



4. Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongresi

4rd International
Medicine and Health Sciences Researches Congress
(UTSAK)
(22 – 23 August 2020)
Hattaşa / ÇORUM

Bildiri Tam Metin Kitabı
Proceeding Book

1

Editör / Editor
Dr. Huriye EMEN



Hattaşa 2020

Yayın Koordinatörü/ Broadcaste Coordinator•
Muhammet ÖZCAN

Yayın Yönetmeni / General Publishing Director •
Dr. Huriye EMEN

Editör / Edited by •
Dr. Huriye EMEN

Kapak Tasarım / Cover Design
Kadir ERTEKİN

İç Tasarım / Interior
Kadir ERTEKİN

Birinci Basım / First Edition• ©
Ağustos 2020 // August 2020-Hattuşa

ISBN: 978-625-7813-06-8

ASOS YAYINEVİ

1st Edition / 1.baskı: Ağustos/August 2020

Address / Adres: Çaydaçıra Mah. Hacı Ömer Bilginoğlu Cad. No: 67/2-4
MERKEZ/ELAZIĞ

Mail: asos@asosyayinlari.com - Web: www.asosyayinlari.com

Instagram: <https://www.instagram.com/asosyayinevi/>

Facebook: <https://www.facebook.com/asosyayinevi/>

Twitter: <https://twitter.com/Asosyayinevi>



KURULLAR

DÜZENLEME KURULU

Prof. Dr. Ergin KARİPTAŞ; Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK; Doç. Dr. Gülşen GONCAGÜL

Doç. Dr. Elçin GÜNAYDIN; Doç. Dr. Emel İSLAMOĞLU;
Dr. Öğr. Üyesi Yasemin ULUTÜRK SAKARYA; Dr. Öğr. Üyesi Kemal ÇİFTİLDİZ
Dr. Öğr. Üyesi Nermin ATİLLA; Dr. Öğr. Üyesi Dilek YILMAZ; Kadir ERTEKİN

BİLİM KURULU

Dr. Öğr. Üyesi Meryem ALAGÖZ, Biruni Üniversitesi
Doç. Dr. Ramiz Askeroğlu ALİYEV, Azerbaycan Sahipkarlar Teşkilatı
Dr. Perihan ERKAN ALKAN, Bursa Uludağ Üniversitesi
Dr. Rovida ALMOMANİ, Jordan University
Doç. Dr. Nuray ALTAY, Harran Üniversitesi
Prof. Dr. Dilek Sema ARICI, Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Burcu ARKAN, Uludağ Üniversitesi
Doç. Dr. Rana ARSLAN, Anadolu Üniversitesi
Doç. Dr. Teslime AYZAZ, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Prof. Dr. Ayşe Nefise BAHÇECİK, İstanbul Üniversitesi
Doç. Dr. Khalid M. Al - BATAYNEH, Yarmouk University
Doç. Dr. Nihayet BAYRAKTAR, Harran Üniversitesi
Prof. Dr. Tamer BAYSAL, Necmettin Erbakan Üniversitesi
Doç. Dr. Asuman BİÇER, Harran Üniversitesi
Prof. Dr. Leyla BLİLİ, Tunus Manube Üniversitesi
Doç. Dr. Khaldın BODOOR, Jordan University
Doç. Dr. Beyzagül BOLAT, Atatürk Üniversitesi
Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK, Kahramanmaraş Üniversitesi
Prof. Dr. Murat BOYDAK, Selçuk Üniversitesi
Doç. Dr. Bahat COMBA, Hitit Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Reşit COŞKUN, Erzincan Binai Yıldırım Üniversitesi
Prof. Dr. Elif ÇADIRCI, Atatürk Üniversitesi
Prof. Dr. Taner ÇAMSARI, Dokuz Eylül Üniversitesi
Prof. Dr. Figen ÇETİNKAYA, Bursa Uludağ Üniversitesi
Doç. Dr. Şenay ÇETİNKAYA, Çukurova Üniversitesi
Doç. Dr. Ayfer Bayındır ÇEVİK, Bartın Üniversitesi
Doç. Dr. Özge ÇEVİK, Marmara Üniversitesi

Öğr. Gör.Dr. Hava Gökdere ÇINAR, Bursa Uludağ Üniversitesi
Doç. Dr. Yavuz ÇOKAL, Bandırma Onyedi Üniversitesi
Doç. Dr. Orhan ÇORUM, Kastamonu Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Emre DEMİR, Hitit Üniversitesi
Prof. Dr. Halil DEMİR, Van Yüzüncüyıl Üniversitesi
Prof. Dr. Recep DEMİRBAĞ, Harran Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Tuba DEVRİM, Kırıkkale Üniversitesi
Doç. Dr. Elif DOĞAN, Kastamonu Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Yasemin DURDU, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Prof. Dr. Emine EFE, Akdeniz Üniversitesi
Dr. Zeynep Eylül ERCAN, Hitit Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Emre ERCİN, Karadeniz Teknik Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Serkan EROL, Kastamonu Üniversitesi
Prof. Dr. Hüseyin ESECELİ, Kastamonu Üniversitesi
Dr. Hakan GENÇ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Doç. Dr. Gülşen GONCAGÜL, Bursa Uludağ Üniversitesi
Prof. Dr. ŞabanÇakır GÖKÇE, Ankara Üniversitesi
Doç. Dr. Tülin Güven GÖKMEN, Çukurova Üniversitesi
Dr. Zuhul GÖRÜŞ, Harran Üniversitesi
Doç. Dr. Elçin GÜNAYDIN, Hitit Üniversitesi
Prof. Dr. Uğur GÜNŞEN, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi
Prof. Dr. Savaş GÜRSOY, Gaziantep Üniversitesi
Prof. Dr. Khatira HASANOVA, Moscow State University
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa HİTİT, Kastamonu Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Deniz Şahin İNAN, Cumhuriyet Üniversitesi
Doç. Dr. Selma KAHRAMAN, Harran Üniversitesi
Prof. Dr. Enis KARABULUT, Bingöl Üniversitesi
Doç. Dr. Hülya KARATAŞ, Harran Üniversitesi
Prof. Dr. Ergin KARİPTAŞ, Ahi Evran Üniversitesi
Prof. D. Mustafa KAVUTÇU, Gazi Üniversitesi
Prof. Dr. M. Ayfer KAYNAR, İstanbul Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Pınar KAYNAR, Hitit Üniversitesi
Prof. Dr. Nimet Haşıl KORKMAZ, Bursa Uludağ Üniversitesi
Doç. Dr. Doğan KÖSE, Harran Üniversitesi
Dr. Mevlüt Serdar KUYUMCU, Süleyman Demirel Üniversitesi
Doç. Dr. Sibel KÜÇÜKOĞLU, Selçuk Üniversitesi
Prof. Dr. Ayhan LASH, Northern Illinois University

Prof. Dr. Gülçin METE, Pamukkale Üniversitesi
Prof. Dr. Marat MUKHAMEDYAROV, Kazan Devlet Tıp Enstitüsü
Doç. Dr. Emre MUMCU, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Prof. Dr. Nilşel OKUDAN, Selçuk Üniversitesi
Doç. Dr. Orhan ÖZATİK, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Prof. Dr. Erdem Ali ÖZKISACIK, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Necati ÖZPINAR, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
Prof. Dr. Sacide PEHLİVAN, İstanbul Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Murat POLAT, Kastamonu Üniversitesi
Doç. Dr. Oytun PORTAKAL, Hacettepe Üniversitesi
Prof. Dr. Iryna SOKUR, Kherson Regional Oncologic Dispensary
Prof. Dr. Erkan Melih ŞAHİN, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Prof. Dr. Nefise Özlem ŞAHİN, Mersin Üniversitesi
Doç. Dr. Müşerref Hilal ŞEHİTOĞLU, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Doç. Dr. Hatice TAMBAGÇI, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
Doç. Dr. Ela TARAKÇI, İstanbul Üniversitesi
Doç. Dr. Şehime G. TEMEL, Bursa Uludağ Üniversitesi
Doç. Dr. Dilber TUKSANNOVA, Buhara Devlet Tıp Enstitüsü
Doç. Dr. Nurcan Bektaş TÜRKMEN, Anadolu Üniversitesi
Prof. Dr. Esra UZASLAN, Bursa Uludağ Üniversitesi
Prof. Dr. Armağan Erdem ÜTÜK, Çukurova Üniversitesi
Prof. Dr. Hugo VANKELECOM, University of Leuven
Prof. Dr. Suphi VEHİD, Demiroğlu Bilim Üniversitesi
Dr. Cem YAMALI, Atatürk Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Derya UZELLİ YILMAZ, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Dilek YILMAZ, Bursa Uludağ Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Özgen YILMAZ, Hitit Üniversitesi
Prof. Dr. Ahmet Hilmi YÜCEL, Çukurova Üniversitesi
Dr. Elkar ZAGAROV, Armed Forces Main Clinical Hospital Bakü
Prof. Dr. Fadile Yıldız ZEYREK, Harran Üniversitesi
Prof. Dr. Airat ZİGANŞİN, Kazan Devlet Tıp Enstitüsü

SEKRETERYA

Kadir ERTEKİN

Zuhal KOÇ

İçindekiler

Önsöz	11
Sebahat ATEŞ-Büşra KARAYILAN- Covid-19 Pandemi Sürecinde Çalışan Yoğun Bakım Hemşireleri Ne Hissediyor?	13
Deniz KIRAÇ - Aysun ERDEM YAMAN - CYP2C9 Varyasyonları Günlük Ortalama Warfarin Dozu Gereksinimi İle Yüksek Düzeyde İlişkilidir	21
Osman YILMAZ-Canberk YILMAZ - Covid-19 Araştırmalarında En Uygun Hayvan Modeli	29
Osman YILMAZ-Canberk YILMAZ - Tek Sağlık ve Covid-19	39
Emine Sumru SAVAŞ - İzmir’de Covid-19 Salgını Evde Kalma Döneminde Yaşlı Kişilerde Sosyal Destek, Sosyal ve Fiziksel Aktivite	51
Berika KAVAZ KURU- Fatih ÇALIŞKAN- Ahmet BAYDIN- Acil Serviste Covid-19 Şüpheli Hastanın Resüsitasyonunda Mekanik Kardiyopulmoner Resüsitasyon Cihazının Kullanımıyla Spontan Geri Dönüşün Sağlanması	61
Ozan TURAMANLAR-Abdülkadir BİLİR-Esra ASLAN-Hilal GÜZEL-Emre ATAY- Tolga ERTEKİN - Hydrocortisone Hemsuccinate Sodyum'un Embriyonal Dönemdeki Cıvıv Karaciğerinin Gelişimi Üzerine Etkisinin Histolojik Olarak Değerlendirilmesi	67
Hatice Kübra ÖZDEMİR-Pınar Nercis KOŞAR - YCBT ya da Toraks BT ile Tetkik Edilen Sigara Kullanımı Olan Hastalarda US ile Gösterilen B-Çizgi Artefaktları Arasındaki İlişki	79
Ahmad YAHYAZADEH - Siklofosfamidin Rat Submandibular Bez Üzerine Etkisinin Morfometrik İncelenmesi	93

Ahmet Gökhan SARITAŞ - Zor Kolesistektomi Vakalarında Parsiyel Kolesistektomi	103
Büşra YAPRAK BAYRAK - Mesanenin Nöroendokrin Karsinomlarının Klinikopatolojik Özellikleri ve Prognostik Analizi	107
Dilek NİZAMOĞLU- Ozan TURAMANLAR- Çiğdem ÖZER GÖKASLAN- Abdülkadir BİLİR- Hilal GÜZEL - Glandula Suprarenalis Hacminin Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Değerlendirilmesi	115
Seda GÜN-Filiz KARAGÖZ - Laporoskopik Sleeve Gastrektomi Spesmenlerinde Histopatolojik Bulgular	123
Gökce CELEP - Ergenlerde B12 Eksikliği	131
Gökce CELEP - Küçük Bir İlde Kızamıkçık Aşılması Sonrası Kızamıkçık Prevalansı	139
Haluk TÜMER - Pilonidal Sinüs Hastalığında Karydakis Fleb Prosedürü:Tek Merkezli Deneyimimiz	149
İlknur BİNGÜL - Dimetil Fumaratın Lipopolisakkarit Uygulaması ile Oluşturulan Karaciğer Hasarı, Oksidatif Stres ve İnflamasyon Üzerine Etkisinin İncelenmesi	155
Kubilay DALCI-Merih ALTIOK - Tiroid Foliküler Neoplazi şüpheli hastalarda nötrofil lenfosit ve trombosit lenfosit oranlarının değerlendirilmesi	167
Mehmet GENÇTÜRK- Hasan ERDEM- Selim SÖZEN - Laparoskopik Sleeve Gastrektomi Sırasında Gastrik Aksesuar Dalak Kanaması	171
Merve TOKOÇİN-Gülcin ERCAN - Acil Sağ Hemikolektomi Cerrahisi Sonrası Kısa Dönem Sonuçlarının Değerlendirmesi	179
Nil ATAĞUL - Hirsutizm Hastalarında B12 ve Folat Seviyelerinin Değerlendirilmesi	181
Nuri HAVAN - Kronik Venöz Yetmezlikte Reflü Değerlendirmesi Nasıl Yapılmalı?	185

Özgür MERHAMETSİZ - Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Şiddeti ile Metabolik Sendrom Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	195
Rıdvan YAVUZ - Ventral-İnsizyonel Herni Onarımında Laporoskopik ve Açık Onarım Prosedürlerinin Karşılaştırılması	209
Seyit EROL - Vestibüler Sschwannom ve Olgu Sunumları	223
Seyit EROL - Tinnitusun Nadir Bir Nedeni: Mikrovasküler Kompresyon Sendromu, 2 Olgu Sunumu.....	229
Sinan ÖMEROĞLU - Laparoskopik Sleeve Gastrektomi Sonrasında Helicobacter Pylori Prevalansı: Tek Merkez Deneyimi.....	235
Şebnem KADER-Hüseyin GÜLEN-Fatma TANELİ - Manisa Yöresinde Beta-Talasemi Mutasyon Dağılımı	239
Şener GEZER-Mustafa BAŞARAN - Rat Overinde İskemi-Reperfüzyon Hasarında Letrozol'ün Koruyucu Etkisi	249
Tolgahan KURU-Onur YILMAZ - Geriatrik Malleolar Kırıklar için Cerrahi Tedavinin Fonksiyonel Sonuçları.....	263
Yasemin KEMAL-Seda GÜN- Sultan ÇALIŞKAN-Mehmet KEFELİ - Medüller Tiroid Karsinomunda Pd-11 Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Bulgularla İlişkisi.....	275
Zelal ADIBELLİ - Hemodiyaliz Hastalarında Fosfor Bilgi Düzeyi ve Fosfor Kısıtlı Diyete Uyumunun Değerlendirilmesi	285
Rabia DENİZ-Bülent KARS-Can ERZİK - Faktör V A4070G, Metilentetrahidrofolat Redüktaz A1298C ve Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 4G/5G Mutasyonlarının, Sebebi Açıklanamayan Gebelik Komplikasyonlarındaki Sıklığının Saptanması ve Yorumlanması	301
Nazlı Gamze BÜLBÜL - İskemik İnme Hastalarında Hastaneye Başvuru Anındaki Kan Basıncı Değerleri ile Bağımlılık ve Fonksiyonel İyileşme Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	319

Burcu YAZICI ELMAS-Ayça TÜRER CABBAR-Mustafa Aytek ŞİMŞEK-Gülçin KANTARCI - Radyokontrast Mad- denin Santral Kan Basıncı, Vasküler Yatak, Kalp Ritmi ve Renal Fonksiyonlar Üzerine Etkisi	325
Ali Ahmet ARIKAN - Kardiovasküler Travmada Monitö- rizasyon ve Aritmiler	341
Ayşenur DURSUN - Masal Terapisi: Metod Türleri ve Araçları Kavramsal Bir Değerlendirme	349

ÖNSÖZ

Değerli Bilim Dostları,

Hattuşa/Çorum’da gerçekleştirilmesi planlanan 4. UTSAK etkinliğimizi, tüm dünyayı ve ülkemizi etkisi altına alan Pandemi (Covid-19) sürecinde tamamlamış bulunuyoruz. Şartların zor olduğu bu süreçte, yurtiçi ve yurtdışından çok katılımlı bir organizasyonu tamamlamış olmanın gurunu sizlerle paylaşabilmek adına, kongre bildiri kitabını siz değerli okuyucuların hizmetine sunmak isteriz. Tıp bilimi, bir yandan yaşam standartlarını daha kaliteli bir noktaya taşımaya çalışırken, diğer taraftan insanlığın söz konusu standartları daha uzun süre muhafaza edebilmesi adına en yeni, en güvenilir bulgularla sürekli kendisini yenilemektedir. Her biri güncel ve orijinal olmak üzere, tıp bilimleri ve alt disiplinleriyle alakalı araştırma sonuçlarının yer aldığı bu çalışmanın, özellikle Covid-19’un insan sağlığı, yaşam kalitesi, çalışma hayatı kısaca sosyo-psikolojik boyutlarına değinmesi açısından gündeme özel bir katkı sağlayacağını umuyoruz.

Kongrenin planlanma, düzenlenme süreci ile kongre sonrası elimizdeki bu eseri bizlerle buluşturan yayın ekibine, bilimsel katkıları dolayısıyla bölüm yazarlarına, şükranlarımızı sunarız.

Dr. Huriye EMEN

COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE ÇALIŞAN YOĞUN BAKIM HEMŞİRELERİ NE HİSSEDİYOR?

Dr. Öğr. Üyesi Sebahat ATEŞ

Maltepe Üniversitesi

Y. L. Öğr. Büşra KARAYILAN

Maltepe Üniversitesi

ÖZET: Covid-19 Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve kısa sürede tüm dünyaya yayılan ve şiddetli pnömونيye sebep olan bir virüstür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, 11 Mart 2020 itibarıyla 114 ülkede toplamda 118 bin kişinin virüsle enfekte olması ve 4 bin 291 kişinin virüs nedeniyle yaşamını yitirmesi nedeniyle pandemi olarak ilan edilmiştir.

COV-19 virüsüne bağlı ortaya çıkan belirti ve bulgular hafif, orta ve ağır şiddette seyredilmekte ve ağır seyirli hastaların takipleri yoğun bakım ünitelerinde yapılmaktadır. DSÖ verilerine göre, yoğun bakıma yatırılması gereken Covid-19 hastalarının oranı % 5'tir.

Yoğun bakım ünitelerinde hastalar ile en uzun süre vakit geçiren sağlık profesyonelleri hemşirelerdir. Çünkü hastaların biyopsikososyal olarak bakımlarının yerine getirilmesinden ve tedavilerinin uygulanmasından sorumludurlar.

Hemşireler bu süreçte hiç deneyimlemedikleri bir salgın hastalığı yönetmek zorunda kaldıkları gibi yüksek oranda bulaş riskine de maruz kalmışlardır. Covid-19 pandemi sürecinin yoğun bakım hemşirelerine fiziksel ve psikososyal yönden olumsuz etkileri olmuştur. COVID-19'lu kritik hastaların bakımından sorumlu yoğun bakım hemşirelerinin özellikle psikolojik baskı yaşadıkları, hatta bu durumun İtalya'da hemşirelerin intiharı ile sonuçlandığı vakalar görülmüştür. Çin'in Wuhan Şehrindeki hemşireler arasında da psikolojik sorunların yaygın olduğu bildirilmektedir. Bu durumun, bakım verdikleri hastaların ölümü ile yüz yüze kalma, artmış iş yükü, enfeksiyon tehdidi ve aileleri için endişe duyma sonucunda ortaya çıktığı rapor edilmektedir. Ayrıca genç hemşirelerin daha büyük bir psikolojik baskı yaşadıkları ve bu baskı etkin şekilde çözülemezse tıbbi bakım sisteminin kalitesi ve güvenliği üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceği vurgulanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda hemşirelerin süreçten ciddi anlamda etkilendikleri bildirilmekle birlikte hastaları biyopsikososyal anlamda olumsuz etkileyen kişiler olmadıkları da belirtilmektedir. Kaliteli bakım hizmetinin devamlılığının

sağlanabilmesi için YBÜ hemşirelerinin psikolojik sorunlarının ele alınması ve bu hemşireler üzerindeki psikolojik baskıyı hafifletmek için etkin müdahalelere gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Yoğun Bakım, Hemşire, Psikolojik stres

HOW DO INTENSIVE CARE NURSES FEEL DURING PANDEMIC COVID-19?

ABSTRACT: The Covid-19 emerged in WUHAN, a city of CHINA, and in a short time the virus has spread all over the world, it's a virus that causes severe pneumonia. It has been declared as a pandemic by the World Health Organization (WHO) as of 11 March 2020, as a total of 118 thousand people were infected with the virus in 114 countries and 4,291 people died due to the virus.

The symptoms and signs related to virus Covid19 can be mild to moderate and severe. The follow-up of patients with a severe course is carried out in intensive care units. According to WHO data, the rate of Covid-19 patients who should be admitted to intensive care is 5%.

In intensive care units (ICU), the health professionals who spend the longest time with patients are the nurses. Because they are responsible for performing biopsychosocial care of patients and implementing their treatment.

The nurses have had to manage a pandemic that they have never experienced before and they have been exposed to high risk of infection. The Covid-19 Pandemic had negative effects on the nurses physically and psychologically. The ICU nurses looking after critical patients have experienced psychological pressure, and result by suicide of nurses in Italy. It is also reported that psychological problems are common among nurses in Wuhan. This is reported to occur as a result of the confrontation with the death of patients they care for, increased workload, threat of infection, and concern for their families. It is also emphasized that young nurses experience greater psychological pressure and if this pressure cannot be resolved effectively, it may have a negative impact on the quality and safety of the medical care system.

It is reported in the studies that nurses are seriously affected by the process, but it is also stated that they are not the ones who negatively affect the patients in the biopsychosocial sense. Effective interventions are needed to address the psychological pressure on these nurses to ensure the continuity of quality care.

Keywords: Covid-19, Intensive Care, Nurse, Psychological Stress

Giriş

Covid-19 Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve kısa sürede tüm dünyaya yayılan ve şiddetli pnömونيye sebep olan bir virüstür. İlk ortaya çıktıktan sonra Çin, Asya, Orta Doğu, Avrupa, Kuzey Amerika ve dünyanın diğer bölgelerine hızla yayıldı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, 11 Mart 2020 itibarıyla 114 ülkede toplamda 118 bin kişinin virüsle enfekte olması ve 4 bin 291 kişinin virüs nedeniyle yaşamını yitirmesi nedeniyle pandemi olarak ilan edilmiştir (WHO, 2020). Ülkemizde ilk vaka 10 Mart 2020 tarihinde tanımlanmıştır (Dağcıoğlu, 2020). 15 Ağustos 2020 itibarıyla ise 248.117 kişinin virüsle enfekte olduğu ve 5.955 kişinin virüsten dolayı yaşamını kaybettiği bildirilmektedir (TC. Sağlık Bakanlığı, 2020).

COV-19 virüsüne bağlı ortaya çıkan belirti ve bulgular hafif, orta ve ağır şiddette seyredebilmektedir (Murthy, 2020). Hastalığın inkübasyon süresi ortalama 4-6 gün arasındadır. COVID-19 semptomlarının şiddeti çok hafiften şiddetliye kadar değişebilir. Bazı kişilerde yalnızca birkaç belirti olabilir veya hiç belirti olmayabilir. Asemptomatik oran şu anda yaklaşık % 30,8 olarak tahmin edilmektedir (Nishiura et al., 2020). Bazı hastalar ise semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra, şiddetli nefes darlığı ve zatürree gibi daha kötü semptomlar yaşayabilir. Hastalığın, ana belirtilerinin yorgunluk, ateş, kuru öksürük, miyalji, dispne, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, kusma, ishal olduğu, ağır vakalarda genellikle dispne ve/veya hipoksemi görüldüğü ve daha sonra septik şok, ve ardından Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)' na girdikleri belirtilmektedir (Huang et al, 2020). Bu ağır seyirli hastaların takipleri yoğun bakım ünitelerinde yapılmaktadır (Murthy, 2020). Hastaneye yatırılan hastaların 1/4 kadarının yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışa gereksinim duydukları ve bu sayının toplam enfekte nüfusun yaklaşık yüzde 5 ila 8'ini temsil ettiği bildirilmektedir (Lanesi, 2020).

COVID-19 yeni tanımlanmış bir hastalık olduğundan, etkili aşılardan ve tedaviler hala geliştirme aşamasındadır. Bu nedenle, yeni tanımlanan bulaşıcı hastalıkla mücadelede hemşireler, potansiyel bir enfeksiyon riskinin yanı sıra işle ilgili potansiyel anksiyete ve psikolojik sağlık sorunları ile karşı karşıyadır. Yoğun bakım ünitelerinde hastalar ile en uzun süre vakit geçiren sağlık profesyonelleri yine hemşirelerdir. Dünya Yoğun Bakım Hemşireleri Federasyonu'na (World Federation of Critical Care Nurses WFCCN) göre; yoğun bakım hemşireliğinin, hayati organ fonksiyonlarında belirgin veya potansiyel bozukluklar sergileyen kritik hastalarda uzmanlaşmış hemşirelik bakımı olduğunu, hastaya yardım etmek, desteklemek ve sağlığına kavuşturmak veya hastanın acısını hafifletmek ve onu onurlu bir ölüme hazırlamak an-

lamına geldiği ve yoğun bakım hemşireliğinin amacının , hasta ve yakınları ile terapötik ilişki kurmak ve önleyici, tedavi edici ve rehabilite edici müdahaleler ile bireylerin fiziksel, psikolojik, sosyolojik ve ruhsal yeteneklerini güçlendirmek olduğunu bildirmektedir (WFCCN, 2007). Ağır şiddetteki COVID-19 hastalarının büyük çoğunluğunun mekanik ventilatöre gereksinimi bulunmaktadır. Bu nedenle yoğun bakım hemşireleri hastanın solunum fonksiyonlarının yakından izlemi, sekresyonlarının aspirasyonu, ağız bakımı, hastaya prone pozisyonunun verilmesi, erken sepsis bulgularının izlemi, hekim tarafından belirlenen tedavilerin uygulanması, enteral beslenme, hijyenik gereksinimlerin karşılanması gibi sorumlulukları bulunmaktadır. Tüm bu tedavi ve bakım girişimleri sırasında yoğun bakım hemşiresinin, COVID (+) bireylere en uzak mesafesi 10 cm olabilmektedir. Hekim gibi diğer sağlık profesyonellerinin bir nebze olsun ağır şiddetteki COVID (+) hastadan uzak kalma şansı olabiliyorken, yoğun bakım hemşiresinin hastadan uzakta kalması hatta hasta odasından çıkması mümkün olmamaktadır. Hemşireler bu nedenle hiç deneyimlemedikleri bir salgın hastalığı yönetmek zorunda kaldıkları gibi yüksek oranda bulaş riskine de maruz kalmışlardır ve kalmaktadırlar (Kıraner ve Terzi, 2020; Ng K, 2020).

