçekleştirildi. Biyopsi sırasında hasta görüntülerin elde oldunduğu 3T cihaz içerisinde pron olarak yatırıldı. Sedasyon uygulanmadan rektuma uygulanan %2 lidokain jel ile anestestezi sağlandı. Hedef koordinatları program ile hesaplandıktan sonra iğne manual olarak yerlleştirildi. İğne konumu T2A görüntüler ile kontrol edildi. 18 gauge biyopsi iğnesi (150/175 mm uzunluğunda) ile kor biyopsiler alındı. Lezyon özellikleri (lezyonun yeri, şekli), hasta bilgileri (yaş, PSA değerleri), biyopsi sonuçları (pozitif ve toplam biyopsi sayısı, pozitif biyopsi uzunluğu, Gleason skorları) ve 18 hasta için radikal prostatektomi (RP) sonuçları araştırmaya dahil edildi. İstatiksel analiz SPSS programı kullanılarak yapıldı.

3. BULGULAR

67 hastada biyopsilenen 71 hedef lezyon araştırmaya dahil edildi. Ortalama yaş 63.8 yıl (45-79 yıl arasında) ve ortalama lezyon uzunluğu 5.7 mm (3-7 mm arasında) bulundu. RP olan 18 hasta için ortalama yaş 62.9 yıl (53-79 yıl arasında) ve ortalama lezyon uzunluğu 5.6 mm (4-7 mm arasında) olarak hesaplandı. 71 hedeften; 66 tanesi periferal zon (%93), 4 tanesi tranzisyonel zon (%5.6), 1 tanesi santral zon (%1.4) yerleşimi göstermekteydi. Lezyonların özellikleri Tablo 1'de yer almaktadır.

Tablo 1: Lezyonların Özellikleri

Lezyonların yeri	
Santral zon	1 (%1.4)
Periferal zon	66 (%93)
o Anterior	➢ 6 (%9.1)
o Lateral	➢ 26 (%39.4)
o Posterior	➢ 34 (%51.5)
Tranzisyonel zon	4 (%5.6)
Apeks	31 (%43.7)
Orta gland	15 (%21.1)
Bazis	25 (%35.2)

Lezyon başına ortalama biyopsi sayısı 3.5 olarak hesaplanmıştır. 247 biyopsiden 124 tanesi (%50.2) prostat kanseri için pozitifitir. Pozitif biyopsilerde tümör yaygınlığının ortalaması %42'dir. Hasta başına prostat kanseri saptama oranı %59.7 (40/67) ve lezyon başına prostat kanseri saptama oranı %57.7 (41/71) olarak bulundu. Lezyon başına klinik önemli prostat kanseri saptama oranı ise % 39.4 (28/71)'dir. Lezyonların biyopsi sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Lezyonların biyopsi sonuçları

Gleason skoru (GS), ISUP (International Society of Urological Pathology)	
GS6 (3+3)= ISUP 1	13 (31.7%)
GS7 (3+4)= ISUP 2	18 (43.9%)
GS7 (4+3)= ISUP 3	7 (17.1%)
GS8 (4+4)= ISUP 4	2 (4.9%)
GS9 (4+5) =ISUP 5	1 (2.4%)
GS10 (5+5) =ISUP 5	0

RP olan 18 hastadan 11 hastanın (%61.1) RP Gleason skoru biyopsi ile uyumlu sonuçlandı. 5 hastanın RP sonucu biyopsi sonucuna göre bir ISUP grade yüksek (%27.8) ve 2 hasta RP sonucu biyopsi sonucuna göre daha düşük grade (%11.1) olarak bulundu. Araştırmanın limitasyonu retrospektif çalışma olmasından kaynaklanan olası seçim yanlılığı ve sonuçların genellenmesindeki zorluktur.

SONUÇ:

Küçük boyutlu prostat kanserlerinin tanı ve tedavisi hala tartışmalıdır. Önceki çalışmalar küçük boyutlu lezyonların daha çok benign olduğunu söylese de bu çalışmada küçük volümlü lezyonlarda prostat kanseri saptanma oranı %59.7 ve klinik önemli prostat kanseri oranı %39.4 olarak bulunmuştur. Bu çalışma küçük volümlü prostat lezyonlarının yok sayılamayacağını göstermektedir.

KAYNAKÇA:

1. Becker AS, Cornelius A, Reiner CS, ve diğ. Direct comparison of PI-RADS version 2 and version 1 regarding interreader agreement and diagnostic accuracy for the detection of clinically significant prostate cancer. Eur J Radiol. 2017 Sep;94:58-63.
2. Lomas DJ, Ahmed HU. All change in the prostate cancer diagnostic pathway. Nat Rev Clin Oncol. 2020 Jun;17(6):372-381.
3. Sathianathen NJ, Butaney M, Bongiorno C, Konety BR, Bolton DM, Lawrentschuk N. Accuracy of the magnetic resonance imaging pathway in the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2019 Mar;22(1):39-48.
4. Keeney E, Thom H, Turner E, Martin RM, Morley J, Sanghera S. Systematic Review of Cost-Effectiveness Models in Prostate Cancer: Exploring New Developments in Testing and Diagnosis. Value Health. 2022 Jan;25(1):133-146.
5. Vural M, Coskun B, Kilic M, ve diğ. In-bore MRI-guided prostate biopsy in a patient group with PI-RADS 4 and 5 targets: A single-center experience. Eur J Radiol. 2021 Aug;141:109785.
6. Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, ve diğ. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. Eur Urol. 2011 Aug;60(2):291-303.
7. Rais-Bahrami S, Türkbey B, Rastinehad AR, ve diğ. Natural history of small index lesions suspicious for prostate cancer on multiparametric MRI: recommendations for interval imaging follow-up. Diagn Interv Radiol. 2014 Jul-Aug;20(4):293-8.

Presentation ID / Sunum No= 165

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-8479-5298

Yüz Temizleme Ürünlerinin Kimyasal İçeriğinin ve Kullanıcı Yorumlarının Araştırılması: Türkiye'den Kesitsel Bir Çalışma

Uzman Dr. Semih Güder[1]
[1]*Bezmialem Vakıf Üniversitesi*

Özet

Giriş: Cilt temizliğinin amacı sebum ve eksojen kirleticileri azaltmak ve cilt mikrobiyomunu kontrol etmektir. Temizleyicilerdeki yüzey aktif maddeler, hidrofobik maddeleri bir sulu faz içerisinde çözündürür ve cilt yüzeyinden uzaklaşmalarını sağlar. Yüzey aktif maddelerin cilt bariyeri üzerindeki olumsuz etkisi çözelti özellikleri değiştirilerek azaltılabilir. Klinik dermatoloji pratiğimizde karşılaştığımız ve yüz yıkama ürünü önerdiğimiz hasta grubunda bir dermatolog olarak ürün içeriklerine hâkim olmak, kullanıcı memnuniyeti en yüksek ürünleri belirlemek, potansiyel zararlı içerikleri veya uygunsuz içerikleri olan ürünleri tespit etmek, böylelikle doğru ürünün seçimini kolay yapabilmek ve hastaları doğru yönlendirebilmek amacıyla bu araştırmayı yapmayı düşündük. Materyal ve Metod: Ülkemizdeki online dermo-kozmetik ürün satışı yapan en popüler web sitesinde satışı yapılan 10 yüz temizleyici ürünün seçilmesi planlandı. Web sitesi seçiminde en çok internet trafiğine sahip olma kriteri arandı. İnternet trafiği verileri www.similarweb.com web sitesinden elde edildi. Belirlenen temel içerik maddelerinin kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılmasında https://cosmeticanalysis.com/ websitesindeki sınıflama kullanıldı. Toplam 10 ürünün herbiri için yapılmış olan yorumlar en güncel tarihliden başlayarak eski tarihe doğru incelendi. Sonuç: 10 farklı üründe 87 farklı kimyasal madde tespit ettik. Bunlar temel olarak sürfaktanlar, yumuşatıcı-nemlendiriciler, emülsifiye edici-temizleyiciler, tamponlama-denatürasyon yapanlar, bitkisel içerikler-antioksidanlar, solvent ve nemlendiriciler gruplarından oluşmaktaydı. İncelen ürünlerde ana temizleyici bileşen olarak toplamda 30 farklı sürfaktan madde tespit edildi. Sahte ürün bildirimi özellikle fiyatı pahalı ürünlerde fazlaydı. Ürünlerdeki sürfaktan sayısı ile temizleyici etki, akneyi azaltma ve artırma etkisi, kuruluk, kızarıklık, yanma gibi olumsuz etkiler ve pürüzsüzleşme-yumuşatma gibi olumlu etkiler arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi. ($p>0,05$) Ürünlerin temizleyici etkisi ile aknede iyileşme ve aknede kötüleşme arasında negatif bir korelasyon vardı. (Sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$) Karar: Sonuç olarak iyi bir yüz temizleme ürününün çok sayıda kimyasal madde ve sürfaktan içermesi gerekmemektedir. Özellikle pahalı ürünlerin sahte olabileceği akılda tutulmalı ve yerel ürün tespit sistemince ürünün orijinal olup olmadığı barkod numarasından sorgulatılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Yüz Yıkama Ürünleri, Kimyasal İçerikler, Sürfaktanlar

Investigation of the Chemical Content and User Comments of Face Washes: A Cross-Sectional Study in Turkey

Abstract

Introduction: The purpose of skin cleansing is to reduce sebum and exogenous pollutants and to control the skin microbiome. Surfactants in cleaners dissolve hydrophobic substances in an aqueous phase, allowing them to move away from the skin surface. The negative effect of surfactants on the skin barrier can be reduced by changing the solution properties. We thought to do this research in order to master the product contents, to identify the products with the highest user satisfaction, to identify products with potentially harmful contents or inappropriate contents, so that we could easily choose the right product and direct the patients correctly. Material and Method: It was planned to select 10 face cleansing products sold on the most popular website selling online dermo-cosmetic products in our country. The criteria for having the most internet traffic were searched for in the selection of the website. We used to classify the specified basic ingredients according to their chemical properties. The reviews made for each of the 10 products were examined from the most recent date to the old date. Results: We detected 87 different chemicals in 10 different products. The fake product notification was particularly in expensive products. No correlation was detected between the number of surfactants in the products with the positive effects such as cleansing effect, the effect of reducing and increasing acne, dryness, redness, burning and smoothing, and softening. ($p>0.05$) There was a negative correlation between the cleansing effect of the products and the improvement and worsening of acne. ($p<0.05$, $p<0.001$, respectively) Conclusion: A good face cleaning product does not need to contain numerous chemicals and surfactants. It should be kept in mind that especially expensive products may be counterfeit, and the products should be questioned by the local product detection system from the barcode number.

Keywords: Facial Cleansers, Chemical Ingredients, Surfactants

Giriş

Yüz temizliği kişisel hijyen için gereklidir. Ayrıca yüz derisinin görünümü hem sağlık hem de güzellik açısından önem arz eder. Temizleyicilerin atası olan sabunun tarihi MÖ 2500 yıllarına, Sümerler'e dayanmaktadır. Günümüzde ise sağlık ve hijyen dışında kozmetik beklentilerin de artmasıyla beraber yüz temizlik ürünleri kremler, jeller, köpükler, barlar ve sıvılar şeklinde sunulmaktadır.(1, 2)

Cilt temizliğinin amacı sebum ve eksojen kirleticileri azaltmak ve cilt mikrobiyomunu kontrol etmektir. Temizlik sırasında cilt bariyerini korumak için endojen lipidleri ve doğal cilt yapısını korumak gerekir. Temizleyicilerdeki yüzey aktif maddeler, hidrofobik maddeleri bir sulu faz içerisinde çözündürür ve cilt yüzeyinden uzaklaşmalarını sağlar.(3)

Cilt temizlik ürün bileşenlerinin terapötik faydaları da vardır. Örneğin uygun cilt bakımı hastalık semptomlarını iyileştirmeye katkıda bulunur ve topikal ilaçların neden olduğu olası cilt tahrişini azaltabilir. Bunun yanında epidermisin yüzeysel ve derin katmanlarında değişikliklere yol açarak irritasyon, allerji ve sitotoksisite gibi istenmeyen etkileri de olabilir.(4)

Yüzey aktif maddelerin cilt bariyeri üzerindeki olumsuz etkisi çözelti özellikleri değiştirilerek azaltılabilir. Örneğin çözeltiye polietilen oksit, polietilen glikol gibi polimerlerin eklenmesi, amfoterik yüzey aktif maddelerin karıştırılması veya gliserin eklenmesi durumunda deri bariyerindeki bozulma en aza inmektedir.(3)

Cilt temizliyicilerde yaygın kullanılan sekiz yüzey aktif maddenin yama testiyle değerlendirildiği ve 105 hastanın dahil edildiği bir çalışmada irritan reaksiyon gözlenmezken sadece bir yüzey aktif maddede %5 civarında duyarlandırıcı etki izlenmiştir.(5)

Yüz temizleme ürününe ihtiyaç duyan kişilerin dermatolog tarafından aldığı tedavi önerilerinin dışında bilgi arama ve terapilere erişme konusunda birçok seçeneği vardır. Bu nedenle bu hastalarla karşılaşmak dermatologlar için zorluk yaratır. Bu grup hastalar internet veya dermatolog olmayan diğer seçenekler

de dahil olmak üzere başka yerlerde kolayca tedavi arayabilecekleri için dermatologların tatmin edici hizmet sunması önemlidir.(6)

Klinik dermatoloji pratiğimizde karşılaştığımız ve yüz yıkama ürünü önerdiğimiz hasta grubunda bir dermatolog olarak ürün içeriklerine hâkim olmak, kullanıcı memnuniyeti en yüksek ürünleri belirlemek, potansiyel zararlı içerikleri veya uygunsuz içerikleri olan ürünleri tespit etmek, böylelikle doğru ürünün seçimini kolay yapabilmek ve hastaları doğru yönlendirebilmek amacıyla bu araştırmayı yapmayı düşündük. Türkiye'den olmasına rağmen incelediğimiz ürünler dünya çapında kullanıldığı için sonuçlarımızın geneli yansıtacağına inanıyoruz.

Materiyal ve Metod

Çalışma dizaynı

Ürünlerin şeçimi

Ülkemizdeki online dermo-kozmetik ürün satışı yapan en popüler web sitesinde satışı yapılan 10 yüz temizleyici ürünün seçilmesi planlandı. Web sitesi seçiminde en çok internet trafiğine sahip olma kriteri arandı. İnternet trafiği verileri www.similarweb.com web sitesinden elde edildi. En popüler olan web sitesi www.trendyol.com (satıcıların ürünlerini pazarladığı ve satışını yaptığı online alışveriş marketi) olarak belirlendi. Web sitesinin arama modülüne "yüz temizleyicileri" kelimesi yazılarak arama yapıldı. Listelenen ürünler en çok yorum alandan aza doğru sırasıyla seçildi. Yorum sayısı sitenin ürünler için kullandığı filtreleme kriterlerinden tespit edildi.

Ürün içeriklerinin belirlenmesi

Toplam 10 üründen 87 adet kimyasal içerik maddesi satıcının ürün açıklamasına eklediği "içerdikleri" kısmından veya üreticisinin web sitesindeki ürün açıklamalarından tespit edildi. Belirlenen temel içerik maddelerinin kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılmasında https://cosmeticanalysis.com/ websitesindeki sınıflama kullanıldı.

Kullanıcı yorumlarının değerlendirilmesi

Toplam 10 ürünün herbiri için yapılmış olan yorumlar en güncel tarihliden başlayarak eski tarihe doğru incelendi. Kargo ve paketleme ile ilgili olan yorumlar, süper, muhteşem, güzel kokuyor, kesinlikle satın alın, harika, çok kötü, berbat, almayın şeklindeki yorumlar elenerek inceleme yapıldı. Her bir ürün için toplam 100 yorum sayısına ulaşıldığında çalışma sonlandırıldı. Sonlandırıldığı ana kadar olan sahte ve orijinal ürün bildirimleri de kaydedildi. Orijinal ve sahte ürün kategorisi kullanıcının ürünün barkod numarasını ürün tespit sisteminde online olarak sorgulatarak elde ettiği bilgi paylaşımını içeriyordu.

Dışlama kriterleri

Mükerrer ürünler, içeriğine ulaşılamayanlar ayrıca arama sonucunda listelenen "temizleyici" kelimesi içeren jel ya da köpük dışındaki temizliğe yardımcı komedon temizleme seti ve temizleme fırçası ürünler çalışma dışı bırakıldı.

İstatistik analiz

Değişkenlerin analizinde SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States), programı kullanıldı. Nicel değişkenler tablolarda ortalama (standart sapma), median (minimum / maximum) ve median (percentile 25 / percentile 75) şeklinde ifade edilirken kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. İncelenen ürünlerdeki yüzey aktif madde sayısı ile kullanıcıların bildirdiği olumlu ve olumsuz etkiler arasındaki ilişkiyi incelemek için pearson korelasyon analizi kullanıldı, p değerinin 0.05 ten küçük olması istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

10 farklı üründe 87 farklı kimyasal madde tespit ettik. Bunlar temel olarak sürfaktanlar, yumuşatıcı-nemlendiriciler, emülsifiye edici-temizleyiciler, tamponlama-denatürasyon yapanlar, bitkisel içerikler-antioksidanlar, solvent ve nemlendiriciler gruplarından oluşmaktaydı. Tamponlama ve koruyucu amaçlı kullanılan maddeler dışında 69 maddenin her biri ürüne spesifikti. (Tablo 1) İncelen ürünlerde ana

temizleyici bileşen olarak toplamda 30 farklı sürfaktan madde tespit edildi. (Tablo 2) Kullanıcılardan en çok yorumu alan ürün 33.357, en az yorum alan ürün ise 2370 yorum almıştı. Bir yıldız ve beş yıldız yorum alma oranları tüm ürünlerde yaklaşık olarak aynıydı. Sahte ürün bildirimi özellikle fiyatı pahalı ürünlerde fazlaydı. (Tablo 3) Tespit edilen olumlu yorumlar aknemi azalttı, cildimi pürüzsüzleştirdi-yumuşattı, güzel temizliyor-yağlanmayı azalttı şeklindeydi. Olumsuz yorumlar ise kızarıklık yaptı, kaşıntı yaptı, yanma yaptı, kuruluk yaptı, aknemi artırdı ve etkisi olmadı şeklindeydi. (Tablo 4)

Ürünlerin temizleyici etkisi ile aknede iyileşme ve aknede kötüleşme arasında negatif bir korelasyon vardı. (Sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$) (Şekil 1 ve 2) Ürünlerdeki sürfaktan sayısı ile temizleyici etki, akneyi azaltma ve artırma etkisi, kuruluk, kızarıklık, yanma gibi olumsuz etkiler ve pürüzsüzleşme-yumuşatma gibi olumlu etkiler arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi. ($p>0,05$)

Tartışma

Hastalarımızın sıklıkla bize danıştığı ve bizim de önerdiğimiz kozmetik ürünler hakkında çok fazla değişken söz konusudur. Tüm ürünlerin yorumlarının bir yıldız ve beş yıldız oranlarının benzer olması satış sitesinin kullandığı yapay zekâ bir algoritma tarafından ayarlanıyor olmasından kaynaklanabilir. Pahalı ürünlerdeki sahte ürün bildirimlerinin fazla olması bu grup sahte ürünleri satan satıcıların orijinal üretici markaların üzerinden yüksek kar geliri elde etmek istemelerinden kaynaklanabilir.

Temizleme etkisi ile aknede iyileşme arasında negatif bir korelasyon vardı. Bu durumun aslında irritan veya alerjen maddelere bağlı olarak gelişen foliküler irritan dermatit olabileceği düşünüldü. (7) Yine temizleme etkisi ile aknede kötüleşme arasında da negatif bir korelasyon vardı. Bu durum ise akneyi azaltma etkisi olabileceği düşünüldü. (8)

Ürünlerdeki sürfaktan ve total kimyasal madde sayısı ile temizleyici etkilerin, olumlu etkilerin ve yan etkilerin arasında korelasyon bulunmaması az sayıda kimyasal ve sürfaktan madde içeren ürünlerdeki sürfaktan ve diğer kimyasal içeriğin doğru oranlarda seçilmesiyle ve kullanılan miktarlarıyla ilişkili olabilir.

Çalışmanın sınırlılıkları

En popüler yüz temizleme ürünlerinden sadece 10 adet seçilmiş olması, kullanıcı yorumlarının elektronik ortamda incelenmesinden dolayı değerlendirmenin sübjektif yapılmış olması çalışmanın temel kısıtlılıklarıdır.

Karar

Sonuç olarak iyi bir yüz temizleme ürününün çok sayıda kimyasal madde ve sürfaktan içermesi gerekmemektedir. Özellikle pahalı ürünlerin sahte olabileceği akılda tutulmalı ve yerel ürün tespit sistemince ürünün orijinal olup olmadığı barkod numarasından sorgulatılmalıdır. Sahte üründen dolayı sorun yaşamamak adına ürün temini için yakın bölgelerdeki eczaneler tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Draelos ZD. The science behind skin care: Cleansers. Journal of cosmetic dermatology. 2018;17(1):8-14.

2. Abbas S, Goldberg JW, Massaro M. Personal cleanser technology and clinical performance. 2004;17(s1):35-42.

3. Walters RM, Mao G, Gunn ET, Hornby S. Cleansing formulations that respect skin barrier integrity. Dermatol Res Pract. 2012;2012:495917.

4. Levin J, Miller R. A Guide to the Ingredients and Potential Benefits of Over-the-Counter Cleansers and Moisturizers for Rosacea Patients. The Journal of clinical and aesthetic dermatology. 2011;4(8):31-49.

5. Corazza M, Lauriola MM, Bianchi A, Zappaterra M, Virgili A. Irritant and sensitizing potential of eight surfactants commonly used in skin cleansers: an evaluation of 105 patients. Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug. 2010;21(5):262-8.

6. Del Rosso JQ. The role of skin care as an integral component in the management of acne vulgaris: part 1: the importance of cleanser and moisturizer ingredients, design, and product selection. The Journal of clinical and aesthetic dermatology. 2013;6(12):19-27.

7. Cohen PRJWJoCCW. Follicular contact dermatitis revisited: a review emphasizing neomycin-associated follicular contact dermatitis. 2014;2(12):815.

8. Stringer T, Nagler A, Orlow SJ, Oza VS. Clinical evidence for washing and cleansers in acne vulgaris: a systematic review. The Journal of dermatological treatment. 2018;29(7):688-93.

Presentation ID / Sunum No= 13

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000 - 0003 - 4852 - 6434

Evaluation of Health-Related Quality of Life After Surgery in Consultation – Liaison Psychiatry

Uzman Dr. Yalçın Güzelhan[1]

[1]*Department of Psychiatry, Istanbul Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

Abstract

Quality of life is the perception defined as functional capacity of the ability to self-selected meaningful activities, for the description of persons themselves. Psychological adjustment and quality of life in surgery one of the most important issues after surgical therapy. The generic questionnaires most commonly used in diseases include: World Health Organisation Quality of Life Assessment Instrument (WHOQOL), Nottingham Health Profile (NHP), Euro-Quality of Life Questionnaire (EuroQoL, EQ-5D), and Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). The most commonly used questionnaires specific to postoperatively include the following: the Minnesota Living with Heart Failure (MLHF) Questionnaire, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), MacNew Heart Disease Health-Related Quality of Life Questionnaire (MacNew). A well-recognised HRQoL instrument is the Medical Outcomes Survey Short-Form 36 (SF-36). The SF-36 consists of 36 questions in eight areas: general health perception (measurement of perceived overall health, including past and present health), physical functioning (indicates level of limitations in performance of daily living such as lifting, bending, kneeling, or walking moderate distance), bodily pain (represents the intensity, frequency, and duration of bodily pain and limitations in normal activities due to pain), mental health (measures the emotional, cognitive, and intellectual status of the patient), role-physical (measures the degree in performing of usual activities for age and social status), role-emotional (measures personal feeling of job performance at work or other activities), vitality (measures feeling of energy, fatigue, and tiredness), and social functioning . Evaluation the functional capability and health-related qualty of life of the patients prior to a surgical procedure is important so the patients can withstand any postoperative inactivity and associated decline. The goal is to ultimately increase functional capacity by ramping up physical activity and health-related qality of life prior to a surgical procedure with physical and lifestyle preparation designed to improve recovery time following surgery.

Keywords: Health-Related Quality of Life, Well-Being, Consultation-Liaison Psychiatry, Surgical Therapy, Questionnaire

Introduction

Quality of life is the perception defined as functional capacity of the ability to self-selected meaningful activities, for the description of persons themselves (1). The health-related quality of life (HRQoL) includes individual's usual or expected physical, mental and emotional states as well as social status that are affected by the medical situation (2).

Psychological adjustment and quality of life in surgery one of the most important issues after surgical therapy. The combination of preoperative, intraoperative, and postoperative factors can be affected by psycological symptoms. Psychological preventive counseling with consultation-liaison psychiatry improvement in health status, changes in functioning status, and feeling of well-being have become important indicators of the result of surgical therapy (3).

Psychological factors may also influence the surgical results in long-term period. The increased sense of well-being that a patient gains from successful treatment may be as valuable as the "quantifiable aspects" of interventions or surgical procedures. Improved physical well-being is associated with improved mental well-being (4, 5).

Definition of Health-Related Quality of Life

The World Health Organization (WHO) describes quality of life as "an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value system in which they live and in relation to their goals, expectations, and standards and concerns" (6). According to the WHO's disease-specific quality of life group, any generic health-related quality of life instrument should contain physical, psychological, social, functioning, and well-being fields (7). Well-being, also known as wellness, is positive value or quality of life, refers ultimately good and intrinsically valuable relative sense (4). The well-being of a person is what is ultimately good for this person, what is in the self-interest of this person.

Physical factors, patient's health-related quality of life such as physical health, psychological condition, and social relations, also influence the postoperative outcome and thereby long-term survival after interventions or surgical therapy (3). Important predictors of improved quality of life outcomes have been shown to include age, gender, education, and comorbidities. Postoperative health-related quality of life is one of primary goal of surgery and an important aspect for many patients in their decision-making (8, 9). The definition health-related quality of life prior to a surgical procedure is important so the patients can withstand any postoperative inactivity and associated complications (10).

Evaluation of Health-Related Quality of Life

Evaluation of HRQoL in preoperative period is to make an important difference in the postoperative of patients with complicated medical or surgical conditions who are suffering from semptoms of diseases (11, 12). The well-being denotes how people experience and evaluate their lives, usually measured in relation to self-reported well-being obtained through questionnaire (5).

The generic HRQoL questionnaires most commonly used in diseases (11) include: World Health Organisation Quality of Life Assessment Instrument (WHOQOL), Nottingham Health Profile (NHP), Euro-Quality of Life Questionnaire (EuroQoL, EQ-5D), and Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36).

The most commonly used questionnaires specific to postoperatively include the following: the Minnesota Living with Heart Failure (MLHF) Questionnaire, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), MacNew Heart Disease Health-Related Quality of Life Questionnaire (MacNew).

The questionnaires specific to surgery: Minnesota Living with Heart Failure (MLHF) Questionnaire, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) and MacNew Heart Disease Health-Related Quality of Life Questionnaire (MacNew).

Measurement of Health-Related Quality of Life

The World Health Organisation Quality of Life Questionnaire

The World Health Organisation quality of life questionnaire (WHOQOL) was developed as part of a multicentre international study in accordance with a standardised protocol (13, 14, 15). There are two types of WHOQOL questionnaire: WHOQOL-100 questionnaire and WHOQOL-Bref questionnaire.

The WHOQOL-100 questionnaire consists of 100 questions and enables the evaluation of quality of life with regard to 28 subscales belonging to the aforementioned domains or pertaining to general quality of life and self-perceived health. The World Health Organisation Quality of Life-100 questionnaire addresses 6 domains as “Physical Health”, “Level of Independence”, “Mental Health”, “Social Relationships”, “Spirituality / Religiousness / Personal Beliefs” and “Environment (13)”.

A shorter version of the instrument named WHOQOL-Bref was developed, consisting of 26 items and characterised by good psychometric properties (16). The World Health Organisation Quality of Life-Bref evaluates 4 quality of life domains: “Physical Health”, “Psychological Health”, “Social Relationships” and “Environment”.

The Medical Outcomes Survey

Another well-recognised HRQoL instrument is the Medical Outcomes Survey (17). The Medical Outcomes Survey questionnaire was created during the medical outcomes study in order to evaluate the general health condition of various patient groups (18). There are two types of Medical Outcomes Survey: The Long Medical Outcomes Study version and Medical Outcomes Survey Short-Form 36. The Long Medical Outcomes Study version consisted of 149 questions grouped into 16 categories. Based on this version, The Medical Outcomes Survey Short-Form 36 so-called the SF-36 questionnaire was developed containg 8 categories providing two summary measures.

The Medical Outcomes Survey Short-Form 36 (SF-36) consists of 36 items grouped in eight general health parameters: “General Health Perception, “Physical Functioning”, “Bodily Pain”, “Role-Physical”, “Mental Health”, “Role-Emotional”, “Vitality” and “Social Functioning”. The eight parameters can be grouped into two summarised scores: the physical health score (general health, physical functioning, bodily pain, role-physical) and the mental health score (mental health, role-emotional, vitality, social functioning). The SF-36 occurs of 36 questions about: general health perception (measurement of perceived overall health, including past and present health), physical functioning (indicates level of limitations in performance of daily living such as lifting, bending, kneeling, or walking moderate distance), bodily pain (represents the intensity, frequency, and duration of bodily pain and limitations in normal activities due to pain), mental health (measures the emotional, cognitive, and intellectual status of the patient), role-physical (measures the degree in performing of usual activities for age and social status), role-emotional (measures personal feeling of job performance at work or other activities), vitality (measures feeling of energy, fatigue, and tiredness), and social functioning (indicates the ability to develop and maintain mature social relationships) (17).

The number of possible responses per item varies from two to six. A score ranging from 0 to 100 is computed for the eight scales and the physical and mental summary scores, with higher values indicating a better health status. It is a self-administered instrument that takes about 15 min to complete. A Turkish version has been available since 1999 (19).

The Nottingham Health Profile

The Nottingham Health Profile (NHP) consists of two parts (20).The first part includes 38 questions, while the second employs seven singular statements. The domains addressed include the physical, mental, and emotional spheres, as well as the respondent’s social relationships. The Nottingham Health Profile questionnaire contains 38 yes/no statements on health problems covering six dimensions of subjective health. The maximum score is 100 points; the higher the score, the more significant the health problem. The score does not take into account the respondents’ good well-being, but only analyses the negative aspects of their functioning (20).

The Euro-Quality of Life Questionnaire

The Euro-Quality of Life Questionnaire (Euro-QoL, EQ-5D) was developed for the evaluation of individuals aged 12 years or older (21). The questionnaire analyses the respondent’s health using five categories: “Self-care”, “Mobility”, “Usual Daily Living Activities”, “Level of Pain and Discomfort”,

and “Level of Anxiety” and “Depression”. The answers pertain only to the current, where 100 denotes the best condition, and 0 the worst imaginable condition. This provides the questionnaire with great sensitivity to short-term changes, but the fluctuations of the results are significant, impeding the use of this tool (21).

The Minnesota Living with Heart Failure

The Minnesota Living with Heart Failure (MLHF) Questionnaire is used in the evaluation of chronic heart failure patients’ related cardiac disease (22, 23). The questionnaire contains questions about the effects of heart failure on quality of life through 21 questions covering physical and emotional dimensions. The questionnaire is divided into three separate scales: physical, mental, and general. The answers are given on a scale from 0 (no influence) to 5 (strongest influence). After the score is totalled (0-105 points), the lower the score, the better the quality of life (22).

The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) contains 23 items measuring self-reported health status in patients with heart failure (24). Scales measured include: “Physical Limitation”, “Symptom Stability”, “Symptom Frequency”, “Symptom Burden”, “Total Symptoms”, “Self-efficacy”, “Quality of Life”, “Social Limitation”, “Overall Summary”, and “Clinical Summary”.

The MacNew Heart Disease Health-Related Quality of Life Questionnaire

The MacNew Heart Disease Health-Related Quality of Life Questionnaire (MacNew) was developed as a modification of the Quality of Life after Myocardial Infarction Questionnaire (QLMI) (25). Its function is to evaluate patients after myocardial infarction or suffering from coronary artery disease or heart failure. It consists of 27 questions grouped into three domains: “Physical”, “Mental”, and “Social”. The questionnaire evaluates the patient’s symptoms and sense of wellbeing over the previous 2 weeks.

Conclusion

Evaluation and improving the functional capability and health-related qualty of life of the patients prior to a surgical procedure is important so the patients can withstand any postoperative inactivity and associated decline (26, 27, 28). Preoperative mood and cognitive performance are also relevant predictors for early postoperative psychological dysfunctions, which, in turn, are associated with a prolonged hospitalisation and mortality after major surgery (29). The goal is to ultimately increase functional capacity by ramping up physical activity and health-related qality of life prior to a surgical procedure with physical and lifestyle preparation designed to improve recovery time following comprehensive surgical interventions. Consultation-liaison psychiatry has been recommended as affecting health-related qualty of life and recovery after major surgery. The mood and perception of the quality of life of patients may be influenced by selected consultation-liaison psychiatry interventions on in preoperative period.

In conclusion, the assessment of consultation-liaison psychiatry and preoperative and postoperative measurements health-related qualty of life should be integrated in routine care in order to identify and support patients before major surgery.

References

1. DMS-5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association. 5th ed. Text Revision.United States, 2013.
2. Khanna D, Tsevat J. Health-related quality of life an introduction. Am J Manag Care 2007; 13: 218-223.
3. Wise MG, Rundell JR. Clinical manual of psychosomatic medicine: A guide to consultation-liaison psychiatry. American Psychiatric Publishing, Inc., 2005.
4. Dodge R, Daly AP, Huyton J, Snders LD The challenge of defining wellbeing. Int J Wellbeing. 2012; 2(3): 222-235. doi:10.5502/ijw.v2i3.4

5. Topp C, W, Østergaard S, D, Søndergaard S, Bech P. The WHO-5 Well-Being Index: A Systematic Review of the Literature. Psychother Psychosom 2015; 84: 167-176. doi: 10.1159/000376585
6. WHOQOL Group. Study Protocol for the World Health Organisation project to develop a quality of life assessment instrument (WHOQOL). Qual Life Res 1993; 2: 153-159.
7. The WHOQOL Group. The Development of the World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument (the WHOQOL). In:Orley J, Kuyken W. (eds) Quality of Life Assessment: International Perspectives. Springer, Berlin, Heidelberg 1994.
8. Guzelhan Y, Uğurlucan M, Oztaş DM, et al. Anxiety and health-related quality of life after cardiac surgery. Arch Medical Sci Atheroscler Dis 2020; 5: 27-35.
9. Guzelhan Y, Oztaş DM, Conkbayır C, et al. Assessment of anxiety and health-related quality of life in patients with lower extremity peripheral arterial occlusive disease. Arch Medical Sci Atheroscler Dis 2020; 5: 212-218.
10. Ghosh SK, Majumder M. Quality of life as a predictor of postoperative outcome following revascularization of peripheral arterial disease. Int Surg J 2018; 5: 315-9.
11. Wiebe S, Guyatt G, Weaver B, Matijevic S, Sidwell C. Comparative responsiveness of generic and specific quality of life instruments. J Clin Epidemiol 2003; 56: 52-60.
12. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. N Engl J Med 1996; 334: 835-840.
13. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med 1995; 41: 1403-1409.
14. Szabo S. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) assessment instrument. In: Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Spilker B (ed.). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996; 355-362.
15. WHOQOL. Measuring Quality of Life. https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/index1.html
16. WHOQOL-BREF Introduction, administration, scoring and generic version of the asssessment. https://www. who.int/mental_health /media/en/76.pdf
17. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. Changes between version 1 and version 2. W: How to score version 2 of the SF-36 Health Survey (Standard and Acute forms). Ware JE, Kosinski M, Dewey JE (eds.). Quality Metric Incorporation, Lincoln 2002.
18. Failde I, Ramos I. Validity and reliability of the SF-36 Health Survey Questionnaire in patients with coronary artery disease. J Clin Epidemiol 2000; 53: 359-65.
19. Aydemir O. Konsültasyon-Liyezon psikiyatrisinde yaşam kalitesi ölçümü: Kısa Form-36 (SF-36). Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 1999.
20. Lukkarinen H, Hentinen M. Assessment of quality of life with the Nottingham Health Profile among patients with coronary heart disease. J Adv Nurs 1997;26:73-84.
21. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. Health Policy 1990; 16: 199-208.
22. Riegel B, Moser DK, Glaser D, Carlson B, Deaton C, Armola R, Sethares K, Shively M, Evangelista L, Albert N. The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire: sensitivity to differences and responsiveness to intervention intensity in a clinical population. Nurs Res 2002;51:209-218.
23. Supino PG, Borer JS, Franciosa JA, Preibisz JJ, Hochreiter C, Isom OW, et al. Acceptability and psychometric properties of the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire among patients undergoing heart valve surgery: validation and comparison with SF-36. J Card Fail 2009;15:267-277.
24. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol 2000;35:1245-1255.
25. Hofer S, Lim LL, Guyatt G, Oldridge N. The MacNew Heart Disease Health-Related Quality of Life instrument: a summary. Health Qual of Life Outcomes 2004; 2:3.
26. Bruce RC, Delgado E, Kostick K, et al. Ventricular assist devices: a review of psychosocial risk factors and their impact on outcomes. J Cardiac Failure 2014; 20, Issue 12:996-1003.

27. Dew MA, Di Martini AF, Dobbels F, et al. The 2018 ISHLT/APM/AST/ICCAC/ STSW recommendations for the psychosocial evaluation of adult cardiothoracic transplant candidates and candidates for long-term mechanical circulatory support. J Heart Lung Transplant 2018;37(7):803-823.
28. Graf J, Koch M, Dujardin R, Kersten A, Janssens U. Health-related quality of life before, 1 month after, and 9 months after intensive care in medical cardiovascular and pulmonary patients. Crit Care Med 2003; 31: 2163-9.
29. Maor E, Perry D, Mevorach D, Taiblum N, Luz Y, Mazin I, et al. Vocal biomarker is associated with hospitalization and mortality among heart failure patients. J Am Heart Assoc 2020;9(7): e013359.

Presentation ID / Sunum No= 267

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3907-7334 / 0000-0002-4726-2978

Akut Mezenterik İskemi Sonrası Kardiyak Arrest Gelişimi

Merve İpekoğlu[1], Murat Aydemir[1]
[1] *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp*
merveipekoglu019@gmail.com
[1] *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp*
murat98aydemir@hotmail.com

Özet

Bu vaka Türkiye'nin katılım gösterdiği ilk "Audit" çalışması olan "CASCADE" projesinde yer almıştır. Bu olgu sunumu ile çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerine sahip, COVID-19 tanısı olan, kliniğimizden akut mezenterik iskemi (AMİ) için tedavi almış hastamızdaki klinik seyri ve tedavileri sunmayı amaçladık. Karın ağrısı şikayetiyle acil servise başvuran 79 yaşındaki erkek hasta ağrısının 5 saattir devam etmekte olduğunu ve şiddetinin azalmadığını ifade etti. Fizik muayenesinde defans ve rebound gibi periton irritasyon bulgularına rastlanmadı. Abdominal BT ile superior mezenterik arterde trombüs saptanması üzerine, öncelikle kalp ve damar cerrahisi tarafından trombektomi yapıldı. İlk operasyonu takiben 1 gün sonra hastaya segmenter bağırsak rezeksiyonu, sağ hemikolektomi, uç ileostomi prosedürlerini içeren "second-look" laparotomisi yapıldı. Postoperatif dönemde ise hasta entübe durumda ve dopamin desteğinde yoğun bakım ünitesine transfer edildi. Postoperatif 7.günde ekstübe olan hasta aynı gün solunumunun kötüleşmesi üzerine tekrar entübe edildi. Entübasyon sonrası kardiyak arrest gelişti. İlk kardiyak arrest nedeniyle yapılan kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt sonrası başlanan inotrop uygulamasına rağmen ikinci kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt alınamadı ve hasta exitus kabul edildi. AMİ, cerrahi teknik ve tıbbi teknolojideki gelişmelere rağmen tanı koymakta güçlük çekilen, yüksek mortalite ve morbidite oranları ile seyreden ciddi bir hastalık olmaya devam etmektedir. Hastalığın erken semptomları ve klinik bulguları nonspesifiktir. Özellikle kardiyovasküler açıdan risk grubunda olan, hastamızda da görülen COVID-19 gibi hiperkoagülasyona sebep olan risk faktörlerine sahip veya periton irritasyon bulguları olmaksızın karın ağrısı şikayetiyle gelen hastalarda AMİ akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Akut Mezenterik İskemi, Covıd-19, Tromboz

Abstract

This case is from a research project called "CASCADE" which is the first clinical audit that Turkey has attended. With this study, we aim to present clinical courses and treatments of a patient who had various cardiovascular risk factors, a COVID-19 diagnosis, and had had treatment for acute mesenteric ischemia (AMI) in our clinic. Male patient who is 79 years old applied to the emergency ward with abdominal pain that had been going for 5 hours with no change in severity. There were no peritoneal irritation findings like defence and rebound in physical examination. Initially, thrombectomy was performed by cardiovascular surgery because of detecting thrombosis in the superior mesenteric artery with abdominal CT. A day later the patient underwent a second-look laparotomy subsequently that includes segmental bowel resection, right hemicolectomy, end ileostomy procedure then postoperatively; the intubated patient was transported to the ICU with dopamine support. Subsequent to extubation on the postoperative 7th-day patient was intubated again as a consequence of respiratory deterioration. Later from intubation, cardiac arrest occurred. Despite inotrope administration which started followingly to recovery from first cardiac arrest, the second CPR resulted with exitus. AMI continues to be a serious disease with high mortality and morbidity rates which is hard to diagnose despite advances in surgical technique and medical technologies. Early symptoms and clinical signs are nonspecific. Note the AMI especially for those patients who have cardiovascular or other risk factors that can cause hypercoagulation like COVID-19 disease which was also seen in our patient and suffering from abdominal pain without peritoneal irritation findings.

Keywords: Acute Mesenteric Ischemia, COVID-19, Thrombosis

1.GİRİŞ

Bu vaka Türkiye'nin katılım gösterdiği ilk "Audit" çalışması olan "CASCADE" projesinde yer almıştır. Akut mezenterik iskemi (AMI), intestinal kan akımının çeşitli etkenlerle kesilmesi ile meydana gelir. Mezenterik dolaşımın bozulmasına neden olan bazı etkenler; ateroskleroz, arteriyel emboli, arteriyel diseksiyon, arteriyel tromboz, vaskülit, mezenterik venöz tromboz, düşük kardiyak output, inflamasyon veya pankreatit, ülser perforasyonu, tümör gibi bazı durumlar olarak sayılabilir[1]. AMI, karın ağrısıyla hastaneye başvuran hastaların %0,1'inden daha azında görülmesine rağmen tanı konulmasında ve gerekli girişimlerin yapılmasında gecikme yaşandığı takdirde çok ciddi komplikasyonları olan ve yüksek mortaliteye sahip bir hastalıktır[1]. Bu çalışmadaki amacımız çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerine sahip, COVID 19 tanısı olan, kliniğimizde akut mezenterik iskemi sebebiyle tedavi almış hastamızdaki klinik seyri ve tedavileri sunmaktır.

2.VAKA

Öyküsünde hipertansiyon (HT), tip 2 diabetes mellitus (DM tip 2), atrial fibrilasyon (AF), koroner arter hastalığı (KAH), KOAH olan 79 yaşındaki erkek hasta 5 saattir devam eden ve şiddeti azalmayan karın ağrısı şikayetiyle acil servise başvurdu.Fizik muayenede defans, rebound olmayan hastanın hemogramında; WBC: 17250/ mm³, Hb: 14,6 g/dl, C-reaktif protein (CRP):69,9 mg/L, PLT:324000/ mm³ ve lenfopenisi (LYM: %3,2) olduğu görüldü. Arteriyel kan gazında pH değeri 7.35 olan hastanın laktat değeri 2.4 mmol/L şeklindeydi. Rutin koagülasyon tetkiklerinde; PTZ:16 sn., INR:1.35, APTT:36.7 sn., fibrinojen:625 mg/dl, D- dimer 2062 ug/L olduğu görüldü. Hastadan alınan COVID-19 PCR testi pozitif olarak sonuçlandı. Akut mezenterik iskemi olduğu düşünülen hasta için istenen kontrastlı batın BT'de süperior mezenterik arterin (SMA) orta alt kesiminde uzunca bir segment boyunca total tıkanıklığa yol açan trombüs izlendi (Şekil 1,2). Hasta, genel cerrahi ve kalp ve damar cerrahisi tarafından operasyona alındı. Eksplorasyonda ileoçekal valve 20 cm mesafeden yaklaşık 200 cm ileal ansta dolaşım bozukluğu mevcuttu. Treitz ligamentinden itibaren ölçüldüğünde 100 cm'lik ansın dolaşımının iyi olduğu izlendi. İleoçekal valvde, sağ kolonda, 20 cm'lik ileal ansta da minimal iskemik değişiklikler mevcuttu. Herhangi bir nekroz veya perforasyon alanı izlenmedi. SMA'daki

trombüs için kalp ve damar cerrahisi tarafından trombektomi yapıldı. Trombektomi sonrası intestinal perfüzyon tekrar değerlendirildi. Demarkasyon hattı oluşmadığı ve trombektomi sonrası erken dönem olduğundan 24 saat beklenerek second-look laparotomisi yapılmasına karar verildi. Postoperatif dönemde hasta entübe bir şekilde dopamin desteğinde yoğun bakım ünitesine transfer edildi. Second-look laparotomisi yapılan hastaya segmenter ince bağırsak rezeksiyonu, sağ hemikolektomi yapılmasına ve uç ileostomi açılmasına karar verildi. Treitz ligamentinden itibaren ölçüldüğünde 100. cm'deki ince barsak segmentinden transvers kolon proksimaline kadar olan kısım stapler ile rezeke edildi. İnce bağırsak ve sağ kolon mezenteri LigaSure™ ile kesildi ve rezeksiyon tamamlandı. Öncesinde dört ayrı yerden fasya sütürleri ile proksimal uç sağ üst kadrandan dışarı alındı ve ostomi olgunlaştırıldı. Hasta tekrardan entübe bir şekilde ve dopamin desteğinde COVID yoğun bakıma transfer edildi. Yoğun bakımda piperasilin-tazobaktam, tigesiklin, DMAH tedavileri almakta olan hasta postop 6. günde ekstübe oldu. Bir gün sonra solunumda kötüleşme sebebiyle tekrardan yapılan entübasyondan 30 dakika sonra kardiyak arrest gelişti. 3 dakika uygulanan kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt alındı ve inotrop başlandı. 2 saat sonra tekrardan arrest gelişti, adrenalin eşliğinde yapılan CPR'a yanıt alınamayan hasta exitus kabul edildi.

3.TARTIŞMA ve SONUÇ

Akut mezenter iskemisinin gelişme sebeplerinden %40-50'sini akut arteriyel emboli oluşturmaktadır[2]. Embolik akut mezenterik iskemilerin %50'sinin sebebinin AF olduğu bulunmuştur[3]. Ayrıca AF ve şiddetli karın ağrısı öyküsü olan olan yaşlı hastaların %33-50'sinde ise sebep akut embolik oklüzyondur[4]. Hastamızın HT, Tip 2 DM, AF ve KAH öyküsü olması ve plazma D-dimer düzeyinin 2062 ug/L çıkması AF'nin akut mezenterik iskemiye sebep olabileceğini göstermektedir. Hastamızın bu risk faktörlerine sahip olması emboli olasılığını ekarte etmememiz gerektiğini ortaya koysa da yapılan abdominal BT sonucunda trombüs tanısı konulmuştur. Ayrıca hastanın AF için sürekli olarak Propafenon ve Beta Bloker tedavisi alması AF kaynaklı bir emboli geçirme olasılığını azaltmaktadır.

Plazma D-dimer düzeylerinin artmasına AF haricinde diğer tromboemboli etkenleri, inflamasyon (COVID-19, sepsis), cerrahi / travma, karaciğer hastalıkları gibi birçok etken sebep olabilir[5]. Hastamızın PCR sonucunun pozitif gelmesi hiperkoagülasyona ve tromboza sebep olabilen bu hastalığın, Cheung S. ve ark. larının hazırladığı bir vaka raporu ile de kanıtlandığı üzere[6], akut mezenterik iskemiye sebep olabileceğini atlamamamız gerektiğini göstermektedir.

Akut mezenter iskemisinin gelişme sebeplerinden %20-30'unu ise akut arteriyel tromboz oluşturmaktadır[2]. Akut mezenterik trombotik oklüzyon hastalarının tipik özellikleri ateroskleroz risk faktörlerine ve daha önce kronik mezenterik iskeminin klinik semptomları gelişmemiş periferik arter hastalığına sahip olmalarıdır[4]. Kim, H. Ve ark. tarafından aterosklerotik kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin kümülatif insidansının hesaplandığı bir çalışmada 2015 yılı Kore nüfusunda 75-79 yaş erkek hastalarda HT'nin %12, DM'nin yaklaşık olarak %10 risk faktörü olduğu tespit edilmiştir[7]. Hastamızda bu risk faktörlerinden HT ve DM bulunduğu için gelişmiş olabilecek potansiyel bir aterosklerotik plağın da SMA oklüzyonuna sebep olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Kardiyak arrest sonucu mortaliteyi etkileyen en önemli faktör ise agresif rezeksiyon sonucu yaklaşık 100 cm ince bağırsak kalması ve dolayısıyla kısa bağırsak sendromu gelişmesidir.

KAYNAKÇA:

1. Clair DG, Beach JM. Mesenteric Ischemia. *N Engl J Med*. 2016;374(10):959-968. doi:10.1056/NEJMra1503884

2. Lim S, Halandras PM, Bechara C, Aulivola B, Crisostomo P. Contemporary Management of Acute Mesenteric Ischemia in the Endovascular Era. Vasc Endovascular Surg. 2019;53(1):42-50. doi:10.1177/1538574418805228

3. Park WM, Gloviczki P, Cherry KJ Jr, et al. Contemporary management of acute mesenteric ischemia: Factors associated with survival. J Vasc Surg. 2002;35(3):445-452. doi:10.1067/mva.2002.120373

4. Pearl, G., Gilani, R. Acute mesenteric arterial occlusion. In: UpToDate, Eidt, JF (Ed), Mills, JL (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Son erişim tarihi: 9 Mart 2022)

5. Zehnder, JL. Clinical use of coagulation tests. In: UpToDate, Leung, LLK (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Son erişim tarihi: 9 Mart 2022)

6. Cheung S, Quiwa JC, Pillai A, Onwu C, Tharayil ZJ, Gupta R. Superior Mesenteric Artery Thrombosis and Acute Intestinal Ischemia as a Consequence of COVID-19 Infection. Am J Case Rep. 2020;21:e925753. Published 2020 Jul 29. doi:10.12659/AJCR.925753

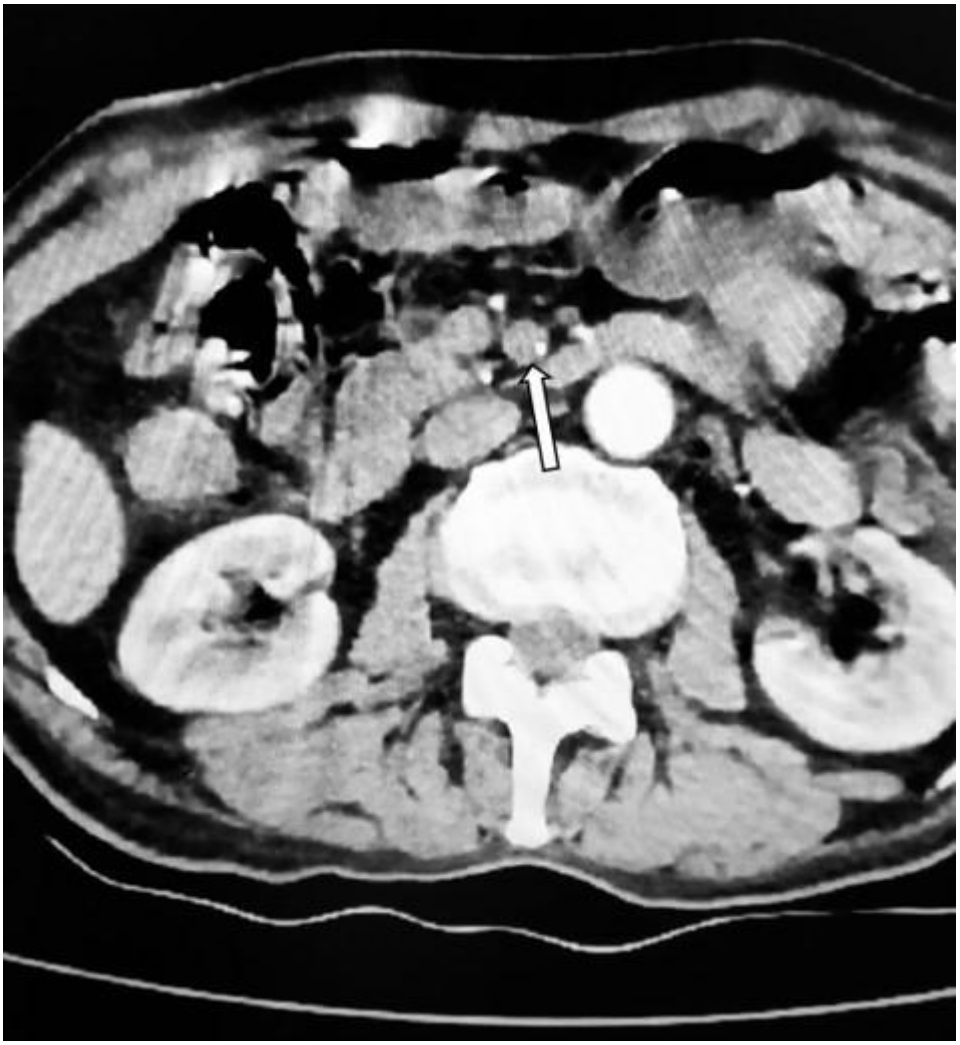
7. Kim H, Kim S, Han S, et al. Prevalence and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease and its risk factors in Korea: a nationwide population-based study. BMC Public Health. 2019;19(1):1112. Published 2019 Aug 14. doi:10.1186/s12889-019-7439-0

EKLER:

Şekil 1: SMA'nın kontrastlı BT görüntüsü

Kontrastlı BT görüntüsünde SMA'nın açık olduğu görülmektedir

Şekil 2: SMA'da yer alan trombüsün kontrastlı BT görüntüsü



Kontrastlı BT görüntüsünde kontrast maddenin SMA'da trombüs nedeniyle daha distale geçemediği görülmektedir.

Presentation ID / Sunum No= 164

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7496-0026

A Different Look at Tuberculous Pleurisy

Dr. Öğretim Üyesi Pınar Mutlu[1]
[1]*Çanakkale 18 Mart Universty, Department of Chest Diseases*

Özet

Tüberküloz gelişen tüm kontrol programlarına rağmen dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.Akciğer dışı tüberküloz olguları da giderek artış göstermektedir.İmmün sistemi baskılayan ilaçlar ve hastalıklar akciğer dışı tüberküloz sıklığını arttırmakla beraber akciğer tüberkülozunun da beklenen klinik ve radyolojiden farklı görünmesine neden olmaktadır.Bu olguda,klinik,radyolojik ve laboratuvar bulgulara dayanılarak antitüberküloz tedavi başlanan ve yakınmaları gerileyen 35 yaşında kadın hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz Plörezi, Adenosin Deaminaz, İmmünsüpresyon

A Different Look At Tuberculous Pleurisy

Abstract

Tuberculosis continues to be an important public health problem in the world despite all the control programs that develop. Extrapulmonary tuberculosis cases are increasing. Drugs and diseases that suppress the immune system increase the frequency of extrapulmonary tuberculosis and cause pulmonary tuberculosis to look different from expected clinical and radiologic findings. We present a 35-year-old female patient whose findings got better with anti-tuberculosis treatment based on clinical, radiological and laboratory findings

Keywords: Tuberculous Pleurisy, Adenosine Deaminase, Immunosuppression

Tuberculosis continues to be an important public health problem in the world despite control programs. The incidence of extrapulmonary tuberculosis is increasing among tuberculosis cases. HIV infection, followed by silicosis, chronic renal failure, uncontrolled diabetes, and immunosuppressive treatment increase the risk of extrapulmonary tuberculosis, and may alter the expected clinical and radiological findings of lung tuberculosis. Fluid accumulation in the pleural space is a clinical condition that is frequently encountered in clinics of chest diseases and is important. The causal distribution of pleural

fluid varies widely in publications in Turkey, as well as the frequency. This is a case of pleural tuberculosis that developed in a 35-year-old female patient with the diagnosis of rheumatoid arthritis who had received immunosuppressive treatment.

CASE

A 35-year-old woman was admitted to the clinic with complaints of long-standing weaknes, fatigue, and pleuritic chest pain lasting approximately for 1 month. The history of the patient indicated that she had been followed up for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis for 22 years and hypothyroidism for 3 years. She had been using **salicylazosulfapyridine (**2 g/day), methotrexate (10 mg/week), and levothyroxine (100 mg/day). She did not use isoniazid prophylaxis. She did not use cigarettes or alcohol, and had not had contact with a tuberculosis patient.

A posteroanterior chest X-ray revealed a nonhomogeneous increase in the density of the right side of the lung facing upwards. It was evaluated as pleural effusion. On physical examination, blood pressure was recorded as 130/70 mmHg, body temperature was 36.3°C, pulse rate was 92/minute, and the respiratory rate was 18/minute. A respiratory system examination revealed dullness on the inferior, middle, and basal lobes of the right lung on percussion and reduced respiratory sounds. The other systemic examinations were within normal limits.

A thoracic ultrasound of the right thoracal region revealed a septate fluid collection measuring 10 cmx8 cm (APxTRV) within the pleural space. The laboratory findings were as follows: hemoglobin: 10.25 mg/dL, hematocrit: 31.4%, platelet count: 665,000/mm^3, C-reactive protein: 15.4mg/dL, and sedimentation rate: 92mm/hour. Other laboratory values were within normal limits. The patient was hospitalized in the Department of Chest Diseases for further examination and treatment was initiated with an initial diagnosis of rheumatoid pleurisy, pulmonary tuberculosis, or extrapulmonary tuberculosis.

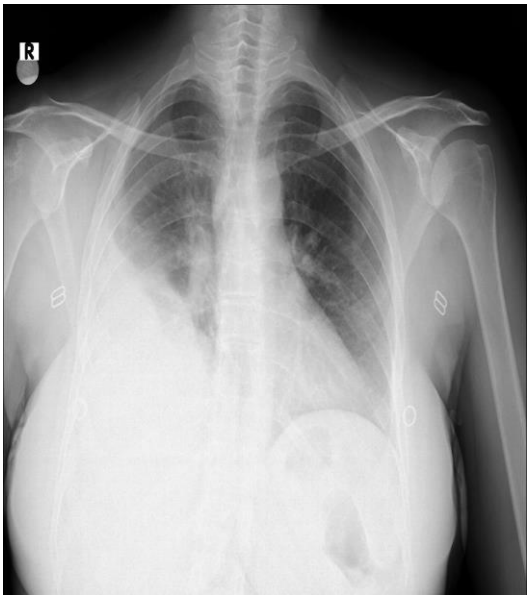


Figure 1. Posteroanterior chest X-ray.

Pleural fluid removed with thoracentesis was of the exudative type. Glucose 40 mg/dL, adenosine deaminase (ADA) 136 U/L, and pH: 7.13 values were observed. A tube thoracostomy was performed due to the high lactate dehydrogenase (LDH) level and low pH.

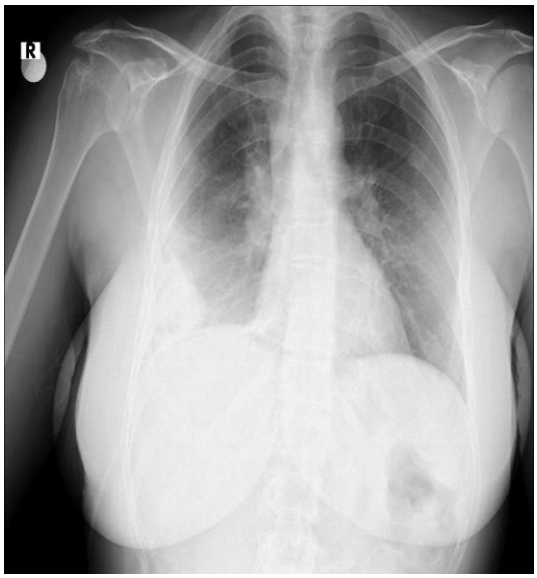


Figure 2. Posteroanterior chest-X ray following tube thoracostomy.

No bacterial growth was seen in nonspecific cultures of blood, sputum, or pleural fluid. The clinical and radiological response to broad-spectrum antibiotic treatment for 1 week could not be obtained. Pathological examination of the pleural fluid revealed T-lymphocyte dominance. The patient declined a pleural biopsy. Antituberculostatic treatment with a combination of 4 antibiotics was initiated. The diagnosis was clinically and radiologically compatible with pleural tuberculosis, with smear-negative, ADA-positive findings. Follow-up is still ongoing.

DISCUSSION

Tuberculous pleurisy is the most common form of extrapulmonary organ tuberculosis after lymph node tuberculosis. It accounts for 4% to 23% of all tuberculosis cases. It is one of the most common causes of exudative fluids (1). In our case, there was a pleural fluid protein/serum protein ratio and elevated LDH, indicating that the pleural fluid was exudative. A low pleural fluid glucose (40 mg/dL) concentration suggested rheumatoid pleurisy, empyema, malignancy, lupus pleurisy, or tuberculous pleurisy (2).

The pleural fluid ADA value was greater than 70 U/L. The sensitivity and specificity of an ADA test for tuberculous pleurisy has been reported to be 92% and 90%, respectively (3). ADA is a T-lymphocyte-derived enzyme that catalyzes the conversion of adenosine to inosine. It has been suggested that a pleural fluid ADA level above 70 U/mL is sufficient to accept the presence of tuberculosis in the pleural fluid, and that an ADA level below 40 U/mL may negate this diagnosis. However, the ADA level may exceed 40 U/mL in rheumatoid pleurisy and parapneumonic pleurisy. Elevated ADA should be supported with a second method in elderly patients; however, it is considered to be sufficient for diagnosis in young patients (4). It has been indicated that anti-tuberculosis treatment can be initiated without a pleural biopsy in patients who live in areas with a high prevalence of tuberculosis, who are younger than 35 years of age, and in patients with a clinic compatible with tuberculosis and a high pleural fluid ADA level but without any evidence of malignancy [5].

Tuberculosis pleurisy may be seen in cases of primary or reactive tuberculosis. It has been considered that mycobacterial proteins in the pleural space as a result of subpleural localization of the lung parenchyma may be due to delayed hypersensitivity reactions in the pleural space. Direct infectious spread of tuberculous pleurisy in a patient with obvious tuberculosis is also thought to play a role in the pathogenesis (6,7).

A definitive diagnosis of tuberculous pleurisy is based on the detection of acid-fast bacilli in a pleural biopsy specimen or pleural fluid, or the presence of caseous granulomas in pleural biopsy material, but in some cases the diagnosis of tuberculous pleurisy is based on clinical and laboratory findings. Due to the pathogenetic features, bacilli are rarely seen on direct microscopic examination of pleural fluid. Positivity rates between 3% and 8% have been reported for direct microscopic examination of the fluid (8). The sensitivity of a pleural fluid culture has been reported to vary between 12% and 70% (9). No positivity was detected in a direct microscopic examination in our case, and no bacterial growth was detected in a tuberculosis culture of the pleural fluid or a nonspecific culture. Our patient declined to have a pleural biopsy performed.

Tuberculous pleurisy is diagnosed based on pathological and/or microbiological examinations. Antituberculostatic treatment can be initiated with a suspicion of tuberculous pleuritis based on clinical, radiological, and laboratory findings supporting the diagnosis in cases where a pathological or microbiological diagnosis cannot be made.

REFERENCES

1)Doosoo J. Tuberculous pleuris: AN update. Tuberc Respir Dis 2014;76:153-159

2)Light R.W. Pleural Diseases.5th Edition, New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.

3)Liang Q L , Shi HZ , Wang K ,etal. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a metaanalysis. Respir Med 2008; 102: 744-754

4)Porcel JM.Tuberculous pleural effusion.*Lung* 2009; 187:263–70

5)Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I,et al.Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specifi city for the diagnosis of tuberculous pleuritis. Chest. 1996 Feb;109:414-9.

6) Barnes PF, Mistry SD, Cooper CL, et al. Compartmentalization of a CD4 T lymphocyte subpopulation in tuberculous pleuritis. J Immunol 1989; 142:1114– 1119

7)Stead WW, Eichenholz A, Staus H-K. Operative and pathologic findings in twenty-four patients with syndrome of idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculous. Am Rev Respir Dis 1955; 71:473–502.