COVID-19 pandemi sürecinin yoğun bakım hemşirelerine fiziksel ve psiko-sosyal yönden olumsuz etkileri olmuştur. COVID-19'lu kritik hastaların bakımından sorumlu yoğun bakım hemşirelerinin özellikle psikolojik baskı yaşadıkları, hatta bu durumun İtalya'da hemşirelerin intiharı ile sonuçlandığı vakalar görülmüştür. Çin'in Wuhan Şehrindeki hemşireler arasında da psikolojik sorunların yaygın olduğu bildirilmektedir. Shen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 85 YBÜ hemşiresinin, iştahsızlık veya hazımsızlık (% 59), yorgunluk (% 55), uyku güçlüğü (% 45), sinirlilik (% 28), sık ağlama (% 26) gibi sorunlar yaşadıkları bildirilmektedir (Shen et al., 2020). Çin'de sağlık çalışanları ile yürütülen başka bir çalışmada hemşirelerin daha fazla anksiyete ve uykusuzluk sorunu yaşadıkları rapor edilmektedir (Que et al, 2020). Bu durumun, bakım verdikleri hastaların ölümü ile yüz yüze kalma, artmış iş yükü, enfeksiyon tehdidi ve aileleri için endişe duyma sonucunda ortaya çıktığı rapor edilmektedir. 10 Nisan 2020 tarihli bir durum raporunda, 15.334 sağlık çalışanın covid 19 testinin pozitif olduğu ve bu sayının toplam vaka sayısının %11'ini oluşturduğu belirtilmiştir (Istituto Superiore di Sanità, 2020). Ayrıca genç hemşirelerin daha büyük bir psikolojik baskı yaşadıkları ve bu baskı etkin şekilde çözümezse tıbbi bakım sisteminin kalitesi ve güvenliği üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceği vurgulanmaktadır.

Çin'de sağlık çalışanları ile yapılan niteliksel bir çalışmada, çalışmaya katılan bir hekimin “vizit sırasında izolasyon odalarına giriyoruz. Hastaların durumu stabil ise çıkıp order yazıyoruz ve tekrar izolasyon odalarına girmiyoruz. Tüm orderlar

hemşireler tarafından hastalarla doğrudan temas yoluyla yerine getiriliyor. Bu kadar kalın koruyucu giysiler giymek ve servislerde altı saat vardiyada kalmak şiddetli dispneye neden olacaktır. Yani hemşireler çok dayanıklı. Hemşirelere saygı duyuyorum" ifadesi ve bir hemşirenin "Koruyucu giysilerin yetersizliğinden dolayı, tuvaleti kullanmamak için 6 saatlik vardiyada yemek yemiyoruz ve sıvı içmiyoruz. Her hastanede yeterli malzeme yok ve var olanı en etkili şekilde kullanabilmek için elimizden gelenin en iyisini yapıyoruz" ifadesi raporlanmıştır. Hemşirelerin, "Ben virüsü eve getirip aileme bulaştırıp yayma konusunda endişeliyim. Çocuğum çok küçük, ya enfekte olursa? ", "Yaşlı hastaların durumu hızla değişiyor ve aniden solunum yetmezliğine girebiliyorlar, Aman tanrım, hayat kurtarmak için çok az fırsat var! Güçsüzlük hissi en büyük sıkıntı" gibi ifadeleri de pandemiden dolayı yaşadıkları gerilimi de gözler önüne sermektedir (Lui et al., 2020) .

Sonuç

Yapılan çalışmalarda hemşirelerin süreçten ciddi anlamda etkilendikleri bildirilmekle birlikte hastaları biyopsikososyal anlamda olumsuz etkileyen kişiler olmadıkları da belirtilmektedir (Leblebicioğlu ve ark, 2020). Uzun saatler boyunca yoğun bakımda koruyucu ekipman ile kalmak, uzun saatler boyunca yoğun çalışma hemşireleri immün dirençlerinin azalması riskiyle karşı karşıya bıraktı. Sağlık çalışanları hastalandıklarında, salgını durdurma ve hastaları tedavi etme yetenekleriyle ilgili de endişe yaşadılar. Bu nedenle yoğun bakım hemşirelerinin yaşadıkları bu endişeleri azaltmak için maksimum çalışma saatlerinin belirlenmesi ve sağlık hizmeti sağlayıcılarını makul bir şekilde vardiyalarının düzenlenmesi de önemlidir.

COVID-19'un hızlı yayılması halen insan sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturuyor ve dünya çapında halk sağlığını, küresel iletişimi ve ekonomik sistemleri ciddi şekilde etkiliyor. Hemşireler, bulaşıcı hastalıkların yayılmasını kontrol etmek ve önlemekle görevli sağlık ekiplerinin kilit üyeleridir. Dahası, hemşireler COVID-19 ile enfekte bireylere doğrudan bakım sağladıkları için oldukça hayati roledirler. Bu nedenle kaliteli bakım hizmetinin devamlılığının sağlanabilmesi için YBÜ hemşirelerinin psikolojik sorunlarının ele alınması ve bu hemşireler üzerindeki psikolojik baskıyı hafifletmek için etkin müdahalelere gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Dağcıoğlu, B. F., & Keskin, A.(2020) COVID-19 Pandemisi Sürecinde Türkiye, Avrupa ve Amerika Verilerinin Karşılaştırılması: Kesitsel Bir Çalışma. Ankara Med J. (2):360-369 Doi:10.5505/Amj.2020.02328
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020; 395(10223):497–506. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Istituto Superiore di Sanità. “Integrated surveillance of COVID-19 in Italy”. 2020: https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Infografica_10aprile%20ENG.pdf.
- Kıraner E, Terzi B (2020) Covid-19 Pandemi Sürecinde Yoğun Bakım Hemşireliği. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*. 24(EK-1):83-88
- Lanesi G.(2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Critical care and airway management issues. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-and-airway-management-issues> (Erişim Tarihi: 15.08.2020)
- Leblebicioğlu H, Nair Aktaş F. Covid-19 Salgınıyla Mücadele: Yoğun Bakım Hemşireliği Meslek ve Kişisel Etik Perspektifi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 2020;24(EK-1):73-80
- Liu et al. (2020) The experiences of health-care providers during the COVID-19 crisis in China: a qualitative study. *Lancet Glob Health*. 8: e790–98. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30204-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30204-7)
- Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. (2020) Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA*. 15:1499-1500
- Ng K, Poon BH, Puar THK, Quah JLS, Loh WJ, Wong YJ, Raghuram J. COVID-19 and the risk to health care workers: a case report. *Annals of Internal Medicine* 16 March 2020. doi:10.7326/L20-0175 6.
- Nishiura H., Kobayashi T., Suzuki A., Jung S. M., Hayashi K., Kinoshita R., ... Miyama T. (2020). Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *International Journal of Infectious Diseases*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>
- Que, J., Shi, L., Deng, J., Liu, J., Zhang, L., Wu, S., Gong, Y., Huang, W., Yuan, K., Yan, W., Sun, Y., Ran, M., Bao, Y. ve Lu, L. (2020). COVID-19 salgınının

- sağlık çalışanları üzerindeki psikolojik etkisi: Çin'de kesitsel bir çalışma. Genel psikiyatri , 33 (3), e100259. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100259>
- Shen X, Zou X, Zhong X, Yan J, Li L. (2020) Psychological stress of ICU nurses in the time of COVID-19. Critical Care. 24:200. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02926->
- TC Sağlık Bakanlığı (2020) Türkiye Günlük Koronavirüs Tablosu. <https://covid19.saglik.gov.tr/> Erişim Tarihi:15.08.2020
- WFCCN (2007). Declaration of Sydney (Constitution). Accessed 14 January 2016 at <http://wfccn.org/publications/constitution>
- World Health Organizations (WHO) announces COVID-19 outbreak a pandemic. (2020). Erişim tarihi: 16.04.2020 Erişim adresi: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>

CYP2C9 VARYASYONLARI GÜNLÜK ORTALAMA WARFARİN DOZU GEREKSİNİMİ İLE YÜKSEK DÜZEYDE İLİŞKİLİDİR

Doç. Dr. Deniz KIRAÇ

Yeditepe Üniversitesi

Dr. Aysun ERDEM YAMAN

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET: Warfarin, dünyada en çok kullanılan antikoagülanlardan biridir. Bazı hastalar, uluslararası normalize oranlarını (INR) terapötik aralığa getirmek için 15 mg/gün'den fazla warfarine ihtiyaç duyarlar. Bu durum warfarin direnci (WS) olarak tanımlanır. WS, warfarin metabolizmasında rol oynayan enzim eksiklikleri ile ilişkili olabilir. Bu yolakla ilgili en önemli enzimlerden biri CYP2C9'dur. Bu nedenle bu çalışmada CYP2C9 varyasyonlarının WS ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. En az 6 ay süreyle warfarin kullanan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar INR düzeylerine göre 2 gruba ayrıldı; Günde 15 mg warfarin kullanmasına rağmen INR düzeyi terapötik aralığa gelmeyen (<2) 30 hasta tedaviye yanıt vermeyen gruba (nonresponders); düşük doz warfarin kullanan ve INR seviyeleri terapötik aralığa (2-3) gelen 30 hasta ise tedaviye yanıt veren gruba dahil edildi (responders). Her bireyin periferik kan lökositlerinden genomik DNA'ları ekstrakte edildikten sonra DNA izolasyonu yapıldı. CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 varyasyonlarının varlığı, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (GZ-PZR) kullanılarak incelendi. Sonuçlar istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirildi. Gruplar genotiplere göre karşılaştırıldığında, tedaviye yanıt veren grupta CYP2C9*3 (% 33.3) varyasyonu, yanıt vermeyen grupta ise yabancıl tip genotip istatistiksel olarak yüksek olarak saptandı (p <0.05). Alel frekansları birbirleri arasında karşılaştırıldığında, tedaviye yanıt veren grupta CYP2C9*2'nin T aleli (% 18.3) ve CYP2C9*3'ün C aleli (% 16,7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p <0.05). Sonuç olarak, hastalarda azalmış düzeyde CYP2C9 aktivitesine neden olan gen varyasyonları varsa, bu hastalar zayıf metabolizörler (PM'ler) olarak tanımlanır. Bu kişiler ilacı daha yavaş metabolize eder ve erapötik INR değerlerini elde etmek için genellikle daha küçük dozlarda warfarine ihtiyaç duyarlar.

Anahtar Kelimeler: Warfarin direnci, CYP2C9, GZ-PZR

CYP2C9 Variations are Highly Associated With Mean Warfarin Daily Dose Requirement

ABSTRACT: Warfarin is one of the most widely used anticoagulant in the world. Some patients need more than 15 mg/day warfarin to get their international normalized ratio (INR) into the therapeutic range. This condition is known as warfarin resistance (WS). WS may be related with the enzyme deficiencies which play role in warfarin metabolism. One of the most important enzyme related with this pathway is CYP2C9. Therefore in this study, it was aimed to investigate the relationship between CYP2C9 variations with WS. Sixty patients who received warfarin at least 6 months were enrolled into the study. The patients were divided into 2 groups according to their INR levels; 30 patients who received 15 mg/day warfarin however the INR level did not come to therapeutic range (<2), and 30 patients who received low dose warfarin and the INR levels came to therapeutic range (2-3) were assigned as nonresponders and responders group, respectively. After extracting genomic DNA from peripheral blood leukocytes of each subject, DNA isolation was performed. Presence of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 variations were determined using real time polymerase chain reaction (RT-PCR). The results were evaluated by using statistical methods. When groups were compared according to the genotypes, CYP2C9*3 (33.3 %) variation was found statistically high in responders, wild type genotype was detected statistically high in nonresponders (90%) (p<0.05). When allele frequencies were compared between each other, T allele of CYP2C9*2 (18.3%) and C allele of CYP2C9*3 (16,7%) were found statistically high in responders (p<0.05). In conclusion, when patients have gene variations which cause reduced CYP2C9 activity, they are termed as poor metabolizers (PMs). These individuals metabolize the drug more slowly and often require smaller doses of warfarin to achieve therapeutic INR values.

Keywords: Warfarin resistance, CYP2C9, RT-PCR

1. GİRİŞ

Warfarin, dünyada en çok kullanılan antikoagülanlardan biridir. Warfarin venöz tromboembolizmin (VTE) tedavisinde, mekanik kalp kapağı takılmasından sonra ve atriyal fibrilasyondaki (AF) tromboembolik komplikasyonların önlenmesinde sıklıkla kullanılır (Misasi vd., 2016:52). Warfarin, K vitaminini aktive eden ve bir multiprotein enzim kompleksi olan K vitamini epoksit redüktazı (VKOR) inhibe ederek K vitamini oluşumunu azaltır. Yeterli miktarda aktif K vitamini olmadan pıhtılaşma faktörleri II (protrombin), VII, IX ve X azalmış pıhtılaşma kabiliyetine sahiptir. Pıhtılaşma önleyici protein C ve protein S de bu süreçte inhibe edilir. Bu şekilde kanın pıhtılaşması azalır (Cain vd. 1997:29068).

Warfarin metabolizmasında genetik faktörlerin yanında; yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), cinsiyet, sigara kullanımı, eşzamanlı renal veya hepatik hastalık, ilaç tedavisi, beslenme, bozulmuş emilim veya K vitamininin hızla ortadan kaldırılması ve diyetle K vitamini alımı rol oynar (Hirsh vd. 2001:8; Streif vd. 1999:3007; Gage ve Lesko 2008:45)

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1980'lerin başında geliştirilen uluslararası normalize oranı (INR), farklı ticari kaynakların ve farklı tromboplastin lotlarının kan pıhtılaşma faktör VII'ye duyarlılığındaki değişkenliğin neden olduğu oral antikoagülan tedavideki sorunları ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır (Riley vd., 2000:101). INR, K vitamini antagonistleri (VKA) alan hastalar için tercih edilen testtir. Hastaların kanama riskini veya pıhtılaşma durumunu değerlendirmek için de kullanılabilir. Oral antikoagülan alan hastaların, VKA dozlarını ayarlamak için INR değerlerinin izlemeleri gerekir çünkü bu değer hastalar arasında farklılık gösterir. (Shikdar vd., 2020). Hasta olmayan bireylerde INR değeri 1 civarındadır. Her hastalığa göre farklı oranda INR değeri olmalıdır. Beyin-kalp damar tıkanıklığı olanlar hastalarda ya da derin ven trombozu/pulmoner emboli hastalarında bu değer 2-3 arasında; kalp kapak hastalığı veya atrial fibrilasyon gibi kalp ritm bozukluğu olan hastalarda ise bu değer 2.5-3.5 arasında olması hedeflenmektedir (THD, 2020).

Genellikle hastalara warfarin 5 mg/gün olarak verilir. Bazı hastalar ise, INR değerini terapötik aralığa getirmek için günde 15 mg'dan daha fazla warfarine ihtiyaç duyarlar. Bu durum warfarin direnci (WS) olarak tanımlanır (Azzam v.d., 2016:121).

WS, warfarin metabolizmasında rol oynayan enzim eksiklikleri ile ilişkili olabilir. CYP2C9 birçok ilacın metabolizmasına görev alan sitokrom p450 enzimlerinden birisidir. CYP2C9 warfarin metabolizmasında da görev almaktadır (Missi vd. 2016:52). CYP2C9 enzimini kodlayan *CYP2C9* geninde *CYP2C9*2* ve *CYP2C9*3* varyasyonlarına sıklıkla rastlanılmaktadır. *CYP2C9*2* (rs1799853) 3. ekzonda C430T nükleotid değişikliği sonucu Arg144Cys amino asit değişikliğine neden olan varyasyondur. *CYP2C9*3* (rs1057910) ise 7. ekzonda A1075C nükleotid değişikliği sonucu Ile359Leu amino asit değişikliğine neden olan varyasyondur. Her iki varyasyonda enzim aktivitesinin düşmesine neden olur (Kirac D vd., 2016:51). *CYP2C9* genindeki varyasyonların warfarin direnci ile ilişkili olduğu düşünüldüğünden bu çalışmada *CYP2C9* genindeki varyasyonların WS ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. YÖNTEMLER

2.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya Dr.Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve en az 6 ay süreyle warfarin kullanan 60 hasta dahil edildi. Hastalar INR düzeylerine göre 2 gruba ayrıldı. Günde 15 mg warfarin kullanmasına rağmen INR düzeyi terapötik aralığa gelmeyen (<2) 30 hasta tedaviye yanıt vermeyen gruba (nonresponders), düşük doz warfarin kullanan ve INR seviyeleri terapötik aralığa (2-3) gelen 30 hasta ise tedaviye yanıt veren gruba dahil edildi (responders). Çalışma için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik kurulu'ndan onay alındı.

2.2. Kan Örneği Toplanması ve Genotipleme Çalışmaları

Çalışmanın moleküler analizleri Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD'da gerçekleştirildi. Her bireyin periferik kan lökositlerinden DNA izolasyonu yapıldı. *CYP2C9*2* ve *CYP2C9*3* varyasyonlarının varlığı, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (GZ-PZR) kullanılarak incelendi.

2.3. İstatistiksel Analizler

Gruplar arasında biyokimyasal analiz değerlerinin warfarin direnci oluşumuna etkisini araştırmak için normal dağılıma uyan değişkenlerde iki bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında gen mutasyonları dağılımı bakımından fark olup olmadığını değerlendirmek için Ki-Kare analizi veya yerine göre Fisher kesin olasılık testi kullanıldı.

Analiz sonuçlarında $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Çalışma Grupları

Tablo 1' de hastaların demografik özellikleri gösterilmiştir. Demografik özellikler gruplar arasında karşılaştırıldığında, yaş ve INR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

Demografik Özellikler	Gruplar		p değerleri
	Tedaviye yanıt vermeyen grup(n=30)	Tedaviye yanıt veren grup (n=30)	
Yaş (Yıl)	53.17 ± 13.48	66.4 ± 12.46	<0.001**
Ortalama INR değeri	1.96 ± 0.39	2.59 ± 0.24	<0.001**
Warfarin endikasyonu	Atriyal fibrilasyon	11	0.118
	Derin ven trombozu veya pulmoner emboli	6	
	Mekanik aortik protez kapak	13	
Cinsiyet	Kadın	21	0.284
	Erkek	9	
**p<0.001			

3.2. CYP2C9 Genotipleme

Tablo 2’de gruplar arasında nükleotid dağılımlarını gösterilmiştir. Gruplar arasında genotip dağılımları kıyaslandığında *CYP2C9**3 (33.3 %) varyasyonunun tedaviye yanıt veren grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi. Yabancıl tipteki genotip ise tedaviye yanıt vermeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (90%) (p<0.05).

Tablo 2. Gruplar Arasında Nükleotid Varyasyonlarının Dağılımı

Genler,genotipler, nükleotid varyasyon- ları	Gruplar		p değerleri
	Tedaviye yanıt vermeyen grup(n=30)	Tedaviye yanıt veren grup (n=30)	
CYP2C9*2			
CC	27(%90)	22 (%73.3)	0.135
CT	3 (%10)	5 (%16.7)	
TT	0 (%2.8)	3 (%10)	
CYP2C9*3			
AA	*27 (%90)	20 (%66.7)	0.029*
AC	3 (%10)	*10 (%33.3)	
CC	0 (%0)	0 (%0)	
*p<0.05			

Tablo 3’de gruplar arasındaki alel dağılımı gösterilmiştir. Gruplar alel dağılımları açısından kıyaslandığında *CYP2C9*2*’deki T aleli (18.3%) ve *CYP2C9*3*’deki C aleli (16.7%) tedaviye yanıt veren grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (p<0.05).

Tablo 3. Gruplar Arasındaki Alel Dağılımları

Nükleotid değişikliği	Gruplar ve alel dağılımları		p değerleri
	Tedaviye yanıt vermeyen grup(n=30)	Tedaviye yanıt veren grup (n=30)	
CYP2C9*2			
C	57 (%95)	49 (%81.7)	0.012*
T	3 (%5)	*11 (%18.3)	
CYP2C9*3			
A	57 (%95)	50 (%83.3)	0.037*
C	3 (%5)	*10 (%16.7)	
*p<0.05			

4. TARTIŞMA

Warfarin, sitokrom P450 enzimlerinden biri olan CYP2C9 ile 7-hidroksile forma metabolize olur. Yapılan çalışmalarda CYP2C9 enzimini kodlayan CYP2C9 geninde birçok varyant tespit edilmiştir. Genin iki yaygın allelik varyantı CYP2C9*2 ve CYP2C9*3, en iyi karakterize edilenler arasındadır (Azzam vd. 2016:121). CYP2C9'un yabancıl tipteki varyantı olan CYP2C9*1 ile karşılaştırıldığında, CYP2C9*2'nin warfarin metabolizmasını % 30, CYP2C9*3'ün ise %80 oranında azalttığı tespit edilmiştir (Taşkın vd. 2016:791). CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 varyantı taşıyan bireyler daha düşük miktarlarda warfarin ile hedeflenen INR seviyesine ulaşabilirler (Azzam vd. 2016:121). Özer ve ark. yaptığı bir çalışmada CYP2C9*1*1 genotipine sahip bireylerin günlük ortalama warfarin kullanma dozunun *1*3/*2*3 genotipine sahip olan kişilere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada *1*2 genotipinde benzer bir sonuç tespit edilememiştir (Özer vd. 2010:155). Yapılan bir diğer çalışmada ise warfarin direnci ile CYP2C9 varyasyonları arasında herhangi bir anlamlılık tespit edilememiştir (Azzam vd. 2016:121). Taşkın ve ark. yaptığı bir çalışmada CYP2C9 varyantları *1/*1 (54.6%), *1/*2 (16.4%), *1/*3 (24.2%), *2/*3 (2.9%), *3/*3 (1.9%) oranlarında tespit edilmiştir. Aynı çalışmada varyasyon tespit edilen hastaların daha düşük warfarin dozlarına ihtiyaç duyduğu belirlenmiş, hesaplanan ideal dozlar ile uygulanan warfarin dozları arasında % 64.5'lik bir korelasyon olduğu bulunmuştur (Taşkın vd., 2016:791). Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında alel dağılımı kıyaslandığında CYP2C9*2'deki T aleli (18.3%) ve CYP2C9*3'deki C aleli (16.7%) tedaviye yanıt veren grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Ek olarak gruplar arasında genotip dağılımları kıyaslandığında CYP2C9*3 (33.3 %) varyasyonunun tedaviye yanıt veren grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$). CYP2C9*3'ün yabancıl tipindeki genotip ise tedaviye yanıt vermeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç olarak bu çalışmada *2 ve *3 varyantları ile kıyaslandığında CYP2C9 homozigot yabancıl tipteki genotipe sahip olan bireylerde günlük ortalama warfarin dozu gereksiniminin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bir başka deyişle hastalarda azalmış düzeyde CYP2C9 aktivitesi ile sonuçlanan genetik polimorfizmler varsa, bu hastalar CYP2C9 için zayıf metabolizörler olarak tanımlanır. Bu hastalar, ilacı daha yavaş metabolize eder ve terapötik INR değerlerini elde etmek için genellikle daha küçük dozlarda warfarine ihtiyaç duyarlar.

5. KAYNAKLAR

- AZZAM, H., ELWAKEEL, H., AWAD, I. vd. *VKORC1* and *CYP2C9* genotypes in Egyptian patients with warfarin resistance. 2016:121-26.
- CAIN, D., HUTSON, S.M., WALLIN, R. vd. Assembly of the warfarin-sensitive vitamin K 2,3-epoxide reductase enzyme complex in the endoplasmic reticulum membrane. *J Biol Chem* 1997; 272:29068–29075.
- GAGE, B.F. ve LESKO LJ. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25: 45-51.
- HIRSH, D., ANDERSON, D.R., POLLER, L., vd. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*, 2001;119: 8-21.
- KIRAÇ, D., ERDEM, A., AVCILAR, T. Effects of genetic factors to stent thrombosis due to clopidogrel resistance after coronary stent placement. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2016;;62(1):51-5.
- MISASI, S., MARTINI, G. PAOLETTI O. vd. *VKORC1* and *CYP2C9* polymorphisms related to adverse events in case-control cohort of anticoagulated patients. *Medicine*, 2016;95:52(e5451)
- OZER, N., CAM, N., TANGUREK, B. The impact of *CYP2C9* and *VKORC1* genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements in an adult Turkish population. *Heart Vessels* 2010;25:155–62
- RILEY, R., ROWE, D., FISHER L.M. Clinical utilization of the international normalized ratio (INR). *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2000;14(3):101-14
- SHIKDAR, S., VASHISHT, R.V., BHATTACHARYA, P.T. (2020) International Normalized Ratio (INR). *StatPearls*.
- STREIF, W. ANDREW, M., MARZINOTTO vd. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: A prospective cohort study of 319 patients. *Blood* 1999;94:3007-14.
- TAŞKIN, B.D., KULA, S., ERGÜN, M.A vd.. The effect of *CYP2C9* and *VKORC1* genetic polymorphisms on warfarin dose requirements in a pediatric population. *Anatol J Cardiol* 2016;16:791-6
- Türk Hematoloji Derneği, http://www.thd.org.tr/THD_Halk/?sayfa=kk
- WADELIUS, M., CHEN, L.Y., ERIKSSON, N. vd. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. *Hum Genet* 2007;121:23–34.

COVID 19 ARAŞTIRMALARINDA EN UYGUN HAYVAN MODELİ

Prof. Dr. Osman YILMAZ

Dokuz Eylül Üniversitesi

Dr. Canberk YILMAZ

Ege Üniversitesi

ÖZET: COVID 19 pandemisi küresel bir salgın olup ülkelerin hazırlıksız yakalandığı en ciddi felaketlerden birisidir. Küresel salgının mevcut bir aşı ve antiviral tedavisi olmaması ülkeleri çaresiz bırakmıştır. Bilin insanları, salgından korunmak ve tedavi etmek için ciddi çalışmalar içindedirler. Bu çalışmalarda insanlarda virüsün bulaşması, yerleşmesi, üremesi ve hastalık patogenezini açıklamak için deneysel hayvan modellerine ihtiyaç vardır. Bu bağlamda en uygun hayvan modeli hangisidir? Hastalığın insandaki belirtilerini taklit eden hayvan modeli en ideal model hayvandır. İnsanlarda SARS-CoV-2 virüsü çok farklı hastalık belirtileri ile seyrederken, hastalığı taklit eden en uygun hayvan modeli hangisidir?

SARS-CoV-2 virüsü en uygun hayvan modeli, virüsün bulaşması, solunum yollarında tutulması, klinik belirtiler bakılarak insanları en iyi taklit eden hayvan modelidir. SARS-CoV-2 çalışmalarında fareler maliyeti düşük olduğu için tercih edilebilir fakat reseptör uyumsuzluğu mevcuttur. SARSCoV-2 virüs bulaşmasında insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (hACE2) sahip transgenik farelerin kullanılması önemli aşamadır. SARS CoV-2 virüsünün hayvan modeli olarak maymun, hamster, yaban gelinciği, kedi, tavşan ve transgenik fareler başarılı kullanılırken, köpeklerin, domuzların ve kümes hayvanlarının dirençli olduğunu göstermiştir. SARSCoV-2 virüsüne transgenik fareler, makaklar, ferret, hamster, kedi ve tavşanlar virüse duyarlı iken kuşlar, domuzlar ve köpekler duyarlı değildir.

Anahtar Kelime; COVID 19, Uygun Hayvan Modeli

The Best Animal Model in COVID 19 Research

ABSTRACT: The COVID 19 pandemic is a global epidemic and one of the most serious disasters that countries are caught unprepared for. The absence of an available vaccine and antiviral treatment of the global pandemic left countries desperate. The people of the know are working hard to prevent

and treat the epidemic. In these studies, experimental animal models are needed to explain the transmission, localization, reproduction and disease pathogenesis of the virus in humans. Which animal model is the most suitable in this context? The animal model that imitates the symptoms of the disease in humans is the most ideal model animal. While the SARS-CoV-2 virus in humans progresses with very different disease symptoms, what is the best animal model to mimic the disease? The SARS-CoV-2 virus is the best animal model, it is the animal model that best imitates humans by examining the transmission of the virus, its retention in the respiratory tract, and clinical symptoms. The use of transgenic mice with human angiotensin converting enzyme 2 (hACE2) is an important step in SARSCoV-2 virus transmission. As an animal model of the SARS CoV-2 virus, monkeys, hamsters, ferrets, cats, rabbits, and transgenic mice were successfully used, while dogs, pigs and poultry were resistant. Mice, macaques, ferrets, hamsters, cats, and rabbits transgenic to the SARSCoV-2 virus are susceptible to the virus, while birds, pigs and dogs are not.