8)Özkan S. Tüberküloz plörezi ve tüberküloz lenf adenit.Klinik Gelişim 2007; 20:19-23

9)Gopi A, Madhavan SM, Sharma S, Sahn S. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. Chest 2007; 131: 880-9

Presentation ID / Sunum No= 19

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9698-5080

Transabdominal Laparoskopik Adrenalektomi Yapılan Hastalarda Retroperitoneal Yağ Doku Kitlesinin Metabolik Sendromu Öngörme Üzerine Etkisi

Dr. Öğretim Üyesi Osman Anıl Savaş[1], Prof. Dr. Yeşim Erbil[2]
[1]*İsu Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD*
[2]*Özel Sektör*

Özet

Amaç: Viseral obezite metabolik sendromun ana komponentlerinden birisidir. Retroperitoneal yağ yüzeyi (RYA) intraabdominal yağ dokusunu bir parçasıdır. Bu klinik çalışmanın amacı, laparaskopik tansabdominal adrenelektomi uygulanan hastalarda retroperitoneal yağ yüzeyi ölçüsü ile metabolik sendrom komponentleri arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemektir. Metod: Çalışmaya alınan populasyon Đstanbul Tıp Fakültesi' nde Ocak 2007 ile Haziran 2010 arasında laparoskopik adrenelektomi uygulanan 61 hastadan oluşmaktadır. Antropometrik, demografik, biyokimyasal parametreler ve kardiyak metabolik risk faktörleri kaydedilmiş olup, retroperitoneal yağ yüzeyi bilgisayarlı tomografi kullanılarak ölçüldü. Bulgular: Ortalama vücut kitle indeksi (VKĐ), bel çevresi ve RYA metabolik sendromlu hastalarda, olmayanlara göre belirli derecede yüksek bulundu. RYA ve santral obezite arasında pozitif yönde bir korelasyon muvcuttur (r=0.675 p=0.0001). ROC analizine göre RYA miktarı fazla hastaların %96 sını metabolik sendrom yönünden riskli saptarken, %4'ünde bir ilişki bulunamadı. Sonuç: Metabolik sendrom, hiperglisemi, abdominal obezite, düşük HDL kolesterol, yüksek trigliserid, yüksek kan basıncı gibi anormalliklerden oluşan bir durumdur.

Anahtar Kelimeler: metabolik sendrom, visseral obezite, adrenal

Predictive Value of Retroperitoneal Fat Area Measurement in Detection Metabolic Syndrome in the Patients Performing Adrenalectomy

Abstract

Aim: Visceral obesity is one of the main components of the metabolic syndrome. The retroperitoneal fat area (RFA) is a part of intraabdominal adipose mass. The aim of this clinical trial is to determine whether the association between RFA measurement and metabolic syndrome components in patients performing laparoscopic lateral transabdominal adrenalectomy. Method: The study population consisted of 61 consecutive patients who underwent laparoscopic adrenalectomy between January 2007 and June 2010 at the Istanbul Faculty of Medicine. Anthropometric, demographic,

biochemical parameters and cardiometabolic risk factors were recorded. RFA was calculated using computed tomography. Results: The mean body mass index, waist circumference, and RFA in the patients with metabolic syndrome was significantly higher than that of the patients without metabolic syndrome, There were positive correlations between RFA and central obesity (r= 0.675, p=0.0001) and metabolic syndrome (r= 0.894, p=0.0001). The strongest correlation was observed between RFA and metabolic syndrome. According to ROC analysis, RFA measurement correctly predicted metabolic syndrome risk in 96% of patients, whereas it failed to predict in only 4% of them. 5Conclusion: Our findings indicate that measurement of retroperitoneal fat area may provide a safer and easier assessment of its metabolic risk.

Keywords: metabolic syndrome, visceral obesity, adrenal

GİRİŞ

Visseral obezite metabolik sendromun ana komponentlerinden bir tanesidir(1-4). Visseral obezite çoğu zaman metabolik sendromla anılan, hipertansiyon aterojenik dislipidemi ve bozulmuş glukoz toleransı gibi metabolik risk faktörleriyle biraradadır. Visseral obezite geniş topluluklarla yapılan çalışmalarda bel çevresi ölçümü ile ya da bel-kalça oranı ölçümü ile değerlendirilmiştir(1-4). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) ile retroperitoneal yağ dokusu hakkında kesin tahminler verebilmektedir(5,6). Laparoskopik adrenelektomilerin %75 inden fazlası hipertansiyonla seyreden aldosteronoma, Cushing sendromu ve hastalığı ve feokromasitoma gibi endokrin sebeplerden yapılmaktadır (7,8). Kortizol MS'daki adipozitede rolü üstlenmiş gibi görülmektedir. Cushing sendromu (CS) aşırı glukokortikoid fazlalığı ile süren klinik bir takım göstergelerle birliktedir. Cushing sendromu adipoz dokunun vücudun periferinden santraline doğru özellikle trunkal ve visseral bölgelerde yoğunlaşmasıyla karakterizedir (1,9,10). Santral obezite ayrıca subklinik Cushing sendromlu (SCS) hastalarda daha sıktır (11-13). RYA intraabdominal yağ kitlesinin bir parçasıdır ve visseral yağ miktarının yaklaşık ¼'ünü içermektedir (14-17). Bu çalışmamızda RYA alanının metabolik sendromu tahmin etmedeki rolü araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Tarihçe

Adrenal bezler ilk kez 1552 yılında Bartholomaeus Eustachius tarafından tarif edildi. Da Vinci, Galen ve Vesalius gibi eski anatomistler, ilk kez Eustachius tarafından "glandulae renibus incumbents" (böbreklerin üzerinde uzanan bezler) olarak adlandırılan bu bezleri gözden kaçırdı. Adrenal bezlere 1656 yılında Thomas Wharton "glandulae renales", 1629 yılında ise Jean Riolan "capsulae suprarenales" isimlerini verdi. Adrenalin 2 bölümünü tarif eden korteks ve medulla terminolojisini

1845 yılında ilk kez Emil Huschke kullanmıştır. Adrenallerin fonksiyonları 19. Yüzyılda tartışmalı bir konuydu. "kan dolaşımı içine tuhaf madde salınması" veya karşıt olarak "büyük damarların etrafından eksudanın absorbe edilmesi" şeklinde fikirler ileri sürülmüştü. Adrenal bezlerin sekresyonlarının olduğu görüşü 1855 yılında Claude Bernard tarafından bildirildi (18-21). Adrenal anatomi ve fizyolojisi ile ilgili bilgilerin artmasına ve patolojik boyuttaki adrenal bezlerin cerrahi rezeksiyonunun gerekliliğinin bildirilmesine karşın, 1905 yılından önce adrenal kitlelerin tanısının ameliyat öncesi tam olarak koyulmasının mümkün olmadığı düşünülmekteydi. Knowsley Thornton'un 1889 yılında ilk başarılı adrenalektomiyi yaptığı düşünülmektedir (19).

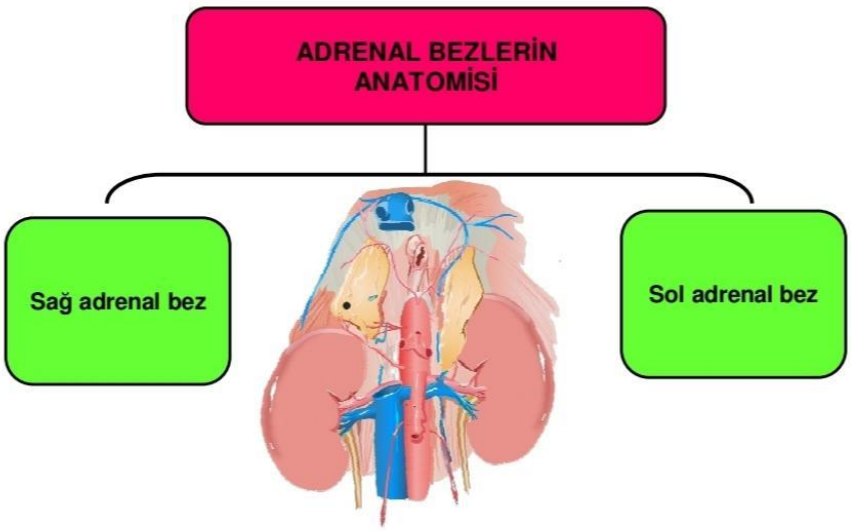
İlk adrenalektomi daha önce Carl von Langenbüh tarafından 1882 yılında kolesistektomi için tarif edilen T şeklinde insizyonla yapıldı. 1932 yılında Lennox Broster posterior interkostal insizyonla transplevral veya transdiafragmatik yolla adrenale ulaşmayı tasarladı. 1927 yılında Charles Mayo feokromasitoma için lomber insizyonla ilk adrenalektomiyi gerçekleştirdi. Hugh Young, her iki adrenale aynı anda ulaşımı sağlayan, 12. kotun çıkarıldığı posterior girişimi tanımladı. Bu girişim şekli, Conn sendromu gibi küçük tümörlerin çıkarılmasında uygun olmasına karşın, 5 cm çapından büyük tümörlerde güçlük oluşturabilir (20,21). Adrenalin açık ameliyatla çıkarılması Gagner'in (22) transperitoneal laparoskopik yolla adrenalektomiyi gerçekleştirdiği 1992 yılına kadar tartışmasızdı. Laparoskopik adrenal cerrahinin

postoperatif ağrı, iyileşme süresi ve kozmetik yönden yararlı olduğu bildirildi. Ancak laparoskopik cerrahi, çapı 8 cm'den büyük, malignite potansiyeli olan tümörlerde ve malign tümörlerde genellikle uygun bulunmamaktadır. Kanıta dayalı yayınlara göre laparoskopik adrenal cerrahisi, küçük, selim fonksiyonel adrenal tümörlerde günümüzde altın standarttır (8,23,24).

Adrenal bezlerin anatomisi

ADRENAL BEZLERİN

ANATOMİSİ



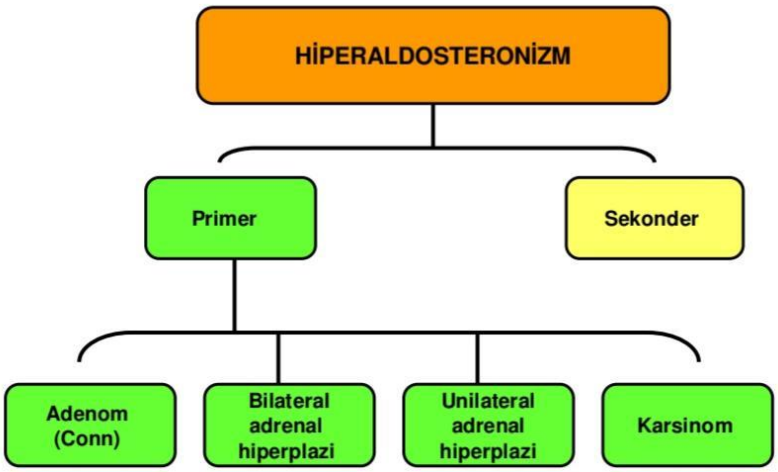
Adrenal bezler retroperitoneal organlardır ve ağırlıkları 4 gr kadardır. Sağ adrenal bez soldan daha küçük ve daha distal lokalizasyondadır. Sağ adrenal bez böbrek üst polüne temas halinde değildir ve sağ adrenal ven soldan daha kısa olup vena kavaya dökülür. Sağ adrenal bezin arterleri; sağ inferior frenik arter, aorttan çıkan direkt küçük arteryel dallardır (25-27). Sol adrenal bez sağdan daha büyüktür ve sol sağ adrenal bezden daha proksimal lokalizasyondadır. Sol adrenal bez böbrek üst polüne yakın temas halindedir. Sol adrenal ven sağdan daha uzun olup renal vene dökülür. Sağ ve sol adrenal bezde %20 oranında aksesuar adrenal ven vardır. Sol adrenal bezin venöz dolaşımı sol frenik ven tarafından da sağlanır. Frenik ven adrenal venle birleşerek renal vene açılır. Sol adrenal bezin arterleri; sol inferior frenik arter, aorttan çıkan direkt küçük arteryel dallardır (25-27).

Adrenal bezlerin fonksiyonel anatomisi

Adrenal bezler korteks ve medulla olarak iki farklı bez yapısındadır. Korteks tabakası adrenal bezin %80-90'ını oluşturur. Korteks tabakasının lipid içeriği fazla olduğu için rengi sarıdır. Medulla tabakası adrenal bezin %10-20'sini oluşturur (25-29). Medulla tabakası hücreleri krom tuzları ile boyandığı için "kromafin hücreler" olarak adlandırılır. Zona Glomeruloza, adrenal bezin %15'ini oluşturur ve mineralokortikoid (aldosteron) salgılanır. Zona Fasikülata, adrenal bezin %75'ini oluşturur ve glikokortikoid (kortizol) salgılanır. Zona Retikülaris, adrenal bezin %10'unu oluşturur

ve korteks androjenleri (dehidroepiandosteron sülfat - DHEA-S) salgılanır. Adrenal medulla, adrenal bezin %10-20'sini oluşturur ve katekolaminler (adrenalin ve noradrenalin) salgılanır. Medulladan sentezlenen katekolaminlerin %80'i adrenalindir(25-29). Adrenal korteksin tüm steroid hormonlarının öncüsü plazmadan alınan veya adrenalde sentezlenen kolesteroldür. Korteks androjenlerinin metaboliti 17- ketosteroid, katekolaminlerin metabolitleri ise "metanefrinler ve vanil mandelik asit"dir (25-29).

Hiperaldosteronizm

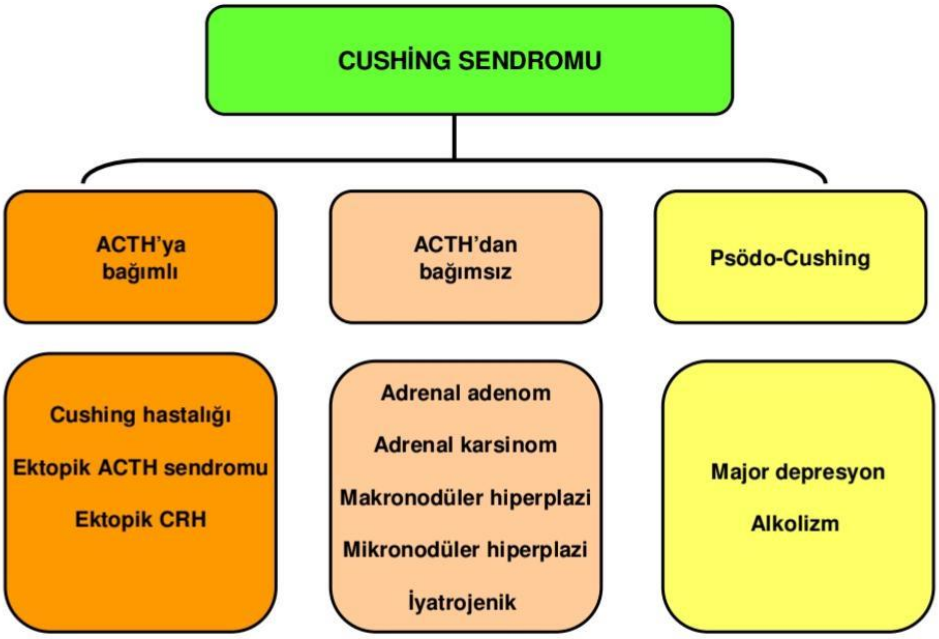


Uygunsuz aşırı aldosteron salınımı "hiperaldosteronizm" olarak adlandırılır. Aldosteron yükselir, sodyum yüksekliğine bağlı renin düşer, sodyum yükselir, potasyum düşer. Ðntravasküler sıvı hacmi artar ancak ödem yoktur, hipertansiyongörülebilir (25-29)

Hiperaldosteronizm, primer veya sekonder olabilir. Sekonder hiperaldosteronizm, renin salgılayan tümör veya intravasküler hacmin azalması sonucu görülür. Primer aldosteronizm nedenleri ise, adrenal adenom (Conn sendromu) (%80-90), bilateral adrenal hiperplazi (%10-20), adrenal kanser (çok nadir) ve unilateral adrenal hiperplazidir (çok nadir). Hiperaldosteronizm bulguları, baş ağrısı, hipokalemiye bağlı kas güçsüzlüğü, poliüri, polidipsi ve hipertansiyondur (25-29). Hiperaldosteronizmin laboratuar bulguları, sodyum yüksek. potasyum düşük (hastaların yarısında normal), aldosteron/renin oranının 20'den büyük olmasıdır. Oral veya İV sodyum yükleme testi ile aldosteronun baskılanmaması tanıyı kesinleştirir.

Testler öncesi antihipertansif ilaçlar kesilmelidir. Adrenal kitle lokalize edilemiyorsa selektif venöz örnekleme ile aldosteron tayini yapılmalıdır. Her iki tarafta aldosteron düzeyi yüksekse hiperplazi tanısı koyulur. Soliter adenomda tedavi cerrahidir. Adrenal hiperplazide Spironolakton ile medikal tedavi uygulanır (25-29).

Cushing sendromu



Hiperkortisizm bulguları görülür. Bu bulgular; trunkal obezite (%90), hipertansiyon (%80), adet düzensizliği ve impotans (%80), bozulmuş glikoz intoleransı (%75), hirsutizm (%70), mor renkte strialar (%60), osteoporoz (%60), akne, aydede yüzü görünümü (Moon face), trunkal obezite (Buffalo hump), saç dökülmesi, depresyon ve uyku bozukluğudur (26,28,29).

Cushing sendromunun spesifik laboratuar bulguları; 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü (yanlış pozitiflik oranı yüksekdir), bazal plazma kortizol ölçümü (yüksek olması tanı için değerli bir bulgudur), düşük doz deksametazon (DXM) (1 mg) supresyon testidir (%10 yalancı negatif, %30 yalancı pozitif sonuç verebilir. 1mg DXM supresyon testi tarama testidir) (28,29). 4 mg'la DXM supresyon testi (duyarlılığı %90-100'dür. 4 mg ile supresyon olmazsa Cushing tanısı kesinleşir. Bu aşamadan sonra Cushing hipofizer olup olmadığını araştırmak için 8 mg ile supresyon testi yapılır. 8 mg'la DXM suresyon testi sonrası supresyon olmuyorsa adrenal Cushing, supresyon oluyorsa hipofizer Cushing tanısı koyulur). Hipofizer Cushing'de ACTH yüksek, adrenal Cushing'de ise ACTH düşük veya normal sınırlardadır. Hipofizer Cushing'de ACTH yüksekliğine bağlı olarak DHEA-S yüksek bulunur. ACTH yüksek bulunan hastada görüntüleme tetkikleri ile hipofiz adenomu saptanamazsa ektopik Cushing ayırıcı tanısı için petrosal sinüs kan örneklemesi yapılır. Pertosal sinüs kan örneğinde kortizol yüksek değilse ektopik ACTH salgılayan tümör aranır (26, 28, 29)

Hipofizer Cushing olarak da adlandırılır. Bilateral adrenal hiperplazi olması en önemli özelliğidir. ACTH'ta bağımlı Cushing sendromu; Hipofizden ACTH salgılayan tümör nedeni ile ortaya çıkan Cushing hastalığı (%65-70), hipofiz dışı tümör kaynaklı ektopik ACTH sekresyonu (%10-15), hipotalamus dışı tümör kaynaklı ektopik kortikotropin releasing hormon (CRH) sekresyonudur (%1'den az) (28,29).

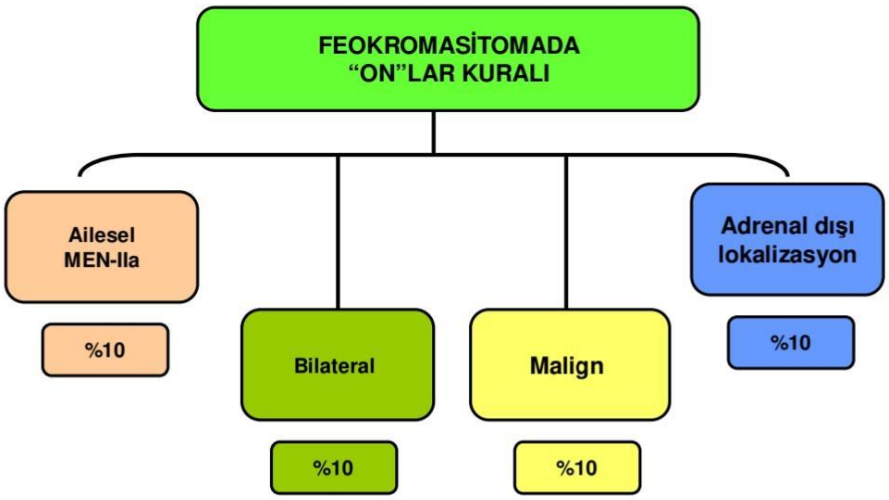
Cushing hastalığında hastaların çoğunda hipofiz tümörü vardır ancak görüntüleme yöntemleri ile her zaman lokalize edilemez. Tümörlerin %95'i mikroadenom, %5'i makroadenomdur. Makroadenomlarda plazma ACTH düzeyi, mikroadenomlara oranla daha yüksektir. Artan kortizol sekresyonu ile israrda kortizol ve 17- hidroksiketosteroid düzeyi yükselir (28,29)

Ektopik ACTH sendromu, hipofiz dışında ACTH salgılayan tümörlerin oluşturduğu klinik tablodur. Ektopik ACTH sendromuna neden olan tümörler; küçük hücreli bronkojenik karsinom, nöroendokrin tümörler, pankreas tümörleri, timus kanseri ve medüller kanserdir (28,29).

ACTH'dan bağımsız Cushing sendromunun en sık nedeni dışarıdan alınan aşırı miktarda glukokortikoidtir. Adrenal adenom ve karsinom %20 oranında, makronodüler ve mikronodüler hiperplazi ise %1'den az görülür(26,28,29)

Adrenal adenomların neden olduğu Cushing sendromunda kortizol üretimi çok yüksektir. Adrenal karsinomlarda ise kortizol üretimi genellikle daha düşüktür. Primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık, bilateral adrenal mikronodüler hiperplazi olarak da adlandırılır. Bu hastalığın ailevi formu "Carney sendromu veya kompleksi" dir. Bilateral makronodüler hiperplazide, adrenal bezler 25-500 gram ağırlığında olabilir. Nonpigmente nodüllerden oluşur (26,28,29).

Feokromasitoma



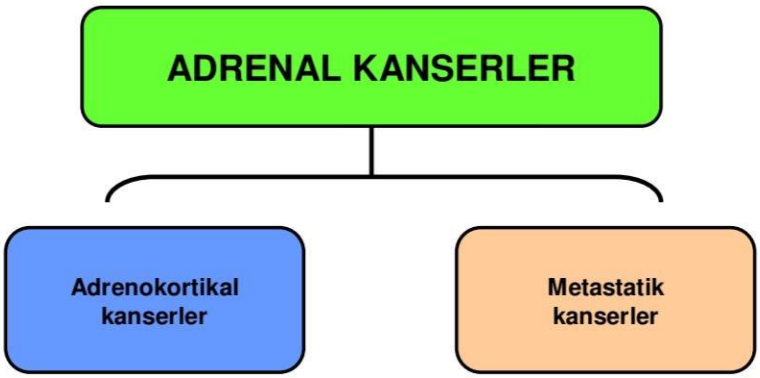
Sempatoadrenal sistemin kromafin hücrelerinden köken alan tümörlerdir ve %80-85 adrenal medulla kaynaklıdır. Feokromasitoma %10-15 adrenal dışı organ ve yapılardan (Zuckerkandl organı, paravertebral ganglion, posterior mediasten, mesane) kaynaklanır. En sık 30-50 yaş aralığında rastlanır. Hipertansiyonlu hastaların %0.1'ine feokromasitoma tanısı koyulur. Feokromasitomada klinik bulgular; frontal baş ağrısı (%90), hipertansiyon atakları (%70), çarpıntı (%70), terleme (%65), allanma, bulantı, kusma, göğüs ağrısı, kabızlık, kilo kaybıdır. (25-28)

Feokromasitomanın yer aldığı sendromlar şunlardır: (1) MEN-IIa (Feokromositoma+Medüller kanser+Hiperparatiroidi), (2) MEN-IIb (Feokromositoma+ Medüller kanser+ Marfanoid duruş+ Mukozal nöromlar+ Nörofibromatozis), (3) von Recklinghausen (Feokromositoma+ Nörofibromatozis), (4) von Hippel-Lindau (Feokromositoma+ Retinal hemanjiom+ MSS hemanjioblastom+ böbrek kist veya kanseri+ pankreas kisti+ epididim kistadenomu) (25,26,28).

Feokromasitomanın laboratuar bulguları; plazma serbest metanefrin ve normetanefrin (duyarlılık %99; özgüllük %89), 24 saatlik idrarda serbest metanefrin ve normetanefrin (duyarlılık %76; özgüllük %94), plazma katekolaminleri (adrenalin, noradrenalin) (duyarlılık %85; özgüllük %80), 24 saatlik idrarda vanil mandelik asit (duyarlılık %63; özgüllük %94). (25,26,28)

Ameliyat öncesi en az 2 haftalık alfa adreneljik bloker tedavisi uygulanır. Patolojik incelemede selim/malign ayırımı yapılamaz. Hastalık nüksü maligniteyi düşündürür. İzlem sırasında yıllık idrarda metanefrinlerin ölçümü önerilmektedir (25,26,28).

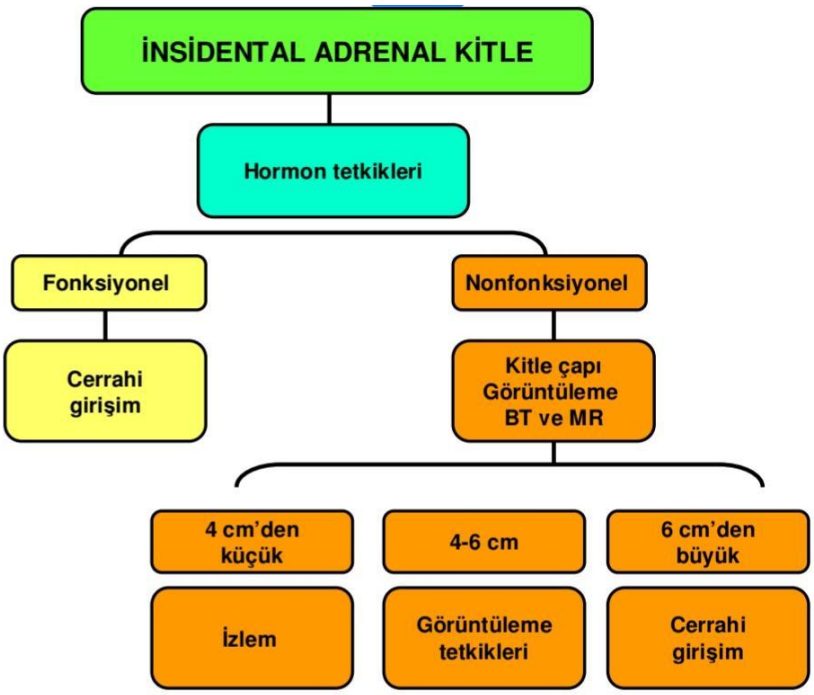
Adrenal **kanserler**



Adrenal kanserlerin %50'si nonfonksiyoneldir ve geç evrede klinik bulgu verir. Hızlı ilerleyen hiperkortisizm tipikdir. Hirsutizm gürülebilir ve DHEA-S düzeyi genellikle yüksektir. %30'u çoklu hormon salgılar, %90'ı 6 cm'den büyük kitlelerdir. Lokal invazyon ve uzak metastaz ile klinik tanı koyulabilir. Prognoz, hastalığın evresine ve onkolojik rezeksiyon yapılıp yapılamamasına bağlıdır. Beş yıllık sağkalım %50'nin altındadır. Onkolojik rezeksiyon yapılsa bile lokal nüks yüksek orandadır. Mitotan kemoterapi seçeneğidir (25,26).

En sık malign melanom, renal hücreli kanser, akciğer kanseri, kolorektal kanserler adrenal beze metastaz yapar. Metastatik kanserler bilateral olabilir. Primer hastalığın sağkalım beklentisi yüksekse, uzak metastaz yoksa ve primer tümör ortadan kaldırılmışsa metastatik adrenal kanserlere cerrahi girişim önerilir (25,26).

İnsidental adrenal kitleler



Adrenal insidentaloma, raslantısal saptanan adrenal kitlelerdir. Görüntüleme tetkiklerinde saptanma oranı %4 dür. Otopsi serilerinde %5 sıklıktadır (50 yaş üzeriotopsi serilerinde %10). Görüntüleme tetkiklerinin yaygın kullanımı ile adrenal insidentaloma sıklığında artış görülmektedir. İnsidental adrenal kitleler; atipik semptomlar için yapılan görüntüleme tetkikleri ile (%36), karın ağrısı için yapılan görüntüleme tetkikleri ile (%36), kanser takibi sırasında yapılan görüntüleme tetkikleri ile (%8), travma veya akut batın nedeniyle yapılan batın eksplorasyonları sırasında (%3) belirlenmektedir (25,26,30-33).

Ameliyat edilen ve izlenen adrenal kitleleri içeren 1004 adrenal insidentalomanın yer aldığı bir çalışmada, kitlelerin %70'i nonfonksiyoneldir (34). Adrenalektomi serilerinde ise, insidental kitle patolojilerinin büyük bölümü fonksiyonel adenomlardır. Fonksiyonel adenomların %30'unu Conn sendromu oluşturmaktadır. Son yıllarda yapılan hormon testlerinin hassasiyetine bağlı olarak subklinik Cushing ve feokromositoma olgularının serilerdeki oranı %20 olarak bildirilmektedir. Subklinik Cushing olgularında kardiovasküler riskin arttığının gösterilmesi, bu olgularda cerrahi girişim oranını arttırmıştır (25,26,30-34)

İnsidental adrenal kitle saptandığı zaman yapılması gerekli hormonal tetkikler; bazal kortizol, 1 mg ile DXM supresyon testi, 24 saatlik idrarda metanefrinler, plazma serbest metanefrinler, serum sodyum ve potasyum, aldosteron renin oranı ölçümüdür. Adrenal kitlenin hormonal fonksiyonu varsa, çapı kaç cm olursa olsun tedavi cerrahidir (25,26,30-34).

Feokromasitomanın laboratuar bulguları; plazma serbest metanefrin ve normetanefrin, 24 saatlik idrarda serbest metanefrin ve normetanefrin, plazma katekolaminleri (adrenalin, noradrenalin), 24 saatlik idrarda vanil mandelik asitdir.

Hiperaldosteronizmin laboratuar bulguları, sodyum yüksek. potasyum düşük, aldosteron/renin oranının 20'den büyük olmasıdır. (25,26,30-33)

Cushing sendromunun spesifik laboratuar bulguları; 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü, bazal plazma kortizol ölçümü, düşük doz DXM (1 mg) supresyon testidir. 1mg DXM supresyon testi tarama testidir. 4 mg DXM ile supresyon olmazsa Cushing tanısı kesinleşir. Bu aşamadan sonra Cushing hipofizer olup olmadığını araştırmak için 8 mg ile supresyon testi yapılır. 8 mg'la DXM suresyon testi sonrası supresyon olmuyorsa adrenal Cushing, supresyon oluyorsa hipofizer Cushing tanısı koyulur.

Hipofizer Cushing'de ACTH yüksek, adrenal Cushing'de ise ACTH düşük veya normal sınırlardadır (25,26,30-33) .

İnsidental kitle nonfonksiyonel olduğu saptandığında, cerrahi girişim kararı için kitlenin büyüklüğü ve görüntüleme tetkiklerindeki özellikleri değerlendirilir (35-40).

Çapı 4 cm'den küçük kitlelerin radyolojik özellikleri maligniteyi düşündürmüyorsa izlenir. Her yıl görüntüleme ve hormon tetkiki tekrarlanır. Hormon tetkiklerinin tekrarına 3 yıl devam edilir (35-40).

Çapı 6 cm'in üzerindeki kitlelerde %25 oranında malignite potansiyeli olduğu için tedavi cerrahidir. Çapı 4-6 cm çapındaki kitleler, radyolojik bulgularla değerlendirilir. Selim adenom tanısı kesin olarak konulamıyorsa cerrahi uygulanır (35-40).

Adrenal kitlelerde bilgisayarlı tomografi

Kontrastsız tomografide doku dansitesi ölçümü yapılır. 10 HÜ'den düşük olması lipid içeriğinin yüksek olduğunu gösterir. Adenomlarda lipid içeriği fazla olduğu için 10 HÜ'den yüksektir. Ancak adenomların %30'unda lipid içeriği az olduğu için dansite ölçümü yanıltıcı olabilir. Duyarlılığı %85, özgüllüğü %95'dir (36-40).

10 HÜ'den yüksek olan lezyonların lipid içeriği azdır. Bu lezyonlar adenom dışı kitleler veya lipid içeriği az olan adenomlar olarak yorumlanır. Kontrastlı tomografide dansite ölçümü yapıldığı zaman sınır 16 HÜ kabul edilir. Adenom dışı kitleler; feokromositoma, adrenal karsinom, metastatik karsinom, nöroblastik tümör, lenfoma, myelolipom, granülomatöz hastalık, kist, hemorajidir (35-40)

Adenomlarda kontrast tutulumu çok yoğun değildir ve homojendir. Yoğun ve heterojen kontrast tutulumu adenom dışı kitleler için spesifiktir. Kontrastlı tomografinin duyarlılığı %88, özgüllüğü %95'dir. Kontrast madde 15 dk içinde %60'inden fazlasını atıyorsa selim adenom düşünülür. Kontrast maddenin kısa sürede atılmaması adenom dışı kitlelerin özelliğidir. Bu özelliklerin dışında tüm görüntüleme tetkiklerinde lokal invazyon bulgusu lezyonun malign olduğunun göstergesidir (35-40).

Adenomların yağ içeriği genellikle fazladır, MRI'da yağ baskılama sekansında out of phase sekansında kitlenin intrasellüler yağ içeriği baskılandığı için daha koyu renkte görülür. Baskılama olan lezyonlar adenom olarak değerlendirilir. MRI'da yağ baskılanmasının duyarlılığı %92, özgüllüğü %96'dır (35,38-40).

Out of phase sekansında baskılanma olmaması lezyonun lipid içeriğinin az olduğunugösterir. Adenomların %30'u yağdan zengin değildir. Bu nedenle baskılanmayan lezyonlar adenom dışı kitle veya lipid içeriği fakir adenom olarak değerlendirilir (38-40)

Adenom dışı kitleler; feokromositoma, adrenal karsinom, metastatik karsinom, nöroblastik tümör, lenfoma, myelolipom, granülomatöz hastalık, kist, hemorajidir (35,38-40).

Metabolik sendrom

Son yıllarda yapılan çalışmalar obezitenin oldukça hızlı bir şekilde artış içerisinde olduğunu göstermektedir. Tüm dünyayı saran bu hastalığın sebeplerini ve tedavisi için neler yapılması gerekliliği konusundaki çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Günümüzde dünyadaki obez oranının aç insan oranını geçmiş olması olayın ciddiyetinin ne kadar önemli olduğunun bir göstergesidir. Dünya da obezitenin en büyük problemlerinin yaşandığı ülke olan ABD' de 2005 yılında yapılan çalışmalar oldukça dikkat çekicidir. Bu çalışmalara göre ABD' de obezite ve obeziteye bağlı yandaş hastalıklar için harcanan para 112 milyar $ iken, buna karşılık obeziteye

neden olduğu düşünülen sektörün ülke ekonomisine kazandırdığı para 500 milyar $ olarak tespit edilmiştir. Bu durum göstermektedir ki obezite ile verilecek olan savaşın oldukça zorlu yollardan geçmesi gerekeceğidir. Çünkü alınacak önlemler obeziteye sebep olan büyük şirketlerin yararına olmayacaktır. Oysa bu şirketler ABD ekonomisi için çok önemli olup, yüksek oranda gelir kaynağıdır (14,15).

Vücut yağının artması metabolik hastalıklar için riski arttırmaktadır. Diyabetik hastaların yarısından fazlasında (%51) VKĐ 30 veya üzerinde iken, VKİ 35 ve üzerinde olanların yaklaşık yüzde 80'inde bir ya da daha fazla metabolik hastalık bulunmaktadır.

Obezite çoğu ülkelerde hızla artmakta olup genel cerrahi komplikasyonları için risk faktörü olduğu göz önünde tutulmalıdır (14,15). Obez hastaların birlikte olduğu yandaş hastalıklar sebebi ile ameliyat süresinin uzaması, ameliyat sonrası komplikasyon oranlarının artması, hastanede kalış süresinin uzaması gibi olumsuz sonuçlara neden olur (9,16,17).

VKI, hastanın şişmanlık derecesini belirlemede yaygın olarak kullanılan bir belirteçtir. Bununla beraber VKĐ, bireyler arasında yağ dokusu dağılımının çok büyük farklılıklar göstermesi nedeni ile hastaların yağ doku miktarını her zaman doğru olarak yansıtmamaktadır (4,5,15).

Visseral şişmanlık, visseral yağ doku miktarının aşırı birikmesi olan bireylerin fiziksel durumudur ve visseral obezitenin oranı antropometrik ölçümlerle ve/veya radyolojik çalışmaları kullanarak, visseral yağ doku miktarının ölçülmesi ile değerlendirilir (41-43).

BT sadece yağlı dokunun değerlendirilmesi için değil, vücudun bir çok bölümlerinin yağ dokularının ölçümü içinde günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (5). Visseral obezite ve metabolik sendrom arasında önemli ilişki olduğuna gösteren kanıtlar vardır. Metabolik sendrom, bir grup risk faktörünün bir kişide olması ile nitelenmiştir. Bunlar, visseral obezite, dislipidemi, kan basıncının yükselmiş olması, insülin direnci veya glukoz intoleransı ve proinflamatuar patolojilerdir (4,5,14,15).

Genel olarak, visseral yağ dokusu ve yapışıklıklar açık ve laparoskopik cerrahi süresince teknik olarak zorluğu etkileyen iki ana faktör olduğu düşünülmektedir. Amerika'da, şişman ve şişman olmayan hastalarda yapılan perioperatif kolektomi sonuçlarının karşılaştırıldığı son çalışmalarda, obez hastalarda açık cerrahiye dönüş oranlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (41-47). Obez hastalarda ileus ve yara enfeksiyonları belirgin olarak daha fazladır. Bu çalışmalarda obez hasta grubunda hastanede kalma süresinin, ve ameliyat süresinin daha uzun, mortalite ve morbiditenin de daha fazla olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte bazı araştırıcılar laparoskopik kolektominin hem obez olan, hem de obez olmayan hasta gruplarının ikisinde de daha güvenli olarak yapılabildiği konusunda sonuçlar vermektedir. Bu çalışmalar ayrıntılı olarak incelendiğinde hastalar VKİ'e göre sınıflandırılarak obez olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırılmıştır. VKİ'i visseral yağ dokusu miktarını tam olarak yansıtmadığı için, bu çalışmaların sonuçlarında iki grup arasında fark bulunmamış olabilir (10,16,48,49).

Yakın zamanda yapılan laporoskopik kolorektal serilerinin sunulduğu çalışmalarda, obezite visseral yağ doku alanı olarak tanımlanmış, değişkenler obez olan ve olmayan hastalarda karşılaştırılmıştır. Laparoskopik kolektominin cerrahi sonuçlarının tahmin edilmesinde visseral yağ doku alanının, vücut kitle indeksinden daha kullanışlı parametre olduğunu ileri sürmektedirler (6).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastalar

Çalışma popülasyonu 38'i kadın 23'ü erkek, ortalama yaşları 45 (29- 66) olan ve Ocak 2007 - Haziran 2010 ayları arasında İstanbul Tıp Fakültesi'nde laparaskopik adrenelektomi uygulanan 61 hastadan oluşmaktadır. 19 hasta adrenal bağımlı Cushing sendromlu (Grup 1), 12 hasta subklinik Cushing sendromlu (Grup 2), 30 hasta nonfonksiyonel adrenal insidentalomalı (NFA) (Grup 3) hastalardan oluşmaktadır. Bu çalışmada hastaların onayı alınmış ve İstanbul Tıp Fakültesi Etik Komite tarafından onaylanmıştır.

Preoperatif Değerlendirme

Retroperitoneal yağ alanı (RYA), BT aracılığı ile hesaplandı. MR taraması ise adrenal kitlenin değerlendirilmesi için yapıldı ve cerrahi endikasyon için karar verildi. Tüm kitleler kortikal adenomun radyolojik karakteristiklerini gösterdi (< 4 cm, etrafı düzgün kenarlı, nispeten düşük yoğunluklu homojenite, sinyal yoğunluk kaybı).

Tüm hastalara bel çevresi ölçümünü de içeren fizik muayene yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKi)= Kilo (kg) / boy2 (m2) förmülü ile hesaplandı. VKi> 30 olan hastalar obez olarak değerlendirildi.

Sistolik ve diyastolik kan basıncı, hastalar 10 dakika dinlendikten sora supin pozisyonunda sağ brakiyal arterden ölçüldü. Tüm kan basıncı ölçümleri aynı arastırmacı tarafından pnömatik sfigmomanometre kullanılarak yapıldı.

Tüm hastalara daha sonra hormonal hipersekresyon taraması açısından endokrin çalışma yapıldı. Serum kortizol ve ACTH düzeyleri bazal olarak belirlendi. Bütün hastalara 1 mg dexametazon (DXM) testi yapıldı. Supresyon sabah kortizol düzeyinin 1.8 mg 'ın altına inmesiyle yeterli bulundu. Supresyon

olmayan hastalarda 2 günlük düşük doz DXM supresyon testi uygulandı (2 gün günde 4 kez 2 mg). Tüm hastalarda üriner metanefrin ve normetanefrin salınımı normal düzeylerdeydi ve plazma aldosteron düzeyinin plazma renin aktivitesine oranı 20 den düşüktü. Serum DHEA ve 17–alfa hidroksiprogesteron konsantrasyonları androjen sekresyon aktivitesi ve 21 hidroksilaz eksikilği açısından ölçüldü.

Subklinik cushing sendromu tanısında şu kriterler kullanıldı;

1) hastalardahiperkortizolizmin aşikar belirtileri ve semptomları yoktu.

2) adrenal kitle insidental olarak bulundu.

3) hem düşük doz hem de yüksek doz DXM uygulaması serum serum kortizol düzeyini 3 mg/dl nin altına indirmede başarısız oldu

Biyokimyasal analizler

Venöz kan örnekleri 12- 14 saatlik bir açlık döneminden sonra alındı. Açlık glukoz, Trigliserid (TG), Total kolesterol (TK), LDL ve HDL seviyeleri Biyokimya laboratuvarında otoanalyser kullanılarak ölçüldü. (Roche/ Hitachi Moduler System MANNHEİM, GERMANY) Ölçülen bu parametrelerin normal değerleri glukoz: 70-100 mg/dl, TG: 40-150 mg/dl total kolesterol: 130-200 mg /dl LDL: 100-130 mg/dl olarak kabul edidi. TG konsantrasyonları > 150 mg /dl olan hastalar hipertriglilseridemik, HDL <40 mg/dl (erkeklerde) , <50 mg /dl (kadınlarda) olan hastalar düşük HDL li olarak değerlendirildi. Kan basıncı> 130/85 ya da antihipertansif tedavi alanlar hipertansif olarak, açlık glukoz konsantrasyonu 100-126 mg/dl olan hastalar bozulmuş glukoz toleranslı olarak ve açlık kan glukozu >126 ya da antidiyabetik tedavi alanlar ise diabetik olarak değerlendirildi.

Endokrin testlerinin analizleri

Tüm hormon tahlilleri (UV visible spektrofotometri) ticari DDP Moduler System ile yapıldı. (Roche, Switzerland; IBL Germany) Ölçülen hormonların laboratuvar değerleri şöyleydi: kortizol 5-25 ng/dl , ACTH: 0-145 ng/dl, 17-OHP: 0.2-1.8 ng/dl (kadın ve erkeklerde erken foliküler faz için) DHEA-S: 35-450 ug/dl, 24 saatlik idrar normetanefrini: 30-440 µg, 24 saatlik idrar metanefrin düzeyi: 20-345 ug.

Tüm hastalarda plazma aldosteron/ plazma renin aktivitesi oranı hastalar 2 saat ayakta durduktan sora ülçüldü. Oran> 20 olan hastalar otonom mineralokortikoid sekresyonu açısından daha riskli olarak değerlendirildi.

Metabolik Sendrom Kriterleri

MS kriterleri Uluslararası Diyabet Kurumu rehberine göre belirlendi

1) bel çevresi>80 cm (kadınlarda) , >94 cm (erkeklerde)

2) açlık glukozu>100 mg/dl (yada diyabetik)

3) TG> 150 mg/dl 4) HDL< 40 mg/dl (erkeklerde), < 50 mg/dl (kadınlarda)

5) kan basıncı> 130/85 mmHg ya da hipertansif tedavi alanlar.

Bel çevresinin yüksek olması ve buna ek olarak en az 2 kriterin olması MS tanısı açısından yeterli kabul edildi. VKi> 30 olan hastalar ancak bel çevresi kadınlarda <80 cm erkeklerde <94 cm olan hastalar periferal obeziteli olarak kabul edildi. BKi >30, bel çevresi kadınlarda > 80 cm , erkelerde> 94 cm olanlar ise santral obeziteli olarak değerlendirildi.

Kardyiovasküler acıdan risk parametreleri

Kardiyovasküler risk faktörleri ATP lll ve IDF2005 kılavuzuna göre belirlendi.

1) ailede erken yaşta iskemik kalp hastalığı öyküsü (1. derece erkek hastalarda < 55, yaş bayan hastalarda < 65 yaş; erkek hastalar için > 45 yaş , bayan hastalar için > 55 yaş ya da menopozda olmak),

2) HDL erkeklerde< 40 mg /dl, kadınlarda < 50 mg/dl aynı zamanda hipertansiyonlu ya da antihipertansif tedavi alıyor olması,

3) sigara içenler ve diyabeti olanlar. Total kolesterolü >200 mg/dl olanlar ise hiperkolesterolemik kabul edildi.

Retroperitoneal yağ alanı (RYA) ölçümü

RYA ölçümü IBM- PC uyumlu bir bilgisayar üzerinde Photoshop CS3 Extenden Edition (Adobe Systems, San Jose, CA) kullanılarak yapıldı. Dijital bir tarayıcı (VIDAR Systems Herndon, VA) BT parçalarını taramak için kullanıldı. Lezyon çapının en geniş olduğu parça hesaplamalar için seçildi. Đlk olarak , ölçüm derecesi Photoshop "Analysis menu- Set Measurement Scale" komutu kullanılarak ayarlandı." Polygonal Losa Tool ilgili iki parça yaratmak amacıyla kullanıldı. Birinci bölge lezyonu da içeren RYA bölgesi, ikinci bölge ise lezyonun kendisiydi. "Record Measurement" komutuyla tüm sonuçlar bir belgeye kopyalandı ve kaydedildi (Resim 1).

Resim 1. Photoshop programında retroperitoneal yağ alanının ölçümü

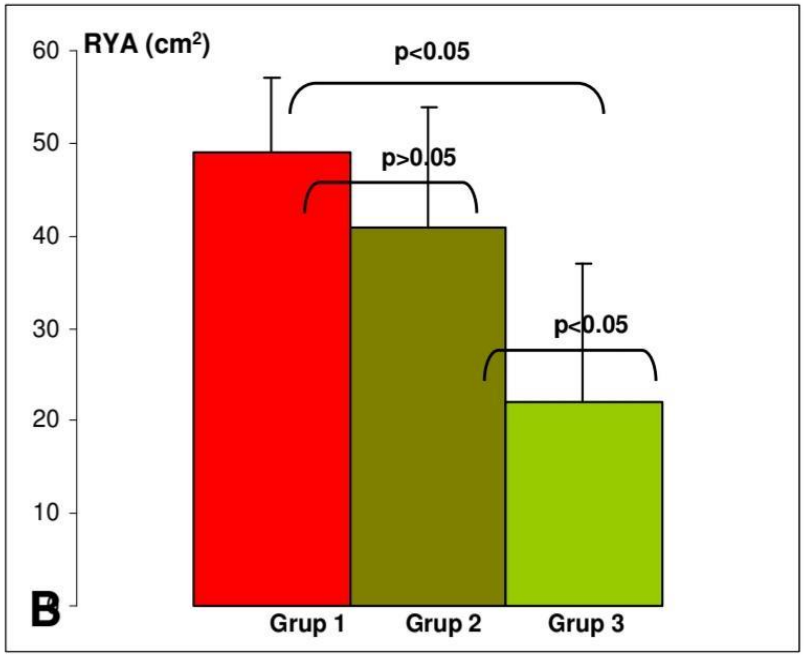
SONUÇLAR

Hastalar Ortalama VKİ, RYA, bel çevresi , sistolik ve diyastolik kan basıncı, total kolesterol, TG, HDL, LDL ve açlık glukozu sırasıyla; 34.2±4.5 kg/m2, 34.3±17 cm2, 96.9±17 cm, 129.3±11.5 mmHg, 90±7.9 mmHg, 189.5±40 mg/dl, 159.9±49 mg/dl, 42.6±11 mg/dl, 148±29 mg/dl ve 112±33 mg /dl. HT, diyabet, hipertrigliseridemi, LDL, HDL, bozulmuş açlık glukozu, santral obezite ve metabolik sendrom oranları sırasıyla; %36, %32.7, %52.4, %39.3, %59, %44, %45.9 ve %47.5 olarak bulundu.

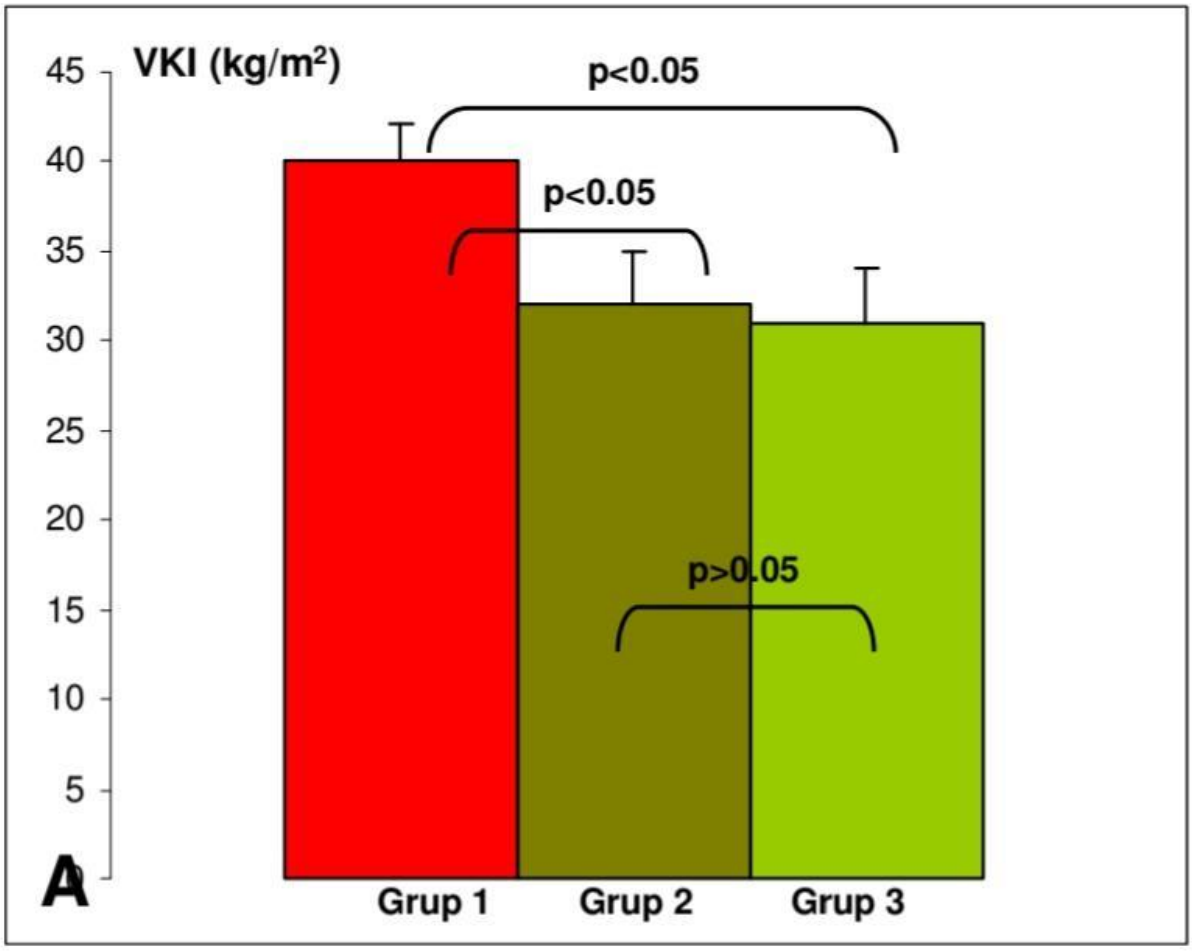
Grupların karşılaştırılması

Gruplar arasında erken iskemik kalp hastalığı açısından yaş, cinsiyet, menapozal durum, sigara aile öyküsü açısından belirgin bir fark gösterilmedi.

Grup 1 deki hastalarda VKİ (40.1±1.9 kg/m2) ve bel çevresi (113.3±13 cm) grup 2 den (32.4±2.3 kg /m2, 91.3±12 cm) ve grup 3 ten 31.2±3 kg/m2, 88.7±14 cm) daha yüksek bulundu. Grup 2 ve grup 3 arasında belirgin bir fark gözlenmedi. Grup 1 deki ortalama Retroperitoneal yağ alanı (49.1±7.7 cm2) belirgin olarak grup 3 ten (22.3±15 cm2) ($p<0.005$) daha yüksek bulundu. Retroperitoneal yağ alanı acısından grup 1 ve grup 2 de belirgin bir fark gözlenmedi (49.1±7.7 cm2 , 41±13 cm2) Grup 2 deki Retroperitoneal yağ alanı, grup 3 den belirgin olarak yüksek bulundu Şekil 2, Tablo 1



Şekil 2. Gruplara göre VKİ ve RYA



Tablo 1. gruplara göre çalışma parametreleri

	Grup 1 (CS) (n=19)	Grup 2 (SCS) (n=12)	Grup 3 (NFA) (n=30)
Yaş	42.4±9.2	45.2±8	49.2±11
K:E	13:6	9:3	23:7
VMI (kg/m^2)	40.1±1.9	32.4±2.3*	31.2±3*
RYA (m^2)	49.1±7.7	41±13	22.3±15*¶
Bel çevresi (cm)	113.3±13	91.3±12*	88.7±14*
Sistolik KB (mm Hg)	138.2±11	126.6±10*	124.8±8*
Diyastolik KB (mm Hg)	95.2±7	87±7*	88±6*
Periferik obezite (%)	5.2	41.6*	50*
Trigliserid (mmol/L)	1.7±0.4	1.2±0.3*	1.2±0.3*
Total kolestrol (mmol/L)	5.8±0.8	5.1±0.9*	4.4±0.7*¶
LDL kolestrol (mmol/L)	2.5±0.5	2.3±0.3	2.01±0.3*
HDL kolestrol (mmol/L)	1.02±0.2	1.04±0.2	1.1±0.3
Açlık kan şekeri (mmol/L)	7.3±2.3	6.2±1.8	5.5±0.9*

***p < 0.05, karşılaştırma grup 1 ile; ¶p < 0.05, karşılaştırma grup 2 ile.**

Grup 1 deki Hipertansiyon, diabetes mellitus, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, LDL, bozulmuş açlık glukozu, santral obezite ve metabolik sendrom oranları (%84, %63, %84, %79, %73, %73, %94.7 ve %94.7) grup 2 den daha yüksek bulundu (%16.6, %33.3, %50, %33.3, %50, %50, %41.6 ve %41.6) Aynı şekilde grup 1 deki bu oranlar grup 3 ten de yüksekti (%13.3, %13.3, %33, %13.3, %53, %23.3, %16.6 ve %20) (p< 0.05). Grup 2 deki parametreler grup 3 ten anlamlı oranda yüksek bulundu. Kardiyometabolik risk faktörlerinin dağılımı Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. Gruplara göre kardiyometabolik risk fartörlerinin dağılımı

	Group 1 (CS) (n=19)	Group 2 (SCS) (n=12)	Group 3 (NFA) (n=30)
Kalp hastalığı aile hikayesi (%)	10.5	8.3	6.6
Erkek: >45 ; Kadın: >55 veya postmenapozal durum (%)	21	25	16.6
Sigara kullanımı (%)	15.7	16.6	20
Hipertansiyon (%)	84	16.6*	13.3*
Diyabet (%)	63	33.3*	13.3*¶
Hipertrigilisediremi (%)	84	50*	33*¶
Düşük HDL kolestrol (%)	73	50*	53*¶
Glikoz intoleransı (%)	73	50*	23.3*¶
Hiperkolestrolemi (%)	79	33.3*	13.3*¶
Santral obezite (%)	94.7	41.6*	16.6*¶
Metabolik sendrom (%)	94.7	41.6*	20*¶

***p < 0.05, karşılaştırma grup 1 ile; ¶p < 0.05, karşılaştırma grup 2 ile**

Metabolik sendrom varlığına göre hastaların Değerlendirilmesi

Metabolik sendromlu 29 hastanın 18 i (%62) Cushing sendromlu, 5 i (%17) Subklinik cushing sendromlu ve 6 sı (%20) Nonfonksyonel adenomluydu. Metabolik sendromsuz 32 hastanın 1 i (%3) Cushing sendromlu , 7 si (%21) Subklinik cushing sendromlu , 24 ü (%75) Nonfonksyonel adenomluydu.

Gruplar arasında prematüre kalp hastalığı açısından yaş, cinsiyet, menapozal durum, sigara ve aile öyküsü ile ilgili olarak bir fark gözlenmedi. Metabolik sendromlu (MS) hastalarda ortalama VKĐ, bel çevresi ve RYA, metabolik sendromsuz hastalardan daha yüksek bulundu. MS lu ve MS suz hastaların antropometrik, demografik ve biyokimyasal parametreleri Tablo 3 te gösterilmiştir. Resim 2, 3, ve 4'de hasta örnekleri gösterilmektedir.

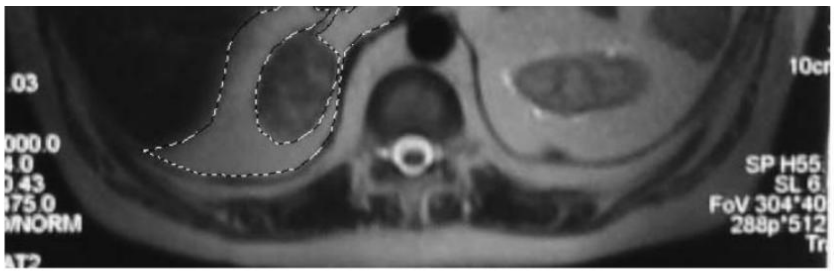
Tablo 3. Parametrelerin metabolik sendrom varlığına göre değerlendirilmesi

	MS var (n=29)	MS yok (n=32)	p
Yaş	45±9	41.8±9	NS
K:E	22:7	21:11	NS
VKI (kg/m^2)	37.2±4.3	31.4±2.5	0.05
RYA (m^2)	50.9±5	19.3±9	0.001
Bel çevresi (cm)	111±12	84.1±9	0.02
Sistolik KB (mm Hg)	133.6±12	125.4±9	0.01
Diyastolik KB (mm Hg)	93.2±7	87.1±7	0.03
Periferik obezite (%)	6.9	40.6	0.001
Trigliserid (mmol/L)	1.5±0.3	0.9±0.2	0.01
Total kolestrol (mmol/L)	5.6±0.8	4.4±0.7	0.001
LDL kolestrol (mmol/L)	2.8±0.4	2.01±0.3	0.001
HDL kolestrol (mmol/L)	0.8±0.2	1.4±0.1	0.03
Açlık kan şekeri (mmol/L)	6.6±2.1	5.9±1.5	NS

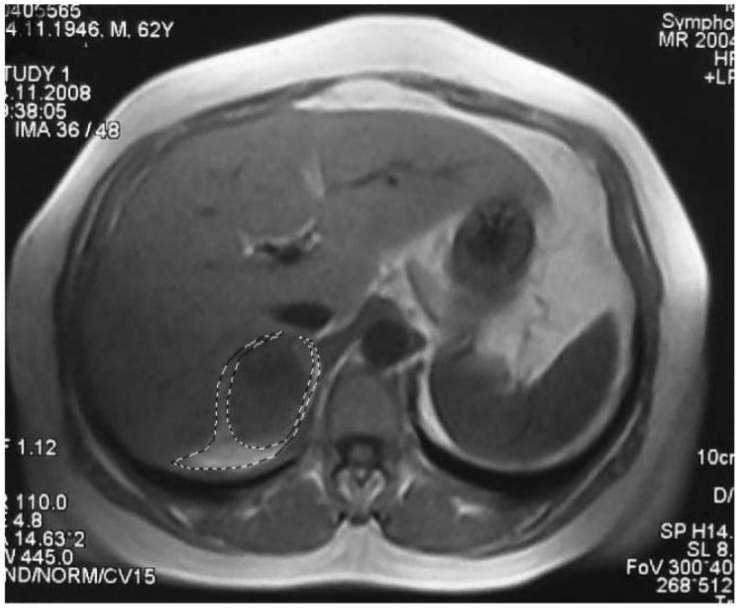
Metabolik sendromlu hastalardaki hipertansiyon, diabetes mellitus, hipertrigliseridemi hiperkolesterolemi, düşük HDL, bozulmuş açlık glukozu, santral obezite oranları, Metabolik sendromlu olmayan hastalarınkinden daha yüksek bulundu. Kardiyometabolik risk faktörlerinin sıklığı Tablo 4 te gösterilmiştir.

Tablo 4. Metabolik sendrom varlığına göre kardiyometabolik risk fartörlerinin dağılımı

	MS var (n=29)	MS yok (n=32)	p
Kalp hastalığı aile hikayesi (%)	6.9	9.3	NS
Erkek: >45 ; Kadın: >55 veya postmenapozal durum (%)	20.6	18.7	NS
Sigara kullanımı (%)	17.2	18.7	NS
Hipertansiyon (%)	55	18.7	0.001
Diyabet (%)	41	25	0.02
Hipertrigilisediremi (%)	79	29	0.001
Düşük HDL kolestrol (%)	69	50	0.01
Glikoz intoleransı (%)	52	37.5	0.04
Hiperkolestrolemi (%)	65	15.6	0.001
Santral obezite (%)	82.7	12.5	0.001



Resim 3. Subklinik Cushing sendromu. VKI= 27.4 kg/m^2, RYA= 42.1 cm^2, MS (+).



Resim 4. Nonfonksiyonel adrenal kitle. VKI= 32.6 kg/m^2, RYA= 8.6 cm^2, MS (-).

Korelasyonlar

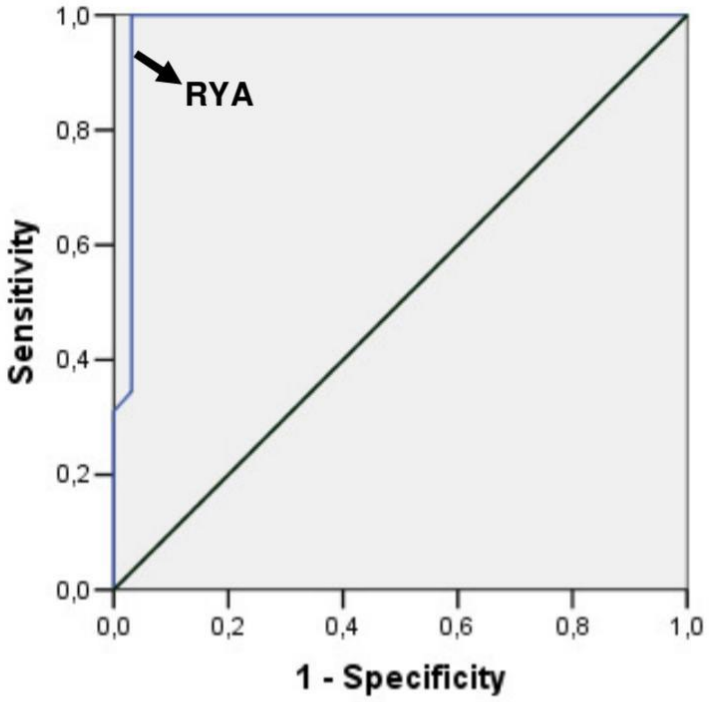
VKİ ve RYA (r=0.588, p=0.0001) arasında ve santral obezite (r=0.767, p = 0.0001) ve MS arasında (r=0.634, p=0.0001) pozitif yönde korelasyonlar bulundu.Yine RYA ,santral obezite ve (r=0.675, p=0.0001) MS (r=0.894, p=0.0001) arasında pozitif korelasyonlar bulundu. Ayrıca bel çevresi ve RYA arasında (r=0.726, p=0.0001) ve santral obezite (r=0.789, p=0.0001) ve MS (r=0.770, p=0.0001) arasında pozitif korelasyonlar gözlendi, Tablo 5

Tablo 5. Korelasyonlar

		r	p
VKI	RYA	0.588	0.0001
	Santral obezite	0.767	0.0001
	Metabolik sendrom	0.634	0.0001
RYA	Santral obezite	0.675	0.0001
	Metabolik sendrom	0.894	0.0001
Bel çevresi	RYA	0.726	0.0001
	Santral obezite	0.789	0.0001
	Metabolik sendrom	0.770	0.0001

RYA seviyesine göre hastaların değerlendirilmesi

ROC eğri analizi RYA ve MS arasında belirgin bir ilişiki olduğunu gösterdi.(eğrinin altında kalan alan 0.969 p =0.0001), şekil 2. En yüksek sensitivite ve spesifite sağlamak için ROC eğrilerinden çıkarılan limit değeri, RYA için 36.5 cm2 idi. (sensitivite %100, spesifite %96). RYA 36.5 cm2 den yüksek olan hastaların %96 sının MS acısından risk altında olduğu gösterildi.



Şekil 2. ROC eğrisine göre RYA. Eğrinin altında kalan alan= 0.969; p=0.0001; 95% CI=0.953 – 1.028

TARTIŞMA

Retroperitoneal yağ alanı seviyesinin metabolik sendromla olan ilişkisini araştırdığımızda ortaya çıkan sonuç; Retroperitoneal yağ alanı ve metabolik sendrom komponentleri arasında belirgin bir korelasyon olduğudur. Vücut kitle indeksinden bağımsız olarak yüksek retroperitoneal yağ alanı seviyelerine sahip hastalar metabolik sendrom açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Retroperitoneal yağ alanı seviyesi 36. 5 cm2 den yüksek olan hastaların %96 sı metabolik sendrom açısından risk altındadır. Aynı şekilde retroperitoneal yağ alanı seviyesinin düşmesi metabolik sendrom riskini de azaltmaktadır.