Keyword: COVID 19, The Best Animal Model

1.Giriş

İnsanlarda şiddetli akut solunum sendromu (SARS-CoV-2) hastalığını, ilk kez Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde bildirilmiş ve 2-3 ay içinde 180 ülkeye yayılmış ve Dünya Sağlık Örgütü de COVID-19 pandemisi olarak ilan etmiştir. COVID-19, bir koronavirüs olan SARS-CoV-2'nin neden olduğu bilinen ilk pandemidir (Abdel-Moneim vd 2020:925). COVID 19 pandemisine neden olan SARS-CoV-2 virüsü yarasa kaynaklı olduğu bildirilmiştir. Ancak henüz virüsün yarasadan hangi ara konakçı hayvan ile insana geçtiğini belirten kesin bilgiye ulaşamamıştır. Yarasalar ve kuşlar koronavirüsler için başlıca rezervuarlardır (Banerjee vd.2019:41)

Coronavirüsler (CoV'ler), nidovirales takımına, cornidovirineae alt grubuna, Coronaviridae ailesine ve Orthocoronavirinae alt ailesine aittir. Koronavirüslerin alfa, beta, gama ve delta CoV'den (α -, β -, γ - ve δ -CoV) olmak üzere 4 alt grubu vardır. Bu sınıflandırma, dizi analizi, filogenetik ilişki ve serolojik incelemeye dayanmaktadır (ICTV-2020). Coronaviridae ailesinin bir üyesi olan SARS-CoV-2 virüsü zarflı bir RNA virüsüdür. Viral zarf (E) proteini, transmembran (M) ve sivri uçlu (S) glikoproteine sahiptir. Koronavirüsler, dar konakçı aralığı olan vahşi hayvanlarında bulunan bir virüstür. Koronavirüslerin, alphacoronavirus (yarasalarda), betacoronavirus (yarasa, murin, insan koronavirüsü (SARS CoV-1,MERS ve SARS CoV-2) alt

grupları sadece memelilerde enfeksiyon yaparken, gammacoronavirus ve deltacoronavirus alt grupları memeli ve kuşlarda hastalık yapmaktadır (Yvonne vd. 2016:26). Tablo 1’de Coronavirüslerin alt grupları ve konakçıları verilmiştir.

Tablo 1. Coronavirüslerin Alt Grupları ve Konakçıları*

Konakçısı	Alfa	Beta	Gama	Delta
İnsan	İnsan CoV-229E, İnsan CoV-NL63	İnsan CoV OC43, İnsan CoV- HKU1		
Yarasa kökenli (insanlarda salgınlar)		SARS-CoV-2, SARS-CoV Orta Doğu Solunum Sendromu ile ilgili CoV		
Kedigiller	Kedi CoV			
Köpek	Köpek enterik CoV	Köpek solunum CoV		
Domuzlar	Domuz epidemik diyare. Domuz solunum CoV. Bulaşıcı gastroenterit virüsü	Domuz hemaglutinasyon ensefalomyelit virüsü		Domuz CoV HKU15
Geviş getirenler		Sığır CoV Antilop CoV Zürafa CoV		
Tek tırnaklılarda		At CoV		
Yarasa	Çeşitli yarasa CoV’leri	Üç yarasa CoV		
Kuş			Türkiye CoV. Enfeksiyöz bronşit virüsü	Dokuz kuş CoV’si
Kemirgenler		Murine CoV, Sıçan CoV		
Diğer		Kirpi CoV HKU31, Pangolin CoV	Beluga balinası CoV-SW1	

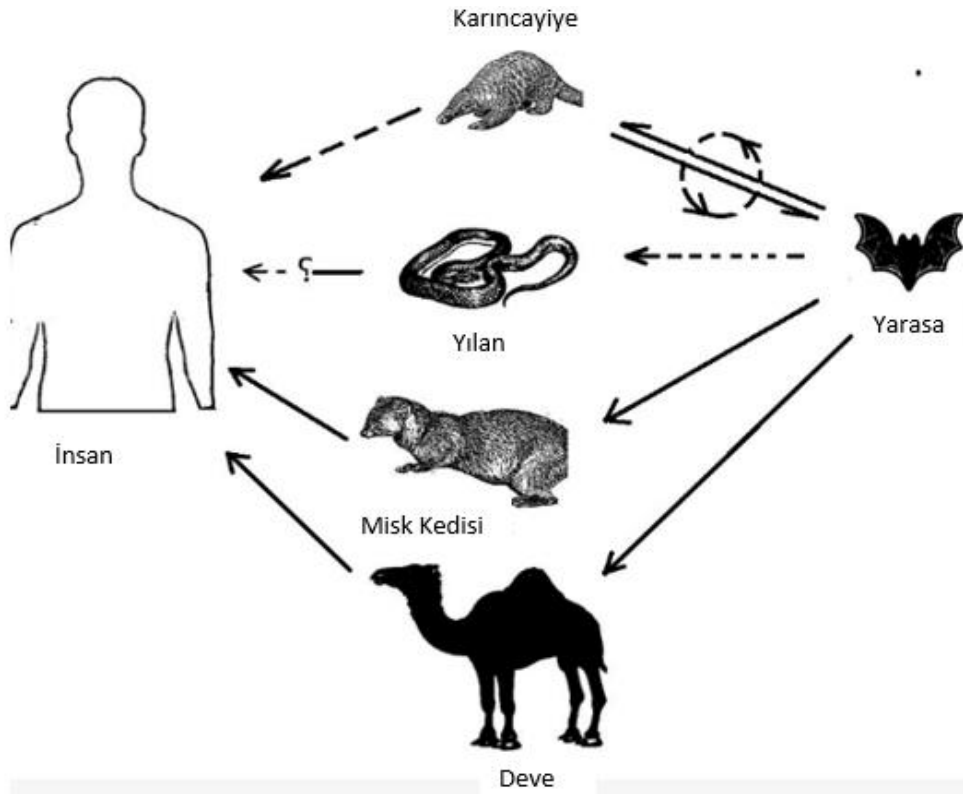
*Hosie MJ. ve ark; SARS-Coronavirus (CoV)-2 and cats, European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD)

2. SARS-CoV-2 Araştırmalarında Uygun Hayvan Modelleri

İnsan koronavirüsleri (HCoV’ler),solunum yolu patojenleridir (Yvonne vd. 2016:26). İnsanlarda son yıllarda tekrarlayan şiddetli hayvan koronavirüs enfeksiyonları ile karşılaşmaktadır. HCoV’lere karşı korunma ve tedavi için aşılar ve antiviraller geliştirmeye acil ihtiyaç vardır. şu anda, SARS-CoV-2’ye karşı birkaç potansiyel aşı ve antiviral vardır ve bunların bazıları şu anda klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir (Abdel-Moneim vd. 2020:529).

Son 20 yılda kendi konakçısı dışına çıkan SARS ve MERS koronavirüsler çok ciddi salgınlara neden olmuştur. SARS CoV-1 virüsünde arakonakçı misk kedisi, MERS CoV virüsünde deve ve SARS-CoV-2 virüsünde kesin olmamakla birlikte pangolin (Boni vd. 2020) veya yılan ara konakçıları olarak göstermektedir. Farklı virüslerin rezervuarı konumundaki yarasalardan insanlara geçiş yapması için başka bir ara konakçı memeliye geçmesi gerekir. İnsanların önemli viral hastalıklarının çoğu, evcil veya vahşi hayvan rezervuarlardan bulaşmaktadır. Şekil 1’de Koronavirüs rezervuarı ve arakonakçıları verilmiştir. Mevcut bilgilerimize göre, SARS-CoV-2'nin hayvandan insana doğal bulaşma veya hayvandan hayvana sürekli bulaşma olduğuna dair güçlü bir kanıt yoktur. Virüs bir hayvan rezervuarından, olasılıkla yarasalardan pangolinlere geçiş yaptığı düşünülmektedir (Abdel-Moneim vd.2020:529).

Şekil 1’de Koronavirüs rezervuarı ve arakonakçıları*



* Abdel-Moneim AS ve Ark.; Evidence for SARS-CoV-2 Infection of Animal Hosts, Pathogens 2020, 9(7), 529; <https://doi.org/10.3390/pathogens9070529>

SARS-CoV ve MERS-CoV, insanları enfekte etmek için kendi tür engelini aşarak insanlara bulaşmış ve insanda şiddetli solunum yolu hastalığına neden olmuştur. 2019 yılında salgına neden olan SARS-CoV-2 virüsünde genetik olarak %94 SARS CoV 1 'e benzerken %4 oranında genomunda mutasyona uğramıştır. SARS-CoV ve MERS-CoV'nin viral S proteininin konakçıya giriş reseptör bağlanma alanı, insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (hACE2) aracılığı ile olmaktadır (Yuan vd. 2020:949) .

SARS-CoV-2 virüsünü ile enfekte olan insanların hastalığı bazıları asemptomatik olarak atlatırken bazıları şiddetli pnömoni ya da ölümlle sonuçlanabilmektedir. SARS-CoV-2 virüs hayvan modellerinde insanlardaki hastalığın hangi belirtilerini taklit eden hayvan ideal hayvan modelidir sorusunu cevap aramaktadır. SARS-CoV-2 uygun hayvan modelleri bulma arayışı bu yüzden hala devam etmektedir. Uygun hayvan modeli bulunursa hastalığın, bulaşma, patogenezi, virüse karşı aşı ve ilaç çalışmalarını yürütmek daha da kolaylaşacaktır.

SARS-CoV-2 virüsünün, hayvan modelinde başarılı bir enfeksiyon oluşturması için virüsün konakçı hücreye girmesi ve virüsün hücre içi replikasyonu gibi iki temel adım başarılı olarak tamamlaması gerekir. Virüsün hücreyi enfekte etmesi için, hücre zarında spesifik reseptör proteinleri viral girişe aracılık etmesi gerekir. COVID 19 hastalığı için geliştirilmekte olan ilaç ve aşuların etikliğinin değerlendirilmesinde bir türün hastalığın tüm semptomlar gözlenemediği için farklı hayvan kullanılması zorunlu hale gelmiş ve farklı türlerin üzerinde denemeler yapılması zorunlu hale gelmiştir.

SARS-CoV-1 ve MERS-CoV hayvan modelleri olarak fareler, hamster, yaban gelinciği, maymunlar ve develeri kullanılmıştır.

Shi ve ark (2020:1016.) SARS-CoV-2 virüsün bulaşma, üreme ve patogenezi için yaban gelinciği, kediler, köpekler, domuzlar, tavuklar ve ördeklerin burun içine virüs uygulanmıştır. Virüs, kedilerin ve gelinciklerin üst solunum yollarında tutunduğu ve ürediği, hayvanlarda kilo kaybına neden olduğu gösterilirken, solunum sisteminde hastalığın ciddi klinik semptomlar gözlenmemiştir. Domuz, tavuk ve ördekte SARS CoV 2 enfeksiyonuna izin vermediğini göstermektedir.

Yuan ve arkadaşları (2020:950) koronavirüs maymun modeli için farklı maymun türlerini kullanmıştır. Özellikle rhesus makakları (macaca mulatta) , cynomolgus makakları (macaca fascicularis) , afrika yeşil maymunları (chlorocebus saebaeus) , marmosetler (callithrix jacchus) , sincap maymunları (saimiri) ve bıyıklı tamarinleri (saguinus mystic) coronavirüs çalışmalarında kullanılmıştır. Maymunlara intranazal ve intratrakeal uygulan SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş sinomolgus

makaklarının üst ve alt solunum yollarında virüs bıraktığını, ancak klinik semptomların hafif olduğunu bulmuştur. Bu çalışmada, rhesus makaklarının, sinomolgus makakları ve yaygın marmosetlere kıyasla SARS-CoV2 enfeksiyonuna daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Rockx ve arkadaşları (2020:1012) rhesus makaklarında inaktive bir aşının etkinliğini test etmek için kullanmışlardır. Bu çalışmada, inaktive edilmiş SARS-CoV-2 ile aşılama, makaklarda viral proteini ve nükleoproteine karşı antikorlar ürettiği gösterilmiştir. SARS CoV-2 immünize edilen maymunların SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte edilemediği ve maymunlarda farens ve akciğerlerde virüs saptanmamıştır. Sonuç olarak fare ve insan olmayan primatlar ve fareler, aşı ve antiviral etkinliği değerlendirmek için en uygun modeli olabileceği belirtilmiştir(Gao vd 2020:77)

SARS CoV 2 fare modeli, düşük maliyeti, küçük boyutu, kolay kullanımı ve yüksek tekrar edilebilir sonuçlar alınması nedeniyle birçok farklı virüs çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Normal fareler SARS CoV 2 ye dirençlidir. SARS CoV 2 virüsün yüksek patojenitesi nedeniyle yüksek biyogüvenlik düzeydeki bir laboratuarda çalışmak uygundur. Bu yüzden model hayvanın küçük olması bir avantajdır. SARS-CoV veya MERS-CoV virüsünün türe özgü direnci kırmak farede bir insan reseptör genini transfer ederek daha duyarlı hale getirilmiştir (Bao vd.2020:830). SARS CoV-2 bulaşmasında etkili konakçı hücre reseptörü, insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (hACE2) sahip transgenik farelerin üretilmiş ve kullanılması önemli aşamadır. SARS-CoV-2 virüsü, insan hedef hücrelerine girmek için bir reseptör anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2)'yi kullanır. Bunu artırmak için normal fareler yerine ACE 2 reseptörü bulunan transgenik fareler kullanılması fareleri daha duyarlı hale getirmiştir. Transgenik fareler hafif kilo kaybı ve orta derecede akciğer patolojisi (akciğer intertisyumunda makrofaj ve lenfosit göçü, hiperplazi) oluşturmuştur. İnsandaki ağır akciğer patolojisi gözlenmemiştir. Sonuç olarak,hACE2 transgenik fare modeli, antiviral terapötik ajanların ve aşılarda test edilmesinde kullanılabilir.

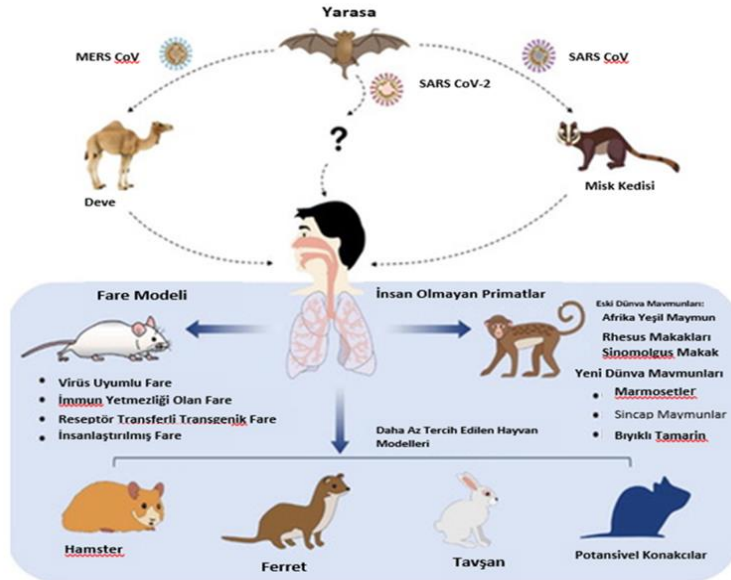
Yuan ve arkadaşları (2020:949) gelincik (ferret) model hayvan olarak, influenza virüsü (IFV), respiratuvar sinsitiyal virüs (RSV), adenovirüs ve koronavirüs dâhil olmak üzere solunum patojenlerinin çalışmalarında model hayvan olarak kullanılmıştır. SARS-CoV 2 enfeksiyonu üzerine gelincik, üst solunum yollarında yeterli viral yoğunluğa, ateş, hapşırma, ciddi semptomlar ve ölümler gözlenmiştir. SARS-CoV- 2 enfekte edilen ferretler üç gün sonra pnömoniye neden olmuştur. Başka bir çalışmada gelincik intranasal virüs ile enfekte edilmiş ve daha sonra enfekte edilen gelinciklerin bir kısmı sağlıklı hayvanların yanına koyulurken diğer sağlıklı grup arasına hava geçişli bir bölme sistemi ile ayrılmıştır. Enfekte gelinciklerle sağ-

lıklı gelincikler arası bariyeri hava ile geçen virüsler sağlıklı gelincikleri enfekte etmiştir. Böylece bulaşmanın hem direk hem de indirek olabildiği gösterilmiştir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan gelincikler, yüksek vücut ısısı ve virüs replikasyonu sergiler. SARS-CoV-2 burun yıkama, tükürük, idrar ve dışkıda virüs atılmıştır. Gelinciklerde SARS-CoV-2 virüsü, akciğerlerde akut bronşiyolit ile burun konka, trakea, akciğerler ve bağırsakta virüs tespit edildi (Young-II vd. 2020:704) . Ferret (gelincik) ve kedilerin SARS-CoV-2'ye oldukça duyarlıdır; köpekler düşük duyarlılık; domuzlar, tavuklar ve ördekler virüse duyarlı değildir.

SARS-CoV-2 virüsü, yaban gelinciği ve hamsterlarda hafif ve şiddetli akciğer histopatolojik değişikler yapar. Semptomun şiddeti viral suşlara bağlı olabilir (Yuan vd. 2020:951) . SARS-CoV-2 virüsü, maske kullanan hamsterlerde yapılan araştırmalar, maskelerin bulaşma riskini azalttığını gösterilmiştir. Hamsterler doğal olarak SARS-CoV-2'ye duyarlıdır ve yüz maskelerinin yaygın kullanımının ölümcül koronavirüsün bulaşmasını azalttığını ortaya koyulmuştur. Enfekte hamsterler kilo azalma, hızlı ve düzensiz nefes alıp vermesi, halsiz ve uyuşuk gözlenmektedir.

SARS-CoV-1, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 ideal bir hayvan modeli, morbidite, viral yük, tipik klinik semptomlar, konakçı immün tepkileri ve mortalite dâhil olmak üzere birçok yönden insanlarda viral enfeksiyonu ve hastalıkları taklit eden modeldir (Yuan vd.2020:951)

şekil 2. Koronavirüslerin Arakonakçı ve Hayvan Modelleri*



*Yuan L. ve ark; Animal models for emerging coronavirus: progress and new insights, Emerging Microbes & Infections, Volume 9, 2020 - Issue 1, Pages 949-961

Deneyisel hedefleri karşılamak için en uygun hayvan modeli seçilmelidir. İdeal hayvan modeli, insandaki bulaşma, yerleşim yeri, hastalık belirtileri olarak insanı taklit eden modeldir. Viral reseptörlerin varlığı ve dağılımı insanlardakine benzer. SARS-CoV ve MERS-CoV hayvan modellerinin farklı özellikleri tek bir hayvan türünün tüm koronavirüsler için model oluşturmayacağını göstermiştir. Hastalığın klinik belirtileri, viral replikasyonu ve organ ve doku patolojisi, viral reseptörün ekspresyonuna, hayvanın türüne bağlı olarak değişmektedir. SARS-CoV virüsü genç farelerde hastalığın histopatolojik değişiklikleri sınırlı ve hastalığın klinik belirtileri yok iken, yaşlı farelerde daha belirgin değişiklikler göstermiştir. Dolayısı ile enfeksiyonun yaşlanmayla ilişkili bağışıklık azalması ile değişmesi aşı ve ilaç etkinlik çalışmalarında göz önünde tutulmalıdır (Mgretebeck vd.2015-127).

3. Sonuç

SARS-CoV-2 çalışmalarında çalışmanın niteliğine ve hedeflerine göre transgenik fare, hamster, yaban gelinciği, kediler ve insan olmayan primatlar gibi farklı hayvan modelleri seçilebilir. Tür duyarlılığı büyük olasılıkla, konak ACE2 reseptörüne bağlanma direncine bağlı olarak türler arası enfeksiyon oranını değiştirmektedir. SARS CoV-2 virüsünün deneysel enfeksiyonları oluşturma açısından, maymunların, hamsterlerin, yaban gelinciğinin, kedilerin, transgenik farelerin ve yarasalarının izin verdiği, köpeklerin, domuzların ve kümes hayvanlarının dirençli olduğunu göstermiştir

SARS-CoV-2 aşılı ve antiviraller geliştirilmesinde hayvan modelleri stratejik bir konumdadır. Mevcut hayvan modelleri arasında insan olmayan primat ve transgenik fare en ideal SARS-CoV-2 hayvan modeli olarak düşünülse de hamster, yaban gelinciği ve kedilerin kullanılabilir. Virüse karşı aşı ve ilaç geliştirmede insan uygulamalarından önce transgenik fare ve insan olmayan primatlar en uygun model hayvan olarak kullanılabilir. Bunun yanında diğer hayvan modelleri ferret, hamster, tavşan ve kedilerinde kritik bir yeri ve önemi bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abdel-Moneim AS ve ark.; Evidence for SARS-CoV-2 Infection of Animal Hosts, *Pathogens* 2020, 9(7), 529.
- ICTV.Coronaviridae. Available online: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae (accessed on 22 June 2020).
- Yvonne XL. Ve ark.; Human Coronaviruses: A Review of Virus–Host Interactions, *Diseases*. 2016 Sep; 4(3): 26.
- Hosie MJ. ve ark.; SARS-Coronavirus (CoV)-2 and cats, European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD Europe); <http://www.abcdcatsvets.org/sars-coronavirus-2-and-cats/>
- Boni, MF. Ve ark.; Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic, *Nature Microbiology* (2020)
- Yuan L. ve ark; Animal models for emerging coronavirus: progress and new insights, *Emerging Microbes & Infections*, Volume 9, 2020 - Issue 1, Pages 949-961
- Shi J. ve ark.; Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2, *Science* , Vol. 368, Issue 6494, pp. 1016-1020,
- Rockx B. ve ark.; Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model, *Science* (2020):Vol. 368, Issue 6494, pp. 1012-1015
- Gao Q. ve ark. ; Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2, *Science* (2020)Vol. 369, Issue 6499, pp. 77-81,
- Bao,L ve ark.; The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice, *Nature*, (2020). volume 583, pages830–833
- Young-II Kim ve ark.; Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets, *Cell Host & Microbe*, Volume 27, Issue 5, (2020), Pages 704-709.
- Lakdawala SS., Menachery VD.; The search for a COVID-19 animal model, *Science* (2020):Vol. 368, Issue 6494, pp. 942-943,
- Mgretebeck L.,Subbarao K.; Animal models for SARS and MERS coronaviruses, *Current Opinion in Virology*,Volume 13, (2015), Pages 123-129
- Banerjee, A. ve ark; Bats and coronaviruses. *Viruses* 2019, 11, 41.

TEK SAĞLIK VE COVID 19

Prof. Dr. Osman YILMAZ

Dokuz Eylül Üniversitesi

Dr. Canberk YILMAZ

Ege Üniversitesi

ÖZET: Dünyamız bu yüzyılda dramatik değişimler ve çok ciddi sorunlarla karşı karşıya kalmıştır. Bu değişimlerden biri kontrolsüz nüfus artışıdır. Artan nüfusu ihtiyacını karşılamak için doğal yaşam alanlarının tarım arazilerine dönüştürülmesi, kontrolsüz şehirleşme, enerji, ulaşımı sağlamak için fosil yakıtların aşırı kullanılması sonucu yeni karmaşık sorunlar ortaya çıkmıştır. En ciddi sorunlardan biri küresel ısınma sonucu yaşanan iklim değişikliğidir. İklim değişikliğinin olumsuz etkiler sonucu, yaban hayatı ve ekosistem sağlığında bozulmalara, insan ve hayvanların mikrobiyal direnç ve adaptasyonların değişimlere neden olmaktadır. Bu kadar karmaşık sorunların tek bir disiplin ürettiği çözümler yetersiz kalmıştır. Karmaşık sağlık sorunlarının çözümünde hayvan, insan ve çevre sağlığının korunmasında en önemli çözüm noktası tek sağlık konsepti gündeme gelmiş ve tüm dünyada hızla gelişmektedir. Tek Sağlık, yerel, ulusal ve evrensel anlamda insanların, hayvanların ve çevrenin optimal sağlığına ulaştırılması için farklı disiplinlerin birlikte çalışmasıdır. İnsan, hayvan, çevre üçgeninde başta zoonoz hastalıklar olmak üzere sağlık tehlikelerine karşı halk sağlığını korumak ve riskleri azaltmaktır.

COVID- 19 salgınına (pandemisine) yeni mutasyon geçirmiş hipervirülan bir virüsü (Yeni SARS Cov-2) sebep olmuştur. Bu virüsün doğal rezervuarı yarasalar ve kuşlardır. Virüs genetik olarak virüs %96 SARS Cov-1 benzerken %4 lük bir mutasyon geçirerek daha şiddetli pnömoni oluşturma kapasitesi kazanmıştır. Salgın nedeniyle ülkeler sınırlarını kapatmış, küresel seyahat ve ticaret durma noktasına gelmiştir. Evcil hayvanlarda coronavirüsler kanatlı, inek, kedi, köpek, domuzlarda peritonit, bronşit, gastroenterit ve ishal yapmaktadır. Hayvan coronavirüsleri araştırılması ile elde edilen bilgi ve tecrübe insan tıbbında coronavirüs tedavisi ve korunmasında kullanılabilir. Sonuç olarak, ekosistemde yapılan tüm müdahalelerin zaman içinde çok ciddi sonuçlara dönüşebileceğini unutmamak gerekir.

Anahtar Kelimeler: Tek Sağlık, COVID-19 salgını

One Health and Covid 19

ABSTRACT: Our world has faced dramatic changes and serious problems in this century. One of these changes is uncontrolled population growth. New complex problems have emerged as a result of the conversion of natural habitats into agricultural lands, uncontrolled urbanization, excessive use of fossil fuels to provide transportation, to meet the increasing population need. One of the most serious problems is climate change due to global warming. As a result of adverse effects of climate change, it causes deterioration in wildlife and ecosystem health, and changes in microbial resistance and adaptations of humans and animals. The solutions produced by such a complex discipline were insufficient. The most important solution point in the protection of animal, human and environmental health in solving complex health problems, the one health concept has been brought to the agenda and is developing rapidly all over the world. One Health is the collaboration of different disciplines in order to reach the optimal health of people, animals and environment in local, national and universal sense. To protect public health and reduce risks against health hazards, especially zoonotic diseases in the human, animal and environmental triangle.

The COVID-19 outbreak (pandemic) caused a newly mutated hypervirulent virus (New SARS Cov-2). The natural reservoir of this virus is bats and birds. The virus is genetically similar to the virus 96% SARS Cov-1, while it has a 4% mutation to gain the capacity to create more severe pneumonia. Due to the epidemic, countries have closed their borders and global travel and trade have come to a halt. In domestic animals, coronaviruses produce poultry, cats, dogs, pigs, peritonitis, bronchitis, gastroenteritis and neglect. The knowledge and experience gained by researching animal coronaviruses can be used in the treatment and protection of coronavirus in human medicine. As a result, it should be remembered that all interventions in the ecosystem can turn into very serious consequences over time.