Metabolik sendrom, Reaven tarafından 1988 de Sendrom X ya da insülin rezistans sendrom olarak tanımlandı. Farklı çalışmalar metabolik sendromun kendi tanımını yarattı. Kabul edilen bir çok diagnostik kriter vardır. Bunlardan en geniş tabanlı olanı IDF 2005 guideline rehberinde yer almaktadır. Buradaki tanımlamaya göre metabolik sendrom tanısı aşağıdaki kritelerden 3 ü ya da 4 ü olduğunda konulabilmektedir.

1) bel çevresi erkeklerde >94 cm kadınlarda >80 cm) ,2)TG> 150mg/dl 3) HDL-C erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl 4) kan basıncı >130/85 mmhg 5) açlık glukozu > 100 mg/dl Metabolik sendrom ile fazla glukokortikoid salınımı arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Viseral obezite, glukoz intoleransı, insülin rezistansı ve hiperlipidemi gibi semptomlar ise hiperkortizolizimin özellikleri olarak bilinmektedir. Cushing sendromu aşırı glukokortikoid fazlalığı ile süren klinik bir takım göstergelerle birliktedir. Cushing sendromu adipoz dokunun vücudun periferinden santraline doğru özellikle trunkal ve viseral bölgelerde yoğunlaşmasıyla karakterizedir. Santral yağ dokusunu aşırı birikiminin diabet, hiperlipidemi. Hipertansiyon ve ateroskleroz gibi durumlarda kardiyovasküler hastalık riskini ve

mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Cushing sendromlu hastalar kendi yaş ve cinsiyetteki insanlardan 4 kez daha yüksek mortalite riskine sahiptirler. Yapılan çalışmada %84 ünde hipertansiyon, %94 ünde obezite ve % 63 ünde hiperglisemiye rastlanmıştır.

Cushing sendromunun spesifik bulgu ve belirtileri olmadan otonomik glukokortikoid üretimi subklinik cushing sendromu (SCS) olarak adlandırılmaktadır. Diagnostik kriterlerin değişikliğine göre subklinik cushing sendromu sıklığı tüm adrenal insidentalomalar içerisinde %5-%20 oranındadır. Subklinik cushing sendromu insülin rezistansı, hipertansiyon , obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve dislipidemi ile yüksek ilişki içerisindedir. Yayınlanan raporlar cushing sendromunda gözlenen hipertansiyon, santral obezite ve diabetes mellitus gibi yaygın durumların sıklığının subklinik cushing sendromlu ve klasik cushing sendromlu hastalar arasında belirgin bir fark göstermediğini söylemekte. Şu anki çalışma ise, metabolik sendrom parametrelerinin oranının cushing sendromlu hastalarda subklinik cushing sendromlu hastaladan daha yüksek olduğunu göstermektir. Aynı şekilde subklinik cushing sendromlu hastalardaki oranın ise non-fonksiyonel adrenal insidentalomadakinden daha yüksek olduğu görülmektedir.

Adrenal insidentaloma terimi herhangi bir adrenal hastalık şüphesi olmadan bir tarama ya da başka hastalıklar için yapılan tedavi sürecinde tesadüfen rastlanan adrenal kitleyi anlatmaktadır. Adrenal insidentaloma metabolik sendromun yeni bir sebebi olarak görülmektedir. Yükselmiş kardiovasküler ve metabolik risk faktörlerininise bu tümörlerden az az salınan kortizole bağlı olduğu düşünülmektedir. İnsidental olarak adrenal kitle taraması yapılan 1004 hastanın katıldığı multi-institusyonel bir çalışmada adrenal adenomlu hastalar arasında hipertansiyon, diabet ve obezite prevelansının dikkate değer bir biçimde yüksek olduğu görüldü. Oranlar sırasıyla %41, %10 ve %28 idi. Nonfonksiyonel adenomlu hastaların yükselmiş metabolik sendrom ve bozulmuş endotelyal fonksiyonlara sahip olduğunu öncelikle rapor ettik.

Yapılan çalışmada hastaların %13 ünde HT, %16 sında obezite ve %13 ünde hiperglisemi saptadık.

Vücut kitle indeksi obezitenin en güvenilir antropometrik göstergesi olarak kullanılmaktadır. Fakat vücut kitle indeksi her zaman hastanın visseral yağ dokusunun derecesini yansıtmaz. Çünkü yağ dokusu dağılımı kişiden kişiye farklılık gösterir. Bir çok çalışma bel çevresinin santral obeziteyi gösterme konusunda vücut kitle indeksinden daha kullanışlı olduğunu söylemektedir. Bizim serilerimizde metabolik sendrom, vücutkitle indeksi(r=0.634) ile bel çevresi (r=0.770) ve retroperitoneal yağ alanı (r=0.894) arasında pozitif korelasyonlar vardı. En güçlü korelasyon retroperitoneal yağ alanı ve metabolik sendrom arasında gözlendi. Daha sonraki zamanlarda çalışmalar gösterdiki adipoz doku aktif bir endokrin organdır ve inflamasyonu tetikleyen, insulin aktivasyonunu engelleyen bir çok sitokin salgılama kapasitesine sahiptir. Genel obezite bir çok hastalık için önemli risk faktörü olmasına rağmen birçok çalışma gösterdi ki santral obeziteyle metabolik sendrom komponentleri arasında güçlü bir ilişki vardır. Retroperitoneal yağ kitlesi intraabdominal yağ kitlesinin bir parçasıdır ve visseral yağ dokusunun 1/4 ü kadardır.

MS risk tayininde retroperitoneal yağ alanının bel çevresinden daha kullanışlı bir parametre olduğunu önermekteyiz. Metabolik sendrom komponentleri ve bel çevresi arasında pozitif bir korelasyon olmasına rağmen bel çevresi > 94 cm (erkeklerde), >80 cm(kadınlarda) olanların sadece %37 sinde MS'nin olduğu ancak retroperitoneal yağ alanı açısından yüksek değerlere sahip olanların %96 sında bu durumun gözlendiği saptanmıştır. Sadece %4 lük bir kesim bu duruma uymamaktadır.

Sonuç olarak saptamalarımız göstermektedir ki retroperitoneal yağ alanı metabolik sendrom konusunda daha güvenilir ve daha kolay bilgi verir.

SONUÇ

- Prospektif olarak Ocak 2007 - Haziran 2010 ayları arasında İstanbul Tıp Fakültesi'nde laparaskopik adrenelektomi uygulanan 61 hasta ele alındı.

- Çalışma popülasyonu 38'i kadın 23'ü erkek, ortalama yaşları 45 (29- 66) idi.

- Tüm hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), retroperitoneal yağ dokusu alanı/adrenal kitle alanı (RYA/AKA) oranı hesaplandı. Ameliyat öncesi kitlenin ayırıcı tanısı amacıyla endokrin testleri yapıldı.

Retroperitoneal yağ alanı (RYA), BT aracılığı ile hesaplandı. MR taraması ise adrenal kitlenin değerlendirilmesi için yapıldı ve cerrahi endikasyon için karar verildi.

- Metabolik sendrom, hiperglisemi, abdominal obezite, düşük HDL kolesterol, yüksek trigliserid, yüksek kan basıncı gibi anormalliklerden oluşan bir durumdur.

- Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi ve RYA metabolik sendromlu hastalarda, olmayanlara göre belirgin derecede yüksek bulundu. RYA ve santral obezite arasında da pozitif yönde bir korelasyon saptandı.

- Sonuç olarak saptamalarımız göstermektedir ki retroperitoneal yağ alanı diğer endokrin ve metabolik testlerle karşılaştırıldığında metabolik sendrom konusunda daha güvenilir ve daha kolay bilgi vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23:607-623.

2. Suliga E. Visceral adipose tissue in children and adolescents: a review. Nutr Res Rev. 2009;22:137-147.

3. Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? Ann Med. 2006;38:52-63.

4. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev. 2000; 21:697-738.

5. Kvist H, Chowdhury B, Sjostrom L, Tylen U, Cederblad A. Adipose tissue volüme determination in males by computed tomography and 40 K. Int J Obes. 1988;12:249-266.

6. Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Islam AH, Menju M, Yamasaki K, Arai T, Kotani K, Funahashi T, Yamashita S, Matsuzawa Y. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. Radiology 1999;211:283–286.

7. Ariyan C, Strong VE. The current status of laparoscopic adrenalectomy. Adv Surg. 2007;41:133-153.

8. Gumbs AA, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2006;20:483-499.

9. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:2692-2701.

10. Walker BR. Cortisol—cause and cure for metabolic syndrome? Diabet Med 2006;23:1281-1288.

11. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Osella G, Borretta G, Angeli A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007;51:1272-1279

12. Mazzuco TL, Bourdeau I, Lacroix A. Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome: diagnosis and treatment. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2009;16:203-210.

13. Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, Angeli A. Subclinical Cushing's syndrome. Pituitary. 2004;7:217-223.

14. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Després JP. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. Hypertension. 2009;53:577-584.

15. Obunai K, Jani S, Dangas GD. Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome. Med Clin North Am 2007;91:1169-1184,

16. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen J The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle aged men. JAMA 2002;288:2709-2716.

17. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature. 2006;444:881-887.

18. Eustachii B (1975) Opuscula Anatomica. Quoted by Harrison TS, Gann DS, Edis AJ, Egdahl RH. Surgical disorders of the adrenal gland. Grune and Stratton, New York, p 1–2.

19. Medvei VC (1982) A history of endocrinology. MTP Press, Lancaster, England, p 125.

20. Rolleston HD (1936) The endocrine organs in health and disease,with a historical review.Oxford University Press, London, p 355.

21. Kendall EC, Mason HL, Myers CS, Allers WD. A physiologic and chemical investigation of the suprarenal cortex. J Biol Chem 1936;114:57–58.

22. Gagner M,Lacroix A,Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and phaeochromocytoma. N Engl J Med 1992;327:1033.

23. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. Br J Surg 2004; 91: 1259e1274

24. Poulose BK, Holzman MD, Lao OB, Grogan EL, Goldstein RE. Laparoscopic adrenalectomy: 100 resections with clinical longterm follow-up. Surg Endosc 2005; 19: 379-385.

25. Brunt L.;Moley J. ;The pituitary and adrenal glands Sabiston 17'th edition 2004 ;Townsend C (ed.). ; chapter 37;sy :1023-1071

26. Clark O. ;Lal G. ;Thyroid,parathyroid and adrenal ; Schwartz 's principles of surgery 2005 Brunicardi F. ;chapter 37 sy:1448-1471

27. Güngel H.;Adrenal hastalıklar; Genel Cerrahi Cilt-1 (Ed) Kalaycı G, Nobel Kitabevleri, Đstanbul, 2002, sy 481-511.

28. Proye C., Grant C.;Cushing's syndrome and Pheochromocytoma ; Textbook of endocrin surgery 2006 ,Clark O.H. (ed); chapter 70-71 ;612-634 .

29. Finding J. Glucocorticoids and adrenal androgens ; Basıc of Endocrinology, 1997, Greenspan F.(ed.); chapter 9 ;317-320;343-356.

30. Mansmann G, Lau J, Balk E. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev 2004;25:309–340.

31. Braunstein GD. Management of the clinically inapparent adrenal mass. Ann Intern Med 2004;140:401–402.

32. Copeland PM. Management of the clinically inapparent adrenal mass. Ann Intern Med 2004;140:401.

33. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD. Management of the clinically inapparent adrenal mass ('incidentaloma'). Ann Int Med 2003;138 424– 429.

34. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab 2000;85: 637–644

35. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. Radiology 1991; 179:415–418.

36. Szolar DH, Kammerhuber FH. Adrenal adenomas and nonadenomas: assessment of washout at delayed contrast enhanced CT. Radiology 1998; 207:369–375

37. Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. AJR 1996; 166:531–536.

38. Kievit J, Haak HR. Diagnosis and treatment of adrenal incidentaloma. A cost-effectiveness analysis. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29:69–90.

39. Heinz-Peer G, Memarsadeghi M, Niederle B. Imaging of adrenal masses. Current Opinion in Urology 2007, 17:32–38

40. Sahdev A, Reznek RH. Imaging evaluation of the nonfunctioning indeterminate adrenal mass. Trends Endocrinology and Metabolism 2004;15: 271-276.

41. Dostalik J, Martinek L, Vavra P, Andel P, Gunka I, Gunkova P. Laparoscopic colorectal surgery in obese patients. Obes Surg 2005;15:1328–31.

42. Schwandner O, Farke S, Schiedeck TH, Bruch HP. Laparoscopic colorectal surgery in obese and nonobese patients: do differences in body mass indices lead to different outcomes? Surg Endosc

2004;18:1452–6.

43. Pikarsky AJ, Saida Y, Yamaguchi T, Martinez S, Chen W, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Is obesity a high risk factor for laparoscopic colorectal surgery? Surg Endosc 2002;16:855–8.

44. Huscher CS, Lirici MM, Angelini L. Laparoscopic colectomy. Surg Endosc 1997;11:875– 6.

45. Benoist S, Panis Y, Alves A. Impact of obesity on surgical outcomes after colorectal resection. Am

J Surg 2000;179:275– 81.

46. Blee T, Belzer E, Lambert P. Obesity: is there an increase in perioperative complications in those undergoing elective colon and rectal resection for carcinoma? Am Surg 2002;68:163-6.

47. Efron J, Uriburu JP, Wexner SD, Pikarsky A, Hamel C, Weiss EG, Nogueras JJ. Restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis in obese patients. Obes Surg 2001;11:246-51.

48. Tuech JJ, Regenet N, Hennekinne S, Pessaux P, Bergamaschi R, Arnaud JP. Laparoscopic colectomy for sigmoid diverticulitis in obese and nonobese patients: a prospective

comparative study. Surg Endosc. 2001;15:1427-30.

49. Delaney CP, Pokala N, Senagore AJ, Casillas S, Kiran RP, Brady KM, Fazio VW. Is laparoscopic colectomy applicable to patients with body mass index >30? A case-matched comparative study with open colectomy. Dis Colon Rectum. 2005;48:975-81.

Presentation ID / Sunum No= 177

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9639-6307

Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Kritik Obstetrik Olguların Retrospektif İncelenmesi

Hasan Hüseyin Kılıç[1], Abdurrahim Derbent[2], Ayça Sultan Şahin[3]
[1]*Doğuş Üniversitesi, Hisar Intercontinental Hospital, hasan.kilic@hisarhospital.com*
[1]*Ege Üniversitesi, aderbent@gmail.com*
[1]*Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, aycasultan@gmail.com*

Özet

Amaç: Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen obstetrik hastaların, YBÜ'ye kabul sıklığını, nedenlerini ve klinik sonuçlarını retrospektif olarak incelemeyi amaçladık. Gereç ve Yöntem: Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Reanimasyon Ünitesi'nde Ocak 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında takip edilen 88 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yaş, gestasyonel yaş, gebelik ve doğum sayısı, boy, kilo, BMI, YBÜ'ye yatış dönemi (antepartum/ postpartum/ postabortal), doğum şekli, yatış tanısı, gebelik öncesi komorbiditeler ve YBÜ takibinde gelişen hastalıklar not edildi. Ayrıca YBÜ yatışında saptanan Glasgow Koma Skalası (GKS), Amerikan Anesteziyologlar Cemiyeti (ASA) skoru ve APACHE II skorları, yatış gün sayısı, mortalite, invaziv mekanik ventilasyon süresi, invaziv girişimler ve destek tedavileri kayıt altına alındı. Antimikrobiyal tedaviler, kültür pozitifliği saptanmışsa, hangi kültürde hangi mikroorganizma üremesi olduğu not edildi. YBÜ'ye kabulden sonraki ilk 24 saatte ölçülmüş en yüksek lökosit, CRP ve prokalsitonin ve ateş değerleri işlendi. Bulgular: Çalışmamızda maternal yaş, ASA ve APACHE II skorlarının yüksek olması mortaliteyle ilişkili bulundu. İnvaziv girişimler ve destek tedavilerinin mortalite ile ilişkileri incelendiğinde; santral venöz kateterizasyon (SVK), intraarteriyel kateterizasyon, nazogastrik sonda uygulaması ve inotrop destek kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İntraarteriyel kateterizasyon, SVK, nazogastrik sonda uygulaması, inotrop ilaç desteği, toraks tüpü uygulaması ve renal replasman tedavisi, YBÜ'de kalış süresi ve invaziv mekanik ventilasyon süresi ile kültür pozitifliğinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Toplam hastaların %12,5'lik kısmında kültür pozitifliği gözlenirken, en fazla üremenin kan kültüründe oldu. En fazla üreyen Candida türleri iken, en fazla kullanılan antimikrobiyal ajan sefalosporin grubu antibiyotiklerdi. YBÜ kabul nedenleri arasında en sık plasenta previa, onu preeklampsinin takip ettiği belirlendi. Mortalite oranının %3,4 olduğu, en sık ölüm nedenlerinin postpartum hemoraji ve komplikasyonlarına bağlı olduğu gözlendi. Sonuçlar: YBÜ'de takip edilen obstetrik olguların mortalite ve morbiditesi pek çok faktöre bağlıdır. İnvaziv girişimler, uzamış yoğun bakım yatışları, APACHE II skoru yüksekliği, yaş, postpartum hemoraji ve kültür pozitifliği mortaliteyi artıran faktörler olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: yoğun bakım, obstetrik, mortalite, plasenta previa

Retrospective Analysis of Critically Ill Obstetric Cases Admitted to the Intensive Care Unit (ICU)

Abstract

Aim: Our study's aim was to evaluate retrospectively the obstetric patients admitted to ICU and to investigate those admissions' frequency, causes and outcome. Materials and methods: After approval of Ethics Committee, 88 patients admitted to ICU due to obstetric causes between January, 2015 and May, 2016 were screened retrospectively. Demographic info, obstetric period (antepartum/postpartum/postabortal), delivery types, diagnosis, pre-pregnancy comorbidities and diseases developing during ICU period were noted. ASA, APACHE II score, stay length, mortality, duration of invasive mechanical ventilation, invasive procedures, supportive therapies, antimicrobial treatments and culture outcomes were recorded. Fever and the highest value of leukocyte, CRP and procalcitonin were measured in the first 24 hours after admissions. Results: In our study, it was determined that mortality associated with age, ASA and APACHE II scores. When the relation with mortality is examined; central venous catheterization (CVP), intraarterial catheterization, nasogastric catheterization and inotropic support were observed as statistically significant findings. It was found that microbiological culture positivity was significantly higher in the cases of CVP, intraarterial catheterization, nasogastric catheterization, inotropic drug support, thoracic tube application, renal replacement therapy, the length of ICU stays and the duration of invasive mechanical ventilation. Culture positivity was observed in 12.5% of the total patients, and primary source was blood. The most common microorganism was Candida species, whereas the most used antimicrobial agent was cephalosporin group. It was determined that the most common reason for admission to ICU was placenta previa, followed by preeclampsia. It was observed that the mortality rate was 3.4%, and the most common causes of death were related to postpartum haemorrhage and its complications. Conclusion: Mortality and morbidity of obstetric patients followed in ICU depend on many factors. Invasive interventions, prolonged ICU stay, high APACHE II score, age, postpartum haemorrhage, and culture positivity are seen as factors that increase mortality.

Keywords: intensive care, obstetric, mortality, placenta previa

GİRİŞ ve AMAÇ

Gebeler genellikle genç ve sağlıklı bireyler olmalarına karşın, obstetrik sorunlar veya önceden olan hastalıkların şiddetlenmesi sonucu ağır klinik durumlarla karşı karşıya kalabilmekte ve kritik hasta konumuna gelebilmektedirler.[1] Kritik hasta, genel olarak yaşamsal fonksiyonları stabil olmayan, destek tedavisi altında stabil tutulan ya da genel durumunun kötüleşmesi muhtemel olan hastalara atfedilen sıfat olarak bilinmektedir. Hayatları tehdit altında olan bu hastalar, acil servislerde ve yoğun bakım ünitelerinde takip ve tedavi edilir.[2] Son yıllardaki gelişmeler ve anne sağlığını artırma çalışmalarına rağmen bu kritik olgular ölümle sonuçlanabilmektedir. Genellikle genç ve sağlıklı olan annelerin ölümü trajik sonuçlar ortaya çıkarmaktadır.[1]

Anne ölüm oranları 100.000 canlı doğumda 2018 yılı verilerine göre Meksika'da 34,6, Amerika Birleşik Devletleri'nde 17,4, Birleşik Krallık'ta 6,5 ve Kanada'da 8,6 şeklindedir. Ülkemizde ise 2019 yılında 100.000 canlı doğumda 13,1 olarak saptanmıştır.[3]

Kritik durumdaki obstetrik hastaların tedavisi YBÜ'de daha kolay olmaktadır.[4] Ayrıca, YBÜ'deki yakın takip olanağı ile oluşabilecek komplikasyonlar daha erken tanınmakta ve hızlı müdahale şansı olmaktadır.[5]

Çalışmamızda, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon yoğun bakım ünitesinde Ocak 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında takip edilmiş olan obstetrik hastaları retrospektif olarak incelemeyi ve elde ettiğimiz sonuçları irdelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gerekli etik kurul onayı alındıktan sonra yoğun bakım ünitesinde Ocak 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında yatmış olan obstetrik hastaların dosya ve bilgisayar çekirdek sistemi verileri retrospektif olarak tarandı ve incelendi.

Hastaların yaş, gestasyonel yaş (hafta), gebelik ve doğum sayısı, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), yoğun bakım yatış dönemi (antepartum/postpartum/postabortal), doğum şekli (vajinal/elektif sezaryen/acil sezaryen/abortus-ektopik) gibi genel özellikleri not edildi. YBÜ kabulündeki tanıları ve varsa öncesinde bilinen hastalıkları grubuna uygun olarak kayıt altına alındı. Yatışından sonra gelişen hastalıklar ayrıca belirtildi. Bu ek patolojiler; akut respiratuar distres sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği (MOF), sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), hemorajik şok, ventilatör ilişkili pnömoni (VIP), plevral efüzyon şeklinde gruplandırıldı. Ayrıca yoğun bakıma yatışında saptanan GKS, ASA skoru ve APACHE II skorları kaydedildi. YBÜ'de ve hastanede toplam kaç gün kaldıkları, mortalite olup olmaması, invaziv mekanik ventilasyon (MV) uygulanmışsa kaç saat uygulandığı not edildi. Mortal seyreden vakaların mortalite sebepleri belirtildi. Hastaların almış oldukları antimikrobiyal tedaviler gruplarına göre kaydedildi. Kültür pozitifliği saptanmışsa, hangi kültürde hangi mikroorganizma üremesi olduğu ayrıca not edildi. YBÜ'ye kabulden sonraki ilk 24 saatte ölçülmüş en yüksek lökosit, C-Reaktif Protein (CRP) ve prokalsitonin değerleri işlendi. Ayrıca YBÜ'de yattığı sürece saptanan en yüksek ateş değeri kayıtlara geçirildi.

YBÜ'de takip edildiği sürede uygulanan invaziv girişimler (nazogastrik sonda, üriner sonda, toraks tüpü, entübasyon, mekanik ventilasyon gerekliliği, santral venöz kateter, intraarteriyel kateterizasyon, renal replasman tedavisi, plazmaferez, inotrop kullanımı) tek tek saptanıp belirtildi. Yoğun bakımda kan transfüzyonu yapılıp yapılmadığı da ayrıca not edildi.

Verilerin analizi SPSS for Windows 18.0 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının homojenitesi Kolmogorov Smirnov testi ile araştırıldı. Parametrik verilerin gösteriminde ortalama ± standart sapma, nonparametrik verilerin gösteriminde ortanca ve interquantile range (IQR) ve kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Parametrik verilerin analizinde Student t test, nonparametrik verilerin kıyaslanmasında Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki- Kare testiyle değerlendirildi. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı dönemde yoğun bakımda takip edilen 1223 hastanın, 88 (%7,19)'inin obstetrik patolojiler sebebiyle yoğun bakımda takip edildiği tespit edildi. Yine aynı dönemde, hastanede 19599 doğum gerçekleştiği ve bu obstetrik hastaların %0,44 kısmının yoğun bakım ünitesinde takip edildiği saptandı.

Çalışmaya dahil edilen maternal yaş ortalaması 30,97 ± 6,02 ve gestasyonel yaş ortancası 35 (IQR:5) olarak tespit edildi. Vücut kitle indeksi (VKİ) değerine ulaşılabilen 71 hastanın VKİ (kg/m^2) ortancası 27,34 (IQR:4) idi. Hastaların geçirdiği gebelik sayısı ortancası 3 (IQR:2) ve doğum sayısı ortancası 1 (IQR:2) olarak belirlendi.

Exitus olan hastalarda maternal yaş anlamlı olarak yüksek iken (p<0,05); gestasyonel yaş, VKİ, gebelik ve doğum sayılarının mortalite ile ilişkisi saptanmadı (p>0,05) (

Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların genel özelliklerinin mortalite ile ilişkisi

	Mortalite		
	Var (n:3)	**Yok (n:85)**	***p***
	Ortalama±SS /Ortanca (IQR)	**Ortalama±SS /Ortanca (IQR)**	**değeri**
Maternal yaş	38,0 ± 6,0	30,7±5,9	0,039*
Gestasyonel yaş	35	35 (5)	0,897**
VKİ (n=3/68)	30,12	27,34 (4)	0,522**
Gebelik sayısı	4	3 (2)	0,218**
Doğum sayısı	3	1 (2)	0,413**

*Student t test, **Mann Whitney U testi

Hastalarda 23'ünde (%26,1) komorbid patoloji saptanmış olup, en sık rastlanan komorbid patolojilerin intrakraniyal patolojiler + epilepsi (%23,08) ve kardiyak hastalıklar (%19,23) olduğu saptandı (Tablo 4).

Tablo 4: Gebelik öncesi var olan hastalıklar

Komorbidite	**Hasta sayısı (n)**	**Oran (%)**
İntrakraniyal patolojiler + epilepsi	6	23,08
Kardiyak hastalıklar	5	19,23
Diabetes mellitus	4	15,38
Tiroid hastalıkları	3	11,54
Pulmoner hastalıklar	3	11,54
Karaciğer hastalıkları	2	7,69
Böbrek hastalıkları	1	3,85
Koagülasyon bozuklukları	1	3,85
Hipertansiyon	1	3,85

Hastaların 4'ünün (%5) antepartum, 82'sinin (%93) postpartum ve 2'sinin (%2) postabortal olarak yoğun bakıma alındığı belirlendi. Antepartum olarak yoğun bakıma alınan hastaların yoğun bakım yatış endikasyonlarının; epilepsi nöbeti, diyabetik ketoasidoz, preeklamspi ve HELLP sendromu olduğu belirlendi.

Çalışmamızda yoğun bakıma yatış nedenleri arasında obstetrik hemorajilerin en başta geldiği (%62,5) gözlenmiştir. Hemorajileri, gebeliğin hipertansif bozuklukları izlemiştir (%48,9). Tanılar tek başına incelendiğinde en sık plasenta previa (%30,7) ve ikinci sıklıkla preeklampsi (%23,9) obstetrik hastaların yoğun bakıma yatış sebeplerinden olmuşlardır. Nonobstetrik kaynaklı yatış sebepleri arasında ise 6 hastada (%6,8) saptanan anestezi komplikasyonu ilk sırada gözlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: Yoğun bakıma kabul nedenleri

Yoğun bakıma kabul nedenleri	**Hasta sayısı**	**Tüm hastalara oranı (%)**
Obstetrik		
Obstetrik hemorajiler	55	62,5
Plasenta dekolmanı	*5*	*5,7*
Plasenta previa	*27*	*30,7*
Plasenta acreata	*3*	*3,4*
Plasental rest	*0*	*0*
Uterin kontraksiyon yetmezliği	*12*	*13,6*
DIC	*8*	*9,1*
Travma	1	1,1
Gebeliğin hipertansif bozuklukları	43	48,9
Preeklampsi	*21*	*23,9*
Eklampsi	*10*	*11,4*
HELLP sendromu	*12*	*13,6*
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	0	0
Sepsis	0	0
Amnion sıvı embolisi	0	0
Diğer	0	0
Nonobstetrik		
Epilepsi	2	2,3
Kalp kapak hastalıkları	2	2,3
Diabetik ketoasidoz	1	1,1
Hemorajik şok	4	4,5
Akut böbrek yetmezliği	0	0
Akut solunum yetmezliği		
Pnömoni	*4*	*4,5*
Pulmoner emboli	*0*	*0*

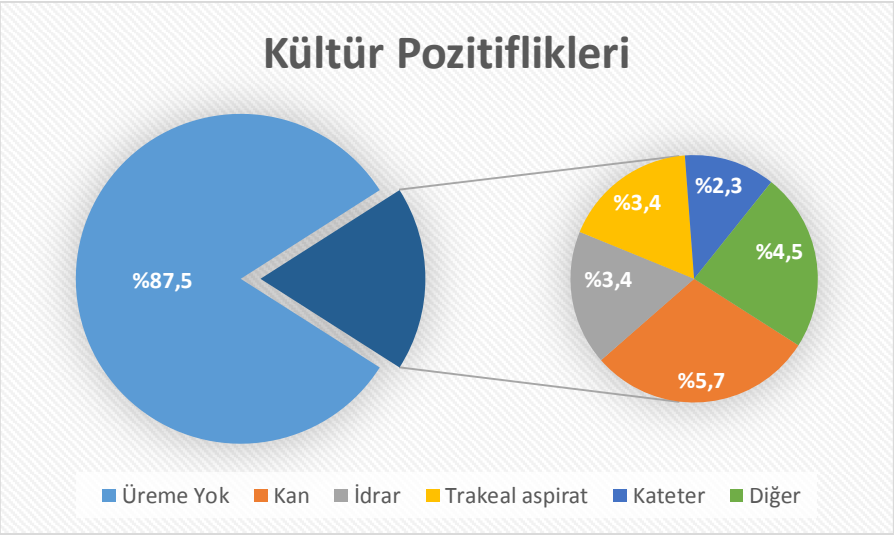
Obstruktif akciğer hastalığı (Astım, KOAH)	*3*	*3,4*
Akut serebrovasküler olay	2	2,3
Anestezi komplikasyonu	6	6,8
Diğer	3	3,4

Hastaların 42'sinin (%48) elektif sezaryen, 36'sının (%41) acil sezaryen, 8'inin (%9) vajinal doğum ve 2'sinin (%2) abortus/ektopik gebelik sonrası yoğun bakıma interne edildiği anlaşıldı.

ASA skorları incelendiğinde; hastaların 12'si (%13,6) ASA 2, 71'i (%80,7) ASA 3 ve 5'i (%5,7) ASA 4'tü. APACHE skorları incelendiğinde; hastaların 33'ünün (%37,5) APACHE skorları 0-10 arasında, 35'inin (%39,8) APACHE skorları 11-20 arasında, 10'unun (%11,4) APACHE skorları 21-30 arasında ve 10'unun (%11,4) APACHE skorlarının 31 üzerinde olduğu belirlendi.

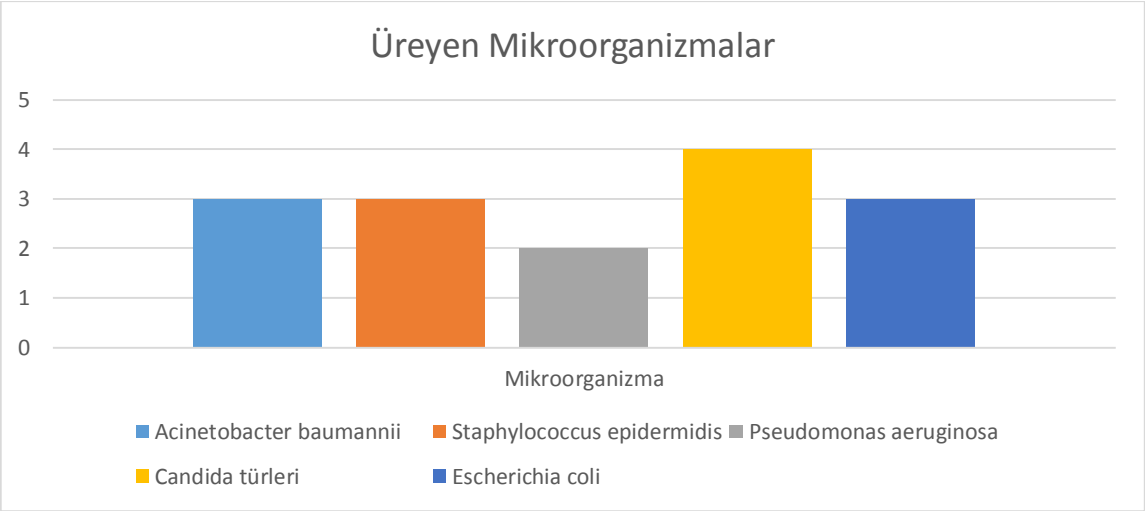
Hastaların GKS ortancaları 14 (IQR:5), yoğun bakım kalış süresi ortancaları 2 gün (IQR:2), hastanede toplam yatış süresi ortancası 7 gün (IQR:6), ateş ortanca değeri 36,9 ^{o}C (IQR:0,6), lökosit ortalama değeri 17,34±6,30 10^3/uL, prokalsitonin düzeyi ortancası 0,26 ng/dl (IQR:1,29) CRP düzeyi ortancası 31 mg/l (IQR:56,5) ve invaziv MV ihtiyacı olan 37 hastanın invaziv MV süresi ortancası 12 saat (IQR:18) olarak saptandı.