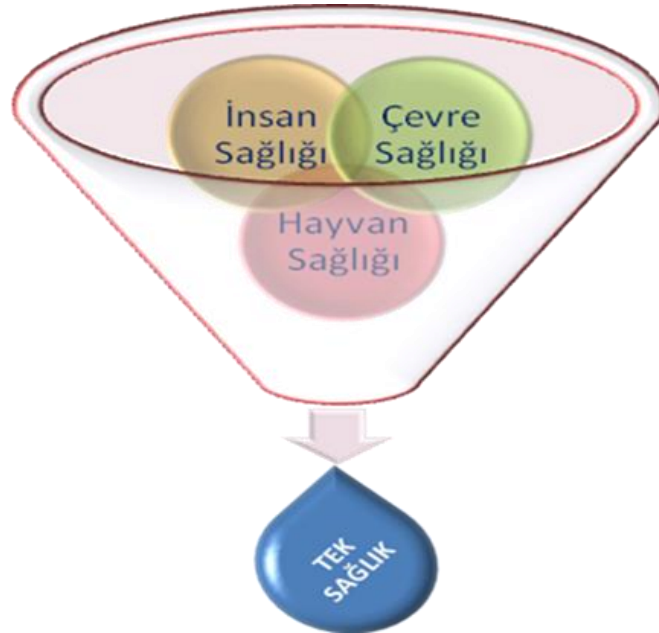
Keywords: One Health, COVID-19 pandemic

1. Tek Sağlık;

İnsanoğlu yıllarca uzun yaşamayı ölümsüz olmayı ve sahip olduklarından daha fazlasına sahip olmayı hep talep etmiştir. Bu iki arzu ve talebinin sonucu olarak bugün sahip olduğumuz bilim ve teknoloji ortaya çıkmıştır. Günümüzde bu hızlı değişim ve gelişmeler doğrultusunda akıl teri, alın terinden daha fazla para etmesine, akıl sermayesinin büyüklüğü ve kıymetinin herkesçe kabul edilmesini sağlamıştır.

Son yüzyılda bilim ve teknolojik değişimlerin yanında dünyamızdaki en dramatik değişimlerden birisi de insan nüfusunun katlanarak artmasıdır. Artan bu insan nüfusunun temel ihtiyaçlarını karşılamak için dünyanın tüm zenginlikleri aşırı kullanılmakta, çevrenin ve ekosistemin dengesinin bozulmasına sebep olmaktadır. Aşırı artan nüfusun konut ihtiyacı karşılamak için çarpık şehirleşme, betonlaşma, yaban hayat ve doğal yaşam alanlarına tamir edilmez müdahaleler yapılmaktadır. Ulaşım ve enerji ihtiyacı karşılamak için fosil yakıt aşırı tüketimi sonucu sera gazlarını oluşması sonucu ile küresel ısınma, iklim değişikliği ve doğal felaketlere sebep olmaktadır. Endüstri ve sanayileşmenin getirmiş olduğu hava kirliliği ve çevre kirliliğine neden olmaktadır. Bütün bunların sonucu insan, hayvan ve çevre sağlığı dramatik bir şekilde bozulmaktadır. En önemlisi de artan nüfusun beslenmek için yeni tarım alanlarının açılması için ormanların yok edilmesi, tarım ilaçlarının aşırı kullanılması, canlıların hayatlarına daha sık müdahale edilmesi sonucu ekosistem sağlığının bozulmasına sebep olmaktadır. Kısacası bu yüzyılda ortaya çıkan bu kadar karmaşık sorunları farklı disiplinlerin ürettiği bakış açısı sayesinde sürdürülebilir kalıcı çözümler ile aşılabılır. İnsan, hayvan ve çevre sağlığı sorunları ortak çözüm noktası tek sağlık konsepti ortaya koyulmuştur. Bu konseptin Şekil 1’de tek sağlık konseptinin bileşenleri gösterilmektedir.

Şekil.1 Tek Sağlık Konsepti Bileşenleri

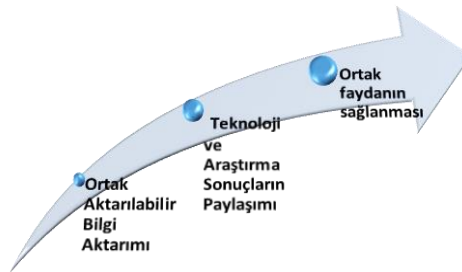


Tek sağlık (one health) konsepti, yerel, ulusal ve evrensel anlamda insanların, hayvanların ve çevrenin en uygun sağlığına ulaştırılması için farklı disiplinlerin birlikte çalışmasıdır. Tek Sağlık konseptinin şüphesiz, toplum sağlığının korunmasında sadece hekimlik uygulamaları değil çok daha geniş meslek uygulamaları çeşitliliğine sahip olup hekimlik dışındaki mesleklerin de eğitimlerinde ve hizmetlerinde insan, hayvan ve çevre sağlığının korunması entegre edilmelidir. Günümüzde sağlığın korunmasında yaklaşık 80 değişik meslek alanının ve bilim disiplininin çok yönlü hizmetleri ile doğrudan ya da dolaylı olarak ilgilidir.

Bugün dünyada sağlıkta karşılaşılan sorunların çözümünde “Tek Sağlık” çok önemli bir çıkış ve çözüm noktası olarak karşımızda durmaktadır. Sağlığın korunması için disiplinlerin mevcut bilgilerini ve disiplinlerin kendi alanlarında yapılan bilimsel araştırma sonuçlarını tüm canlıların faydasına kullanmak tek sağlığın en önemli hedefleridir.

Tek sağlık konseptinin hedeflerinin optimum gerçekleşmesi için sağlığın korunmasında ortak eğitim, araştırma, iletişim ve bilimsel toplantılarla ortak kalıcı çözümler geliştirilebilir. Disiplinler arası ortak eğitim, lisans ve lisansüstü eğitimde ortak derslerin açılması ile insan, çevre ve hayvan sağlığının korunmasına yönelik eğitim verilmeli, ortak iletişim sağlık ile ilgili doğru medya yayınları, dergi, yazılı ve görsel medyanın etkin kullanılarak toplumu bilgilendirmek ve bilinçlendirmek gerekir. Yine farklı disiplinlerin ortak araştırmalar ile türler arası geçiş yapan hastalıkların araştırması salgınlar ve zoonoztik hastalıklarla daha etkin mücadele yapılabilir. Ortak bilimsel toplantılar (kongre, sempozyum, konferans, çalıştay) düzenleyerek mesleklerin bilgi ve tecrübe paylaşımlarının sağlanması ile disiplinler arası tek sağlık konseptine uygun hedefler koyulmalıdır. Şekil 2.’de tek sağlık konseptinin işleyiş şekli gösterilmektedir.

Şekil 2. Tek Sağlık Konseptinin İşleyişi



Sağlığı korunmasında küresel bir bakış açısı son derece önemlidir. Bu son COVİD 19 pandemisi bunun en önemli örneğidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ülke hükümetlerine halk sağlığını korunmasında insan hekimlerinin yanında, veteriner hekimlerin ve veteriner halk sağlığı (VHS) hizmet önemini vurgulayarak, birimlerini oluşturulması için tavsiyelerde bulunmaktadır (Steele 1991-952). Veteriner hekimlik mesleğinin insan hekimliğine ve halk sağlığı sorunlarına yönelik faydalarının ve önemini gösterilmesi için çok çaba sarf edilmiştir (Kaplan 1991-916). Önemli zoonozlar, gıda güvenliği ve karşılaştırmalı hekimlik konusunda yapılan ortak uygulamalar ve araştırmalar sonucunda elde edilen verilerin sorunların çözümünde kullanılmalıdır. İnsan sağlığına yönelik gıda güvenliği, patojen mikroorganizmaların kontrolü, karşılaştırmalı patoloji gibi konularda tıp ve veteriner hekimliği bir araya gelmelidir. Farklı bilim dalları arası işbirliği, sektörlerarası iletişim, yürütülen ortak çalışmalar, veteriner fakülteleri bünyesinde de yeni akademik alanların doğmasını sağlamıştır (Schwabe 1991-934). Bu gelişmeler, veteriner hekimlere çevre sağlığı araştırmalarında ve faaliyetlerinde yeni roller kazandırmış, gıda sağlığı uygulamalarını içeren alanlar yanında farklı fırsatlar da sunmuştur (Cevizci, Erginöz 2009-23).

Ünlü bilim insanı Rudolf Carl Virchow'a göre “ insan ve hayvan hekimliği arasında kesin bir çizgi yoktur ve de olmamalıdır” diyerek iki mesleğin bilgi ve tecrübe paylaşımına işaret etmiştir. Üzerinde hekimlik yapılan canlının farklı olması dışında her iki alanda da elde edilen deneyimler, hekimlik anlayışının ortak temellerini oluşturmuştur (Brown, Virchow 2006 -2105). İnsan ve hayvan sağlığının korunmasında tıbbın iki farklı disiplinini oluşturan insan ve veteriner tıbbı tarihin derinliklerinden günümüze kadar toplum sağlığının korunması için daima işbirliği halinde olmuşlar ve halâ da olmaktadır. Ünlü Patolog, Dr. Virchow, Bir alanda elde edilen deneyim diğer alanın gelişmesini destekleyecektir” demiştir. Daha sonra Dr. Virchow'un öğrencisi olan insan hekimi ve karşılaştırmalı tıbbın savunucusu olan Sir William Osler “*Veteriner tıbbı ile insan tıbbı birbirini tamamlamakta olup ve bu tek tıp konsepti olarak algılanmalıdır*” şeklinde ifade etmiştir. Steele ve ark. veteriner tıbbı ile insan tıbbı birbirini tamamlamakta olup ve bu tek tıp konsepti olarak algılanmalıdır” şeklinde ifade etmiştir (Steele ve ark. 2019).

2.COVID 19 Pandemisi

Pandemi, dünyada birden fazla ülkede veya kıtada, çok geniş bir alanda yayılan ve etkisini gösteren salgın hastalıklara verilen genel isimdir. Yakın dönemdeki salgınlara bakıldığında 2003'de SARS, 2007'de kuş gribi (H5N1), 2009'da domuz gribi (H1N1), 2012 MERS, 2013'de farklı bir kuş gribi (H7N9), 2014 'de Ebola,

2015’de Zika ve 2019’da COVID 19 büyük kitleleri etkisi altına almış olan salgınlardır (Şeker vd, 2020- 24).

İlk olarak 1960'larda karakterize edilen insan koronavirüsleri, çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir kısmından sorumludur (Seto, 2003). Koronavirüsler (CoV), Coronaviridae familyasındaki orthocoronavirinae alt familyasına virüsleridir. 125 nanometre büyüklüğe sahip olan virüsün en belirgin özelliği etrafındaki çıkıntılardır. Bu özelliğiyle mikroskop altında güneşin taç küresine (Latince: corona) benzediği için koronavirüs adını almıştır (world Health Organization -WHO Coronavirüs, 2020). Coronavirüs ailesinin alphacoronavirus (yarasalarda), betacoronavirus (yarasa, murin, insan (SARS, MERS ve CoV2), gammacoronavirus (kuş) ve deltacoronavirus (kuş) olmak üzere 4 alt grubu bulunmaktadır (Woo ve ark. 2012-3995). Koronavirüsler farklı konakçı türlerde farklı hastalık semptomları gösterebilmektedir. Örneğin, tavuklarda üst solunum yolu hastalığına neden olurken, ineklerde ve domuzlarda ishale neden olurlar. Bazı korona-virüsler ise son 20 yılda zoonotik karakter göstermektedir.Örneğin, SARS-CoV misk kedilerinden insanlara, MERSCoV develerden insanlara geçtiği belirlenmiş ve COVID-19 hastalığına neden olan SARS-CoV-2’nin ise yarasalardan pangaliona sonrada insanlara bulaştığı düşünülmektedir (Şeker vd. 2020 - 65, tr.wikipedia.org- 2020). Koronavirüsler genel olarak dış ortama çok dayanıklı olmayan virüslerdir. Ortamın nem, sıcaklık, dışarı atılan organik maddenin miktarı, kontamine ettiği yüzeyin özelliği gibi faktörlere göre değişen bir dayanma süresi söz konusudur.

Koronavirüsler, yüksek oranda patojenik olup, Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS-Severe Acute Respiratory Syndrome) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS- Middle East Respiratory Syndrome) salgınlarına sebep olmuştur (Fehr ve Pertman 2005-4)). 2003 yılından bu yana, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan ciddi akut solunum sendromu koronavirüs dâhil olmak üzere en az 5 yeni insan koronavirüsü tanımlanmıştır (Jeffrey ve Kenneth 2005-224.).

SARS-CoV-2 virüsü, insandan insana damlacık yolu ile kolay bir şekilde hızlıca yayılıyor olması önemli özelliğidir. Bu pandeminin toplumdaki etkisi virüsün enfektivitesine, virülansına, toplumdaki bireylerin bağışıklık durumuna, bireyler arası temas ve toplumlar arası ulaşım özelliklerine, risk faktörlerinin varlığına, sunulan sağlık hizmetlerine ve iklime bağlı olarak değişiklik göstermektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu salgını, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından coronavirus salgınını COVID-19 olarak adlandırılmıştır. COVID-19 hızla birçok ülkeye yayılmıştır. Bu yüzden Dünya Sağlık Örgütü tarafından resmen pandemi olarak ilan edilmiştir.

SARS-CoV-2 ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilmiştir. Enfekte kişilerde ateş, kuru öksürük, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığı belirtileri göstermiştir. Enfekte olan kişiler temasta olduğu kişilere virüsü hızla bulaştırması, bulaşan kişilerin ülkeler ve kıtalar arası seyahat kolaylığı ile çok hızlı tüm dünyayı etkisine almıştır. Çin'in Wuhan şehrinde 2019 'un sonunda ilk bildirilen COVID-19 vakalarından sonra hızla dünyanın 180 ülkesine yayılmıştır. Coronavirüs salgınlarında 2002-2003 yıllarında SARS-CoV koronavirüsü, insanda şiddetli akut solunum yolu sendromu neden olmuş ve ölüm oranını %11 olarak (WHO COVID-19 Raporu,2019), 2012 yılında MERS-CoV, Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS), ilk olarak Suudi Arabistan'da tespit edilmiş ve bu salgının bulaştığı hastaların %37'si hayatını kaybetmiştir. COVID-19 hastalığına neden olan SARS CoV-2 ciddi solunum yetmezliği oluşturmakta ve hastalananların % 3-4 hayatını kaybetmektedir (Memikoğlu ve Genç 2019-19).

Son 20 yılda coronavirüsler hayvanlardan insanlara bulaşması sıklaşmış ve insandan insana kolay, çok hızlı bulaşma özelliği kazanmıştır. Coronavirüs salgınlarında bulaşma hızı karşılaştırıldığında COVID-19'da 2.2-3.7, SARS'ta 1.4-2.5'e ve MERS'te 0.29-0.80 olarak rapor edilmiştir. COVID-19 virüsü, SARS ve MERS'den daha bulaşıcıdır. Virüsün inkübasyon süresi 3-5 gün olup, bu tür coronavirüs enfeksiyonlarında hastalık, 4-6 gün içerisinde kendi kendini sınırlar ve hastalar hızla iyileşirler. Erişkin insanlarda özellikle risk grubunda olanlarda ise pnömöni gelişebilir. 2002 yılından itibaren coronavirüs türleri soğuk algınlığından farklı, grip benzeri daha ağır seyirli solunum yolu enfeksiyonu ile kendini göstermeye başlamıştır (WHO coronavirüs raporu -2020).

Yeni SARS Cov-2 (Covid-19) virüsü mutasyon geçirmiş hipervirülan bir virüs olup SARS-CoV ve MERS-CoV gibi bir zoonotik karakterde olup hayvanlardan insanlara bulaşmıştır. Covid-19 ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrindeki deniz ürünleri pazarında bulunan insanlarda görülmüştür. Bilim insanları Covid-19'a sebep olan virüsün yarasalardan orjin aldığı bulaştığını düşünmüş olmasına rağmen pazar yerinde yarasa satılmaması düşünüldüğünde, virüsün insanlara iletilmesinde bir tür ara basamakta bir hayvanın taşıyıcı olduğu görüşü ileri sürülmüştür. Son yapılan araştırmalarda yeni tip coronavirüsün yarasalar doğal rezervuarı olup insana bulaşmadan önce bir memeli (Malayan pangolin) geçmiş olabileceği tahmin edilmektedir. Virüsün genetik olarak %96 SARS CoV benzerken %4 lük bir mutasyon geçirdiği belirtilmektedir. İnsandan insana bulaşan virüs, Çin dışında diğer Asya, Avrupa ve Amerika kıtasına yayılmıştır. Bugün enfekte hasta sayısı milyonlara ve ölüm sayısında yüzbinlere ulaşmıştır. Salgın halen pandemi düzeyinde devam etmektedir. 2019 yılında The Lancet dergisinde yayımlanan bir çalışmaya göre, Covid-

19'un en yaygın semptomları ateş, öksürük ve nefes darlığı olduğu belirtilmekle beraber (Memish 2020), hastaların %5 boğaz ağrısı, %1-2'sinde ishal, bulantı ve kusma gözlenmiştir. Seyri ilerlemiş hastalarda zatürre, ağır akut solunum yolu yetmezliği, çoklu organ yetmezliği sonucu ölümle sonlanmaktadır. Coronavirüsün yayılma hızına ve insan sağlığı üzerindeki etkisini azaltmak için koruyucu önlemlerin artırılmasını sağlamak adına pandemi ilan edilmiştir. Enfeksiyondan korunma ve kontrol önlemlerini uygulayarak, enfeksiyonun toplumda yayılmasını yavaşlatmak/azaltmak ve böylece pandeminin erken dönemlerinde enfekte olacak kişi sayısını azaltmak ile mümkündür (Şeker vd, 2020- 24).

3. Tek Sağlık ve Covid 19 pandemisi;

Son yıllarda hayvan kaynaklı (hayvan rezervuarlarından) patojenlerin sebep olduğu yeni zoonotik bulaşıcı hastalıklar gittikçe artmaktadır. Bu hastalıklar arasında Batı Nil virüsü, Sarıhumma virüsü, Ebola virüsü, Nipah virüsü, Lassa Fever virüsü, Hanta virüsü, Dang humması virüsü, Rift Vadisi ateş virüsü, Kırım-Kongo kanamalı ateş virüsü, SARS, MERS ve COVID 19 yer almaktadır ve yıkıcı etkileri bulunmaktadır. Bu hastalıklar küresel bir tehdit olarak daha fazla üzerinde durulması gereken küresel bir sağlık sorunudur. Bu küresel salgınların yayılması önlemek ve kontrolünde meslekler ve ülkeler arası işbirliği olmadan başa çıkmanın mümkün olmadığını bir kez daha göstermiştir. COVID 19 pandemisi göstermiştir ki en gelişmiş ülkeler dahi çaresiz kalmıştır. Her ülke bir kez daha küresel salgınlarda küresel sağlık politikalarının önemine işaret etmiştir. Ülkeler kendi sağlık politikalarını tekrar gözden geçirmek ve sağlığın sadece insan sağlığından ibaret olmadığı hayvan ve ekosistem sağlığının ayrılmaz birer parçası olduğu sonucuna varılmıştır. Her meslek veya disiplin sağlık ile ilgili sorunların çözümünde ortak hareket edebilecek çözümün birer parçası olmayı, sağlığa bütünsel yaklaşımı kabullenmelidir.

Tek sağlık kavramı, insanlar, hayvanlar ve çevre arasındaki ilişkiye ve birbirine bağlılığa odaklanır ve insan sağlığı, hayvanların sağlığı ve çevresi sağlığı ile yakından bağlantılı olduğunu kabul eder. Tek sağlık konseptinde kritik olan, halk sağlığı görevlileri, doktorlar, veterinerler, hayvancılık uzmanları, tarımcılar, ekologlar, vektör biyologlar, viral filo genetikçiler ve işbirliği yapacak araştırmacılar dâhil olmak üzere bir dizi uzmanlığa sahip çok disiplinli bir ekibin oluşturulmasıdır. Hayvanlar, insanlar ve çevre arasındaki zoonotik yayılım hakkında daha fazla bilgi edinmek ve büyük salgınları izlemek, yanıtlamak ve önlemek için işbirliği yapılmalıdır (Zumla ve ark 2016-5).

Ülkelerin insan, hayvan ve çevre sağlığını korunmasında sağlığa bütünsel yaklaşılmalı ve tek sağlık konseptini desteklenmelidirler. Özellikle her disiplin verdikleri mesleki eğitimin yanında sağlığın korunması, geliştirilmesi için eğitim müfredatları içinde sağlıkla ilgili dersler koyulmalıdır. Bu amaçla lisans eğitiminde mesleklerin çevre ve ekosistem sağlığı ile ilgili ortak dersler koyulmalıdır. Örneğin çevre mühendisliği okuyan öğrencilerin küresel ısınma ve etkileri, ekosistem sağlığı gibi mesleğinin icrasında katkı yapabileceği ve çevre sağlığının korunmasında farklı düşünme vizyonu geliştirecek dersler müfredat içinde koyulabilir. Farklı sağlıkla ilgili lisansüstü eğitim programlarına epidemiyoloji, hastalık kontrolü, halk sağlığı gibi dersler koyulabilir. Özellikle tek sağlıkta multidisipliner profesyonel ağların geliştirilmesi, uygulamalı zoonotik hastalık araştırma projelerinin uygulanması ve sürekli mesleki gelişimin desteklenmesi gibi işbirlikçi 'Tek Sağlık' faaliyetlerinin uygulanması için sürdürülebilir bir çerçeve oluşturarak lisansüstü eğitimi güçlendirecek bir süreç izlenmelidir (Vinks ve ark.2013-366).

Son yüzyıl dünyamızdaki yeni değişimler ve karmaşık sorunların yarattığı sağlık sorunlarını bir meslek örgütünün altından kalkması mümkün değildir. Sağlığın korunmasında ve sürdürülebilir olmasında farklı mesleklerin birlikte çalışarak ortak çözüm önerileri geliştirmesi ile aşılabılır. Toplumun her kesimine yaşadığımız çevreyi tanımayı, ekosistemi oluşturan diğer canlılara saygı duymamız gerektiği, ekosistem sağlığının korunmasında duyarlı olmamız gerektiği ilkokullardan başlayarak her düzeyinde eğitim programlarına koyulmalıdır. Yükseköğretimin farklı alanlarında ortak derslerle farklı mesleklerin çevre ve ekosistem sağlığına duyarlılıkları artırılmalıdır. Örneğin bir şehir planlamacının ekosistem ve yaban hayatı derslerini gerek lisan gerek lisansüstü programlarında alması ile yapacağı şehir planlamalarında daha duyarlı olması sağlanabilir. Bu verdiğimiz örnekten yola çıkarak insan, hayvan ve çevre sağlığının korunmasında farklı mesleklerin çok önemli katkıları bulunacaktır.

Aşırı artan insan nüfusunun beslenme, konaklama, ulaşım, enerji, eğitim gibi temel ihtiyaçları katlanarak artmıştır. Bu ihtiyaçları karşılarken çok önemli sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bu olumsuz değişimler düzensiz kentleşme, çevre kirliliği, küresel ısınma ve iklim değişimleri sonucu insan, hayvan ve çevre sağlığı olumsuz etkilenmektedir. İnsanların ekosistem veya yaban hayatına aşırı müdahaleleri son dönemde çok fazla artmıştır. Bu sonucunda insan ve hayvanlarda birçok yeni hastalık ortaya çıkmaktadır. Özellikle son yüzyılda hayvanlardan insanlara bulaşan hastalıkların (zoonoz hastalıklar) sayısı katlanarak artmıştır. Bu hastalıklar insan ve hayvanlarda salgın hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. İnsanlarda görülen hastalıklardan yarından fazlası hayvan kökenlidir. İnsanlar, yakın döneme bakıldığında

2003 yılında kuş gribi, 2009 yılında domuz gribi, 2014 Ebola, SARS, MERS, Zika gibi çok önemli salgınlarla mücadele etmiştir. Son dönemdeki en önemli salgınların sorumlusu da coronavirüslerdir. Coronavirüs ailesi kendi konakçılarında (hayvanlar) genetik mutasyon geçirerek kendi konakçılarının dışında insanlara bulaşarak çok ciddi salgın hastalıklara neden olmaktadır. Bu salgınlardan biriside insanlık tarihinde 180 den fazla ülkede yayılma gösteren COVID 19'dur.

Çin'de çıkmış ve 180 ülkeye yayılmış COVID-19 pandemisinin insan, hayvan ve çevre sağlığına etkileri çok ciddi olarak tüm ülkelerde hissedilmiştir. Ülkeler salgının etkisini azaltmak için sınırlarını kapatmak zorunda kalmış, küresel seyahat ve ticaret durmuştur, insanlar çaresiz kalmış zengin fakir ayırımı yapmadan tüm insanları etkilemiştir. Ülkelerin ekonomileri bozulmuştur, insanların birbiriyle sosyal iletişimi kırılmıştır ve milyonlarca insana bulaşarak, yüzbinlerce insan hayatının kaybetmiştir.

Tek sağlık açısından, coronavirüsler evcil hayvanlardan kanatlı, kedi, köpek, domuzlarda peritonit, bronşit, gastroenterit ve ishal ile kendini göstermektedir. Hayvan koronavirüsleri geniş bir dağılım göstermektedir. Hayvanda coronavirüsleri iyi incelenirse sonuçları insan tıbbında coronavirüs tedavisi ve korunmasında kullanılabilir. Deneysel hayvan modelleri hastalığın patogenezinin açıklanmasında büyük katkı sağlar. Tek sağlık konseptinde kapsamında insan dâhil ekosistem oluşturan tüm canlıların sağlığının korunmasında ortak araştırma, bilgi ve tecrübelerin kullanılması sağlanmalıdır. Dünya sadece bizim değildir. Yaban hayatın tüm türleri korunması (ekosistem türlerin korunması) ve doğal yaşam ve ekosistem sağlığına önem verilmesi gerekir.

Sonuç olarak bugün dünden daha fazla tek sağlık çatısında, insan, hayvan ve çevre sağlığını korunmasında disiplinler arası işbirliğine, disiplinler arası ortak eğitim, ortak toplantı, daha sıkı iletişim, ortak araştırma, bilgi ve tecrübe paylaşımına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- "Coronavirus". who.int. Dünya Sağlık Örgütü. 22 Şubat 2020 tarihinde kaynağından arşivlendi. Erişim tarihi: 27 Ocak 2020.
- Brown TM, Virchow RC. (2006); Medical Scientist, Social Reformer, Role Model. Am J Public Health 2006; 96: 2104-2105.
- Cevizci,S. Erginöz,E.(2009): Kamu Sağlığına Yönelik Veteriner Halk Sağlığı Hizmetleri ve Bu Alandaki Fırsatların Değerlendirilmesi. F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.:23 (1)
- Fehr AR, Perlman S (2015: Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. Methods Mol Biol, 1282:1-23.
<https://tr.wikipedia.org/wiki/Koronavir%C3%BCs>
- Jeffrey SK, Kenneth M (2005); History and Recent Advances in Coronavirus Discovery. Pediatr Infect Dis J, 24 (11), p S223-S227.
- Kaplan MM, Bogel K.(1991); Historical perspective of the origins and development of international veterinary public health in the World Health Organisation. Rev Sci Tech 1991; 10(4): 915-931.
- Memish, ZA. ve ark.(2020); Middle East respiratory syndrome. Volume 395, Issue 10229, P1063-1077, The Lancet, .
- Memikoğlu O, Genç V.(2019); COVID-19; E-Kitap, Ankara Üniversitesi Basımevi (Ed)
- Schwabe CW. History of the scientific relationships of veterinary public health. Rev Sci Tech 1991; 10(4): 933- 949.
- Seto, W. H., Tsang, D., Yung, R. W., Ching, T. Y., Ng, T. K., Ho, M., Ho, L. M., Peiris, J. S., & Advisors of Expert SARS group of Hospital Authority (2003). Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). Lancet (London, England), 361(9368), 1519–1520. DOI: 10.1016/ s0140-6736(03)13168-6
- Steele JH. History of veterinary public health in the United States of America. Rev Sci Tech 1991; 10(4): 951-983.
- Steele SG. Ve ark.(2019); What makes an effective One Health clinical practitioner? Opinions of Australian One Health experts, One Health Volume 8,

- Şeker M. ve ark. (2020): Küresel Salgının Anatomisi: İnsan ve Toplumun Geleceği, (Ed.) Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları, ISBN: 978-605-2249-46-8, TDV Yayın Matbaacılık Tesisleri, ANKARA
- Şeker M., ve ark. (2020); (Ed.) COVID-19 Küresel Salgın Değerlendirme Raporu. Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları, TÜBA Raporları No: 34.
- Vink WD ve ark. (2013); Building a foundation for 'One Health': an education strategy for enhancing and sustaining national and regional capacity in endemic and emerging zoonotic disease management, *Curr Top Microbiol Immunol*, . 2013;366:185-205.
- WHO(2019) Rolling Updates on Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they>.
- Woo PC. Ve ark (2012);Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus". *Journal of Virology*. 86 (7). ss. 3995–4008
- Zumla A. ve Ark (2016); Taking forward a 'One Health' approach for turning the tide against the Middle East respiratory syndrome coronavirus and other zoonotic pathogens with epidemic potential, *Int J Infect Dis*. 2016 Jun;47:5-9.

İZMİR'DE COVID-19 SALGINI EVDE KALMA DÖNEMİNDE YAŞLI KİŞİLERDE SOSYAL DESTEK, SOSYAL VE FİZİKSEL AKTİVİTE

Uzm. Dr. Emine Sumru SAVAS
Ege Üniversitesi

ÖZET: Amaç: Pandemi sonrası dönemde yaşlılar COVID-19 salgını nedeniyle evde kalmak durumunda kaldılar ve yalnızlık, kaygı, sağlık hizmetlerine sınırlı erişim gibi sorunlarla karşılaştılar. Evde kalma döneminde sosyal destek, sosyal aktivite ve fiziksel aktivite (FA) açılarından yaşlıları araştırdık.

Yöntem: 65 yaş üstü yaşlılar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılanlar (veya yaşlıların bir yakını) araştırmacılar tarafından hazırlanan anketi online olarak doldurdular. Ankete yaş, cinsiyet, eğitim, boş zaman-sosyal-fiziksel aktivite, COVID-19 ile ilgili sorular ve SARC-F dahil edilmiştir.

Bulgular: Toplam 137 kişidahil edildi. Evde kalma döneminde eşleri ile (% 57.7), yalnız (% 16.1) ve bakıcı (% 2.2) ile beraberdiler. % 52.5'u akrabaları tarafından ziyaret edildi. Sadece % 14.6'sı ihtiyaçlarını karşılamakta zorlandı. Düzenli FA% 43.1 oranında yapıldı. Kilo değişmedi (% 48.9), arttı (% 34.3). Kas gücü açısından pandemi öncesi döneme göre daha iyi (% 3.6), aynı (% 56.9), daha zayıf (% 39.4) hissetmekteydiler. Evde kalma dönemi sona erdikten sonra, hiçbir fark hissetmeyenler (% 44.5), yorgun (% 27.7), endişeli (% 16.8) hissedenler mevcuttu. % 1.5'ine Covid-19 tanısı kondu. Tüm katılımcıların SARC-F skorları ≥ 4 idi.

Sonuç: Yaşlıların çoğu yeterli sosyal destek, dikkatli sosyal aktivite ve düzenli FA belirtmekle birlikte, hepsinde yüksek SARC-F skorları vardı.

Anahtar kelimeler: COVID-19, yaşlı, fiziksel aktivite, sosyal aktivite, sosyal destek

Social Support, Social and Physical Activity in Older Persons During Lock-Down Period of COVID-19 Pandemic in Izmir

ABSTRACT: Aim: In Post- Pandemic Era older people stayed at home because of COVID-19 pandemic, and they faced problems such as loneliness, anxiety, limited Access to healthcare. We investigated older people in terms of social support, social activity, and physical activity (PA) during the lock-down.

Methods: Older people aged ≥ 65 years were enrolled. Participants completed (or a relative of the elderly) online questionnaire. The questionnaire included age, gender, education, leisure time-social-physical activity (PA), COVID-19 related questions, and SARC-F.

Results: A total of 137 people were included. During lock-down, they were with spouse (57.7 %), alone (16.1 %), with caregiver (2.2 %), 52.5 % were visited by relatives. Only 14.6 % had difficulty in getting their needs. Regular PA was made by 43.1 %. Weight did not change (48.9 %), increased (34.3 %). They feel better (3.6 %), the same (56.9 %), weaker (39.4 %) than pre-pandemic period on muscle strength. After lock-down has ended, they feel no difference (44.5 %), tired (27.7 %), anxious (16.8 %). 1.5 % were diagnosed COVID-19 positive. All of the participants had SARC-F scores ≥ 4 .

Conclusion: Most of older people indicated sufficient social support, careful social activity, and regular PA, but they all had high SARC-F scores.

Keywords: COVID-19, aged, physical activity, social activity, social support

1. INTRODUCTION

We are all facing one of the worst health crises around the world: COVID-19 pandemic. This pandemic is the third coronavirus pandemic in this century. This pandemic is still going on and continuing to spread. One in five patients with COVID-19 proceed to severe illness and lead to deaths depending on care (Razum et al., 2020). Elderly persons are especially at higher risk for mortality from COVID-19. Poor outcomes are valid for elderly patients with several comorbidities and patients with complicated underlying diseases (Gravenstein et al., 2020; McMichael et al., 2020). It is not very well understood which factors dominate the increased mortality in elderly patients (Bianchetti et al., 2020). Multiple comorbidities, frailty, disability, dementia, multiple drugs, psychological, and even social factors such as loneliness, depression as well as physical factors such as immobility and sarcopenia through immunosenescence may play roles in increased mortality in the elderly from COVID-19.

Apart from higher mortality in COVID-19 disease, the pandemic will lead to other problems in older individuals. Elderly individuals are different from younger adults and middle-aged adults in terms of psychological, socio-economical aspects, and community health care (Savas & Akcicek, 2010). They may need social support, and they may be immobile which may cause many problems. Besides, they may face functional decline or losses, and they usually have multiple comorbidities

and polypharmacy (Savas & Akcicek, 2010). Because of factors such as the physiological changes that occur with aging, the aforementioned multiple diseases, and the use of multiple medicines; symptoms of diseases occur atypically in elderly patients, and this may lead to late diagnosis of diseases and other problems (Savas & Akcicek, 2010). Especially frail older people are very vulnerable to all kinds of health problems. Up to date interventions for COVID-19 treatment are scarce, and vaccines are not available yet. So, even though the long-term effects of isolation and quarantine are not known very well for COVID-19, it is very important and necessary for protection from COVID-19. Besides the pandemic does not seem to finish recently.

Herein, the impact of the COVID-19 and the quarantine on the health status of elder people such as isolation, immobility, loneliness, depression, anxiety, malnutrition, lower access to health care is substantial. Those need to be carefully investigated to intervene and apply some precautions. So, we investigated older people in terms of social support, social activity, and physical activity (PA) during the lock-down.

2. METHODS

2.1. Study population

In this study, we studied social-physical activity, and social support during lock-down period for COVID-19 pandemic from March to June 2020 among older persons in Izmir. Community dwelling people aged 65 years old and older or people younger than 65 years old having an elderly relative were enrolled in the study. Announcements were made by e-mail, whatsapp groups, and on information boards at the hospital. Participants were invited to complete the forms online from whatsapp groups, and by e-mail. Inclusion criteria was to accept to fill in the questionnaire, and living in Izmir. Individuals who did not want to participate did not fill in the form. Participants completed the questionnaire concerning the lock-down period which was from March to June 2020. The questionnaire was available for the participants from June 2020 to August 2020.

Ethical approval was taken from local ethics committee, and permission of Health Ministry was also provided. Informed consents were also taken online before the questionnaire starts. If the participant decides to continue the questionnaire after reading the explanations about the study and indicates their consent for joining the questionnaire, the questionnaire starts.

2.2. The questionnaire

The questionnaire was created by the researchers, and prepared in “Google Forms” having 42 questions. Participants completed the online questionnaire themselves (if over 65 years of age) or on behalf of their relatives (if younger than 65 years of age). The questionnaire included age, gender, education, leisure time, social and physical activity (PA), COVID-19 related questions, SARC-F, diseases, vaccines, the use of medications, social media use, psychological status, and smoking in the lock-down period in Izmir.

Some examples for the questions about staying at home were as follows: “Do you have close relatives who were obliged to stay at home from the middle of March and/or are you over 65 years of age?”, “With whom did you stay at home?”; about medical condition: “Did you use your medications regularly during the quarantine”, “Did you go to family doctor or hospital/ Did you experience an illness during quarantine?”, “Did you have symptoms like fever, faringitis, cough, diarrhea, dispne during quarantine / Did you apply to hospital because of those symptoms? “Were you diagnosed COVID-19 disease?”, “If you were dignosed COVID-19, how was the course, please answer: I was treated at home / I was hospitalized / I was interned to intensive care unit (ICU) at the hospital”, “Did any of your relatives diagnosed COVID-19?”, “About your weight, please answer: lost weight / no change / increased?”, “Did you have pneumonia vaccine in last 5 years?”, “Did you have Haemophilus influenza vaccine in last one year?”. The following questions were included about social activity: “Did your relatives/friends visit you during quarantine?”, “If you were visited by your relatives/friends how did you host your guests, please answer: At home with social space and mask / outside with social space and mask / at home with only social space / outside with social space and mask or did you not take a preaution because you thought that they were paying attention too?”; about shopping or other essential goods: “Did you experience difficulty in getting your needs? / Did anybody help you getting your needs such as neighbour/ relative/ formal officials”; leisure time: “Are you growing flowers at home?”, “ Do you have a pet at home?”, “Do you have hobbies, and could you deal with your hobbies in the quarantine period?”; about physical activity: “Did you exercise regularly during quarantine (at least 15 minutes, 3 times a week)”; psychological status: “after the quarantine has ended, I feel happy, healthy, and fit / tired / no difference.

The SARC-F is a practical diagnostic tool for sarcopenia (Malmstrom & Morley, 2013). The score is between 0 and 10. It has 5 items. If the score is equal to or higher than four points, this may be thought to be predictive of sarcopenia and poor

outcomes (Malmstrom & Morley, 2013). The tool may be applied easily without any equipment. It is validated in Turkish (Bahat et al., 2018). The SARC-F may be used in acute and chronic care settings.

3. RESULTS

3.1. Sociodemographics

A total of 137 people were included in the study. All of the participants stayed at home during lock-down. Among all participants, 56.9% of them were over 65 years of age, and 43.1% were relatives (they had filled out the form for their older relatives). The questionnaires were filled on behalf of mother 23.4%, father 11.7%, aunt-uncle 3.6%, partner 18.2, brother-sister 0.7%. Most of the participants were males (63.5%). Participants were categorized as 65-70 age group (42.3%), 71-75 age group (27%), 76-80 age group (15.3%), 81-85 age group (8.8%), 86-90 age group (5.1%), and 91 and over (1.5%). Smoking was not common, 17.5% were smoking. A very high percent of 64.2% of older individuals graduated from university, and only 10% was graduated from elementary school, 1.5% literate, and 20.4% graduated from high-school.

3.2. Medical status

The number of comorbidities in the elderly were: 1-2 diseases 48.9%, 5 and more 2.2%, no disease 36.5%. The elderly reported that they mostly used medications properly during lock-down (94.2%). Weight did not change (48.9%), increased (34.3%), and 13.1% of the participants lost weight where 3.6% did not know the weight change. About vaccines; 23.4% had pneumonia vaccine done, and 21.2 reported influenza vaccine done.

Any acute disease requiring doctor examination was present in 12.4% of participants, and 25.5% visited family doctor or hospital. Most of the participants (94.1%) did not present fever and cough like symptoms where 3.6% experienced and did not go to hospital, 2.2% experienced and went to hospital, and 1.5% of the older persons were diagnosed COVID-19 positive where 0.7% were hospitalized because of COVID-19. Among the relatives of all participants 4.4% were diagnosed COVID-19 positive.

3.3. Social activity and social distancing, social support

During the quarantine 52.5% of the participants were visited by their relatives. The older people hosted their relatives the lowest outside with social space (3.6%). Besides the answer of “no precaution because the relatives were also paying attention to lock-down” was also lowest (3.6%). The highest social activity was “at home with social space and mask (19.7%)” followed with “outside with social space and mask (19%)”. Visits at home with only social space was 6.6%.

Only 14.6% had difficulty in getting their needs. When they needed help, very high percent of the participants were able to get help from the neighbours, relatives or formal places (78.8%). Only 7.3% did not make video calls or meetings using tools like whatsapp, and zoom. The elderly were very active on social media, 83.2% reporting use of social media and smartphones.

3.4. Physical activity, SARC-F and psychological status

Physical activity defined as at least 3 days a week at least 10 minutes of exercise was prevalent in 43.1% of the participants regularly, 32.1% did not exercise regularly, 0.7% were bedridden, 2.9% were with walker, 0.7 % were with wheel chair, 20.4% did not apply a program, but they were working, standing all the time such as cooking, and cleaning.

All of the participants had SARC-F scores ≥ 4 , with mean 0.8 ± 2.8 SARC-F score, and 5.8% had a fall or falls during lock-down. In the post quarantine period; they felt themselves better (3.6%), the same (56.9%), and weaker (39.4%) than in pre-pandemic period in terms of muscle strength.

In this pandemic period only 16.8% felt no anxiety. After lock-down has ended they felt; no difference (44.5%), tired (27.7%), and happy and healthy (27.7%).

4. DISCUSSION

In this study, we studied social-physical activity, and social support during lock-down period for COVID-19 pandemic from March to June 2020 among older persons in Izmir. In this study, most of older people were with sufficient social support, and high anxiety rates where about half of them reported careful social activity, and regular PA. They were very active on social media. However, they all had high SARC-F scores.

As world population is getting older together with the changing status of the elderly in the family within core families consisting of mother, father, and children;

social relationships in later life have become one of the main challenges (Mehrabi & Béland, 2020). About half of elderly persons are at risk of social isolation, and about one third of individuals older than 60 years of age report loneliness (Landeiro et al, 2017). The COVID-19 pandemic increased this threat, and we even do not know the prevalences. Furthermore, poor outcomes which source from COVID-19 pandemic such as immobility, loneliness, reduced access to health care can not be projected based on pre-pandemic data. In this study, about half of the participants were visited by friends or relatives in the lock-down period preferring social space and mask at home and outside the most. Social support was very satisfactory, a few older persons reported difficulty in getting their needs, and they were very active on social media. About half of them reported that they were physically active, they felt the no difference in terms of muscle strength and psychological status in comparison with pre-pandemic period after the lock-down, but all of the participants had SARC-F scores suggestive for sarcopenia and poor outcomes.

In a scoping review including social networks, social support-participation, and frailty on health outcomes and their mediators and moderators among older adults, it has been reported that frailty is linked to loneliness rather than to social isolation, and a few studies found a relationship between social isolation and adverse outcomes, and social isolation and loneliness may moderate the effect of frailty on health (Mehrabi & Béland, 2020). Plagg, et al, reported that the use of a setting which is proven to be harmful to health as a preventive intervention must only applied only in emergency occasions, and intermittantly and limited, thinking of ethical aspects and health of older persons. As the pandemic is going on a wholistic approach is needed rather than shortfall interventions (Plagg et al., 2020).

This study has some limitations; this study is based on an online questionnaire. So, we were not able apply the questionnaire face to face. Older persons answering the questionnaire accessed the questionnaire online, and they were very active on social media showing that they might have been relatively healthier than other older persons living in the community. However, relatives of elderly people also completed the questionnaire. So, older people with functional declines have also been included in this study. This study sample was very unique with a very highly educated older people. So, the results of this study might not reflect the community. Besides, we could not use scales online to be practical, and we were not able to measure muscle strength, and the answers were subjective written according to thoughts of older people themselves and their relatives.

In conclusion, most of older people indicated sufficient social support, and high anxiety rates, about half of them reported careful social activity, and regular PA, but they all had high SARC-F scores suggestive for sarcopenia. So, as the pandemic is going on, sarcopenia will be a very substantial problem in the pandemic era leading to poor outcomes. Muscle strengthening online programs, dietary suggestions, local interventions to encourage older people for resistance exercises and endurance exercises are urgently needed. Social media may be used to spread such awareness and programs.

REFERENCES

- Müller, O., Neuhann, F., & Razum, O. (2020). Epidemiologie und Kontrollmaßnahmen bei COVID-19 [Epidemiology and control of COVID-19]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946), 145(10), 670–674. <https://doi.org/10.1055/a-1162-1987>
- Nanda, A., Vura, N., & Gravenstein, S. (2020). COVID-19 in older adults. *Aging clinical and experimental research*, 32(7), 1199–1202. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01581-5>
- McMichael, T. M., Currie, D. W., Clark, S., Pogojans, S., Kay, M., Schwartz, N. G., Lewis, J., Baer, A., Kawakami, V., Lukoff, M. D., Ferro, J., Brostrom-Smith, C., Rea, T. D., Sayre, M. R., Riedo, F. X., Russell, D., Hiatt, B., Montgomery, P., Rao, A. K., Chow, E. J., ... Public Health–Seattle and King County, EvergreenHealth, and CDC COVID-19 Investigation Team (2020). Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *The New England journal of medicine*, 382(21), 2005–2011. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>
- Bianchetti, A., Bellelli, G., Guerini, F., Marengoni, A., Padovani, A., Rozzini, R., & Trabucchi, M. (2020). Improving the care of older patients during the COVID-19 pandemic. *Aging clinical and experimental research*, 1–6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01641-w>
- Savas, S., Akcicek, F. (2010) Comprehensive geriatric assessment. *Ege Journal of Medicine*, 49(3), 19-30.

- Malmstrom, T. K., & Morley, J. E. (2013). SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(8), 531–532. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.018>
- Bahat, G., Yilmaz, O., Kılıç, C., Oren, M. M., & Karan, M. A. (2018). Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. *The journal of nutrition, health & aging*, 22(8), 898–903. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1067-8>
- Mehrabi, F., & Béland, F. (2020). Effects of social isolation, loneliness and frailty on health outcomes and their possible mediators and moderators in community-dwelling older adults: A scoping review. *Archives of gerontology and geriatrics*, 90, 104119. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104119>
- Landeiro, F., Barrows, P., Nuttall Musson, E., Gray, A. M., & Leal, J. (2017). Reducing social isolation and loneliness in older people: a systematic review protocol. *BMJ open*, 7(5), e013778. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013778>
- Plagg, B., Engl, A., Piccoliori, G., & Eisendle, K. (2020). Prolonged social isolation of the elderly during COVID-19: Between benefit and damage. *Archives of gerontology and geriatrics*, 89, 104086. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104086>

ACIL SERVİSTE COVID19 ŞÜPHELİ HASTANIN RESÜSİTASYONUNDA MEKANİK KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON CİHAZININ KULLANIMIYLA SPONTAN GERİ DÖNÜŞÜN SAĞLANMASI*

Arş. Gör. Berika KAVAZ KURU

On Dokuz Mayıs Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÇALIŞKAN

On Dokuz Mayıs Üniversitesi

Prof. Dr. Ahmet BAYDIN

On Dokuz Mayıs Üniversitesi

ÖZET: Kardiyopulmoner arrest gelişen hastaların sağkalımında en önemli konu etkin ve kesintisiz yapılan göğüs basısıdır. Mekanik kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) cihazları bu amaç için geliştirilen otomatik cihazlardır (1). COVID-19 pandemisinde kullanımları, aerosol ile teması azaltabilecekleri için resüsitasyon kılavuzlarının önerisiyle öne çıkmıştır (2). Bu olguda acil servise getirilen 72 yaşında erkek şüpheli COVID-19 semptomları olan hasta sunulmuştur. İzolasyon odasında takip edilirken kardiyopulmoner arrest gelişmiştir. Mekanik kardiyopulmoner resüsitasyon cihazıyla resüsite edilerek spontan geri dönüş sağlanmıştır. Mekanik kardiyopulmoner resüsitasyon cihazlarının kullanımı ile kesintisiz ve etkin göğüs basısı sağlanarak resüsitasyon kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır, ayrıca bu cihazlar sağlık çalışanlarının enfeksiyon bulaş riskinden koruma gibi ikincil bir kazanç sağlamaktadır. Bu sebeple acil servislerde kullanımı yaygınlaştırılmalıdır çünkü salgın hastalıklarla mücadele için sağlam bir sağlık hizmeti iş gücü şarttır (3). Ayrıca mekanik kardiyopulmoner resüsitasyon cihazlarının kullanımıyla ilgili olarak sağlık çalışanları eğitilmelidir ve ara verilmeden yapılan KPR öncelikli hedef olmalıdır.

ABSTRACT: Effective and uninterrupted chest compression is the most important issue in survival in patients with cardiopulmonary arrest. Mechanical cardiopulmonary resuscitation (CPR) devices are automatic devices

* *PYO.TIP.1906.19.004 proje numaralı "Acil Serviste Mekanik Göğüs Kompresyon Cihazı Kullanımının Resüsitasyon Kalitesi üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi" adlı proje kapsamında OMÜ Proje Yönetim Ofisi tarafından desteklenmektedir.*

developed for this purpose (1). Their use in the COVID-19 pandemic has been highlighted by the recommendation of resuscitation guidelines as they may reduce contact with aerosol (2). In this case, a 72-year-old male patient with suspected COVID-19 symptoms brought to the emergency room is presented. Cardiopulmonary arrest developed while being followed in the isolation room. Spontaneous return was provided by resuscitation with a mechanical cardiopulmonary resuscitation device. With the use of mechanical cardiopulmonary resuscitation devices, it is aimed to increase the quality of resuscitation by providing uninterrupted and effective chest compression, and these devices provide a secondary benefit such as protection of healthcare workers from the risk of infection transmission. For this reason, its use in emergency rooms should be widespread, because a robust healthcare workforce is essential to combat epidemics (3). In addition, healthcare professionals should be trained in the use of mechanical cardiopulmonary resuscitation devices and CPR without interruption should be the primary goal.

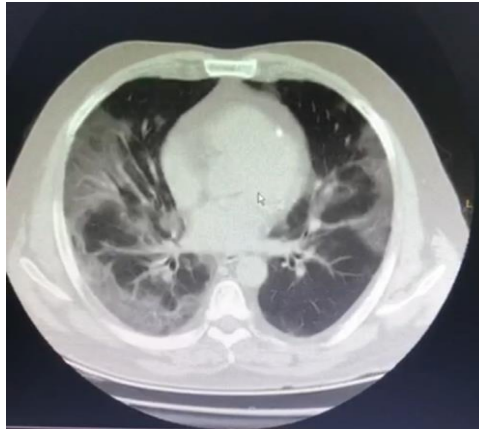
GİRİŞ

Kardiyopulmoner arrest gelişen hastaların sağkalımında en önemli konu, kesintisiz ve etkin yapılan göğüs basısıdır. Ancak personel yetersizliği, kurtarıcının güvenliği, uzamış kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) ve benzeri zorluklar sebebiyle nizami ve etkin göğüs kompresyonu sağlanamayabilir. Mekanik kardiyopulmoner resüsitasyon cihazları bu amaçla geliştirilen otomatik cihazlardır (1). COVID-19 pandemisi öncesinde kılavuzlarda mekanik kardiyopulmoner resüsitasyon cihazlarının rutin kullanımı önerilmemekteydi. Ancak 23 Haziran 2020 tarihinde American Heart Association (AHA) kılavuzuna güncelleme yapılarak şüpheli veya pozitif COVID-19 olan hastalarda uzlaşma raporu hazırlandı. Şüpheli veya pozitif COVID-19 olan hastalar için kısıtlı personelle müdahale, koruyucu kişisel ekipmanla müdahale ve kilo boy kriterlerini karşılayan hastalara mekanik KPR cihazlarının kullanımı önerilmektedir (2).

OLGU

Yetmiş iki yaşında erkek hasta nefes darlığı, öksürük, üşüme, titreme şikayetleriyle 112 ambulans ekipleriyle acil servisimize getirildi. Hasta COVID-19 şüpheli hasta olarak değerlendirildi ve acil izolasyon odasına alındı. Hastanın 3 gündür halsizlik ve yaygın vücut ağrısının olduğu, 2 gün önce öksürük başladığı hasta yakınlarından öğrenildi. Bilinen hipertansiyon, stentli koroner arter hastalığı, KOAH olan hastanın vital bulguları sırayla kan basıncı 105/75 mmHg, solunum sayısı 27/dk, vücut sıcaklığı 37,8°C, parmak ucu saturasyonu 78% (oda havasında), nabız 100/dk idi.

Ayrıca hastaneye getirilmeden yarım saat önce parasetamol verildiği öğrenildi. Evde nebül tedavisi kullanan hastanın oksijen açlığının artması, genel durumunun giderek kötüleşmesi üzerine 112 aranarak acile getirildiği hasta yakınlarından öğrenildi. Fiziki bakışında genel durumu kötü, letarjik, solunum sesleri önden dinlemekle bilateral ronküsleri ve ralleri mevcuttu. Pretibial ödem ve alt ekstremitelerde çap farkı yoktu. Hastanın oğlunun bir hafta önce İstanbul'dan ziyarete geldiğini ve semptomlarının bundan sonra başladığı öğrenildi. Laboratuvar testlerinde beyaz küre sayısı 11.200/ μ , lenfosit sayısı 728/ μ , hemoglobin düzeyi 11,8g/d, CRP: 178mg/L, kreatinin 1,3mg/dL, sodyum 132mmol/L, potasyum 4,9 mmol/L, D-dimer 10.000 ng/mL olarak saptandı. Kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi incelemesinde her iki akciğerde periferik yerleşimli buzlu cam dansiteleri izlendi. Hastada COVID-19 pnömonezi ön planda düşünüldü. Hastanın yoğun bakım transportu hazırlığı yapılırken genel durumu daha da kötüleşmiştir. Hastanın elektif entübasyonu sırasında kardiyopulmoner arrest gelişmesi üzerine KPR başlandı. Ritim kontrolünde şoklanabilir ritim olmayan hastaya mekanik KPR cihazı (CORPULS CPR®) kullanılarak göğüs basısına devam edildi. Müdahale esnasında izolasyon odasında bir hemşire, bir hekim, bir paramedik ile müdahale edildi. Müdahalenin 15.dakikasında spontan dolaşım sağlandı. Stabilizasyonu sağlandıktan sonra hasta COVID-19 yoğun bakıma yatırıldı. Takibinde hastanın COVID-19 PCR testi pozitif olarak sonuçlandı.