Hastaların 11 tanesinin (%12,5) kültüründe/kültürlerinde pozitiflik saptanmış olup en fazla kan kültürü pozitifliği (5 hasta; %5,7) gözlendi. İdrar kültürü 3 hastada (%3,4), trakeal aspirat kültürü 3 hastada (%3,4) ve kateter kültürü 2 hastada (%2,3) pozitif saptandı. 4 hastada (%4,5) ise diğer kültür pozitiflikleri görüldü (servix kültürü, yara yeri kültürü). Kültür pozitiflikleri Şekil 11'te gösterilmiştir.



Şekil 11: Kültür pozitiflikleri

Kültür pozitifliğine neden olan mikroorganizmalar incelendiğinde, %36 ile Candida türleri birinci sırada yer alırken; Candida türlerini %27 ile *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Escherichia coli* takip etmektedir. 2 hastada (%18) ise *Pseudomonas aeruginosa* ürediği gözlenmiştir (Şekil 12).



Şekil 12: Üreyen mikroorganizmalar

Bütün hastaların YBÜ'de takip edildikleri sürece aldıkları antimikrobiyal ajanlar not edilmiş ve yüzdesel dağılımları hesaplanmıştır. En sık sefalosporin grubu antibiyotiklerin kullanıldığı (%93,4) saptanmış olup, tazobaktam + piperasilin deriveleri 2. sırada yer almaktadır (%12,5). Kullanılan antimikrobiyallerin oransal dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir. "Diğer" grubuna, listede türüne yer verilmeyen antibiyotikler ve antiviral ajanlar dahil edilmiştir. Bütün antifungal ajanlar tek grupta listelenmiştir.

Tablo 6: Antimikrobiyal ajanların dağılımı

Antimikrobiyal Ajanlar	***Hasta sayısı***	***Oran (%)***
Sefalosporin	83	94,3
Tazobaktam + piperasilin	11	12,5
Meropenem	4	4,5
Kolistin	3	3,4
Vankomisin	2	2,3
Metronidazol	9	10,2
Antifungal	3	3,4
Diğer	13	14,8

Hastalara uygulanan invaziv işlemler incelendiğinde; hastaların 88'ine (%100) üriner sonda, 37'sine (%40,9) MV desteği, 34'üne (%38,6) entübasyon, 24'üne (%27,3) santral venöz kateterizasyon, 24'üne (%27,3) intraarteriyel kateterizasyon, 11'ine (%12,5) nazogastrik sonda ve 3'üne (%3,4) toraks tüpü uygulandığı tespit edildi. Verilen ek tedaviler incelendiğinde; hastaların 11'ine (%12,5) inotrop desteği, 3'üne renal replasman tedavisi ve 1'ine (%1,1) plazmaferez uygulandığı saptandı.

Hastaların yoğun bakım takipleri sırasında 14'ünde (%15,9) ek patoloji geliştiği saptandı. Gelişen hastalık ve durumları incelendiğinde; 8 (%91) hastada plevral efüzyon, 6 (%6,8) hastada ARDS, 5 (%5,7) hastada sepsis, 3 (%3,4) hastada MOF, 3 (%3,4) hastada VIP ve 2 (%2,3) hastada DIC geliştiği saptandı (Tablo 7). Mortalite ve yoğun bakımda gelişen hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı (p>0,05).

Tablo 7: YBÜ'de gelişen patolojiler

YBÜ'de gelişen hastalıklar	**Hasta sayısı**	**Tüm hastalara oranı (%)**
Plevral efüzyon	8	9,1
ARDS	6	6,8
Sepsis	5	5,7
MOF	3	3,4
VIP	3	3,4
DIC	2	2,3

Hastaların 3'ünde (%3,4) mortalite geliştiği saptandı. Hastaların mortaliteleri incelendiğinde; 3 hastadan 2 tanesinin mortalite nedeninin postpartum hemoraji sonrası gelişen DIC ve hemorajik şok olduğu saptandı. Bu 2 hastanın da yoğun bakıma kabullerinin ilk 24 saati içinde kaybedildikleri anlaşıldı.

Diğer 1 hasta ise HELLP tanısı ile interne edilmiş olup, takibinde gelişen ARDS, sepsis ve çoklu organ yetmezliği sonrası mortal sonuçlanmıştır. Anılan durumların hepsi ölüm nedeni kabul edilip yapılan analizde; postpartum hemoraji, DIC ve hemorajik şok; mortal seyreden hastaların %66,7'sinde gözlenerek en sık mortalite nedeni olarak saptanmıştır. HELLP, ARDS, sepsis ve MOF'un oranları ise %33,3 olarak belirlenmiştir (Tablo *8*).

Tablo 8: Mortalite nedenleri

Hastalıklar	**Hasta sayısı**	**Mortal seyreden hastalara oranı (%)**
DIC	2	66,7
Hemorajik şok	2	66,7
Postpartum hemoraji	2	66,7
Sepsis	1	33,3
MOF	1	33,3
ARDS	1	33,3
HELLP	1	33,3

İnvaziv işlemler ve destek tedavilerinin; mortalite, kültür pozitifliği ve ek patoloji gelişimi ile olan ilişkileri incelendi. Mortalite sıklığı; santral venöz katater, intraarteriyel kateter, nazogastrik sonda ve inotrop ilaç uygulananlarda anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05). Mortalite sıklığının; üriner sonda uygulaması, MV ihtiyacı, toraks tüpü uygulaması, renal replasman ve plazmaferez tedavisi ile aralarında ilişki saptanmadı (p>0,05). Kültür pozitifliği sıklığı ise MV ihtiyacı, entübasyon uygulananlarda, santral venöz katater, intraarteriyel katater, nazogastrik sonda, inotrop ilaç uygulananlarda, toraks tüpü takılanlarda ve renal replasman tedavisi uygulananlarda anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05). Ek patoloji gelişimi sıklığı MV ihtiyacı, entübasyon uygulananlarda, santral venöz katater, intraarteriyel katater, nazogastrik sonda, inotrop ilaç uygulananlarda, toraks tüpü takılanlarda ve renal replasman tedavisi uygulananlarda anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05). Ayrıca, yoğun bakımda yapılan transfüzyonların istatistiksel olarak mortalite ilişkisi (p>0,05) saptanmazken, kültür pozitifliği (p:0,009) üzerine ve ek patoloji gelişimine (p:0,027) anlamlı etkisi saptandı. (

Tablo 9).

Tablo 9: İnvaziv işlemler ve destek tedavilerinin mortalite, kültür pozitifliği ve ek patoloji gelişimi ile olan ilişkileri

	Mortalite			**Kültür pozitifliği**			**Ek patoloji gelişimi**		
	Var (n:3) n(%)	**Yok (n:85) n(%)**	**p***	**Var (n:11) n(%)**	**Yok (n:77) n(%)**	**p***	**Var (n:14) n (%)**	**Yok (n:74) n (%)**	**p***
Üriner sonda	3 (100)	85 (100)	-	11 (100)	77 (100)	-	14 (100)	74 (100)	-
MV ihtiyacı	3 (100)	34 (40)	0,071	10 (90,9)	27 (35,1)	0,001	12 (85,7)	25 (33,8)	<0,001
Entübasyon	3 (100)	31 (36,5)	0,055	8 (72,7)	26 (33,8)	0,017	11 (78,6)	23 (31,1)	0,001
Santral venöz kateterizasyon	3 (100)	21 (24,7)	0,018	8 (72,7)	16 (20,8)	0,001	10 (71,4)	14 (18,9)	<0,001
İntraarteriyel kataterizasyon	3 (100)	21 (24,7)	0,018	8 (72,7)	16 (20,8)	0,001	11 (78,6)	13 (17,6)	<0,001

Nazogastrik sonda	2 (66,7)	9 (10,6)	0,040	2 (66,7)	9 (10,6)	0,040	9 (64,3)	2 (2,7)	<0,001
İnotrop ilaç kullanımı	3 (100)	8 (9,4)	0,002	4 (36,4)	7 (9,1)	0,029	5 (35,7)	6 (8,1)	0,013
Toraks tüpü	0	3 (3,5)	0,900	3 (27,3)	0	0,002	3 (21,4)	0	0,003
Renal replasman tedavisi	1 (33,3)	2 (2,4)	0,100	3 (27,3)	0	0,002	3 (21,4)	0	0,003
Plazmaferez	0	1 (1,2)	0,966	1 (9,1)	0	0,125	1 (7,1)	0	0,159
YBÜ'de kan transfüzyonu	3 (100)	36 (42,4)	0,083	9 (81,8)	30 (39)	0,009	10 (71,4)	29 (39,2)	0,027

*Fisher's Exact Test

Çalışmaya alınan hastalarda gelişen mortalitenin; GKS, yoğun bakım yatış süresi, hastanede toplam kalış süresi, ateş, lökosit değeri, prokalsitonin, CRP ve invaziv MV süresi ile ilişkisine rastlanmadı (p>0,05). Ayrıca, meydana gelen kültür pozitifliğinin GKS, lökosit ve CRP değeri ile ilişkisine rastlanmadı (p>0,05). Ancak, kültür pozitifliği saptanan hastaların yoğun bakım yatış süresi, hastanede toplam kalış süresi ve invaziv MV süresi anlamlı olarak uzundu (p<0,05). Kültür pozitifliği saptanan hastaların prokalsitonin ve ateş değerleri anlamlı olarak yüksekti (p<0,05) (Tablo *10*).

Tablo 10: Klinik takip değerlerinin mortalite ve kültür pozitifliği ile ilişkisi

	Mortalite			**Kültür pozitifliği**		
	Var (n:3)	**Yok (n:85)**		**Var (n:11)**	**Yok (n:77)**	
	Ortalama±SS /Ortanca (IQR)	**Ortalama±SS /Ortanca (IQR)**	**p**	**Ortalama±SS /Ortanca (IQR)**	**Ortalama±SS /Ortanca (IQR)**	**p**
GKS	3	14 (4)	0,185*	8 (11)	10 (5)	0,098*
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	1	2 (2)	0,829*	17 (19)	2 (1)	<0,001*
Hastanede toplam yatış süresi (gün)	1	7 (6)	0,327*	28 (29)	9,5 (6)	<0,001*
Ateş (°C)	36,9	36,9 (0,8)	0,795*	38,5 (1,6)	36,9 (0,4)	<0,001*
Lökosit değeri (10^3/uL)	15,0±7,8	17,55±6,50	0,413**	14,7±9,1	17,85±5,85	0,129**
Prokalsitonin düzeyi (ng/dl)	0,07	0,61 (2,29)	0,750*	1,82 (7,36)	0,51 (1,71)	0,013*
CRP düzeyi (mg/l)	4,96	31 (38,5)	0,453*	25,5 (65,75)	31,5 (43,55)	0,536*
İnvaziv MV süresi (saat) (n=3/34)	6	14,55 (15)	0,909*	37 (70)	5,50 (14)	0,008*

*Mann Whitney U testi, **Student t test

Mortalite ile gebelik öncesi komorbiditeler, yoğun bakım yatışının yapıldığı obstetrik dönem ve doğum şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmazken (p>0,05), ASA 4 olan hastaların (p<0,05) ve APACHE II skoru 20'den fazla olan hastaların mortalite sıklığı anlamlı olarak yüksekti (p<0,05). Ayrıca, kültür pozitifliği ile komorbidite varlığı, yoğun bakıma yatış dönemi, doğum şekli, ASA skoru arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05). Ayrıca, APACHE II skoru 21 ve üzeri olan hastaların kültür pozitifliği sıklığı anlamlı olarak yüksekti (p:0,002) (Tablo *11*).

Tablo 11: Bazı verilerin mortalite ve kültür pozitifliği ile olan ilişkileri

		Mortalite			***Kültür pozitifliği***		
		Var (n:3) n(%)	**Yok(n:85) n(%)**	***p****	**Var (n:11) n(%)**	**Yok(n:77) n(%)**	***p****
Gebelik öncesi patoloji	Var	1 (33,3)	22 (25,9)	0,602	3 (27,3)	20 (26)	0,591
	Yok	2 (66,7)	63 (74,1)		8 (72,7)	57 (74)	
Yoğun bakım yatışı	Antepartum	0	4 (4,7)	0,893	1 (9,1)	3 (3,9)	0,649
	Postpartum	3 (100)	79 (92,9)		10 (90,9)	72 (93,5)	
	Postabortal	0	2 (2,4)		0	2 (2,6)	
Doğum şekli	Vajinal	0	8 (9,4)	0,890	2 (18,2)	6 (7,8)	0,364
	Elektif sezeryan	2 (66,7)	40 (47,1)		5 (45,5)	37 (48,1)	
	Acil sezeryan	1 (33,3)	35 (41,2)		4 (36,4)	32 (41,6)	
	Abortus/ektopik	0	2 (2,4)		0	2 (2,6)	
ASA	2	0	12 (14,1)	0,008	0	12 (15,6)	0,116
	3	1 (33,3)	70 (82,4)		9 (81,8)	62 (80,5)	
	4	2 (66,7)	3 (3,5)		2 (18,2)	3 (3,9)	
APACHE	0 ila 10 arası	0	33 (38,8)	0,010	1 (9,1)	32 (41,6)	0,002
	11 ila 20 arası	0	35 (41,2)		3 (27,3)	32 (41,6)	
	21 ila 30 arası	1 (33,3)	9 (10,6)		2 (18,2)	8 (10,4)	
	31 ve üstü	2 (66,7)	8 (9,4)		5 (45,5)	5 (6,5)	

* Fisher's Exact Test

Mortalite ve yatış tanıları arasındaki ilişki incelendiğinde; hemorajik şok sebebiyle yatırılan hastaların mortaliteleri anlamlı olarak yüksek saptandı (p:0,005). Diğer tanılar ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı (p>0,05).

ARDS gelişen hastalarda; yoğun bakımda kalış süresi, hastanede toplam kalış süresi ve invaziv MV süresi anlamlı olarak uzundu (p<0,05). MOF gelişen hastalarda; yoğun bakımda kalış süresi, hastanede toplam kalış süresi ve invaziv MV süresi anlamlı olarak uzundu (p<0,05) (Tablo *12*).

Tablo 12: Takip sürelerinin ARDS ve MOF gelişimi üzerine ilişkisi

	ARDS				**MOF**			
	Var/yok n	**Var Ortanca (IQR)**	**Yok Ortanca (IQR)**	**p***	**Var/yok n**	**Var Ortanca (IQR)**	**Yok Ortanca (IQR)**	**p***
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	6/82	11 (23)	2 (2)	<0,001	3/85	27	2 (2)	<0,001
Hastanede toplam yatış süresi (gün)	6/82	26 (30)	7 (5)	0,001	3/85	43	7 (5)	<0,001
İnvaziv MV süresi (saat)	4/30	70 (367)	9 (15)	0,002	3/1	48	12 (16)	0,010

*Mann Whitney U testi

Sepsis gelişen hastalarda; yoğun bakımda kalış süresi, hastanede toplam kalış süresi ve invaziv MV süresi anlamlı olarak uzundu (p<0,05). DIC gelişen hastalarda; yoğun bakımda kalış süresi ve hastanede toplam kalış süresi anlamlı olarak uzundu (p<0,05) (Tablo 13).

Tablo 13: Takip sürelerinin Sepsis ve DIC gelişimi üzerine ilişkisi

	Sepsis				**DIC**			
	Var/yok n	**Var Ortanca (IQR)**	**Yok Ortanca (IQR)**	**p***	**Var/yok n**	**Var Ortanca (IQR)**	**Yok Ortanca (IQR)**	**p***
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	5/83	25 (17)	2 (2)	<0,001	2/86	18	2 (2)	0,016
Hastanede toplam yatış süresi (gün)	5/83	43 (20)	7 (5)	<0,001	2/86	37	7 (5)	0,006
İnvaziv MV süresi (saat)	5/29	48 (253)	6 (15)	0,002	1/33	48	12 (16)	0,235

*Mann Whitney U testi

VIP gelişen hastalarda; yoğun bakımda kalış süresi ve hastanede toplam kalış süresi uzun iken (p<0,05); invaziv MV süresi ve VIP gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı (p>0,05). Plevral efüzyon gelişen hastalarda; yoğun bakımda kalış süresi, hastanede toplam kalış süresi ve invaziv MV süresi anlamlı olarak uzundu (p<0,05). (Tablo *14*).

Tablo 14: Takip sürelerinin VIP ve Plevral Efüzyon gelişimi üzerine ilişkisi

	VIP				**Plevral Efüzyon**			
	Var/yok n	**Var Ortanca (IQR)**	**Yok Ortanca (IQR)**	**p***	**Var/yok n**	**Var Ortanca (IQR)**	**Yok Ortanca (IQR)**	**p***
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	3/85	27	2 (2)	<0,001	6/82	11 (16)	2 (2)	0,001
Hastanede toplam yatış süresi (gün)	3/85	43	7 (5)	0,002	6/82	18 (25)	7 (6)	0,013
İnvaziv MV süresi (saat)	3/31	48	12 (16)	0,079	7/27	26 (44)	6 (16)	0,048

*Mann Whitney U testi

TARTIŞMA

Çalışmamızı kapsayan dönemde, çalışmanın yapıldığı hastanedeki doğum sayıları incelendiğinde, tüm obstetrik hastalardan 88 tanesinin (%0,44) yoğun bakım ünitesine kabul edildiği saptandı. Chawla ve ark.'nın çalışmasında bu oranın %0,47 olduğu ve bizim sonucumuzla benzerlik gösterdiği saptanmışken, Rios ve ark.'nın çalışmasında ise bu oran %0,81'dir.[6,7] Yoğun bakım takibi gereken obstetrik hastaların, yoğun bakımda takip edilen tüm hastalara oranı Chawla ve ark. tarafından %0,8 ve Rios ve ark. tarafından %3,9 bulunmuşken, bizim çalışmamızda bu oran %7,19'dur. Çalışmanın yapıldığı hastane, etrafında yaşayan 3,5 milyon insana hizmet veren ve obstetri ve riskli gebelikler konusundaki deneyimiyle tanınırlığı olan bir kurumdur. Bu sebeple, çevredeki riskli gebeliklerin büyük çoğunluğunun başvurması ve 'kadın hastalıkları ve doğum' ağırlıklı bir hastane olması nedeniyle, bizim çalışmamızdaki oranın diğer çalışmacılardan daha yüksek olmasına yol açtığını düşünmekteyiz.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 3 tanesi (%3,4) mortalite ile sonuçlanmıştır. Fransa'da 11824 hastanın incelendiği bir çalışmada bu oran %1.3, Brezilya'daki bir çalışmada %4.7, Pakistan'daki bir çalışmada ise %27.3 olmuştur.[8-10] Hindistan'daki bir çalışmada[11] %33,66 ve ülkemizde Demirkiran ve ark.'nın[1] yaptığı bir çalışmada %10,4 olarak saptanmıştır. Yoğun bakımda takip edilen obstetrik hastalardaki mortalite hızının, ülkelerin gelişmişlik seviyesiyle doğru orantılı olduğu gözlemlense de yurtiçindeki verilere göre daha iyi sonuç elde etmiş olmamızın; obstetri olgularında, anestezi-kadın doğum ve yoğun bakımdaki ekiplerin konu ile ilgili çok deneyimli olması, acil durumlara erken müdahale edecek imkanların bulunması, ayrıca uygun ve yeterli bir üçüncü düzey yoğun bakım hizmetinin veriliyor olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Demografik özellikler incelendiğinde, çalışmaya dahil edilen olgulardaki; gestasyonel yaş, VKİ, gebelik ve doğum sayıları açısından mortalite ile sonuçlanan ve yaşayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmazken, maternal yaş ise mortalite ile sonuçlanan olgularda anlamlı derecede daha yüksekti. Çalışmamızdaki maternal yaş ortalaması 31 ± 6 yıl ile benzer birçok çalışmadan daha yüksekti. Bu oran, Brezilya'da Banderia ve ark. tarafından 27 yıl, Hindistan'da Ashraf ve ark. tarafından ise 27 ±5 yıl olarak bulunmuştur.[9,12]

Çalışmamızdaki hastaların gebelik öncesinde var olan hastalıklarını incelendiğimizde karşımıza en sık intrakraniyal patolojiler ve epilepsi grubu çıkmaktadır. Tarafımızca, bu grubun tüm peripartum periyoddaki komorbiditelere oranı %23,1 olarak saptanmıştır. Rios ve ark. tarafından yapılan çalışmada, en sık iki sebep %18,5'lik oranlarla hipertansiyon ve diyabetes mellitus olmuştur.[7] Epilepsi ise %14,8

oranında görülmektedir. Bu durumun, toplumların sosyokültürel ve genetik değişkenliklerinden ya da gebelik takip hedeflerindeki farklılıklarından kaynaklandığı düşünülebilir.

Tamamına yakını (%93) postpartum dönemde yoğun bakımıza interne edilen hastaların yatış endikasyonlarını incelediğimizde; en sık postpartum hemorajiler (%62,5), 2. sıklıkta gebeliğin hipertansif düzensizlikleri (%48,9) karşımıza çıktı. Jain ve ark.'nın çalışmasında ise hipertansif düzensizlikler en fazla (%37,7), hemorajiler 2. sıklıkta (%28,8) saptanmıştır.[13] Vasquez ve ark.'nın çalışmasında, aynı şekilde, hipertansif düzensizlikler daha sıklıkta (%40), hemorajiler ise ikinci sıklıkta (%16) gözlenmiştir.[14] Hastane bölgesindeki plasental bozuklukları olan riskli gebelerin çoğunluğunun çalışmanın yapıldığı hastanede takip ediliyor olmasının da bu farkın ortaya çıkmasına neden olduğunu düşünmekteyiz. Çalışma grubumuzdaki hastaların %30,7'sinin tanısının da plasenta previa olması bu sonucu desteklemektedir. Mahutte ve ark.'nın çalışmasında obstetrik hemorajiler (%26) en sık yoğun bakıma yatış endikasyonu olurken, hipertansiyon (%21) ikinci sık sebep olarak saptanmıştır.[15] Vivian ve ark.'nın Hong Kong'ta yaptıkları çalışmada ise postpartum hemoraji nedeniyle yoğun bakıma interne edilen obstetrik hastaların oranı %58; gebeliğin hipertansif düzensizlikleri nedeniyle yatış yapılanların oranı ise %25 olarak bulunmuş olup bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir.[16] Görüldüğü üzere; yoğun bakım ünitesine kabul endikasyonları, o hastaneye başvuran hastaların obstetrik hastaların medikal profiline göre değişkenlik gösterebilmektedir.

Elektif ve acil sezaryen uygulamalarını ayrı ayrı değerlendirdiğimiz çalışmamızda, hastaların %89'unun sezaryen operasyonu geçirdiğini, vajinal doğumun %9, postabortal kabullerin ise %2 oranında olduğunu gördük. Literatürü taradığımızda, benzer şekilde, obstetrik hastaların çoğunluğunun yoğun bakım ünitesine sezaryen sonrası kabul edildiklerini gördük. Saha ve Shakya yaptıkları çalışmada sezaryen oranını %70 bulmuşlardır.[17] Aradaki farklılığın, ülkemizdeki sezaryen oranının yüksek olmasından kaynaklandığı söylenebilir.

Çalışmamızda GKS; mortalite, kültür pozitifliği ve ek patoloji gelişimi açısından anlamlı değilken, 21 ve üstü APACHE II skorunun mortalite, kültür pozitifliği ve ek patoloji gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Thakur ve ark. gibi, Shen ve ark. da çalışmalarında yüksek APACHE II skorunun maternal mortaliteyi tahmin etme konusunda etkin olduğunu bildirmişlerdir.[18,19]

Hastalarımızdan hayatta kalanların yoğun bakımda kaldıkları günlerin median değeri 2 gün (IQR:2) iken, hastanede toplam kaldıkları günlerin median değerinin 7 gün olduğu (IQR:6) saptandı. Mortalite ile sonuçlananlarda her iki değer de 1 gün olarak bulundu. Gombar ve ark., YBÜ kalış süresinin median değerini mortalite ile sonuçlananlarda 3 gün (IQR:2-10), hayatta kalanlarda 5,5 gün (IQR:3-9,8); hastanede toplam kalınan gün median değerlerini ise mortalite ile sonuçlananlarda 4 gün (IQR:2-11), hayatta kalanlarda 12,5 gün (IQR:9,3-2) olarak saptamışlardır.[20] Mortalite ile sonuçlananlardaki median değer farklılıkları, 3 hastanın 2 tanesini 24 saat dolmadan kaybetmemizle açıklanabilir. Hayatta kalanların ise hızla iyileşip taburcu edilmesi sonucunda, hastanede toplam kalış süresinin Gombar ve ark.'na göre daha düşük olduğunu belirledik.

Yoğun bakım ünitesinde uygulanan invaziv girişimler ve ek destek tedavilerini incelediğimizde, hastalarımızın 37 tanesinin (% 40,9) mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyduğunu, Vasquez ve ark.'nın çalışmasında da mekanik ventilasyon desteği gereksiniminin % 40,9 oranına ulaştığını belirledik.[14] Hastalarımızın 24 tanesine (%27,3) santral venöz kateterizasyon ve arteriyel kateterizasyon yapıldığını, %12,5'ine nazogastrik sonda uygulaması yapıldığını; santral venöz kateterizasyon, arteriyel kateterizasyon ve nazogastrik sonda uygulamaları gibi invaziv girişim yapılmasının, mortalite açısından anlamlı olduğunu saptadık. Ayrıca, hastalarımızın %12,5'inde inotrop ilaç kullanarak vazopressör desteği gereksinimi ortaya çıkmıştır. Demirkıran ve ark.'nın çalışmasında ise hastaların % 48'ine santral venöz kateterizasyon, % 62,4'ünde arteriyel kateterizasyon uygulandığı görülmüştür.[1] Ashraf ve ark.'nın çalışmasında; mekanik ventilatör kullanım oranı % 85, inotrop desteği oranı % 78, arteriyel kateterizasyon oranı % 62, santral venöz kateterizasyon ise % 53 seviyelerine kadar ulaşmıştır.[12] Bu sonuçların, Ashraf ve ark.'nın çalışmasındaki hastaların klinik açıdan daha ağır bir tabloda olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, Ashraf ve ark. 3 hastaya (%5,5) renal replasman tedavisi uygulamışken bizim çalışmamızdaki renal replasman tedavisi uygulanma oranı %3,4 idi. Böyle değişik sonuçların, hastaların klinik durumlarındaki değişikliklerden veya klinisyenlerin invaziv girişim uygulama endikasyonlarındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülebilir.

Hastalarımızın mortalite nedenlerini incelediğimizde, bulduğumuz en sık sebepler %66,7 oran ile postpartum hemoraji, DIC ve hemorajik şok olmuştur. HELLP, sepsis, ARDS ve MOF'un mortaliteye sebebiyet verme oranı ise %33,3 olarak belirlenmiştir. Ashraf ve ark.'nın çalışmasında mortalite sebepleri incelendiğinde, MOF bu olguların izlemi sırasında, tamamında görülmüşken (% 100), DIC ise % 71,4 oranında mortalite sebebi olarak bulunmuştur.[13] Ashraf ve ark.'nın mortalite nedenlerinin MOF ve DIC olması bizim hastalarımıza göre daha uzun yatış süresi ve buna bağlı komplikasyon gelişimi ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Hastaların yoğun bakım ünitesinde kalış sürelerinin, hastanede toplam kalış sürelerinin ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanma sürelerinin; mortalite, kültür pozitifliği olması ve yoğun bakımda ek patoloji gelişimi üzerine etkileri incelendi. Üç etkenin de mortalite üzerine anlamlı etkisine rastlanmadı. Ancak, yoğun bakım kalış, hastane kalış ve mekanik ventilasyon uygulama sürelerinin uzaması ile; gönderilen mikrobiyolojik kültürlerde pozitif sonuç olması ve ek patoloji gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirledik. Bu belirtilen sürelerin uzadıkça komplikasyonların artacağı, Ceylan ve ark.'nın çalışmasında da bildirilmekle beraber, zaten genel olarak kabul görmüş olan bir gerçektir.[21] Bizim çalışmamızdaki kültür pozitifliği ve komplikasyon gelişimi sonuçları, literatürle benzerlik göstermiştir. Ancak süre uzadıkça mortalitenin artmamış olması, yoğun bakımımızdaki takip ve tedavi sürecinin iyi bir şekilde yönetilmesinin sonucu olarak değerlendirilebilir.

Ateş, prokalsitonin değeri, mekanik ventilatör ihtiyacı olması, entübasyon gerekliliği, santral venöz kateterizasyon, intraarteriyel kateterizasyon, nazogastrik sonda uygulanması, inotrop ilaç kullanımı, toraks tüpü takılması ve renal replasman tedavisi, yukarıda bahsedilenlere ilave olarak, gönderilmiş olan mikrobiyolojik kültürlerde elde edilen pozitif sonuçlar ile anlamlı derecede ilişkili saptanan diğer etkenlerdir. Ateşin enfeksiyonu göstermedeki etkisi zaten bilinen bir gerçektir. İlk 24 saatte ölçülen en yüksek prokalsitonin seviyesinin yüksekliği ile çok daha sonra sonuç veren kültür pozitifliği arasında korelasyon olması ilgi çekicidir. Benzer şekilde, Kim ve ark. yaptıkları çalışmada akut ateşli olgularda bakteriyeminin erken tahmininde prokalsitonin önemli bir marker olabileceğini göstermişlerdir.[22] Mekanik ventilatör ihtiyacı olması zaten VIP ile birebir ilişkilidir ve bu hastalarda kültür pozitifliği saptanması şaşırtıcı değildir. Santral venöz kateterizasyon ve intraarteriyel kateterizasyon gibi damar içi uygulamalarda takılırken antisepsi-asepsi kurallarına riayet edilmesi, kateterin tipi, yeri ve kalma süresi gibi etkenler enfeksiyon gelişiminde rol oynamaktadır. Kateter takma işlemine gereken özen gösterilse de enfeksiyon gelişebilmektedir.[23] Kateterleri takarken ve kullanırken steril koşullara daha fazla dikkat göstererek, gerekli olmadığı müddetçe bu yabancı cisimleri damar içinde tutmayarak enfeksiyon gelişimleri ve kültür pozitiflikleri azaltılabilir. Toraks tüpü uygulamasının enfeksiyon ilişkisi, işlem yapılan hastaların zaten enfektif olmaları ya da uygulama sonucu bakteriyemi gelişmiş olması ile ilişkili olabilmektedir. Çalışmamızdaki veriler ile bunun ayırımı yapılamamaktadır. Renal replasman tedavisi alan üç hastanın da sepsis sonrası MOF nedeniyle bu desteği aldığı göz önüne alındığında, kültürde pozitif üreme olması beklenen bir sonuçtur.

SONUÇLAR

Ülkelerin gelişmişlik seviyesini de gösteren maternal ölüm hızını düşürmek için birçok ülkenin ulusal hedefleri arasındadır. Çalışmamızı yürüttüğümüz yoğun bakım ünitesindeki mortalite oranı birçok çalışmaya göre düşük saptanmıştır. Yoğun bakım hastalarının tedavi ve bakımları organize bir ekip çalışmasıyla yapılmalıdır. Yoğun bakım doktoru başta olmak üzere, obstetrisyen, perinatolog, yoğun bakım hemşireleri ve fizyoterapist iş birliği yapmalıdır. Bahsedilen yoğun bakım ünitesinde bu iş birliğinin sağlanmış olmasının mortalite oranlarına yansıdığı görüşündeyiz.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verileri karşılaştırmak için literatür taraması yaptığımızda, mikrobiyolojik kültür pozitifliği ve bunların ilişkili olduğu durumlar gibi konularda çalışmalardaki verilerin eksik olduğunu tespit ettik. Obstetrik kritik hastaların yoğun bakım tedavi ve bakımının daha iyi seviyelere ulaşması için bu alanda daha fazla çalışma yapılmasını gerektiğini düşünüyor ve öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. Demirkiran O, Dikmen Y, Utku T, Urkmez S. Critically ill obstetric patients in the intensive care unit. International Journal of Obstetric Anesthesia. 2003;12(4):266-70.

2. Bodur HA. Kritik hastanın transportu. Yoğun Bakım Dergisi. 2005;5(1):36-41.

3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı. https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/saglik-istatistikleri-yilligi-2019pdf.pdf (Son erişim tarihi: 18.03.2022).