Resim 1. Kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografisinde periferik yerleşimli buzlu cam dansiteleri

TARTIŞMA

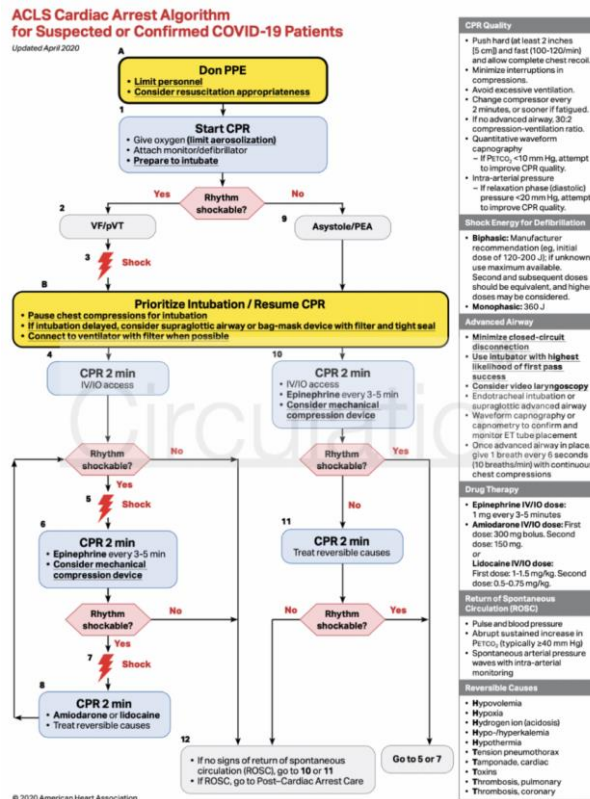
Şiddetli akut solunum sendromu yapabilen COVID-19 hastalarına KPR yapmak viral yük ve aerosol oluşumu ve bulaşı sebebiyle sağlık çalışanları için zorlu bir iştir. Dolayısıyla COVID-19 pandemisinde virüs maruziyetini azaltmak, aerosol

oluşturacak işlemlerden mümkünse kaçınmak, ancak kaçınılmaz durumlarda mümkün olduğunca az sağlık çalışanı işlemleri yürütmek önerilmektedir (2).

Mekanik KPR uygulayıcılarına klinik kullanım öncesinde cihaz kullanımı ve olası komplikasyonları konusunda eğitim verilmelidir. Özellikle pandemi sebebiyle azaltılan personel sayısı arrest hasta yönetiminde güçlük ortaya çıkarabileceğinden otomatik mekanik resüsitasyon cihazı kullanımı bu probleme çözüm olabilir. Az personel sayısı ile etkin ve kesintisiz KPR uygulaması ancak mekanik cihaz kullanımıyla sağlanabilir (4). Olgumuzdaki cihaz kullanımını bilen deneyimli sağlık çalışanları tarafından müdahale edilerek başarılı resüsitasyon yapılmıştır.

Mekanik kardiyopulmoner resüsitasyon cihazlarının kullanımı ile kesintisiz ve etkin göğüs basısı sağlanarak resüsitasyon kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır, ayrıca bu cihazlar sağlık çalışanlarının enfeksiyon bulaş riskinden koruma gibi ikincil bir kazanç sağlamaktadır. Bu sebeple acil servislerde kullanımı yaygınlaştırılmalıdır (3).

Tablo 1. ACLS 2020 Nisan Güncellemesi: Covid19 Şüpheli veya Pozitif Olan Hastaların Kardiyak Arrest Algoritması (2)



KAYNAKLAR

Burak Bekgöz. (8 Ağustos 2018). Mekanik Göğüs Kompresyon Cihazlarının Rutin Kullanma Zamanı Geldi mi?. İnternet Sitesi: Acilci.Net. Bağlantı: <https://www.acilci.net/meکانik-gogus-kompresyon-cihazlarinin-rutin-kullanma-zamani-geldi-mi/>. Erişim Tarihi: 16 Ağustos 2020.

D.P. Edelson, C. Sasson, P.S. Chan, et al. Interim guidance for basic and advanced life support in adults, children, and neonates with suspected or confirmed COVID-19: From the Emergency Cardiovascular Care Committee and Get with the Guidelines-Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of the American Heart Association in collaboration with the American Academy of Pediatrics, American Association for Respiratory Care, American College of Emergency Physicians, The Society of Critical Care Anesthesiologists, and American Society of Anesthesiologists: Supporting Organizations: American Association of Critical Care Nurses and National EMS Physicians. *Circulation* (2020), 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047463. Erişim Tarihi: 16 Ağustos 2020.

G. Perkins, P. Morley, J. Nolan, et al. International Liaison Committee on Resuscitation: COVID-19 consensus on science, treatment recommendations and task force insights. *Resuscitation*, 151 (2020), pp. 145-147.

J. Spiro, S. White, N. Quinn, et al. Automated cardiopulmonary resuscitation using a load-distributing band external cardiac support device for in-hospital cardiac arrest: A single centre experience of AutoPulse-CPR. *Int J Cardiol*, 180 (2015), pp. 7-14.

HYDROCORTISONE HEMISUCCINATE SODIUM'UN EMBRYONAL DÖNEMDEKİ CİVCİV KARACİĞERİNİN GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Doç. Dr. Ozan TURAMANLAR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Öğr. Gör. Dr. Abdülkadir BİLİR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Öğr. Gör. Dr. Esra ASLAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Arş. Gör. Dr. Hilal GÜZEL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Emre ATAY

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ÖZET: Kortikosteroidler, glandula suprarenalis'in korteks kısmından salgılanan steroid yapılı hormonlardır. Kortikosteroidlerin bütün sistemler üzerine bilinen ve ispatlanmış birçok etkisi bulunmaktadır. Bu etkilerin en fazla görüldüğü organ ise karaciğerdir.

Bu çalışmadaki amacımız, farklı dozlardaki Hidrokortizon Suksinat Sodyum'un (HC) karaciğer üzerine etkisini histolojik olarak değerlendirmek ve embriyoların karaciğerlerinde kortikosteroid kullanımına bağlı oluşacak olan hasarların tespiti amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, 30 adet döllenmiş spesifik patojen içermeyen yumurta kullanıldı. İnkübasyonun 15. gününde, her biri 10 adet olmak üzere kontrol (%0,9 NaCl), yüksek doz (0.5 Mmol) ve alçak doz (0.25 Mmol) gruplarına ayrılarak, 0.2 ml'lik HC/NaCl çözeltiler içerisinde koryoallantoik membrana enjekte edildi. Çalışmanın 17. gününde, civciv embriyoların karaciğerleri dissekte edildi. Histopatolojik değerlendirme için Hematoksilen-Eozin boyası yapıldı.

Deney grupları incelendiğinde, kontrol grubunda normal karaciğer görünümü izlendi. Düşük doz grubunda, hepatosit morfolojisinde şişmiş karaciğer hücreleri, eozinofilik sitoplazma ve bulanık şişme yaygın olarak izlenirken, hücrelerin nukleuslarında düşük veya orta dereceli hiperkromazi, sinuzoidal genişlemeler ve vakuolizasyonlar saptandı. Yüksek doz grubunda ise, orta veya ağır derecede sinuzoidal genişlemeler, nukleuslarda hiperkromazi ve vakuolizasyonun olduğu görüldü.

Çalışmamızda, HC dozuna bağlı olarak karaciğer hasarının arttığı tespit edildi. Bu sayede kortikosteroidlerin karaciğere etkilerinin histolojik olarak incelendiği yeni bir çalışma metodu oluşturuldu. Çalışmamız, ileride yapılacak olan kortikosteroid kullanımı ile birlikte tedavi ajanlarının da etkililerinin değerlendirildiği çalışmalara referans olmasını ümit ediyoruz.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, Steroid, Cıvciv embriyo

Histological Evaluation of the Effect of Hydrocortisone Hemisuccinate Sodium on the Development of the Chick Liver in the Embryonic Period

ABSTRACT: Corticosteroids are steroid hormones secreted from the cortex part of the glandula suprarenalis. Corticosteroids have many known and proven effects on all systems. The organ which these effects are most seen is the liver.

Our aim in this study is to evaluate histologically the effect of different doses of Hydrocortisone Succinate Sodium (HC) on the liver and to determine the damages due to corticosteroid use in the liver of embryos.

In our study, 30 fertilized specific pathogen free eggs were used. On the 15th day of the incubation, they were divided into control (0,9 NACL %), low dose (0.25 Mmol) and high (0.5 Mmol) dose groups, each of 10 eggs. HC/NaCL were injected into the chorioallantoic membrane in 0.2 ml solutions. On the 17th day of incubation, the livers of chick embryos were dissected. Hematoxylin-Eosin stain was used for histopathological evaluation.

When the experimental groups were examined, a normal liver appearance was observed in the control group. In the low dose group, swollen liver cells, eosinophilic cytoplasm and cloudy swelling were common in hepatocyte morphology, while low or moderate hyperchromasia, sinusoidal enlargements and vacuolizations were detected in the nuclei of the cells. In the high dose group, moderate or severe sinusoidal enlargements, hyperchromasia in the nuclei and vacuolization were observed.

In our study, it was found that liver damage increased depending on the HC dose. Thus, a new study method was created in which the effects of corticosteroids on the liver were examined histologically. We hope that our study will be a reference for future studies in which the effects of corticosteroid use and therapeutic agents are evaluated.

Key Words: Liver, Steroid, Chick embryo

1. GİRİŞ

Kortikosteroidler, adrenal korteksten salgılanan steroid yapılı hormonlar olup, sentezle elde edilen aynı yapıdaki analoglardır. Antienflamatuvar, antialerjik, immünsupresif ve hemen her organ üzerindeki etkileri nedeniyle sık kullanılan ilaç grubudur (Samancı vd., 2006:40). Çocukluk döneminde nefrotik sendrom ve bronşial hiperreaktivitenin tedavisinde temel ilaç olup sık görülen bu kronik hastalıklar nedeniyle hastalar uzun süre ve yüksek dozlarda kortikosteroid tedavisi olmak zorundadırlar. Kortikosteroidlerin bütün sistemler üzerine bilinen ve ispatlanmış birçok etkisi bulunmaktadır. Bu etkilerin en fazla görüldüğü organ ise karaciğerdir (Kayaalp 2000:67, Rang vd., 2003:410, Gilman Goodman vd., 1997:1465).

Kortikosteroidlerin bilinen etkilerinin dışında, yüksek ve alçak doz maruziyetinin sonuçlarını değerlendirmek ve sistemler üzerinde olumsuz etkilerini incelemek amacı ile hayvan modelleri sıklıkla kullanılmaktadır (Duman vd., 2018:1). Literatürde kullanılan deney hayvan modellerinden farklı olarak cıvciv embriyo modelleri, uygulama kolaylığı ve düşük maliyeti sebebi ile günümüzde sıklıkla tercih edilen deney metodolojileri arasında yer almaktadır Watanabe vd., 2000:1846, Ertekin vd., 2018:307, Vurmaz vd., 2019:182). Ayrıca, cıvciv embriyolarının karaciğer gelişiminin insan embriyolarının gelişimine benzemesi ve deney işleminin kolay, hızlı ve tekrarlanabilir olması tercih edilebilirliğini arttırmaktadır (Hamburger ve Hamilton 1951:231, Drake vd., 2006:66)

Bu sebeple, çalışmamızda farklı dozlarda verilen hidrokortizon süksinat sodyum'un (HC, kortikosteroid) karaciğer üzerine etkisini histolojik olarak değerlendirmesi ve hamilelerde kortikosteroid kullanımına bağlı muhtemel oluşacak olan hasarların önüne geçilmesi amaçlanmıştır.

2. MATERYAL VE METOD

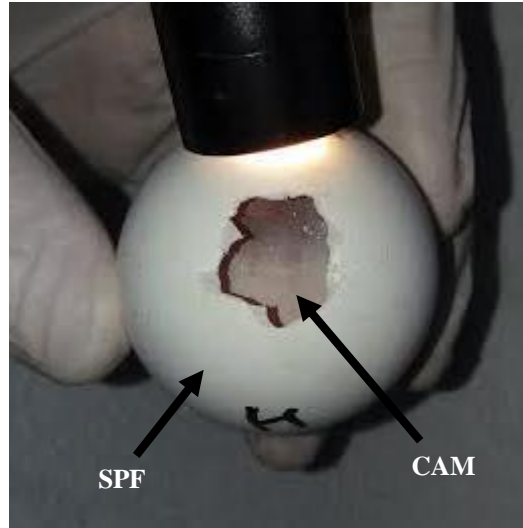
30 adet döllenmiş Spesifik Patojen İçermeyen (SPF) yumurta İzmir/Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsü'nden temin edildi. Tüm deneyler Afyon Kocatepe Üniversitesi Etik Kurulu hayvan araştırma protokolüne uygun olarak gerçekleştirildi (Onay numarası: AKUHADYK-06-18). Hidrokortizon süksinat sodyum (HC), Sigma-Aldrich Chemical'dan satın alındı. Çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Anatomi Anabilim Dalı laboratuvarında yürütüldü.

Tablo 1. Çalışma doz grupları ve veriliş yöntemleri.

Grup	Adet	Çözelti	Hacim	Enjeksiyon Yeri
Kontrol	10	% 0,9 NACL	0.2 ml	CAM
Düşük Doz	10	0.25 milimol HC	0.2 ml	CAM
Yüksek Doz	10	0.5 milimol HC	0.2 ml	CAM

Hidrokortizon süksinat sodyum; (HC), Koryoallantoik membrana (CAM)

İlk olarak, tüm yumurtalar kuluçka makinesine konuldu ve kuluçka makinesi 37.5° C ve % 68 bağıl nem olacak şekilde ayarlandı. Daha sonra yumurtalar, Her biri 10 adet olmak üzere, kontrol (% 0.9 NACL), düşük doz (0.25 Mmol HC) ve yüksek doz (0.5 Mmol HC) gruplarına ayrıldı. Çalışma doz grupları ve veriliş yöntemleri Tablo 1'de gösterildi. İnkübasyonun 15'inci gününde, SPF yumurtalar inkübatörden çıkarıldı. Yumurta kabuklarının yüzeyleri % 70 etil alkol ile sterilize edildi ve daha sonra 5 mm çaplı küçük delikler oluşturuldu. Yumurta kabuklarında delikler oluşturduktan sonra, HC / NaCL'e Hamilton enjektörleri ile koryoallantoik membrana (CAM) enjekte edildi (Şekil 1). Enjeksiyondan sonra, delik steril drape ile kapatıldı ve yumurtalar aynı inkübatörde 48 saat daha inkübe edildi. Çalışmanın 17'inci gününde (enjeksiyondan 48 saat sonra) tüm yumurtalar cihazdan çıkartılarak embriyolar yumurtadan tahliye edildi.



Şekil 1. Spesifik patojen free (SPF) yumurta, Koryoallantoik membran (CAM).

Vitellus kesesinden ayrılan embriyoların karaciğerleri disseke edilerek %10'luk nötral formaline alındı. Histopatolojik incelemesinin yapılabilmesi için rutin doku takibi yapıldı. Parafine gömülen dokulardan 5 µm kalınlığında kesitler alınarak klasik lamalar üzerinde Hematoksilin-Eozin (H-E) boyası yapıldı.

Görüntü analizi için, tüm kesitler ışık mikroskobu (Eclipse E-600 Nikon, Japan) altında incelendi. Karaciğer dokuları x20 objektif altında morfolojik olarak değerlendirildi. Karaciğer dejenerasyonunun değerlendirilmesinde sinuzoidlerdeki genişleme ve düzensizlik, hücredeki hasarı tespit etmek için, hücrelerde hiperkromazi ve vakuolizasyon semikantitatif olarak değerlendirildi. Bu parametreler 0'dan 4'e kadar skorlandı (0:normal histomorfolojik görüntü gösteren kesitler, +1; hafif değişiklikler görülen kesitler, +2; orta derecede değişiklikler gösterenler,+3;ağır derecede değişiklikler, +4; çok ağır derecede değişiklikler (Xue vd., 2016:2511). Son olarak, bu skorların hepsi toplanarak tek bir histolojik hasar skoru elde edildi.

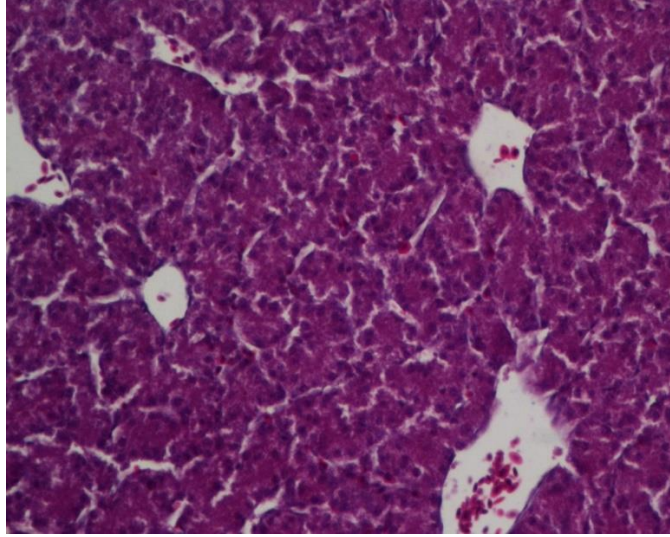
Çalışma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde, ikili grup karşılaştırılmalarda Man Whitney U testi kullanıldı. Hepatosit dejenerasyonu ile doz grupları arasındaki sürekli ilişki pearson korelasyon testi ile analiz edildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında değerlendirmeye alınarak p değeri 0,05'ten küçük ($p<0,05$) olan veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

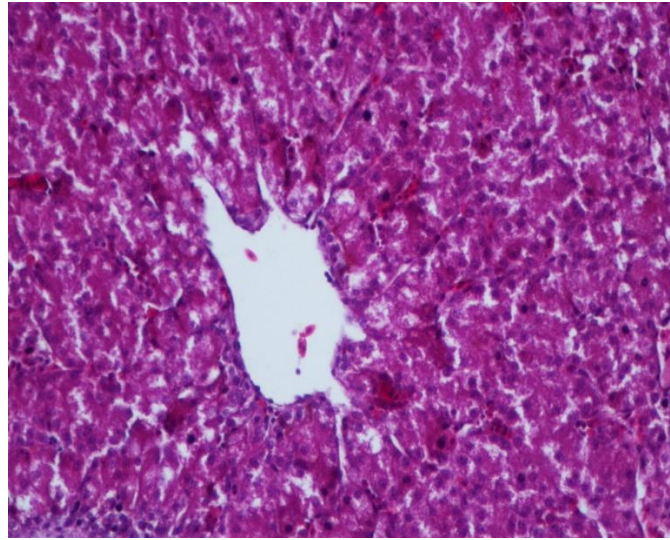
Çalışma sonucunda 30 adet SPF yumurtanın 20'si çalışmaya dahil edilmiştir. Geriye kalan 10 yumurta içindeki embriyonun ölmesi veya gelişimini tamamlayamaması sebebi ile çalışmadan çıkartılmıştır. 17 günün sonunda, her gruptaki 10 yumurtanın kontrol grubunda 6'sı, düşük doz grubunda 8'i, yüksek doz grubunda ise 6'sı histopatolojik değerlendirilmeye alınmıştır.

Deney grupları hepatosit morfolojisi açısından incelendiğinde kontrol grubunda normal karaciğer görünümü izlendi (Şekil 2). Hepatositler ve sinüzoidal endotel hücrelerinde belirgin bir dejenerasyon veya nekroz görülmedi ve santral venöz ve periportal yapılar iyi görünümdeydi. Düşük doz steroid verilen grupta şişmiş karaciğer hücreleri, hücre çekirdeğinin morfolojisinde değişiklikler, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve görünür karaciğer yapısal hasarı gözlemlendi. Hücrelerin nukleuslarında hiperkromazi +1-+2 skora seviyesinde tespit edildi. Yine bu gruba ait örneklerde hepatosit morfolojisinde eozinofilik sitoplazma ve hücre şeklinde bozulmalar, sinüzoidal genişlemeler izlendi. Bazı örneklerde lenfosit infiltrasyonlarına rastlanıldı. Hücre hasarının göstergesi olan vakuolizasyonlar düşük veya orta dereceli

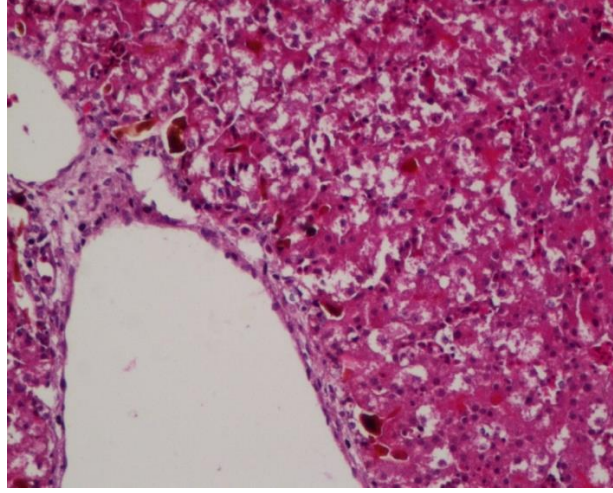
iken, bulanık şişme yaygın olarak tespit edildi (Şekil 3). Yüksek doz steroid verilen grupta ise morfolojinin daha fazla bozulduğu tespit edildi. Sinuzoidal genişlemeler orta veya ağır derecede görüldü. Hasar göstergesi olarak nukleuslarda hiperkromazi ve vakuolizasyon da yine orta veya ağır derecede gözlemlendi (Şekil 4).



Şekil 2. Kontrol grubu civciv embriyo karaciğerinin histolojik bir kesiti, (H&E, × 20)



Şekil 3. Düşük doz grubu civciv embriyo karaciğerinin histolojik bir kesiti, (H&E, × 20)



Şekil 4. Yüksek doz grubu cıvciv embriyo karaciğerinin histolojik bir kesiti, (H&E, × 20)

Deney gruplarına ait sinuzoidlerdeki genişleme, hiperkromazi ve vakuolizasyon skorları istatistiksel olarak ikili gruplar halinde karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak, sinuzoidlerdeki genişleme değerlendirildiğinde kontrol ile yüksek doz grubu arasında ($p=0,001$), vakuolizasyon değerlendirildiğinde kontrol ile yüksek doz grubu arasında ($p=0,001$), hiperkromazi değerlendirmesinde ise kontrol ile hem düşük doz ($p=0,035$) hem de yüksek doz ($p=0,000$) grupları arasında anlamlı farklılıklar bulundu. Bu farklılıklar HC dozuna bağlı olarak karaciğer dejenerasyonunun artması yönünde idi.

Tablo 2. İkili grup karşılaştırmaları ve P değerleri

Parametreler	İkili grup karşılaştırmaları	P değeri
Sinuzoid genişliği	Kontrol - Düşük Doz	0,035*
	Kontrol - Yüksek Doz	0,000*
Hiperkromazi		0,90
	Kontrol - Yüksek Doz	0,001*
Vakualizasyon		0,173
	Kontrol - Yüksek Doz	0,001*

* Deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.

4. TARTIŞMA

Adrenal bezlerin veya hipofiz bezini hastalıklarla tahribatında veya çıkarıldığında replasman tedavisinde veya ülseratif kolit, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde ve temporal arteritte ortaya çıkan retinayı besleyen arterin inflamasyonu için kortikosteroidler sıklıkla kullanılırlar. Ayrıca sistemik lupus eritematosus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların tedavisi ve astım, egzama, alerjik rinit tedavisi de kortikosteroidler tercih edilir. Kortikosteroid ilaçlar ayrıca organ naklinde sonra organ reddini önlemek için ve lenfoma ve lösemi gibi kanser tedavilerinde de kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak, tenisçi dirseği veya artrit gibi bozukluklarda ağrı giderici olarak da kortikosteroid enjeksiyonları kullanılabilir (Wikipedia, 2020). Tıbbi gereklilik halinde kullanılan kortikosteroidlerin yanında özellikle bilinçsiz olarak alınan kortikosteroidlerin kullanımlarının artması üzerine karaciğer dejenerasyonu ile hastalıklar artmaktadır. Son yıllarda bu tarz ilaç kullanımına bağlı karaciğer hasarı görülmesi gitgide artmaktadır ve karaciğer transplantasyon sıklığı %3-13 arasında değişmektedir (Ateş vd., 2008, Maddukuri ve Bonkovsky, 2014:1)

Karaciğer hasarı birçok farmakolojik ve kimyasal maddenin solunması, ağızdan alınması veya parenteral uygulanması ile ortaya çıkabilir. Bunlara endüstriyel toksinler, bazı Aminta ve galerina türü ısıya dayanıklı toksik bisiklik oktapeptidler ve medikal tedavide kullanılan farmakolojik ilaçlar örnek gösterilebilir. Çünkü portal sistemden gelen kan ve içeriğinde bulunan maddeler ilk olarak karaciğerde metabolize edilir. Özellikle de oral yolla vücuda giren ilaç ve toksik maddeler yağda çözünüyor ise karaciğer tarafından detoksifikasyon ve ya toksifikasyona uğrar. Bu durum kortikosteroidler içinde geçerlidir (Dökmeci, 2001:128). Çünkü kortikosteroidler de yağda çözünürlük ve doz aşımalarında veya toksitelerinde doğrudan veya dolaylı olarak hücre membranını bozarak, hücre içi molekülleri ve biyokimyasal yolları bloke ederek veya hücrel bütünlüğü bozarak hepatosit nekrozuna sebep olurlar (Braunwald vd., 2004:1737, Kumar vd., 2000:610, Lozano-Lanagrán vd., 2011:472).

Son yıllarda civciv embriyo modelleri, toksite, teratojenite ve tedavi ajanlarının etkinliğini incelemesi için kolay ve kullanışlı bir yöntem olarak dikkat çekmiştir (Ozer vd., 2012:969, Mete vd., 2016:1715). Kortikosteroid karaciğer tarafından metabolize olduğunun açıkça bilinmesi ve kortikosteroid kaynaklı patoloji modellerinin sıklıkla civciv embriyo modellerinde uygulanması sebebiyle (Duman vd., 2018:1), çalışmamızda HC kaynaklı civciv embriyo karaciğer modelinin histolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma sonucunda yapılan histopatolojik değerlendirilmede; kontrol grubunda normal karaciğer görünümünün izlendiği, düşük doz grubunda hepatosit morfolojisinde şişmiş karaciğer hücreleri, eozinofilik sitoplazma ve bulanık şişme yaygın

olarak izlenirken, hücrelerin nukleuslarında düşük veya orta dereceli hiperkromazi, sinuzoidal genişlemeler ve vakuolizasyonlar saptandığı ve yüksek doz grubunda orta veya ağır derecede sinuzoidal genişlemeler, nukleuslarda hiperkromazi ve vakuolizasyonun olduğu tespit edildi. Sinuzoidal genişlemeler, nukleuslardaki hiperkromazi ve vakuolizasyon skorlamasının değerlendirildiği istatistiksel analizlerde ise, HC dozuna bağlı olarak karacığer hasarının arttığı ortaya konuldu.

Köse vd., kortikosteroid, L-asparaginase (L-ASP) ve kortikosteroid+L-ASP'nin fare karacığer, pancreas ve lipid profili üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında; uyguladıkları kortikosteroid, L-asparaginase (L-ASP) ve kortikosteroid+L-ASP'nin birlikte kortikosteroid+L-ASP grubunda L-ASP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir nekroz artışı olduğu ve CS grubuna göre L-ASP grubunda fark olmadığı için kortikosteroid grubunun nekrozda daha büyük bir rol oynadığını belirlemişlerdir. Fakat kortikosteroid verilen grupta karacığer balon dejenerasyonunun olmadığını ve kombine uygulamada görülen balon dejenerasyonunun L-ASP'ye bağlı olduğunu tespit etmişlerdir (Köse vd., 2015:42).