4. Panchal S, Arria AM, Harris AP. Intensive Care Utilization during Hospital Admission for Delivery Prevalence, Risk Factors, and Outcomes in a Statewide Population. The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 2000;92(6):1537-44.

5. Mabie WC, Sibai BM. Treatment in an obstetric intensive care unitWilliam C. Mabie, MD, and Baha M. Sibai, MD. American journal of obstetrics and gynecology. 1990;162(1):1-4.

6. Chawla S, Nakra M, Mohan S, Nambiar B, Agarwal R, Marwaha A. Why do obstetric patients go to the ICU? A 3-year-study. medical journal armed forces india. 2013;69(2):134-7.

7. Rios FG, Risso- Vázquez A, Alvarez J, Vinzio M, Falbo P, Rondinelli N, et al. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients admitted to the intensive care unit. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2012;119(2):136-40.

8. Zieleskiewicz L, Chantry A, Duclos G, Bourgoin A, Mignon A, Deneux-Tharaux C, et al. Intensive care and pregnancy: Epidemiology and general principles of management of obstetrics ICU patients during pregnancy. Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine. 2016;35:S51-S7.

9. Bandeira AR, Rezende CA, Reis ZS, Barbosa AR, Peret FJ, Cabral AC. Epidemiologic profile, survival, and maternal prognosis factors among women at an obstetric intensive care unit. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2014;124(1):63-6.

10. Yousuf N, Shaikh SN, Soomro A, Baloch R. Analysis of clinical characteristics, rationale, and management of critically ill obstetric patients transferred to ICU. JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association. 2015;65(9):959-62.

11. Dasgupta S, Jha T, Bagchi P, Singh SS, Gorai R, Choudhury SD. Critically ill obstetric patients in a general critical care unit: A 5 years' retrospective study in a public teaching hospital of Eastern India. Indian Journal of Critical Care Medicine. 2017;21(5):294.

12. Ashraf N, Mishra SK, Kundra P, Veena P, Soundaraghavan S, Habeebullah S. Obstetric patients requiring intensive care: a one year retrospective study in a tertiary care institute in India. Anesthesiology research and practice. 2014;2014.

13. Jain S, Guleria K, Vaid NB, Suneja A, Ahuja S. Predictors and outcome of obstetric admissions to intensive care unit: A comparative study. Indian Journal of Public Health. 2016;60(2):159.

14. Vasquez DN, Estenssoro E, Canales HS, Reina R, Saenz MG, Neves AVD, et al. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients requiring ICU admission. CHEST Journal. 2007;131(3):718-24.

15. Mahutte NG, Murphy-Kaulbeck L, Le Q, Solomon J, Benjamin A, Boyd ME. Obstetric admissions to the intensive care unit. Obstetrics & Gynecology. 1999;94(2):263-6.

16. Ng VK, Lo T, Tsang H, Lau W, Leung W. Intensive care unit admission of obstetric cases: a single centre experience with contemporary update. Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi Hong Kong Acad Med. 2014;20(1):24-31.

17. Saha R, Shakya A. Study of obstetric patients admitted to Intensive Care Unit (ICU) at Kathmandu Medical College Teaching Hospital. 2014. 2014;2(4):5. Epub 2014-12-23. doi: 10.3126/jkmc.v2i4.11777.

18. Thakur M, Gonik B, Gill N, Awonuga AO, Rocha FG, Gonzalez JM. Intensive Care Admissions in Pregnancy: Analysis of a Level of Support Scoring System. Matern Child Health J. 2016;20(1):106-113. doi:10.1007/s10995-015-1808-9

19. Shen LH, Fang YY, Zheng YB, et al. Retrospective review on obstetric cases of critically ill and dead patients in Dongguan. Cell Biochem Biophys. 2015;71(2):725-729. doi:10.1007/s12013-014-0255-3

20. Gombar S, Ahuja V, Jafra A. A retrospective analysis of obstetric patient's outcome in intensive care unit of a tertiary care center. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology. 2014;30(4):502.

21. Ceylan E, İtil O, Arı G, Ellidokuz H, Uçan ES, Akkoçlu A. İç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde izlenmiş hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler. Toraks Dergisi. 2001;2(1):6-12.

22. Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee W-I, Suh J-T, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. Yonsei medical journal. 2011;52(2):276-81.

23. Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ, Suleiman N, Hill LA, Bruso PA, et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. Infection Control and Hospital Epidemiology. 1994:231-8.

Presentation ID / Sunum No= 171

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4552-0387

Covıd-19'a Bağlı Entübasyon Sonrası Trakeoözofageal Fistül: Endoskopik Tedavi

Uzman Dr. Enes Seyda Şahiner[1], Prof. Dr. Bülent Ödemiş[1], Arş. Gör. Dr. Tolga Canlı[1]
[1]*Ankara Şehir Hastanesi*

Özet

Edinilmiş malign olmayan TEF (Trakeoözofageal Fistül), yüksek derecede morbidite ve mortalitesi olan nadir bir hastalıktır. Bu TEF'lerin etiyolojisi hala belirsizdir: travmatik entübasyon, yüksek endotrakeal tüp kaf basıncı, inflamasyon,enfeksiyon gibi predispozan faktörlerin daha iyi bilinmesi, edinilmiş TEF sayısını azaltabilir. Bu yazıda (TEF) nedeniyle tekrarlayan aspirasyon ve öksürük atakları geçiren 36 yaşında bir erkek olgu sunulmuştur.Kısa süreli entübasyon sonrası boyun BT ve floroskopi ile saptanan TEF endoskopik girişimle OTSC kullanılarak başarılı bir şekilde kapatılmış ve 6 aylık takiplerde kaçak saptanmamıştır.

Giriş

COVID-19, 2019'un sonlarında Çin'in Wuhan şehrinde, genellikle atipik viral pnömoni ile seyreden bir salgın haline geldi. Ağır solunum yetmezliği sonucu mekanik ventilasyon yönetilmesi zor ve birçok komplikasyona neden olabilen bir süreçtir. TEF bu süreçte karşılaştığımız nadir komplikasyonlardan biridir. TEF (trakeoözefageal fistül) vakalarının ilk olarak Flege tarafından tanımlandığı gibi (1) en yaygın sebebi mekanik ventilasyondur (2,3,4,5,6,).

Edinsel TEF nadir bir komplikasyondur: Cerrahi nedenler 1-5gün,travma 5-15 gün,lokal enfeksiyon 15-21 gün ve trakeal kaf ilişkili yaralanma 21-30 gün(9).Travma ve ameliyat olmayan olgularda kısa süreli entübasyonda TEF nadir görülür(10). Entübe hastalarda trakeoözofageal yaralanmaları en aza indirmek için hem kaf basıncı hem de kaf hacmi (6-8mL) yakından izlenmelidir.Bu yazıda başarılı bir endoskopik TEF kapatma vakası sunacağız. Bu yazının ve beraberindeki görüntülerin yayınlanması için hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Vaka Sunumu

15.08.2021 tarihinde COVID-19 PCR pozitifliği ve düşük oksijen satürasyonu ile servise başvuran 36 yaşında erkek hastada COVID-19 pnömonisine bağlı akut solunum yetmezliği gelişti (Figür 1).

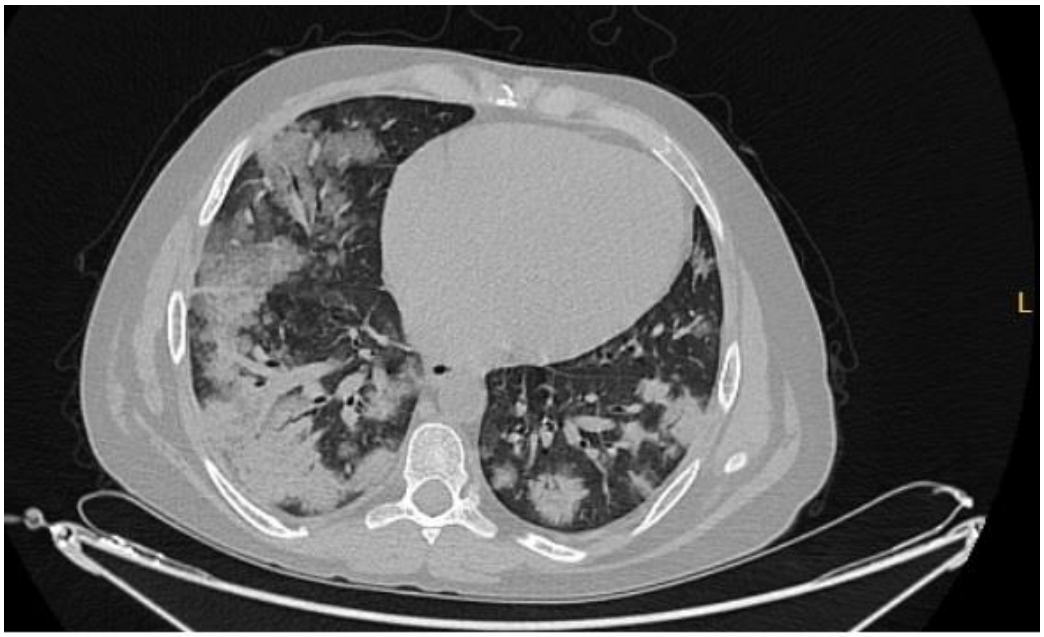


Figure 1.Torax CT Image (15.08.2021)

10 günlük entübasyonun ardından hasta ekstübe edilerek yoğun bakım ünitesinden servise alındı. Takiplerinde özellikle yemeklerden sonra tekrarlayan aspirasyon atakları not edildi. Oral kontrastlı boyun tomografisinde şüpheli TEF ile uyumlu görüntüler elde edilince hastaya floroskopi yapıldı ve TEF tespit edildi (Figür 2-3).

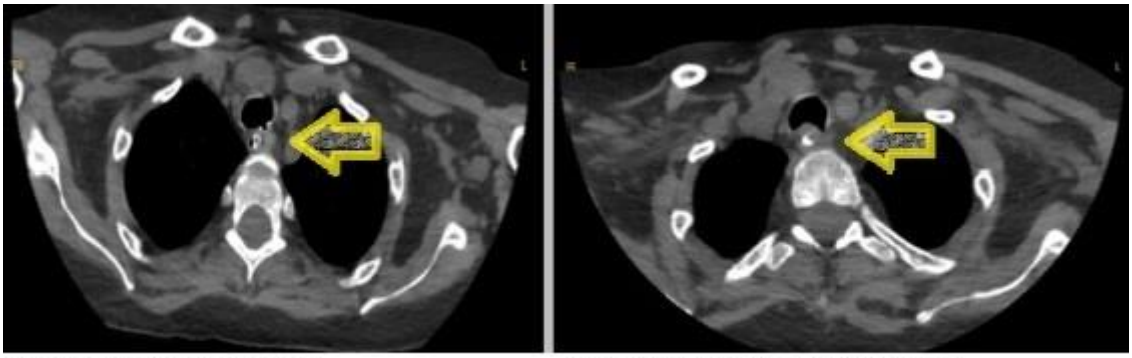


Figure 2. Neck CT 16.09.2021 *Post Treatment Neck CT 27.09.2021*

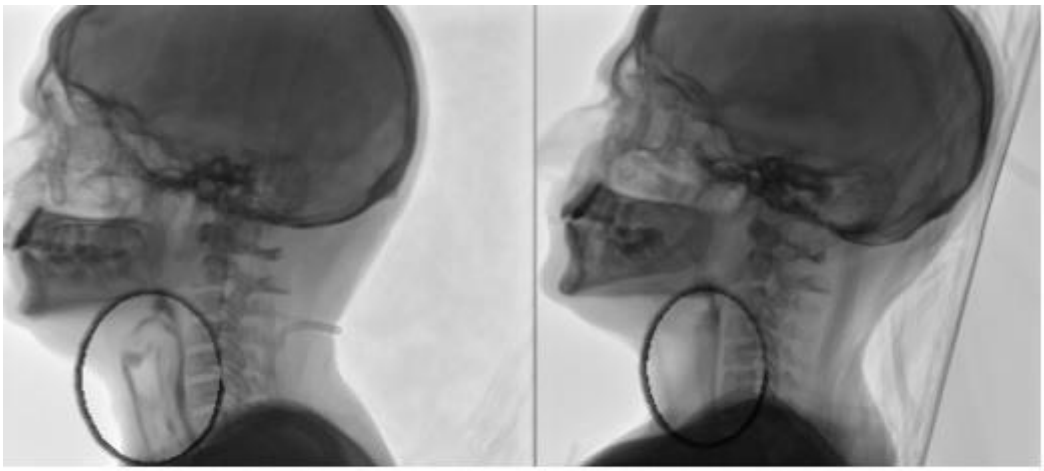


Figure 3 . Fluoroscopy 16.09.2021 Post Treatment Fluoroscopy 29.09.2021

Hastaya endoskopist tarafından skop üstü klips (OTSC) kullanılarak yaklaşık 30 dakikalık bir operasyon gerçekleştirildi (Figür 4). Daha sonra hasta floroskopi ve boyun BT ile kontrol edildiğinde kaçak izlenmedi (Figür 2-3). Oral beslenmeye geçildi ve aspirasyon izlenmedi. Hastanın 6 aylık kontrolünde herhangi bir şikayeti yoktu.

Figure 4. Endoscopy 22.09.2021(11mm. OTSC)

Tartışma

TEF, trakea ve yemek borusu arasındaki epitelize kanallardır. Malign olmayan edinsel TEF nedenleri arasında travma, granülomatöz enfeksiyon, inflamasyon, geçirilmiş trakea veya özofagus cerrahisi, HIV enfeksiyonu (12,13,14), zehirlenme ve inhalasyon yanıkları, trakeal tüpler, entübasyon ve perkütan trakeostomi yer alır (15). Ayrıca SARS-CoV-2'nin neden olduğu yoğun inflamasyon, mukoza ve submukoza hasarı nedeniyle trakea duvar yapısında zayıflığa neden olur (16). İnflamatuar infiltratlara bağlı mukozal nekroz, trakeal tüp kafı ile nazogastrik tüp arasında fistül oluşmasına neden olabilir.

Endotrakeal tüplerin aşırı hareketi, diyabet, hipotansiyon, malnütrisyon, steroid tedavisi ve uzun süreli mekanik ventilasyon risk faktörleri arasında sayılabilir. Bununla birlikte, yüksek hacimli düşük basınçlı kafların ortaya çıkması nedeniyle TEF insidansı azalmıştır (17,18).

KBB ve göğüs cerrahisi kliniklerinde TEF'in intraoperatif ve postoperatif tedavisinde birçok zorlukla karşılaşılmakta ve bu vakalar yüksek maliyetlerle birlikte olası komplikasyonları da beraberinde getirmektedir. OTSC'lerin başarısız stent sonrası ve operasyon sonrası kullanımının başarısını uzun dönemli takipte gösteren çalışmalar mevcuttur (11).

TEF, kulak burun boğaz uzmanları, gastroenterologlar ve göğüs cerrahları tarafından tanı ve tedavi sürecinde birçok zorluğun yaşandığı bir durumdur. OTSC'lerin kullanımı, TEF tedavisi için öne çıkan ve çok rahat bir yöntemdir. Gastrointestinal sistemde oluşan perforasyon ve fistüllerin kapatılmasında gelecekte OTSC'lerin daha yaygın olarak kullanılacağı öngörülmektedir (7,8).

TEF vakalarının yönetiminde hava yolu ve sindirim sisteminin anatomisi, fistüllerin boyutu, stent özellikleri ve tipleri konusunda büyük deneyim eksikliği bulunmaktadır. İkili stentleme prosedürü seçildiğinde, özefagus stentini hava yolu stentiyle birleştirirken hem deneyim hem de bilgi çok önemlidir.

Bu vaka raporunun TEF tanı ve tedavisi bağlamında risk faktörleri, klinik semptomlar, tanısal yaklaşımlar, tedavi yöntemleri ve prognoz konusunda literatüre katkı sağlayacağını umuyoruz.

KAYNAKLAR

1- Flege Jr., J.B.,Tracheoesophageal fistula caused by cuffed tracheostomy tube.Ann Surg.1967;166:153-156

2- Bartlett R.H.,A procedure for management of acquired tracheoesophageal fistula in ventilator patients.J Thorac Cardiovasc Surg.1976;71:89-95

3- Hilgenberg A.D.Grillo H.C.Acquired nonmalignant tracheoesophageal fistula.J Thorac Cardiovasc Surg.1983;85:492-498

4- Macchiarini P.Verhoye J.P.Chapelier A.et al.Evaluation and outcome of different surgical techniques for postintubation tracheoesophageal fistulas.J Thorac Cardiovasc Surg.2000;119:268-276

5- Mathisen D.J.,Grillo H.C.,Wain J.C.et al.Management of acquired nonmalignant tracheoesophageal fistula.Ann Thorac Surg.1991;52:759-765

6- Thomas A.N.et al.The diagnosis and treatment of tracheoesophageal fistula caused by cuffed tracheal tubes.J Thorac Cardiovasc Surg.1973;65:612-619

7- Weiland T, Fehlker M, Gottwald T et al. Performance of the OTSC System in the endoscopic closure of gastrointestinal fistulae – a meta-analysis. Minim Invasive Ther Allied Technol 2012; 21: 249–258

8- Weiland T, Fehlker M, Gottwald T et al. Performance of the OTSC System in the endoscopic closure of iatrogenic gastrointestinal perforations: a systematic review. Surg Endosc 2013; 27: 2258–2274

9-Kaur D, Anand S, Sharma P, et al. Early presentation of postintubation tracheoesophageal fistula: Perioperative anesthetic management. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2012;28:114-6.

10-Rana R, Sapkota R, Shakya B, et al. Prolonged Intubation Induced Tracheoesophageal Fistula in Suspected Meningococcal Sepsis with ARDS: A Case Report. JNMA J Nepal Med Assoc 2018;56:980-982.

11- Nonthalee Pausawasdi et al.,Successful Closure of a Benign Refractory Tracheoesophageal Fistula Using an Over-the-Scope Clip after Failed Esophageal Stent Placement and Surgical Management, Clin Endosc 2020;53:361-365 https://doi.org/10.5946/ce.2019.106 Print ISSN 2234-2400 • On-line ISSN 2234-2443

12-Reed MF, Mathisen DJ. Tracheoesophageal fistula. Chest Surg Clin N Am 2003; 13: 271–89

13-Grillo HC. Surgery of the Trachea and Bronchi. Acquired Tracheoesophageal and Bronchoesophageal Fistula. London, BC Decker Inc. 2004;341–56

14- Ladurner R, Schulz C, Jacob P, Kuper M, Kratt T, Preyer S, Konigsrainer A. Surgical management of an esophagotracheal fistula as a severe late complication of repeated endoscopicstenting treatment. Endoscopy 2007; 39: E341–2.

15- Trottier SJ, Hazard PB, Sakabu SA, Levine JH, Troop BR, Thompson JA, McNary R. Posterior tracheal wall perforationduring percutaneous dilational tracheostomy: an investigation in to its mechanism and prevention. Chest 1999; 115: 1383–9

16-S. K. Mohanty, A. Satapathy, M. M. Naidu et al., "Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19) – anatomic pathology perspective on current knowledge,"*Diagnostic Pathology*, vol. 15, no. 1, p. 103, 2020.
17-Klainer AS, Turndorf H, Maewal H, Allender P. Surface alterations due to endotracheal intubation. Am J Med. 1975;58(5):674-83.

18- Stauffer JL, Olson DE, Petty TL. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. A prospective study of150 critically ill adult patients. Am J Med. 1981;70(1)

Presentation ID / Sunum No= 302

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 00-0002-9134-521X

Results of Surgery in Patients With T4 Non-Small Cell Lung Cancer

Uzman Dr. Anıl Gökçe[1], Doç. Dr. Muhammet Sayan[2], Prof. Dr. Ali Çelik[2], Prof. Dr. İsmail Cüneyt Kurul[2], Prof. Dr. Olgun Kadir Arıbaş[2], Prof. Dr. Abdullah İrfan Taştepe[2]
[1]*Ankara Şehir Hastanesi*
[2]*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi*

**Corresponding author: Anıl Gökçe*

Abstract

The diagnosis of lung cancer is increasing every year and an average of 1.2 million new lung cancer patients are diagnosed annually worldwide. The difficulties in early detection of lung cancer and the lack of screening programs are likely to increase the incidence of patients with advanced stage tumors such as T4. In the study, 80 patients with T4 non-small cell lung cancer operated at Gazi University Department of Thoracic Surgery between January 2011 and December 2018 were included. In the retrospective study, patients who underwent lung resection and lymph node dissection were examined. The 8th TNM staging system was used for pathological staging. The presence of lymph node involvement, especially the features of T4 tumors such as tumor diameter, invasion into surrounding tissues, presence of tumor nodules in different lobes on the same side, were also used in pathological staging. The mean follow-up period of the 80 patients was 13 months and median survival was 17 months. The 2-year survival rate was %39.9 and the 5-year survival rate was %23.5. T4 tumors are still a major problem in lung cancers because of the difficulties in determining the suitability of the patients, the difficulties in their surgery, the lack of many alternatives in postoperative treatment and failure to achieve long survival times even under adjuvant therapy. With increasing surgical opportunities, advances in adjuvant chemoradiotherapy and recent successes in immunotherapy treatment, it is expected to be more successful in the treatment of T4 tumors in the near future.

Keywords: Lung Cancer, T4 Tumors, Survival

Introduction

Lung cancer is classified as small cell and non-small cell lung cancer in terms of treatment and prognosis. While small cell lung cancer is primarily treated with chemotherapy and / or radiotherapy,

main treatment of non-small cell lung cancer is surgery. Age, gender, tumor histology, presence of additional diseases are factors affecting prognosis, and tumor stage is the most important prognostic factor. In the 8t TNM staging, T stage is divided into 4 according to tumor size and location. Tumors in the main bronchus are determinated as T2, regardless of the distance to the carina. Similarly, atelectasis or partial or total obstructive pneumonia are also considered in the same group and as T2. Although 5-year survival is seen as quite low in advanced diagnoses (stages III and IV), these rates increase considerably in early stages. In patients who underwent surgical treatment, 5-year survival rates were reported as 80% for stage IA, 60% for stage IIA, 45% for stage IIIA, 15% for stage IIIB and 7% for stage IVA. In our study, long-term survival of T4 non-small cell lung cancer patients who underwent surgery was compared with results of literature. The aim of our study is to evaluate T4 non-small cell lung cancer patients who underwent in our clinic and determine the long-term survival.

Materıals and Methods

In our retrospective study, 80 patients with T4 non-small cell lung cancer operated in Gazi University Department of Thoracic Surgery between January 2011 and December 2018 were included. Stage of tumor, presence of lymph node involvement, age, gender, history of smoking, comorbid diseases, operations, types of operations, whether received neoadjuvant therapy, postoperative treatments, and comorbid disease history were examined. Mortality of the patients was evaluated as 30 days early period, 2 years and 5 years survival. In statistical analysis, IBM SPSS for Windows Version 21.0 Program was used. Difference between the groups in terms of variables was examined by Chi-squared Test. The survival rates were determined by Kaplan Maier Method, survival curves of independent groups were examined by Logrank Test and the level of significance was determined as $p < 0.05$.

Results

Different resections were performed in 80 patients with non-small cell lung cancer with T4 tumors based on respiratory function capacities, comorbid conditions, and tumor localization and tumor size. In the evaluation of patients with T4 tumors, factors such as tumor diameter more than 7 cm, tumor nodule in the same side lung different lobe, tumor that invades diaphragm, mediastinum, heart, main vessels, trachea, aorta, vertebra, carina, histopathological type of tumor and stage of tumor were evaluated according to the 8. TNM staging system.

71 of patients were male and 9 were female, and R0 resection was performed in all cases. It was determined that the mean age was 62 ± 7.74 (range: 44-79), smoking was 28.8 ± 24.3 packs/years, 43 (53.8%) patients had comorbidity and 37 (46.2%) patients did not have any additional diseases. Lobectomy was performed in 36 (45%) patients, pneumonectomy in 22 (27.5%) patients, and extended resections in 22 (27.5%) patients. Extended resections included lung resection with atrium resection, thoracic wall resection and vertebra resections. The mean tumor diameter was found as 7.78 ± 2.33 cm. When patients were classified as histopathology, adenocarcinoma was detected in 21 (26.3%) patients, squamous cell carcinoma in 51 (63.7%) patients, pleomorphiccarcinoma in 5 (6.3%) patients, and tumor type large cell carcinoma in 3 (3.7%) patients. When patients were staged according to 8.TNM, 71 (88.8%) patients were classified as stage IIIA and 9 (11.2%) patients were classified as stage IIIB. When patients were examined according to lymph node involvement with pathological staging, 44 (55%) patients were determined as N0, 27 (33.8%) patients were N1, and 9 (11.2%) patients were N2. In postoperative 30-day survival analyzes, 30-day mortality was observed in 13 patients (16.3%). 12 of 13 patients (92.3%) were male, 1 (7.7%) were female, the mean age was 64.3 ± 7.06, and smoking was 26.1 ± 25.9 packs/year. Comorbidity grouped as cardiac, endocrinological and respiratory was found in 7 patients.

The mean follow-up time of 80 patients was 13 months, the median survival was 17 months, and the mean survival was 34 ± 4.3 months, While 2-year survival was 39.9%, 5-year survival was 23.5%. When the patients were evaluated in terms of survival according to histopathological types, the longest survival was found in squamous cell carcinoma as 2-year survival 79.6% and 5-year survival 33.6%. The shortest survival was found in large cell carcinoma. Although the survival rates differed

significantly according to histopathological types, the results were found statistically significant. (p <0.05). 62 patients received adjuvant therapy in the postoperative period. In this group, 2-year survival was found as 44.6%, and 5-year survival was 28.9%. Applying adjuvant therapy was statistically significant in terms of survival. (p <0.05)

In our study, best survival according to diameter factor was found in patients with T4 tumor as 2-year survival was 38.8% and 5-year survival was 29.6%. The worst survival was found in patients with satellite tumor and 5-year survival was not determined.

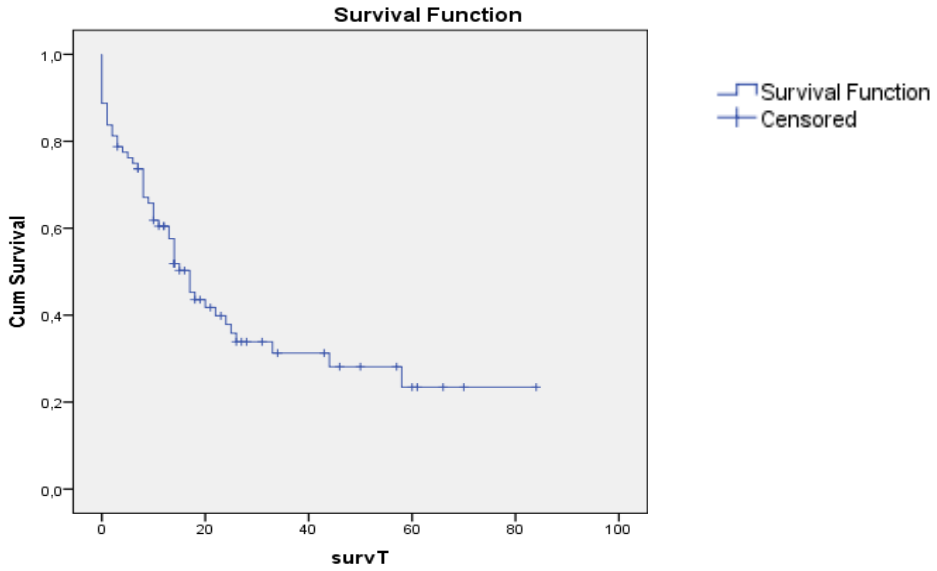


Figure 1. Kaplan Meier General Survival Graph

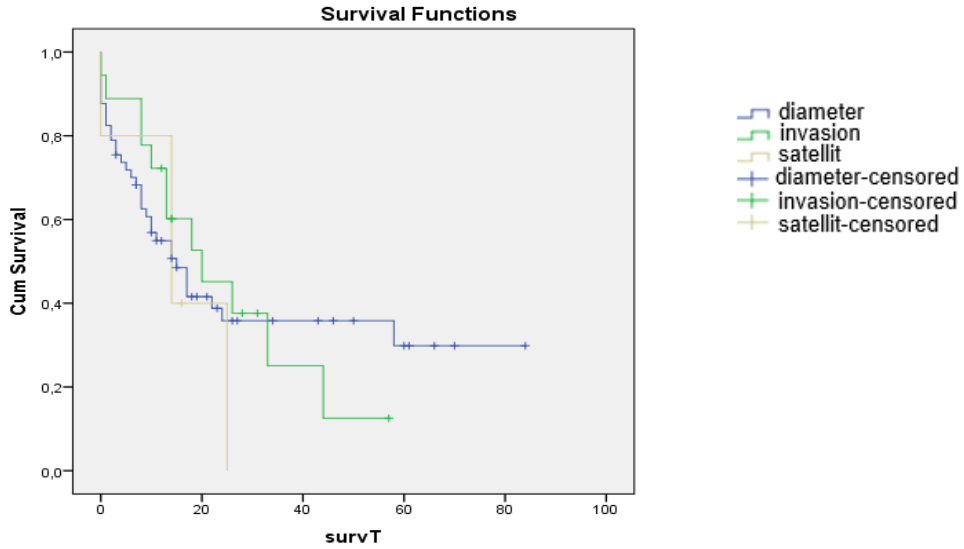


Figure 2. Kaplan Meier Survival Graph According to Tumor Features

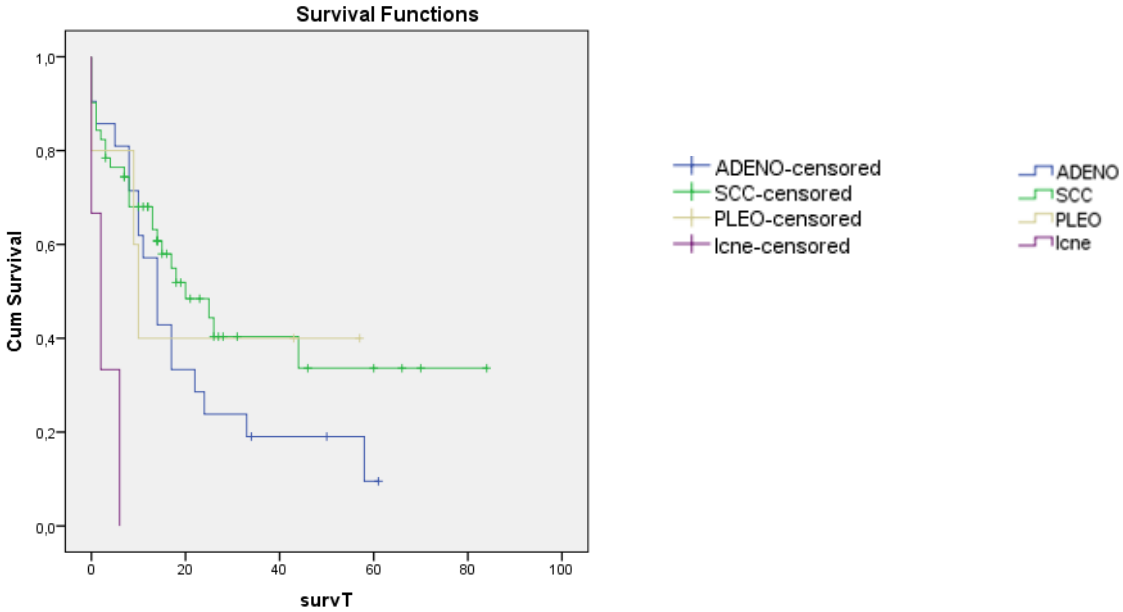


Figure 3. Kaplan Meier Survival Graph According to Tumor Histopathology

DISCUSSION

Complete resection in T4 tumors is very important for patient survival. R0 resection was performed in all 80 operated patients in our study group. In the study of Pitz CC. et al., it was stated that 89 non-small cell T4 carcinomas were resected, 34 patients (38.2%) had complete resection and 55 patients (61.8%) had non-R0 resections. The mean 5-year survival was reported as 23.6% for all patients, 46.2% for patients with complete resection and 10.9% for patients with incomplete resection. It was emphasized that age, mediastinal lymph node involvement, type of operative procedure and postoperative radiotherapy did not significantly affect survival. (1) Similar studies presented that R0 resection was important in T4 tumors.

One of the main separation points of non-small cell lung cancers is tumor histopathology. The treatment approach may vary according to different histopathological features. In the study of Hsu CP. et al., it was stated that cell types included 57 squamous cell carcinomas, 42 adenocarcinomas and 12 various malignancies, 58 patients underwent surgery. While most of the pleural involvement was caused by adenocarcinomas, most of the curative resected tumors were squamous cell carcinomas, and the longest survival in patients with squamous cell carcinoma was reported. (2) In our study group, the longest survival was found in squamous cell carcinoma as 2-year survival 79.6% and 5-year survival 33.6%, and the shortest survival was found in large cell carcinoma. Our results were determined as compatible with the literature.