Magann vd. yaptıkları derlemede, bir veya iki kür kortikosteroid ile uzun vadede olumsuz çocuk gelişimsel etkilerinin gözlemlenmediğini, ancak üç veya daha fazla steroid kürü doğum ağırlığını ve organ ağırlığını düşürdüğünü ve nörogelişimsel anormalliklerde bir artış olabileceğini bildirmişlerdir (Magann vd., 2017:395). Fakat Schmidt vd., ilaç, doz veya yol seçiminin sistematik olarak değerlendirilmesine rağmen antenatal kortikosteroidlerin erken doğum riski taşıyan kadınlar için zorunlu bir tedavi olduğunu, aksi takdirde doğum sonrası sekellerin artacağını hatta bebek ölümlerine bile sebep olacağını bildirmişlerdir (Schmidt vd., 2019:1).

Ayrıca, literatürde kısa süreli kullanımlarda glokom, sıvı tutma, yüksek tansiyon, kilo alımı ve beklenmeyen psikolojik etkiler olacağına; uzun süre kullanımlarda ise, kataraktlara, yüksek kan şekeri ve diyabete, yaygın bakteri ve virüslerden kaynaklanan enfeksiyon riskine, osteoporoz, bastırılmış adrenal bez hormon üretimine ve karacığer dejenerasyonuna sebep olabileceği tespit edilmiştir. Bu yüzden de, kortikosteroidlerin kullanımına bilinçli bir şekilde başlanmasının ve kesilirken de bilinçli bir şekilde kesilmesinin gerekliliği bildirilmiştir (Moran, 2000:171).

Sonuç olarak, çalışmamızda verileri sonucunda HC dozuna bağlı olarak karacığer hasarının arttığı tespit edildi. Kortikosteroidlerin karacığere etkilerinin histolojik olarak incelendiği yeni bir çalışma metodu oluşturuldu. Kortikosteroidler etkili ilaçlar olsa da, ciddi yan etkileri olduğu belirlendi.

Bu sonuçlar neticende, çalışmamızın örneklem ve parametre kısıtlılıklarına rağmen, ileride yapılacak olan kortikosteroid kullanımı ile birlikte tedavi ajanlarının etkililerinin de değerlendirildiği çalışmalara referans olacağını ümit etmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Ateş, G., Yıldız, Y., Akyıldız, L. (2008). “Tüberküloz tedavisi sırasında hepatotoksisite”. *Dicle Tıp Dergisi*, 35(1), 5-9.
- Braunwald, E., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. (2004). “Harrison iç hastalıkları prensipleri”. Cilt, 1, 90-4.
- Dökmeci, I. (2001). “Toksikoloji, Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi”. 3. baski. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 128.
- Drake VJ, Koprowski SL, Lough J, Smith SM. (2006). “Gastrulating chick embryo as a model for evaluating teratogenicity: A comparison of three approaches”. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 76:66–71.
- Duman, R., Ertekin, T., Duman, R., Vurmaz, A., Köken, T., Bilir, A. (2018). “Comparison of the efficacy of different hydrocortisone-induced cataract models in developing chick embryos”. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 1-7.
- Ertekin, T., Bilir, A., Aslan, E., Koca, B., Turamanlar, O., Ertekin, A., Albay, S. (2019). “The effect of diclofenac sodium on neural tube development in the early stage of chick embryos”. *Folia morphologica*, 78(2), 307-313.
- Gilman Goodman, A., Hardman, J.G., Limbird, L.E (1997). “The pharmacological basis of theurapeutics”. 9th ed. 59:1465-85.
- Hamburger V, Hamilton HL. (1951). “A series of normal stages in the development of the chick embryo”. *Dev Dyn* 195:231-272.
- Kayaalp, S.O. (2000). “Glukokortikoidler. Tıbbi farmakoloji”. 2:1301-16.67
- Kose, D., Tarakci, N., Celik, Z. E., Vatansev, H., Cimbeke, E. A., Ugras, S., Koksall, Y. (2016). “Effects of Prednisolone, L-Asparaginase, Gemfibrozil, and Combinations of These Elements on Mice Lipid Profile, Liver, and Pancreas”. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 38(1), 42-49.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C. (2014). “Robbins temel patoloji”. Çevikbaş U (Çeviri Editörü). Nobel Tıp Kitabevleri.(7),610.
- Lozano-Lanagrán, M., Robles, M., Lucena, M. I., Andrade, R. J. (2011). “Hepatotoxicity in 2011-advancing resolutely”. *Rev Esp Enferm Dig*, 103(9), 472-9.
- Maddukuri, V. C., Bonkovsky, H. L. (2014). “Herbal and dietary supplement hepatotoxicity”. *Clinical liver disease*, 4(1), 1.

- Magann, E. F., Haram, K., Ounpraseuth, S., Mortensen, J. H., Spencer, H. J., Morrison, J. C. (2018). "Use of Antenatal Corticosteroids in Special Circumstances: A Comprehensive Review". *Obstetric Anesthesia Digest*, 38(1), 13-14.
- Mete, M., Gurcu, B., Collu, F., Unsal, U. U., Duransoy, Y. K., Tuglu, M. I., Selcuki, M. (2016). "Effects of lacosamide "a novel antiepileptic drug" in the early stages of chicken embryo development". *Child's Nervous System*, 32(9), 1715-1719.
- Morand, E. F. (2000). "Corticosteroids in the treatment of rheumatologic diseases. Current opinion in rheumatology", 12(3), 171-177.
- Özer, F. D., Demirel, A., Dilsiz, Ö. Y., Aydın, M., Özdemir, N., Uyanıkgil, Y., Baka, M. (2012). "Effects of Levetiracetam on neural tube development and closure of the chick embryos in ovo". *Child's Nervous System*, 28(7), 969-976.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M. (2003). "Glukokortikoids. Pharmacology". 5th ed. 27:410-20.
- Samancı, N. ve Balcı, N. (2006). "Kortikosteroidler ve klinikte kullanımı". *T klin tıp bilimleri*. 21:131-40.
- Schmidt, A. F., Kemp, M. W., Milad, M., Miller, L. A., Bridges, J. P., Clarke, M. W., Jobe, A. H. (2019). "Oral dosing for antenatal corticosteroids in the Rhesus macaque". *PloS one*, 14(9), 1-14.
- Vurmaz, A., Duman, R., Sabaner, M. C., Ertekin, T., Bilir, A. (2019). "Antioxidant effects of piperine in in-vivo chick embryo cataract model induced by steroids". *Cutaneous and ocular toxicology*, 38(2), 182-189.
- Watanabe, H., Kosano, H., Nishigori, H. (2000). "Steroid-induced short term diabetes in chick embryo: reversible effects of insulin on metabolic changes and cataract formation". *Investigative ophthalmology & visual science*, 41(7), 1846-1852.
- Wikipedia. (2020). "Kortikosteroid". <https://tr.wikipedia.org/wiki/Kortikosteroid>.17.08.2020
- Xue, T. M., Tao, L. D., Zhang, J., Zhang, P. J., Liu, X., Chen, G. F., Zhu, Y. J. (2016). "Intestinal ischemic preconditioning reduces liver ischemia reperfusion injury in rats". *Molecular medicine reports*, 13(3), 2511-2517.

YÇBT YA DA TORAKS BT İLE TETKİK EDİLEN SİGARA KULLANIMI OLAN HASTALARDA US İLE GÖSTERİLEN B-ÇİZGİ ARTEFAKTLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Uzm. Dr. Hatice Kübra ÖZDEMİR

Kahraman Kazan Hamdi Eriş Devlet Hastanesi

Doç. Dr. Pınar Nercis KOŞAR

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET: Giriş ve amaç: Sigara bağımlılığı hem dünyada hem de ülkemizde bir halk sağlığı sorunudur. Mevcut çalışmada, klinik olarak ya da BT bulguları ile herhangi akciğer hastalığı tanısı almamış sigara kullanıcılarında B çizgisi artefaktlarının varlığı ve dağılımının incelenmesi, B çizgisi artefaktlarının sigara kullanımı öyküsü ve kullanım sıklığı ile ilişkisinin tespit edilmesi, B çizgi artefaktlarının sigaraya bağlı akciğer parankim değişikliklerinin erken tespitindeki yerinin tanımlanması amaçlanmaktadır.

Gereç ve yöntem: Mevcut çalışmaya, çalışma grubu oluşturmak için, herhangi bir endikasyonla gerçekleştirilen Toraks BT/YRBT tetkikleri taranmış, tetkik sonucuna göre herhangi bir patoloji tespit edilmeyen hastalara ulaşılarak sigara kullanma durumları sorgulanmış, bu hastalardan sigara kullananlara Toraks US tetkiki yapılmıştır. Kontrol grubu oluşturmak için ise, yine herhangi bir endikasyonla gerçekleştirilen Toraks BT/YRBT tetkikleri kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı $43,4 \pm 12,5$ 'dir. Çalışmaya 74 (% 61,7) erkek, 46 (%38,3) kadın dahil edilmiştir. Artefakt tespit edilme oranı erkeklerde anlamlı şekilde yüksektir ($p=0.007$). Tüm popülasyonda 47 (% 39,1) kişide B çizgisi artefaktı saptanmıştır. Sigara kullanıcılarında B çizgisi artefaktı tespit edilme oranı kullanmayanlardan anlamlı şekilde yüksektir ($p=0.00$).

Sonuç: Sigara kullanıcılarının akciğer parankiminin B çizgisi artefaktı tespit edilme sıklığı, sigara kullanımı miktarı ile orantılıdır.

Anahtar sözcükler: B çizgisi artefaktı, toraks, ultrason

Used In Patients With Cigarette Examined By HRCT Or Thoracic Ct Relationship Between B-Line Artefacts

ABSTRACT: Introduction: Smoking addiction is a serious public health problem worldwide. In the current study, we aim to evaluate the distribution and frequency of B line artifacts in healthy smokers without any clinical diagnosis and/or abnormal radiological finding on computerized tomography (CT) images. Also, we intend to define the potential relationships between B line artifacts and smoking frequency/duration, to describe the role of B line artifacts in revealing smoking related parenchymal changes earlier than CT.

Materials and methods: We examined the thorax CT/HRCT images of the patients, and selected ones without any pathological findings. Then we interviewed the patients to learn about smoking habits. Amongst them, the smokers without any clinical abnormalities were selected and they were evaluated with thorax US to find B line artifacts.

Results: Mean age of the population was 43.4±12.5 years. There were 74 (61.7 %) males and 46 (38.3 %) females. B line artifact frequency was significantly higher in males (p=0.007). B line artifacts were present in 47 (39.1%) patients. The B line artifact presence ratio was significantly higher in smokers.

Conclusion: B line artifact frequency is positively correlated with amount of smoking.

Keywords: B line artifact, thorax, ultrasound

1. GİRİŞ

Sigara bağımlılığı hem dünyada hem de ülkemizde bir halk sağlığı sorunudur. Sigara yüksek nikotin içeriği nedeni ile eroin ve kokain kadar şiddetli bağımlılık yapma potansiyeline sahiptir. Günümüzde dünyada 15 yaş üstü yaklaşık 1,2 milyar insan sigara bağımlısıdır. [1-3].

Sigara kullanımının en belirgin patolojik etkileri kardiyovasküler sistem ve solunum sisteminde görülmektedir. Ayrıca akciğerin interstisyel yapısını ve fizyolojisini de bozmaktadır [4].

Akciğer patolojilerinin araştırılmasında en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi olarak direkt grafiler (DG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ön plana çıkmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de son yıllarda akciğerin incelenmesinde daha fazla başvurulan bir yöntem haline gelmiştir. MRG'nin temel kullanım alanı akciğer kanserlerinin yayılımı ve evrelemesi olarak özetlenebilir; ancak MRG hala yaygın olarak başvurulan bir yöntem değildir [5].

Akciğerlerin kemik bir kafesle çevrelenmesi ve hava içerikli bir organ olması ultrasonografinin (USG) akciğer patolojilerindeki kullanımını kısıtlayıcı faktörlerdir. Bununla birlikte, gerçek zamanlı ve hızlı bir görüntüleme yöntemi olması, maliyetinin düşük olması, iyonizan radyasyon kullanmaması, kontrast madde gerekliliğini ortadan kaldırması yönleri ile, USG diğer sistemlerde olduğu gibi akciğer değerlendirilmesinde de gittikçe daha fazla başvurulan bir yöntem haline gelmiştir.

Toraks USG özellikle akciğerin interstisyel değişikliklerini göstermede artefaktlar üzerinden ilerlemektedir. B çizgisi artefaktı (BÇA) en fazla incelenen ve çeşitli interstisyel patolojilerle ilişkilendirilen artefaktır [6].

Mevcut çalışmada, klinik olarak ya da BT bulguları ile herhangi bir akciğer hastalığı tanısı almamış sigara kullanıcılarında B çizgisi artefaktlarının varlığı ve dağılımının incelenmesi, B çizgisi artefaktlarının sigara kullanımı öyküsü ve kullanım sıklığı ile ilişkisinin tespit edilmesi, B çizgi artefaktlarının sigaraya bağlı akciğer parankim değişikliklerinin erken tespitindeki yerinin tanımlanması amaçlanmaktadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta Seçimi: Çalışmamız Ekim 2018 ila Nisan 2019 tarihleri arasında SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniğinde gerçekleştirilmiştir.

Gerçekleştirmiş olduğumuz çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi ve SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'nun onayı alınmıştır.

Mevcut çalışmaya, çalışma grubu oluşturmak için, herhangi bir endikasyonla gerçekleştirilen Toraks BT/YRBT tetkikleri taranmış, tetkik sonucuna göre herhangi bir patoloji tespit edilmeyen hastalara ulaşılarak sigara kullanma durumları sorgulanmış, bu hastalardan sigara kullananlara Toraks US tetkiki yapılmıştır. Kontrol grubu oluşturmak için ise, yine herhangi bir endikasyonla gerçekleştirilen Toraks BT/YRBT tetkikleri kullanılmıştır. Bir patoloji tespit edilmeyen kişiler sigara kullanımını açısından sorgulanmış, sigara kullanıcısı olmayanlardan rastgele örnekleme yöntemi ile kontrol grubu oluşturulmuştur. Çalışma ve kontrol grupları yaş ve cinsiyete göre birbirine benzer olacak şekilde dizayn edilmiştir.

İncelenen Toraks BT/YRBT tetkikleri ile Toraks USG tetkiki arasında geçen zamanın en fazla 1 ay olmasına dikkat edilmiş, BT tetkiki yapıldıktan sonra herhangi bir solunum yolu semptomu ya da muayene bulgusu geliştiren hastalar çalışma dışı bırakılmıştır (17 hasta). Ayrıca, BT tetkikinde herhangi bir patoloji tespit edilen hastalar ile BT tetkikleri normal dahi olsa kalp yetmezliği, klinik olarak konmuş kronik

obstrüktif akciğer hastalığı tanısı, akciğer tutulumu yaptığı bilinen romatolojik bir hastalığı (Romatoid artrit, skleroderma vs.) olanlar çalışma dışı bırakılmıştır (95 hasta).

Çalışma popülasyonu, belirtilen esaslar uyarınca, 60 kişisi çalışma, 60 kişisi de kontrol grubuna dahil olmak üzere 120 kişiden oluşmuştur.

2.2 Toraks USG İncelemeleri: Toraks USG incelemeleri 3,5 MHz, konveks prob ve 7,5 MHz linner prob kullanılarak (Toshiba, Aplio 500) gerçekleştirilmiştir. Hastalar supraskapüler alandan başlanarak, subkostal alana dek, her interkostal aralığa prob yerleştirilerek taranmıştır. Taramalar, her iki hemitoraks için ayrı ayrı gerçekleştirilmiş ve 7 farklı lokalizasyondan (parasternal, midklavikuler, anterioraksiller, midaksiller, posterioraksiller, subskapüler ve paravertebral) görüntüleme yapılmıştır. Görüntüleme esnasında B çizgisi artefaktlarının varlığı araştırılmış, eğer mevcut ise hangi interkostal aralık düzeyinde tespit edildikleri not edilmiştir.

Literatürde, inceleme alanında yalnızca tek bir B çizgisi artefaktı görülmesi ya da izlenen B çizgisi artefaktlarının seyrek olması (iki artefakt arası mesafenin 7 mm'den fazla olması) normal olarak kabul edilmektedir [3]. Bu sebeple normal sınıfa giren B çizgisi artefaktları çalışma verisi olarak kaydedilmemiş, yalnızca patolojik olarak nitelenebilecek artefraktlar veri olarak kabul edilmiştir.

B çizgisi tespit edilen interkostal aralık sayısı; B çizgisi puanı olarak, inceleme yapılan yukarıda belirtilen lokalizasyonlar için ayrı ayrı kaydedilmiştir (örneğin incelenen hastada; sağ parasternal alanda; 3,4 ve 5. interkostal aralıklarda B çizgisi artefaktı tespit edildi ise, bu hastanın sağ parasternal alan için B çizgisi puanı 3'tür).

2.3.Toraks BT/YRBT Tetkikleri: Toraks BT/YRBT tetkikleri 128 kesitli BT cihazında gerçekleştirilmiştir. Kesit kalınlığı 0,625 mm, 100 kV, otomatik ekspozur kontrol sistemi ile mAs ayarı (700-400 mAs), 1,375 mm/rotasyon pitch ile çekilmiştir (GE, Revolution Evo). Toraks BT incelemelerinin bazılarında klinik endikasyon gözetilerek, iyotlu, 60-65 ml (350 mgI/ml), 3 mL/sn hızla bolus olarak intravenöz kontrast madde (IVKM) kullanılmıştır. YRBT tetkiklerinde ise kontrast madde kullanılmamıştır.

BT sonuçları ve USG verilerinin yanında, hastaların yaş ve cinsiyetleri ile kaç yıl boyunca, günde kaç paket sigara kullandıkları da kaydedilmiştir. Sigara kullanım miktarı günde içilen paket sayısı ile kullanım yılı çarpılarak "paket/yıl" olarak ifade edilmiştir.

2.4. İstatistiksel Analiz: İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. Sayısal değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında değişiminin tespit edilmesinde ise Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testine başvurulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler regresyon analizi ve Phi (Φ) korelasyon analizi kullanılarak incelenmiştir. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Hastaların Demografik Özellikleri: Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı $43,4 \pm 12,5$ 'dir. Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama yaşları birbirine benzer olup sırasıyla $43,2 \pm 16,8$ ve $43,6 \pm 8,2$ 'dir.

Çalışmaya 74 (% 61,7) erkek, 46 (%38,3) kadın dahil edilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarında erkek ve kadın katılımcıların yüzdeleri popülasyon yüzdesinin aynısıdır (% 61,7 erkek, %38,3 kadın). B çizgisi artefaktı tespit edilen kişilerin %76,6'sı erkek, %23,4'ü kadındır. Artefakt tespit edilme oranı erkeklerde anlamlı şekilde yüksektir ($p=0.007$).

Ortanca sigara kullanım miktarı, çalışma grubunda, 20 paket/yıl (min. 5 paket/yıl-maks.70 paket/yıl) olarak hesaplanmıştır.

Tüm popülasyonda 47 (% 39,1) kişide B çizgisi artefaktı saptanmıştır. Artefakt saptanma oranı sigara kullanıcılarında %63,3 (38/60) iken, kontrol grubunda %15 (9/60) olarak hesaplanmıştır. Sigara kullanıcılarında B çizgisi artefaktı tespit edilme oranı kullanmayanlardan anlamlı şekilde yüksektir ($p=0.00$). Artefakt tespit edilme oranları, USG incelemesi yapılan düzeylere göre değerlendirildiğinde; her iki hemitoraksta da, tüm inceleme alanlarında, B çizgisi artefaktı tespit edilme oranları, sigara kullananlarda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 5 ve 6).

Tablo 5: Sağ hemitoraks için, her iki alt grupta, inceleme alanlarına göre B çizgisi artefaktı tespit edilme sıklığı

İnceleme Alanı	B çizgisi artefaktı bulunma sıklığı (%)		p değeri
	Sigara kullananlar	Kontrol	
Parasternal	13,3	0	0.006
Midklavikuler	45	3,3	0.00
Anterior aksiller	20	17	0.001
Midaksiller	31,7	0	0.00
Posterior aksiller	31,7	3,3	0.00
Subskapüler	30	5	0.00
Paravertebral	41,7	8,3	0.00

Tablo 6: Sol hemitoraks için, her iki alt grupta, inceleme alanlarına göre B çizgisi artefaktı tespit edilme sıklığı

İnceleme Alanı	B çizgisi artefaktı bulunma sıklığı (%)		p değeri
	Sigara kullananlar	Kontrol	
Parasternal	13,3	0	0.006
Midklavikuler	48,3	16,5	0.00
Anterior aksiller	35	0	0.00
Midaksiller	30	0	0.00
Posterior aksiller	35	3,3	0.00
Subskapüler	50	1,7	0.00
Paravertebral	45	13,3	0.00

B çizgisi artefaktı saptanan 47 kişinin, 42'sinde artefakt varlığı bilateral iken 5 kişide yalnızca sağ hemitoraksta artefakt saptanmış, katılımcıların hiç birinde yalnızca solda artefakt tespit edilmemiştir (Tablo 7).

Tablo7: B çizgisi artefaktı varlığının sağ/sol hemitoraksa göre dağılımı

	Bilateral	Sağ	Sol
Sigarakullanan	34	4	0
Kontrol	8	1	0

Artefakt dağılımı, USG incelemesinin yapıldığı lokalizasyonlara göre incelendiğinde; her iki hemitoraksta da en sık artefakt tespit edilen lokalizasyonlar sırasıyla paravertebral ve midklavikuler alanlar olmuştur (Tablo 8 ve 9).

Tablo8: Sağ hemitoraksta B çizgisi artefaktı tespit edilme oranları

	Sayı	Yüzde (%)
Parasternal	8	6,7
Midklavikuler	33	27,5
Anterior aksiller	21	17,5
Midaksiller	18	15
Posterior aksiller	23	19,2
Subskapüler	31	25,8
Paravertebral	35	29,2

Tablo9: Sol hemitoraksta B çizgisi artefaktı tespit edilme oranları

	Sayı	Yüzde (%)
Parasternal	8	6,7
Midklavikuler	29	24,2
Anterior aksiller	13	10,8
Midaksiller	19	15,8
Posterior aksiller	21	17,5
Subskapüler	21	17,5
Paravertebral	30	25

İncelenen lokalizasyonlarda (parasternal, midklavikuler, anterioraksiller, midaksiller, posterioraksiller, subskapüler ve paravertebral) kaç farklı interkostal düzeyde, B çizgisi artefaktı tespit edildiği de analiz edilmiştir. Bu değerler B çizgisi puanı olarak adlandırılmıştır. Sağ hemitoraksta, B çizgisi puanı en fazla olan inceleme düzeyi paravertebral alan (99 puan); solda ise midklavikuler (58 puan) ve paravertebral (57 puan) alanlar olarak belirlenmiştir (Tablo 10 ve 11).

Tablo10: Sağ hemitoraksta inceleme alanlarının B çizgisi puanları

İnceleme düzeyi	B çizgisi puanı
Parasternal	8
Midklavikuler	62
Anterior aksiller	36
Midaksiller	36
Posterior aksiller	42
Subskapüler	50
Paravertebral	99

Tablo11: Sol hemitoraksta inceleme alanlarının B çizgisi puanları

İnceleme düzeyi	B çizgisi puanı
Parasternal	13
Midklavikuler	58
Anterior aksiller	19
Midaksiller	35
Posterior aksiller	33
Subskapüler	40
Paravertebral	57

B çizgisi puanları çalışma ve kontrol grupları arasında kıyaslandığında; tüm inceleme lokalizasyonlarında, her iki hemitoraks için de, toplam B çizgisi puanı si-gara içenlerde anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 12 ve 13).

Tablo 12: Sağ hemitoraks için inceleme alanlarına göre B çizgisi puanlarının gruplar arası dağılımı

İnceleme Alanı	B çizgisi puanı		p değeri
	Sigara kullananlar	Kontrol	
Parasternal	8	0	0.007
Midklavikuler	55	7	0.00
Anterior aksiller	36	0	0.00
Midaksiller	36	0	0.00
Posterior aksiller	39	2	0.00
Subskapüler	47	3	0.00
Paravertebral	79	20	0.00

Tablo 13: Sol hemitoraks için inceleme alanlarına göre B çizgisi puanlarının gruplar arası dağılımı

İnceleme Alanı	B çizgisi puanı		p değeri
	Sigara kullananlar	Kontrol	
Parasternal	13	0	0.004
Midklavikuler	54	4	0.00
Anterior aksiller	16	3	0.002
Midaksiller	35	0	0.00
Posterior aksiller	29	4	0.00
Subskapüler	35	5	0.00
Paravertebral	48	9	0.00

Tüm popülasyonda yaş ile B çizgisi artefaktı varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde; yaş ile artefakt varlığı arasında zayıf ancak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Yaş arttıkça B çizgisi oluşma ihtimalinin de arttığı kaydedilmiştir ($r^2 = 0.285$, OR= 0,91, $p=0.00$). Tüm popülasyonda cinsiyet ile B çizgisi artefaktı tespit edilme sıklığı arası ilişki incelendiğinde; erkek cinsiyet ile B çizgisi artefaktı oluşma sıklığı arasında zayıf ancak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($\phi=0.246$, $p=0.007$). Sigara kullananlarda, kullanım miktarı (paket/yıl) ile B çizgisi artefaktı arasındaki ilişkiye bakıldığında; kullanım miktarı ile B çizgisi artefaktı tespit edilme ihtimali arasında orta derecede, anlamlı bir korelasyon bulunmuş; sigara kullanım miktarı arttıkça B çizgisi oluşma ihtimalinin de arttığı kaydedilmiştir ($r^2 = 0,584$, OR= 0,82, $p=0.00$).

6. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışma verilerine göre, BT görüntülerinde herhangi bir patoloji tespit edilmeyen, sigara kullanıcılarında; aynı yaş ve cinsiyette, sigara kullanmayanlara kıyasla, Toraks USG’de, B çizgisi artefaktı tespit edilme oranları anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. B çizgisi artefaktları, her iki hemitoraksta da, en sık paravertebral ve midklavikuler alanlarda tespit edilmiştir. B çizgisi artefaktı oluşma riski, sigara kullanımı miktarı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir.

Sigara ile ilişkilendirilen akciğer hastalıklarında buzlu cam dansiteleri (RB-İAH, DIP) ve interlobüler septal kalınlaşmalar/fibrozis (PLHH, IPF) en sık görülen değişikliklerdir [7]. Bu radyolojik/patolojik değişikliklerin BÇA oluşumu ile doğrudan ilişkilendirilmektedir. Literatürde, yukarıda da bahsedildiği üzere, farklı patolojilerin tanı ve tedavisinde BÇA incelenmiştir; ancak mevcut yayınlar içerisinde herhangi bir patolojik görüntüleme bulgusu olmayan sigara kullanıcılarında, BÇA varlığını inceleyen yayına rastlanamamıştır.

Literatürdeki çalışmalarda BÇA'nın tanısız etkinliği farklı patoloji alt tiplerinde değerlendirilmiştir. Ancak BT bulgusu olmayan, sağlıklı sigara kullanıcılarında BÇA değişimini incelemesi açısından bu çalışma literatüre katkı sunmakta ve bir ilk olma özelliği taşımaktadır. Ayrıca, BT bulgusu olmayan sigara kullanıcılarının, BÇA varlığını temel alan toraks USG incelemelerinin, kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde farklı bulunması, akciğer parankiminde sigaraya bağlı gelişmekte olan değişikliklerin USG ile BT'den daha erken tespit edilme olanağını ortaya koymaktadır. Toraks USG'nin kullanıcı bağımlı olma, periferal akciğeri iyi değerlendirirken, santral alanlarda aynı başarıyı gösterememesi; BT'ye kıyasla bilinen kısıtlılıklarıdır [8]. Tüm bu kısıtlılıkların yanında, toraks USG'nin, sigaraya bağlı değişiklikleri BT'den erken tespit edebilmesinin, yumuşak dokuda uzaysal rezolüsyonunun oldukça iyi olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz [9].