There were 3 basic criteria of T4 tumors in our study group. One of them was diameter greater than 7 cm according to the 8th TNM staging method. In the study of Li Q. et al., 1588 patients with T3 tumors according to the previous staging method were analyzed in detail according to the 8th TNM staging. As a result, patients with other T4 features showed better survival than patients with tumor size> 7 cm. For T4 tumors, it was noted that surgery should be performed as much as possible in patients with tumor size ≤7 cm N0-1 NSCLC. (3) In our study group, survival of patients with tumor size> 7 cm was found that 2- year survival was 38.8% and 5- year survival was 29.6%, and our results were seen as compatible with the literature.

Another feature of the T4 tumor was tumor invades structures such as diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebra, carina. In the study related to invasion criteria of Yildizeli B. et al., it was reported that 271 patients with T4 non-small cell lung cancer were divided into 4 subgroups: superior sulcus tumors (126 patients), carinal involvement (92

patients), superior vena cava replacement (39 patients) and other mediastinal structures invading (14 patients) and the overall 5-year survival was 38.4%. (4) In our study, the 2-year survival was 45.1% in the patient group which was formed according to the invasion criteria, and there was no patient who achieved 5-year survival.

One of the main features of T4 tumors is the presence of tumor nodules in different lobes of the same lung. In the study related to this criterion of Rao J. et al., it was stated that 35 patients had T4 satellite nodules, the mean follow-up period was 25 months. Lobectomy was performed in 23 (66%) of 35 patients with satellite nodules, pneumonectomy in 4 (11%) and sublobar resection (segment wedge resection) in 8 (23%). It was reported that 1-, 3- and 5-year survival were 86%, 69% and 57%, respectively. (5) In our study group, the 2-year survival of patients with satellite nodules was 40%, and there was no patient who achieved 5-year survival. It was observed that our result was not compatible with the literature, and the low number of patients was considered to cause this situation.

In non-small cell lung cancers, lymph node involvement and lymph node station significantly affects staging of disease, treatment principles and survival. In the study of Yang HX. et al., it was reported that 146 patients with T4 NSCLC were examined and T2 NSCLC patients with N2-positive and mediastinal involvement was not compatible for resection. (6) In the study of of Lucchi M. et al., it was stated that 60 NSCLC patients who had T4N0-2M0 pathological staging were examined. Neo-adjuvant chemotherapy was applied to 13 patients and adjuvant treatments to 39 patients and the mean survival was 20 months. Only metastatic nodal involvement was significantly associated with poor prognosis. It was emphasized that surgery for T4 NSCLC was effective in patients without mediastinal (N2) lymph node involvement, the prognosis was not affected by the subtype of T4 tumor and adjuvant treatments and / or neoadjuvant chemotherapy, it was only affected by the N condition. (7) In our study group, 5 year survival was 29.6% with the longest survival in N0 patients, and N2 patients had the shortest survival since there was no patient who achieved 5-year survival.

CONCLUSION

Due to difficulties in early diagnosis of lung cancer and insufficient of screening programs, it should be noted that the probability of encountering patients with advanced tumors diagnosis will increase over time. Since surgery is advantageous in terms of survival in T4 tumor treatment, patients should be given the chance to surgical treatment as much as possible. In patients scheduled for surgery, it is important to avoid pneumonectomy as much as possible because it increases postoperative morbidity and mortality. Patients should be thoroughly evaluated preoperatively. Applying induction therapy increases possibility of surgical treatment in difficult resected tumors or in patients with mediastinal N2 involvement. In postoperative treatment planning of T4 tumors, since mediastinal lymph node involvement is important, a complete mediastinal lymph node dissection is required in surgery with tumor resection. It should not be forgotten that adjuvant therapy is standard in postoperative treatment, it has a significant contribution to survival, and postoperative radiotherapy may also have a positive effect on survival in proper patients.

REFERENCES

1- Pitz CC, Brutel de la Rivière A, Van Swieten HA, Westermann CJ, Lammers JW, Van den Bosch JM. Results of surgical treatment of T4 non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2003; 24(6):1013-8.

2- Hsu CP, Hsu NY, Chen CY. Surgical experience in treating T4 lung cancer: its resectability, morbidity, mortality and prognosis. Eur J Surg Oncol. 1996; 22(2):171-6.

3- Li Q, Zhang P, Wang Y, Liu D, Luo L, Diasio R, at al. T4 extension alone is more predictive of better survival than a tumour size >7 cm for resected T4N0-1M0 non-small-cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2019; 55(4):682-90.

4- Yildizeli B, Dartevelle PG, Fadel E, Mussot S, Chapelier A. Results of primary surgery with T4 non-small cell lung cancer during a 25-year period in a single center: The benefit is worth the risk. Ann Thorac Surg 2008; 86:1065-75.

5- Rao J, Sayeed RA, Tomaszek S, Fischer S, Keshavjee S, Darling GE. Prognostic factors in resected satellite-nodule T4 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2007; 84(3):934-8.
6- Yang HX, Hou X, Lin P, Rong TH, Yang H, Fu JH. Survival and risk factors of surgically treated mediastinal invasion T4 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2009; 88(2):372-8.
7- Lucchi M, Viti A, Melfi F, Ambrogi M, Givigliano F, Dini P, at al. IIIB-T4 non-small cell lung cancer: Indications and results of surgical treatment. J Cardiovasc Surg (Torino) 2007; 48(3):369-74.

Presentation ID / Sunum No= 161

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7610-1970

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ile İlişkili Koroid Neovaskülarizasyonda Fotodinamik Tedavi

Uzman Dr. Zeynep Buket Cansever[1], Prof.Dr.Merih Banu Soylu[2]

[1] *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, Adana, Türkiye, drzeynepcansever@hotmail.com*

[2] *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi, Adana, Türkiye, merihsoylu@gmail.com*

Özet

Amaç: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) ile ilişkili koroid neovaskülarizasyonlu (KNV) seçilmiş olgularda verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavinin (FDT) sonuçlarını değerlendirmek. Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'ne başvuran, FDT uygulanan 300 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Sadece YBMD'ye ikincil KNV gelişen ve en az 1 yıllık takibi olan 188 hastanın 216 gözü çalışmaya alındı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği ölçüldü ve floresein anjiografi (FA) ile lezyon özellikleri kaydedildi. Hastalar FDT sonrası 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve sonrasında 3 ayda bir kontrollere çağrıldı. Kontrolde çekilen FA ile kaydedilen lezyonun sızdırmazlığına göre FDT'nin başarısı değerlendirildi. Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 67.96±9.97 yıldı. Lezyonlardan 75'i (% 34) baskın klasik, 38'i (% 17) minimal klasik ve 103'ü (% 49) gizli KNV idi. Lezyonların 192'si (% 88) subfoveal ve 24'ü (% 12) jukstafoveal yerleşimliydi. Lezyon tipleri açısından baskın klasik grupta başarı oranı daha yüksek bulundu, ancak anlamlı değildi (p=0.326). Subfoveal yerleşimli 192 gözden 181'inde (% 94.3), jukstafoveal yerleşimli 24 gözden 19'unda (% 79.2) başarı sağlandı (p=0.01). Son muayenedeki görme keskinliği düzeyi başarılı grupta anlamlı oranda yüksek bulundu (p=0.01). Sonuç: FDT, YBMD'ye ikincil subfoveal KNV'de görme kaybı riskini azaltmaktadır. Günümüzde YBMD'ye bağlı gelişen KNV'de intravitreal vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörü ilaç uygulamaları altın standart olmasına karşın FDT, enjeksiyon sayısını ve maliyeti azaltmak için anti-VEGF ilaçlarla kombinasyonda ya da anti-VEGF tedavisine cevapsız hastalarda hala etkinliğini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fotodinamik Tedavi, Koroid Neovaskülarizasyon, Verteporfin, Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu

Photodynamic Therapy in Choroidal Neovascularization Associated with Age-Related Macular Degeneration

Abstract

Aim: The aim of this study is to evaluate results of photodynamic therapy (PDT) using verteporfin in selected cases with choroidal neovascularization (CNV) resulting from age-related macular degeneration (AMD). Methods: Two hundred-sixteen eyes of 188 patients with CNV were included in the study. Visual acuity (VA), lesion characteristics in fluorescein angiography (FA) of the cases were recorded before and after PDT. The patients were evaluated at 1st week, 1st month, 3rd month, and afterwards every 3 months in a year. The success of PDT was evaluated according to the leakage characteristic of the lesion recorded with FA taken at 3-month intervals. Results: Mean age of the patients was 67.96±9.97 years. 75 of the lesions (34%) were predominant-classical, 38 (17%) minimally-classical, and 103 (49%) occult. Of the lesions, 192 (88%) were subfoveal and 24 (12%) juxtafoveal. When examined in terms of lesion types, succes rate was higher in predominant-classical group, but it was not significant (p=0.326). Success was achieved in 181 of 192 eyes with subfoveal location and 19 of 24 eyes with juxtafoveal location (p=0.01). The visual acuty level determined at the last visit in the successful group was significantly higher than that of the unsuccessful group (p=0,01). Conclusion: PDT reliably reduces the risk of visual loss in CNV due to AMD. Although intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitor drug applications are the gold standard in CNV due to AMD today, PDT maintains its effectiveness in in reducing the number and cost of injections or in patients who do not respond to anti-VEGF therapy.
Key Words: Age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, photodynamic therapy, verteporfin

1. GİRİŞ

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), 65 yaş üzeri kişilerde ciddi görme kaybı nedenlerinin başında gelmektedir.[1,2] Merkezi görmeyi tehdit eden YBMD, klinikte kuru ve yaş tip olmak üzere iki formda görülmektedir. Kuru tip, retinal pigment epitelinin (RPE), Bruch zarının ve koryokapillarisin atrofik değişiklikleri ile kendini gösterirken yaş tip ise koroid neovaskülarizasyonu (KNV) oluşumu, kanama, sızıntı ve fibrozis ile karakterizedir.[3] Olguların sadece %10-15'lik kısmını oluşturan yaş tip YBMD, batı ülkelerinde yasal körlüğün en yaygın nedenidir.[4,5]

YBMD ile ilişkili KNV'yi kapatmak ve görme tehditini azaltmak için vasküler endotelyal büyüme faktörüne karşı (anti-VEGF) etki gösteren intravitreal uygulanan ilaçlar ve verteporfin ile fotodinamik tedavi (FDT) olmak üzere iki tedavi yöntemi vardır.[6-8]

FDT, hedef dokuda seçici olarak KNV'yi tıkayan serbest oksijen radikalleri (SOR) üreten ışığa duyarlı bir ilacın belirli dalga boyundaki laser ışığı ile aktivasyon prensibine dayanmaktadır.[9,10] 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Food and Drug Administration) tarafından YBMD tedavisi için onay alan verteporfin (Visudyne®), nontermal diod lazer ile aktive olabilen, hidrofilik, lipozomal yapıda formüle edilen ve kısa yarı ömrü olan ikinci kuşak ışığa duyarlı bir ilaçtır.11 İntravenöz uygulanan verteporfin, düzensiz, anormal kan damarlarında biriktikten sonra lazer ile aktive edildiğinde KNV'yi bloke eden sitotoksik SOR üreten kimyasal bir değişime uğrar. Böylece kanamanın durmasına, yeni oluşan kan damarlarının tıkanmasına, eksüda oluşumunun azalmasına ve neticede sağlam retina dokusuna minimal hasarla görme kaybı riskini azaltmaktadır. [12,13]

Verteporfin ile FDT (VFDT), klasik olarak subfoveal yerleşimli KNV'lerin tedavisinde onay almasına karşın seçilmiş jukstafoveal lezyonlarda da uygulanabilmektedir.[14]

Bu çalışmanın amacı, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile ilişkili koroid neovaskülarizasyonlu seçilmiş olgularda verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavinin sonuçlarını değerlendirmektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (13.02.2007, karar no:8) Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi'nde yapıldı. FDT uygulanan 300 hasta dosyasının incelenip, sadece YBMD'a ikincil KNV gelişen ve en az 1 yıllık takibi olan, bilgilendirilmiş onam formu alınan 188 hastanın 216 gözü çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastalardan tam bir tıbbi hikaye alındı ve ilaç alerjisi sorgulandı. FDT öncesi görme keskinliği Snellen ve ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) eşelleri ile ölçüldü, istatistik işlemleri için görme keskinliği değerleri logMAR eşdeğerlerine çevrildi. Hastaların slit lamp biyomikroskop ile ön segment muayenesi, 78 D'lik lens ile fundus muayenesi yapıldı. Lezyon tipleri ve büyüklükleri Topcon Image Net ile görüntülendi.

FDT yapılmadan önce tedavinin yararları ve yan etkileri hakkında hastalar bilgilendirildi ve yazılı izin belgesi alındı. FDT uygulaması için, hastaların boyuna ve ağırlığına göre hazırlanmış BSA (Body Surface Area) kartları ile hasta için gerekli ilaç dozu hesaplanarak (6 mg/m²) bu miktarda verteporfin içeren çözelti toplam 30 cc olacak şekilde % 5'lik dekstroz içine katıldı. İlaç infüzyon hızı dakikada 3 ml olacak şekilde toplam 10 dakikada intravenöz olarak verildi. Lazer uygulanma aşamasında uygulanacak lazerin hedef büyüklüğünün lezyonun en büyük lineer boyutunun kenarlarından 500'er µm kalacak şekilde toplam 1000 µm daha büyük olması sağlandı. Hedef ışının sınırlarının, optik diskin temporal sınırından 200 µm uzakta sonlanmasına özen gösterildi. İlaç infüzyonunun başlangıcından 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki non-termal diot lazer ışını, 600 mW/cm² enerji ve 50 J/ cm² doz ile 83 saniye süresince uygulandı. Aynı infüzyon ile iki göz tedavi edilecekse bir göz bittikten sonra aynı parametrelerle diğer göze geçildi. Hastalara 48 saat doğrudan güneş ışığına ya da parlak oda ışığına maruz kalmamaları ve koruyucu gözlüklerini kullanmaları önerildi.

Hastalar FDT sonrası 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve sonrasında ise 3 ayda bir kontrollere çağrıldı. Her kontrolde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen ve ETDRS eşelleri ile ölçüldü ve fundus görüntüleri Topcon Image Net ile alındı. Tedavi sonrası 3. ayda ve bunu takip eden süreçte her 3 ayda bir Floresein anjiografi (FA) çekilerek lezyon durumu görüntülendi. Sızıntının ilerlemesi (KNV'de ilk muayenedeki sınırların dışına taşacak şekilde sızdırma olması) ya da aynı kalması durumunda FDT tekrarlandı.

İstatistiksel değerlendirmede, bağımsız örneklerde t testi, iki eşleştirilmiş grubu karşılaştırırken Wilcoxon işaretli sıra testi, iki bağımsız grubu karşılaştırırken Mann- whitney U testi ve Ki-Kare testi, ikiden fazla grup karşılaştırılırken Kruskell-Wallis ve Ki-Kare testleri kullanıldı ($p<0.05$).

3. BULGULAR

Hastaların 73'ü kadın (% 38.8), 115'i erkek (% 61.2) olup, yaş ortalaması 67.96±9.97 (60-85 yaş) idi. Ortalama takip süresi 14,6±4,4 (12-24 ay) idi. Çalışma grubunu oluşturan gözlerdeki lezyonlardan 75'i (% 34) baskın klasik, 38'i (% 17) minimal klasik ve 103'ü (% 49) gizli KNV idi. Bu lezyonlardan 192'si (%88) subfoveal ve 24'ü (%12) jukstafoveal yerleşim göstermekteydi.

Olguların FDT öncesi ortalama görme keskinliği 0.95±0.29 logMAR olup, izlem süreci sonundaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 1.00±0.33 logMAR standart sıra olarak bulundu. Gözlerin 101'inde (% 47) en az 3 sıra kayıp, 75'inde (% 34) en az 3 sıra artış görüldü ve 40'ında (% 19) görme stabil seyretti ($p=0.05$). Alt grup görme keskinliği analizinde, 3 logMAR sırasından daha az görme kaybı oranı baskın klasik KNV grubunda % 50.1, gizli KNV grubunda % 48.6 ve minimal klasik grubunda ise % 40.5 olarak bulundu ($p=0.05$). Tedavi öncesi görme keskinliği düzeyi ile son muayenede saptanan görme keskinliği arasındaki değişim miktarı lezyon yerleşimine göre incelendiğinde subfoveal grupta 0.39±1.8 sıra kayıp gözlenirken, jukstafoveal grupta 1.25±2.2 sıra kayıp gözlendi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (tablo 1; $p=0.05$).

Tablo 1: FDT öncesi ve sonrası GK'nin lezyon yerine göre değerlendirilmesi

GK logMAR±SD	Subfoveal	Jukstafoveal	P
FDT öncesi	0.97±0.29	0.81±0.26	<0.01*
FDT sonrası	1.01±0.33	0.94±0.32	0.441
GK (değişim)	0.39±1.8	1.25±2.2	0.05

*p<0.01, FDT: fotodinamik tedavi, GK: görme keskinliği

Tedavi öncesi görme keskinliği düzeyi ile son muayenede saptanan görme keskinliği arasındaki değişim miktarı baskın klasik ve minimal klasik KNV grubunda benzer, gizli KNV grubunda ise daha düşük olduğu saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (tablo 2; p=0.05)

Tablo 2: KNV tipine göre FDT öncesi ve sonrası GK değerleri

GK logMAR	Baskın klasik	Minimal klasik	Gizli	p
FDT öncesi	0.928±0.329	0.926±0.316	0.989±0.253	0.127
FDT sonrası	0.945±0.338	0.967±0.36	1.06±0.33	0.05

FDT: fotodinamik tedavi, GK: görme keskinliği

FDT öncesi ölçülen lezyon çapı, subfoveal grupta ortalama 3295.68±1108 µm iken jukstafoveal grupta ise 3320.83±1025 µm olarak belirlendi. Lezyon çapı jukstafoveal grupta yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.703). Subfoveal ve jukstafoveal yerleşimi olan gruplar FDT sayısı açısından karşılaştırıldığında subfoveal grupta ortalama FDT sayısı 1.66±0.8 saptanırken jukstafoveal grupta ise 1.78±0.8 bulundu (p=0.392). FDT öncesi ölçülen lezyon çapı, baskın klasik KNV'de 2858.67±982 µm, minimal klasik KNV'de 2811.79±884 µm ve gizli KNV'de ise 3690.97±1114 µm olarak bulundu. Gizli KNV'de lezyon çapı diğer lezyon tiplerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu (tablo 3; p=0.01).

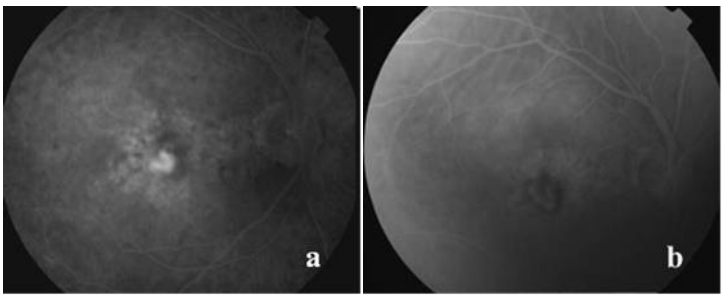
Tablo 3: KNV yeri ve tipine göre lezyon çapı değerleri

	Lezyon çapı(µm) ortalama±SD	P
KNV yeri		
Subfoveal	3295.68±1108	0.703
Jukstafoveal	3320.83±1025	
KNV tipi		
Baskın klasik	2858.67±982	0.01*
Minimal klasik	2811.79±884	
Gizli	3690.97±1114	

*p=0.01, KNV: Koroid neovaskülarizasyonu

Hastaların üç ay aralarla çekilen FA'da lezyonun sızdırma özelliklerine dikkat edildi ve başarılı ve başarısız olmak üzere iki grup oluşturuldu. Sızıntı olmaması veya az sızıntı olması başarı olarak kabul edildi (Şekil a-b).

Şekil a. FDT öncesi ve b. FDT sonrası



KNV'de ilk muayenedeki sınırların dışına çıkacak şekilde veya aynı büyüklükte sızdırma olduğunda tedavi başarısız kabul edildi ve FDT tekrarlandı. Hastaların son muayenelerinde çekilen FA'da 171 (% 79.2) gözde sızıntı olmadığı, 29 (% 13.4) gözde minimal sızıntı olduğu ve 16 (% 7.4) gözde ilerleme olduğu görüldü. Lezyon tipleri açısından incelendiğinde baskın klasik grupta başarı oranı daha yüksek bulundu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,326). Subfoveal yerleşimli 192 gözden 181'inde başarı sağlanırken (% 94.3), jukstafoveal yerleşimli 24 gözden 19'unda (% 79.2) başarı sağlandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (tablo 4; p=0.02).

Tablo 4: Lezyon yerine göre FA'da başarı durumu

Lezyon yeri	Başarılı	Başarısız	P
Subfoveal	181	11	0,02
Jukstafoveal	19	5	

*p=0.02

Uygulanan FDT sayısı açısından iki grup arasında belirgin bir farklılık saptanmadı (p=0.613). İlk muayenede saptanan görme keskinlikleri açısından gruplar arasında belirgin bir fark saptanmadı (p=0.218). Başarılı grupta son muayenede saptanan görme keskinliği düzeyi, başarısız gruptan yüksekti (p=0.05). İlk muayenede saptanan görme keskinliği düzeyi ile FDT sonrası son muayenede saptanan görme keskinliği arasındaki değişim incelendiğinde başarılı grupta 0.03±1.1 sıra artış görülürken, başarısız grupta 0.2±1.8 sıra kayıp meydana geldi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.01).

4. TARTIŞMA

Yaş tip YBMD'de termal laser tedavisi, iyi sınırlı, ekstrafoveal lezyonlarda etkinliğini korurken subfoveal yerleşimli lezyonlarda ise geniş, merkezi skotom sonucu geri dönüşümü olmayan ciddi görme kaybına yol açması ve tedavi sonrası lezyonların sık tekrarlaması nedeniyle uygulanmamaktadır.[15]

FDT, sağlıklı retinaya zarar vermeden hedef dokudaki KNV'yi tıkayarak görme kaybını en aza indirebilen veya mevcut görmeyi koruyabilen, tekrarlanabilir, mikroinvazif bir uygulamadır. VFDT'nin YBMD ile ilişkili KNV'de görme kaybı riskini azalttığı, subfoveal lezyonlarda etkili olduğu çeşitli klinik çalışmalar ile gösterilmiştir.[16,17] TAP çalışmasının 12 aylık sonuçlarının alt grup analizinde baskın klasik KNV grubunda 3 sıradan daha az görme kaybı oranı % 67.3, gizli KNV grubunda % 63.2, minimal klasik KNV grubunda ise % 55.9 olarak bulunmuştur. FDT'nin baskın klasik grupta daha başarılı olduğu, gizli KNV ve minimal klasik grubunun da tedaviden yarar sağladığı, bu gruplarda görme kaybı riskini 12 ay boyunca azaltabildiği gösterilmiştir.[18] Çalışmamızda, alt grup görme keskinliği analizinde, 3 sıradan daha az görme kaybı oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da literatürle uyumlu olarak baskın klasik KNV grubunda % 50.1, gizli KNV grubunda % 48.6 ve minimal klasik grubunda ise % 40.5 olarak bulundu (p=0.05). VIP çalışmasında klasik komponenti olmayan gizli KNV'de 3 sıradan daha az görme kaybı oranı 12. ayda % 49 bulunmuştur ve 24. aya kadar görmenin korunduğu gösterilmiştir.[19] Çalışmamızda da gizli KNV grubunun FDT sonrası görme keskinliği değişimi

incelendiğinde %48.6 oranında 3 sıradan daha az görme kaybı olduğu bulundu. TAP ve VIP çalışma gruplarının sundukları ilk raporda YBMD'li hastalarda lezyon tipine bakılmaksızın küçük neovasküler lezyonların tedavi edilmesiyle daha iyi görme keskinliği sağlandığı bildirilmiştir.[18,19] Çalışmamızda, başlangıçta daha küçük lezyon çapı olan baskın klasik ve minimal klasik lezyonlarda daha başarılı bir sonuç alınmışken FDT öncesi lezyon çapı daha büyük ölçülen gizli KNV'de ise daha düşük bir görme elde edildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.05). JAT grubunun VFDT uyguladığı % 14'ü gizli, % 25'i baskın klasik, % 53'ü minimal klasik olan 64 hastanın 12 aylık takiplerinde % 73'ünde görme keskinliğinde stabilizasyon ya da artış, % 13'ünde 3 satırdan daha az görme kaybı göstermiştir.[20] Bizim çalışmamızda ise olgulardan % 47'de 3 sıradan daha az kayıp, % 34'ünde en az 3 sıra artış görüldü ve % 19'da görme keskinliği stabil seyretti. Faz III TAP çalışmasında FDT ile baskın klasik, subfoveal KNV'si olan grupta en başarılı sonuç elde edilmiştir.[21] Bizim çalışmamızın sonuçları da FDT'nin en başarılı grubun subfoveal KNV'si olan hasta grubu olduğunu gösterdi (p=0.02).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, YBMD'si olan hastalarda VEGF miktarının sağlıklı kişilerden daha yüksek olduğunu ve VEGF'nin yaş tip YBMD patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. YBMD gelişimi ile VEGF'nin aşırı salınımı arasındaki ilişkinin gösterilmesiyle intravitreal anti-VEGF ilaç tedavisi gündeme gelmiştir.[22,23] MARINA ve ANCHOR çalışmaları, yaş tip YBMD'li hastalarda anti-VEGF ajanlardan biri olan ranibizumab ile yapılan tedavinin VFDT'ye göre daha etkin ve güvenilir olduğunu göstermiştir. Çok merkezli bu çalışmalarda 12. ay sonunda anti-VEGF ile tedavi edilen hastaların % 90'nında görme korunmuştur ve % 41'inde görme artışı sağlanmıştır.[24,25] Günümüzde yaş tip YBMD'nin tedavisinde görme kaybını azaltan ya da görme keskinliğini stabilize eden FDT'den ziyade görme iyileşmesi sağlayan anti-VEGF ilaç uygulamalarına doğru geçiş olmuştur.[22-26]

Anti-VEGF ilaçların aylık ya da iki ayda bir olmak üzere sık sık uygulanma gerekliliği, enjeksiyon sayısını ve maliyeti azaltmaya yönelik FDT ile kombine tedavilerin etkinliğini araştırmaya yöneltmiştir.[26,27] Tong ve arkadaşları, anti-VEGF monoterapisinin, tek başına FDT'ye ya da FDT'nin anti-VEGF ajanlarla kombinasyonuna kıyasla daha etkili olduğunu bulmuştur.[28] Aksine, Gao ve arkadaşları ise VFDT ile anti-VEGF ilaçların birlikte kullanılmasının, anti-VEGF monoterapisinden daha etkili olduğu ve kombinasyon tedavisinin intravitreal uygulama sıklığını azalttığı sonucuna varmışlardır.[29]

Parmeggiani ve arkadaşları da VFDT yaptıkları hastaları geriye dönük incelediklerinde metilentetrahidrofolat redüktaz geninin (MTHFR-C677) polimorfizminin, YBMD ile ilişkili KNV'de FDT etkinliğinde önemli olduğunu, tedaviye cevapsızlık riskinin trombozu olumsuz etkileyen MTHFR-C677T varyantının CT ve TT genotipi olanlarda arttığını göstermişlerdir ve şu anda FDT, yaş tip YBMD için ikinci basamak tedavi olmakla beraber artan sağlık bakım yükünü ve maliyeti azaltmak için anti-VEGF ilaçlarla rahatlıkla kombine edilebileceğini vurgulamışlardır.[27]

Lim ve arkadaşları, YBMD'nin özel bir formu olan polipoidal koroidal vaskülopati (PKV) olgularında VFDT ile birlikte ranibizumab kombine uygulamasını, ranibizumab monoterapisiyle kıyasladıkları çalışmanın 24 aylık verileri, ranibizumab ve VFDT kombinasyonu ile daha fazla harf kazanımının olduğunu, tam polipoidal lezyon gerileme ihtimalinin arttığını ve enjeksiyon sayısının azaldığını göstermiştir.[30]

Sonuç olarak anti-VEGF enjeksiyonları yaş tip YBMD tedavisinde altın standart olmasına karşın YBMD'nin özel bir formu olan PKV'de, enjeksiyon sayısını ve maliyeti azaltmak için anti-VEGF ilaçlarla kombinasyonunda ya da anti-VEGF tedavisine cevapsız hastalarda[31] FDT, hala etkinliğini korumaktadır.

Kısıtlılıklar: Sadece fotodinamik yapılan hasta grubunu içermesi nedeniyle antiVEGF tedavisi ya da kontrol grubu ile kıyaslama yapılamaması, gruplar arasındaki dağılımın eşit olmaması istatistik yönünden çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

5. KAYNAKÇA

1. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2000; 342:483-492.

2. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: A systematic review and meta-analysis. Lancet Glob. Health. 2017;5:e1221–e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.

3. Karaçorlu M, Karaçorlu S. Koroid neovaskülarizasyonu ve fotodinamik tedavi.1. baskı, İstanbul: Yelken basım, 2006; 1-13.

4. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2014 Feb; 2(2):e106-16.

5. Arepalli S, Kaiser PK. Pipeline therapies for neovascular age related macular degeneration. Int J Retina Vitreous. 2021 Oct 1;7(1):55.

6. Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials -TAP Report 1. Arch Ophthalmol. 1999;117:1329–1345.

7. Bressler NM, Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials - TAP Report 2. Arch. Ophthalmol. 2001;119:198–207.

8. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst. Rev. 2014;8:CD005139.

9. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, Slakter JS, Pilz S, Weisberger A; DENALI Study Group. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. Ophthalmology 2012;119(5):1001-10.

10. Menteş J. Fotodinamik tedavi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006; 41(2):30-37.

11. Christie JG, Kompella UB. Ophthalmic light sensitive nanocarrier systems. Drug Discov Today. 2008 Feb; 13(3-4):124-34.

12. Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, Michaud N, Flotte TJ, Birngruber R. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 2000; 45:195-214.

13. Miller JW, Walsh AW, Kramer M, et al Photodynamic therapy of experimentalchoroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphryin. Arch Ophthalmol 1995;113:810-8.

14. Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - Verteporfin In Photodynamic Therapy Report 2. Am J Ophthalmol 2001; 131:541-560.

15. Comer GM, Ciulla TA, Criswell MH & Tolentino M. Current and future treatment options for non-exudative and exudative age-related macular degeneration. Drugs Aging 2004;21: 967–992.

16. Bakri SJ, Kaiser PK. Verteporfin ocular phtodynamic therapy. Expert Opin Pharmacother 2004; 5(1):195-203.

17. Singerman CL, Brucker A. Neovascular age-related macular degeneration. Retina 2005; 25:1- 22.

18. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) and Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP Report no 1. Am J Ophthalmol 2003; 136:407-418.

19. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) and Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascolarization with verteporfin. Fluorescein angiographic guidlines for evaluation and treatment-TAP and VIP reports no 2. 2003; 121:1253-1268.

20. JAT Study Group. Japanese Age-related macular degeneration Trial. Am J Ophthalmol 2003; 136:1049-61.

21. Verteporfin Roundtable Participants. Guidlines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: Update. Retina 2005; 25:119-34.

22. Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, et al. The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap-eye dose as-needed after 12-week fixed dosing. Ophthalmology 2011;118(6):1098-106.

23. Shienbaum G, Gupta OP, Fecarotta C, Patel AH, Kaiser RS, Regillo CD. Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen: clinical and economic impact. Am J Ophthalmol 2012;153(3):468-473.e1.

24. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355(14):1419-31.

25. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355(14):1432-44.

26. Sarkar A, Junnuthula V, Dyawanapelly S. Ocular Therapeutics and Molecular Delivery Strategies for Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD). Int J Mol Sci 2021 Sep 30;22(19):10594.

27. Parmeggiani F, Gallenga CE, Costagliola C, et al. Impact of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on the efficacy of photodynamic therapy in patients with neovascular age-related macular degeneration. Sci Rep. 2019; 9: 2614. Published online 2019 Feb 22. doi: 10.1038/s41598-019-38919-7.

28. Tong Y, Zhao KK, Feng D et al. Comparison of the efficacy of anti-VEGF monotherapy versus PDT and intravitreal anti-VEGF combination treatment in AMD: A Meta-analysis and systematic review. Int. J. Ophthalmol. 2016;9:1028–1037.

29. Gao Y, Yu T, Zhang Y, Dang G. Anti-VEGF Monotherapy Versus Photodynamic Therapy and Anti-VEGF Combination Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Meta-Analysis. Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 2018; 59:4307–4317.

30. Lim TH, Lai TYY, Takahashi K, et al. Comparison of Ranibizumab With or Without Verteporfin Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: The EVEREST II Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2020 Sep; 138(9): 935–942.

31. Teper S, Nowinska A, Pilat J, Wylegala E. Photodynamic therapy in VEGF inhibition non-responders-Pharmacogenetic study in age-related macular degeneration assessed with swept source optical coherence. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2013;13:108–113.