Sigara ilişkili interstisyel hastalıklarda görülen bulgular genellikle bilateral ve dağınık yerleşimli olma eğilimindedir [7]. Bu durum sigara dumanının parankim içerisine rastgele ve yaygın difüzyonu ile açıklanabilecek bir dağılımdır. Çalışma verileri literatür ile bu açıdan uyumludur, BÇA tespit edilen hastaların çoğunluğunda, artefakt bilateral olarak izlenmektedir.

BÇA ile değişik hastalıkların ilişkisini inceleyen ve toraks USG'nin yapıldığı lokalizasyonlar bu çalışma ile aynı olan yayınlara bakıldığında; BÇA tespit edilme sıklığı ile anatomik lokalizasyon arasında bir ilişki belirtilmemiştir [10, 11]. Literatürün aksine, bu çalışmada, BT bulguları normal olan sigara kullanıcılarında BÇA en sık paravertebral ve midklavikuler inceleme lokalizasyonlarında saptanmıştır. Bu durum, bahsedilen alanlarda, USG incelemesinin daha rahat yapılabilmesi gibi teknik nedenlerle açıklanabilir. Bunun yanında küçük örneklem boyutu da yanıltıcı bir BÇA dağılımı oluşturmuş olabilir. Anatomik lokalizasyona ve inceleme alanına bağlı değişikliklerin aydınlatılmasında daha fazla hasta sayısı, multisentrik çalışmalar belirleyici rol oynayacaktır.

Literatürde, toraks USG incelemelerinde konveks problemlerle (3.5-5.0 MHz) elde edilen sonuçların lineer problemlerle (8-12.5 MHz) kıyasla daha başarılı olduğunu

vurgulayan yayınlar mevcuttur [12]. Bu çalışmanın metodu da literatür ile uyumludur. Çalışmada konveks prob kullanılmış ve BÇA tespiti açısından başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Chiesa ve ark [13]. tarafından, sağlıklı katılımcılarda, gerçekleştirilen bir çalışmada; yaş ilerledikçe, toraks USG'de BÇA tespit edilme oranının arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın verileri de literatür ile tutarlıdır; yaş ile BÇA varlığı arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

Çalışma verilerine göre, erkek cinsiyet ile BÇA tespiti arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında, sigara ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarının çoğunda (DIP, RB-İAH, PLHH) erkek cinsiyet predominansı dikkati çekmektedir [7]. Bu yönden bakıldığında çalışma verileri ile literatür benzeşmektedir.

Sigaraya bağlı gelişen interstisyel akciğer hastalıklarının, sigara içme miktarı ile doğrudan ilintili olduğu ve pek çoğunun sigaranın bırakılması ile gerilediği ya da düzeldiği yaygın olarak bilinen bir gerçektir [7]. Bu çalışmanın sonuçları, belirtilen bilgi ile uyumludur. Herhangi bir interstisyel akciğer hastalığı olmayan, sigara kullanıcılarında, akciğer parankiminin sigaradan etkilenme düzeyinin dolaylı bir göstergesi olduğu düşünülen, BÇA tespit edilme oranları, sigara kullanımı miktarı ile pozitif bir korelasyon içerisindedir.

Çalışmanın bahsedilmesi gereken bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Daha geniş örneklemle yapılacak çalışmalar sigara BÇA ilişkisini daha net ortaya koyacaktır. Bu çalışmada USG incelemeleri genelde tek bir araştırmacı tarafından yapıldığından, gözlemciler arası uyum verisi sunulamamaktadır. Aynı hasta üzerinde fazla çeşit prob ile inceleme yapılmamıştır. Aynı hastaların farklı frekans değerlerindeki problemlerle incelenmesi, önerilen prob çeşidini netleştirmeye yardımcı olabilir. Toraks USG metodunun doğası gereği sunulan veriler akciğer periferal parankimine aittir, santral değişiklikleri belirlemede USG'nin gücüne dair yorum yapılamamaktadır. Çalışma sağlıklı sigara kullanıcılarında BÇA tespitini irdelemeyi hedeflediğinden, BT sonucunda patoloji tespit edilen pek çok hasta dışlanmış bu durum da ister istemez, kısmi bir örneklem seçim biasına sebep olmuştur. Hem patolojik hem de normal akciğerlerin incelendiği daha geniş örneklem sayılı çalışmalar sigara - BÇA ilişkisini farklı boyutlardan da aydınlatabilir.

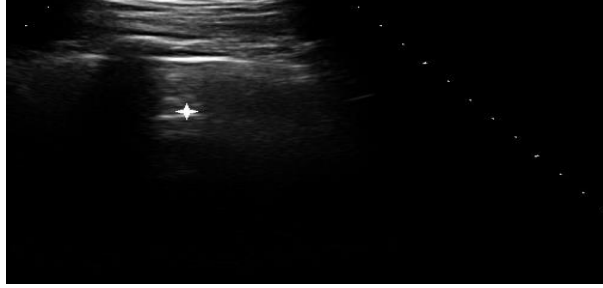
Sonuç olarak; bu çalışmanın verilerine göre, herhangi bir tanı almamış, sağlıklı sigara kullanıcılarının akciğer parankiminde meydana gelen değişiklikler, toraks BT'den daha erken dönemde, toraks USG ile, B çizgisi artefaktı varlığı tespit edilerek gösterilebilmektedir. Sigara kullanıcılarının akciğer parankiminin B çizgisi artefaktı tespit edilme sıklığı, sigara kullanımı miktarı ile orantılıdır. B çizgisi artefaktlarının bu kullanım alanını tespit etmek, toraks USG'nin akciğer patolojilerindeki kullanımını ve güvenilirliğini arttıracaktır.

KAYNAKLAR

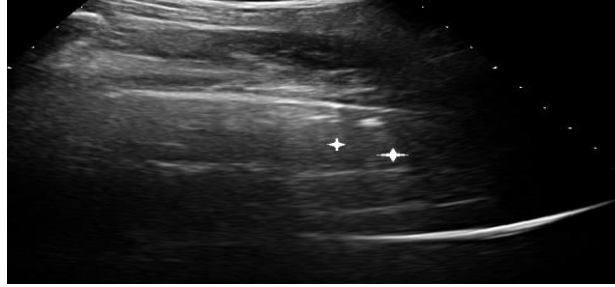
- Ball, L., et al., Lung imaging: how to get better look inside the lung. *Ann Transl Med*, 2017. 5(14): p. 294.
- Chiesa, A.M., et al., Sonography of the normal lung: Comparison between young and elderly subjects. *J Clin Ultrasound*, 2015. 43(4): p. 230-234.
- Dietrich, C.F., et al., Lung artefacts and their use. *Med Ultrason*, 2016. 18(4): p. 488-499.
- Hagmeyer, L. and W. Randerath, Smoking-related interstitial lung disease. *Dtsch Arztebl Int*, 2015. 112(4): p. 43-50.
- http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1042.
- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>.
- Klibanov, A.L. and J.A. Hossack, *Ultrasound in Radiology: From Anatomic, Functional, Molecular Imaging to Drug Delivery and Image-Guided Therapy*. *Invest Radiol*, 2015. 50(9): p. 657-70.
- Madan, R., S. Matalon, and M. Vivero, Spectrum of Smoking-related Lung Diseases: Imaging Review and Update. *J Thorac Imaging*, 2016. 31(2): p. 78-91.
- Manolescu, D., et al., The reliability of lung ultrasound in assessment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Interv Aging*, 2018. 13: p. 437-449.
- Sperandeo, M., et al., Assessment of ultrasound acoustic artifacts in patients with acute dyspnea: a multicenter study. *Acta Radiol*, 2012. 53(8): p. 885-92.
- Tardella, M., et al., Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: Cut-off point definition for the presence of significant pulmonary fibrosis. *Medicine (Baltimore)*, 2018. 97(18): p. e0566.
- Volpicelli, G., et al., International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*, 2012. 38(4): p. 577-91.
- Zanobetti, M., C. Poggioni, and R. Pini, Can chest ultrasonography replace standard chest radiography for evaluation of acute dyspnea in the ED? *Chest*, 2011. 139(5): p. 1140-1147.

8. EKLER:

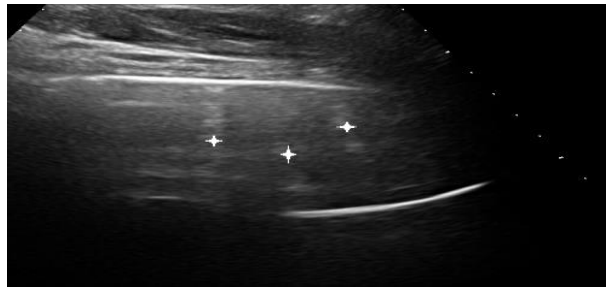
Olgu 1: 25 yaşında erkek, sigara kullanıcısı değil, midklavikuler alandan elde edilen toraks USG görüntüsü. Görüntüde inceleme alanında yalnızca bir adet B çizgisi artefaktı izlenmektedir (yıldız). Vaka kontrol grubuna dahil edilmiştir.



Olgu 2: 38 yaşında kadın, sigara kullanıcısı (15 paket/yıl), paravertebral alandan elde edilen toraks USG görüntüsü. Görüntüde inceleme alanında birbirleriyle yakın yerleşimli (7 mm'den daha yakın) iki adet B çizgisi artefaktı izlenmektedir (yıldızlar). Vaka çalışma grubuna dahil edilmiştir.



Olgu 3: 45 yaşında erkek, sigara kullanıcısı (20 paket/yıl), subskapuler alandan elde edilen toraks USG görüntüsü. Görüntüde inceleme alanında birbirleriyle yakın yerleşimli (7 mm'den daha yakın) üç adet B çizgisi artefaktı izlenmektedir (yıldızlar). Vaka çalışma grubuna dahil edilmiştir.



SİKLOFOSFHAMİDİN RAT SUBMANDİBULAR BEZ ÜZERİNE ETKİSİNİN MORFOMETRİK İNCELENMESİ

Dr. Öğr. Üyesi Ahmad YAHYAZADEH

Tıp Fakültesi - Karabük

ÖZET: Günümüzde kanser hastalığının görülme sıklığının artmasıyla kemoterapötik ilaçların kullanımını da doğal olarak artış göstermiştir. Siklofosfamid (SLF) kansere karşı oldukça etkili bir tedavi olmakla birlikte birçok yan etkisinin de olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, 10-12 haftalık sıçanların submandibular bezlerinde SLF'nin neden olduğu morfolojik değişiklikler araştırıldı. On dört Wistar albino sıçan rastgele seçilerek iki gruba ayrıldı: kontrol ve SLF. Submandibular örnekler stereolojik yöntem kullanılarak analiz edildi. SLF grubunda seröz hücre sayısının kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığını bulduk ($p < 0,05$). Seröz asinus ve interlobüler kanalların hacmi SLF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı ($p < 0,05$). Ayrıca, SLF grubunda stroma hacminde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gözlemlendi ($p < 0,05$). Bulgularımız, SLF'nin submandibular bez üzerinde olumsuz etkiye neden olduğunu ve bu organın morfolojik yapısını değiştirdiğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Seröz asinus, Siklofosfamid, Stereoloji, Submandibular bez

Morphometrical Investigation of Effect of Cyclophosphamide on Rat Submandibular Gland

ABSTRACT: The increasing incidence of cancer disease has raised the use of chemotherapeutic drugs in the recent years. Although cyclophosphamide (SLF) is a highly effective treatment against cancer, it is known to have many side effects. In this study, we investigated morphometric changes caused by SLF in the submandibular glands of 10-12-week-old rats. Fourteen Wistar albino rats were randomly selected and then divided into two groups: control and SLF. Submandibular samples were analysed morphometrically using the stereological method. We found that the number of serous cells was significantly decreased in the SLF group compared to the control group ($P < 0.05$). The volume of serous acinus and interlobular canals was significantly decreased in the SLF group compared to the control group ($P < 0.05$). Also, a significant in-

crease in stroma volume was observed in the SLF group compared to the control group ($P < 0.05$). Our findings showed that SLF had a deleterious effect on the rat submandibular glands, which changed the morphological structure of this organ.

Keywords: Cyclophosphamide, Serous acinus, Stereology, Submandibular gland

1. GİRİŞ

Kemoterapötik tedavi, vücutta kontrolsüz hücre büyümesini durdurmak ya da öldürmek amacıyla güçlü kimyasallar içeren ilaçların kullanıldığı, sağlıklı hücrelerin zarar görmediği ya da zararın minimumda tutulduğu sürece devam eden bir süreçtir. Kemoterapi kansere karşı oldukça etkili bir tedavi metodu olmakla birlikte birçok yan etkisinin de olduğu bilinmektedir. Bu yan etkilerin ortadan kaldırılması için yapılan çalışmalar, kanser araştırmalarına eşlik eden önemli araştırmalardandır. Bu araştırmalarda kanser ilaçlarının sağlıklı hücrelere nasıl etki ettiği ve bu etkilerin nasıl azaltılacağı/ortadan kaldırılacağı üzerinde durulmaktadır. Nitekim bahsedilen yan etkilerin bazıları hafifken bazıları ilacın kullanılmasının önünde engel oluşturacak kadar ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir.

Siklofosfamid (SF) nitrojen mustard tipi alkilleyici bir ilaçtır, canlıların dokuları ve fizyolojik faaliyetleri üzerine olumsuz etkiye sahip olmasına rağmen kanser tedavisindeki başarısı nedeniyle uzun yıllardır tercih edilmektedir. SF'in yaygın kullanımını, sağlık çalışanları üzerinde de riskler oluşturmaktadır (Rekhadevi vd., 2007:399). SF, beyin de dahil olmak üzere hayati organlar üzerinde yüksek toksisite profiline sahiptir (Nava-Salazar vd., 2018:1). Yaygın klinik kullanımına rağmen, şiddetli sitotoksosite, miyelosupresyon, genotoksosite, teratojenite, mutajenite, immün baskılama, lökopeni, şiddetli bulantı ve kusma gibi bazı yan etkilere de sebep olmaktadır. Ancak bahsedildiği gibi klinik olarak etkisi yüksek bir ilaç olduğundan yan etkilerinin azaltılması/ortadan kaldırılmasına yönelik yapılacak araştırmalar önem taşımaktadır. SLF metabolize olarak aktif metabolitlere dönüşür ve bu metabolitler proteinler, membran lipidler ve RNA gibi hücresel makromoleküllerle ve ayrıca deoksiribonükleik asit (DNA) ile etkileşime girebilir ve apoptozu indükleyebilir (Mazur vd., 2002:339; Salvia vd., 1999:110). Arumugam vd. (1997), SLF'nin, doku antioksidan sistemine müdahale ederek reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimine neden olduğunu bildirmiştir. Ayrıca SLF tedavisinin osteoporoz, nefrotoksosite- ürotoksosite ve nörotoksosite gibi çok sayıda sistem üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (Sheth vd., 2018:10; Pei vd., 2018:480; Shulman vd., 2004:493).

Çok sayıda çalışmaya rağmen, SLF'nin biyolojik etkileri hakkında çok az araştırma yapılmıştır. Bu nedenle SLF'nin submandibular bezi dokularının üzerindeki olumsuz etkisini araştırmayı amaçladık.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Araştırmamızda 10-12 haftalık, 250-300 g ağırlığında 14 adet yetişkin Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar kullanılacaktır. Hayvanlar 12 saat gece/gündüz periyodunda, 21-24 °C hayvan barınma yerlerinde, standart sıçan yemi ve musluk suyuyla besleneceklerdir. Tüm deneysel işlemler ve deneklerin izlenmesi Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Deneysel Hayvanları Bakım ve Araştırma Ünitesinde yapıldı. Tüm sıçanlara ad libitum yiyecek ve içecek sağlandı. Tüm sıçanlar rastgele dört eşit gruba (grup başına n = 6) ayrıldı:

1. Kontrol grubu: Sıçanlar SLF tedaviye veya herhangi bir maddeye maruz kalmamıştır.

2. Siklofosfamid (SLF) grubu: Sıçanlara 1. günde 150 mg/kg tek doz intraperitoneal olarak SF uygulandı (Ozyuvalı vd., 2016:514).

Deneysel süresinin sonunda, sıçanlara 5:1 oranında ketamin/ksilazin (ketamin: 0.5 ml; 60 mg/kg vücut ağırlığı; ksilazin: 0.1 ml, 5 mg/kg) enjeksiyonu ile anestezi uygulandı. submandibular bezler stereolojik yöntem kullanılarak hemen morfometrik analiz için diseke edildi.

2.1. Histoloji

Submandibular bezleri diseke edilerek %10'luk nötral formalin içerisinde konuldu. Örnekler rutin histolojik doku takip işlemlerinden sonra parafin ile bloklanaarak kesit alma işlemleri için hazırlandı. Örneklerden elde edilen 7 mikron kalınlığında kesitler stereolojik incelemeler için kullanıldı.

2.2. Stereoloji

Submandibular bezlerin hacmini hesaplamak için Cavalieri yöntemi kullanılmıştır. Elde edilen doku kesitleri üzerine rastgele noktalı alan ölçüm cetveli uygulandıktan sonra, ilgili yapının alanına isabet eden nokta sayıları toplandı ve kesit kalınlığı ile çarpıldı. Bu nokta sayımları formüllere göre ilgili yapıların hacim hesaplaması için kullanılmıştır (Yahyazedeh vd., 2017:342).

$$A = a(p) \times \sum P$$

A; alan, ΣP ; toplam nokta sayılarını ve a(p) ise kesit üzerinde isabet eden noktalı alan ölçüm cetvelinde tek bir nokta alanını belirtmektedir.

$$\Sigma V = t \times \Sigma A$$

ΣV ; toplam hacim, ΣA ; toplam kesit alanı, t; kesit kalınlığını ifade eder.

İnce ardışık kesitler üzerinde stereolojik metotlardan olan fiziksel disektor ile seröz hücre sayımları etkin ve tarafsız bir şekilde elde edildi (Yahyazedeh vd., 2017:342). Sistematik rastgele örnekleme teknik ile, disektor çift kesitleri submandibular bez dokularından elde edildi. Belirli bir “t” mesafesi ile birbirlerinden ayrılmış iki paralel kesit üzerinde yer alan ilgili hücreler, kesitlerin karşılaştırılması yoluyla değerlendirilmiştir. Kesitlerden birisi örnek diğeri ise gözlem kesiti olarak tanımlanmıştır. Örnek kesitte gözlenip gözlem kesitinde gözlenmeyen tanecikler sayılarak ortalama hücre sayısı tespit edilmiştir. Sayım esnasında dikkat edilen bir diğer konu, tarafsız sayım çerçevesinin yasak kenarlarına temas etmeyen ve sayım çerçevesi içerisinde yer alan taneciklerin sayımı olmuştur.

$$N_v = \frac{\Sigma Q -}{\Sigma V \text{ disector}}$$

Burada, “ ΣQ ” her bir hayvanda sayılan seröz hücre sayısıdır ve “ ΣV disektörü” referans kesitlerdeki disektör çerçevelerinin toplam hacmidir. Son olarak, hücre sayısı aşağıdaki gibi hesaplandı:

$$TN (\text{toplam motor nöron hücreleri}) = N_v \times V_{ref}$$

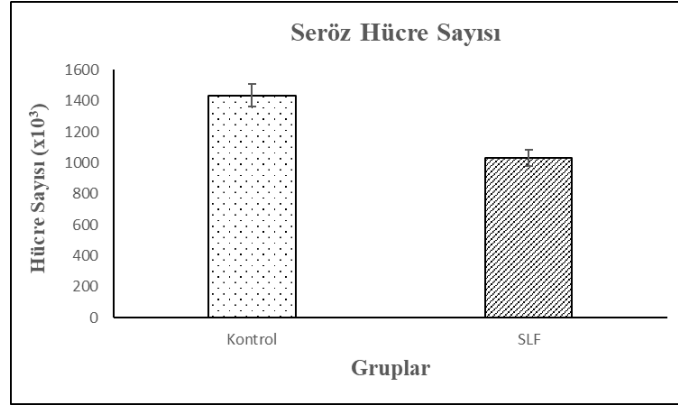
Burada, “ V_{ref} ” submandibular bezin ortalama hacmi ve N_v seröz hücrelerin sayısal yoğunluğudur.

2.3. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS bilgisayar programı (Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi, sürüm 25.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Verilerin analizi için t-test grupları karşılaştırmak için uygulandı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SD) olarak ifade edilmiştir. P değerinin istatistiksel 0.05'ten düşük olarak anlamlı kabul edildi.

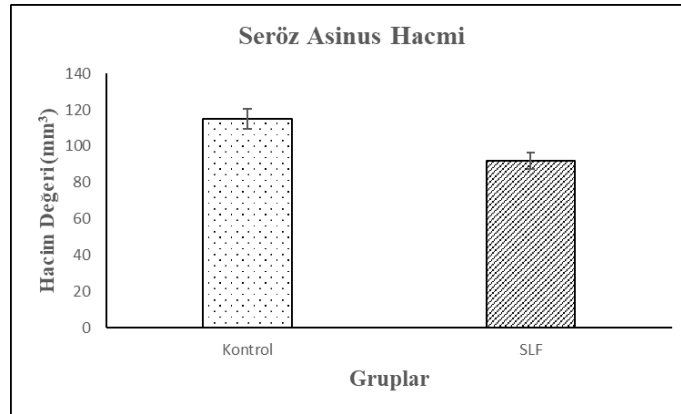
3. SONUÇLAR

Şekil 1. Seröz hücre sayı değerleri



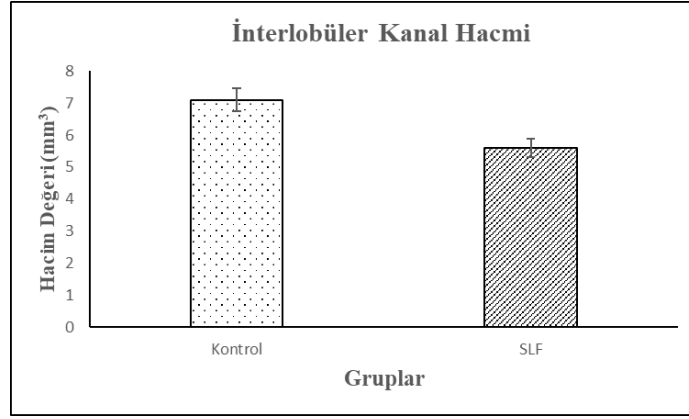
Seröz hücrelerin toplam sayısı istatistiksel olarak incelendiğinde, SLF grubunda hücre sayısı kontrol grubuna göre anlamlı azalmış olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Şekil 2. Seröz Asinus Hacim Değerleri



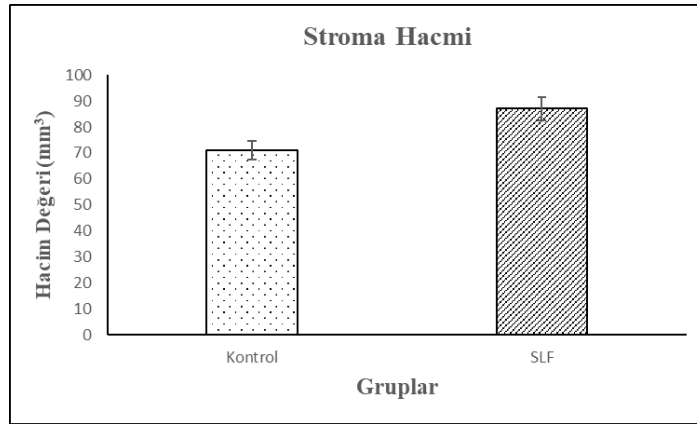
SLF grubunda seröz asinus hacmi kontrol grubuna göre anlamlı azalmış olduğu tespit edildi ($p < 0,05$).

Şekil 3. İnterlobüler Kanal Hacim Değerleri



İnterlobüler kanalların hacmi SLF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı ($p < 0,05$).

Şekil 4. Stroma Hacim Değerleri



SLF grubunda stroma hacmi kontrol grubuna göre anlamlı arttığı gözlemlendi ($p < 0,05$).

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kemoterapi amacıyla tercih edilen ilaçlar, tek başına ya da birbirleriyle kombine edilerek kullanılmaktadır. İnsanlarda bir dizi kemoterapi ilacı kullanılmış ve bunun sonucunda bilişsel bozulma görüldüğü dikkati çekmiştir. Her ne kadar bu durumun etiyojisi büyük ölçüde ortaya konulmasa da kemoterapi uygulamasının ardından bazı organlarda hücre sayısında azalma olduğu bildirilmiştir (Seigers ve Fardell, 2011:735).

Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma SLF'nin submandibular bez üzerindeki olumsuz etkisini stereolojik yöntemle araştıran ilk çalışma olduğunu düşünüyoruz. Bulgumuz, SLF grubuna SLF verilmesinin, seröz hücre sayısında, ayrıca seröz asinus ve interlobular kanallar hacminde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca SLF grubunda kontrol grubuna göre stroma hacminde artışa neden olduğunu tespit edilmiştir. Bunun nedeni muhtemelen SELF'in submandibular bez dokularının histolojik yapısı üzerindeki olumsuz etkisidir.

Reaktif oksijen türleri (ROS) sürekli olarak normal oksijen metabolizmasının doğal yan ürünü olarak üretilir ve hücre içindeki biyomoleküllerde oksidatif hasara yol açarak protein fonksiyon kaybına, DNA bölünmesine veya lipit peroksidasyonuna neden olur. Tüm bu olaylar, hücrenin hasar görmesi veya ölmesi ile sonuçlanır. Ayrıca ROS'un aşırı üretilmesinin, hücre yapılarına zarar vererek kansere, nörodejenere hastalıklara ve yaşlanmaya neden olabilecek bir patofizyolojik süreç olan oksidatif strese yol açabileceği bildirilmiştir (Oyagbemi vd., 2016:417). İlaç kullanımı gibi dış etkenler de serbest radikallerin üretimini tetiklemektedir. Serbest radikallerin hücrenin fonksiyonlarını bozup, onun sitolizine yol açmak yoluyla hücre dejenerasyonunda patogenezinde çok önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Bergendi vd., 1999:1870). SF'nin intraperitoneal uygulanmasının beyinde oksidatif strese neden olduğu raporlanmıştır (Bhatia vd., 2006:263).

Sonuç olarak, submandibular bezlerdeki histopatolojik değişiklik FLF uygulamasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca, submandibular bezleri ile ilgili diğer parametrelerin incelenmesi gerektiğini öneriyoruz.

KAYNAKLAR

- Bhatia, A. L., Manda, K., Patni, S., ve Sharma, A. L. (2006). "Prophylactic action of linseed (*Linum usitatissimum*) oil against cyclophosphamide-induced oxidative stress in mouse brain", *Journal of medicinal food*, 9 (2), 261-264.
- Bergendi, L., Benes, L., Durackova, Z., ve Ferencik, M. (1999). "Chemistry, physiology and pathology of free radicals", *Life sciences*, 65 (18-19), 1865-1874.
- Mazur, L., Czyzewska, A., ve Bochenek, M. (2002). "Flow cytometric detection of apoptotic bone marrow cells with fractional DNA content after application of WR-2721, cyclophosphamide, cisplatin, and exposure of mice to gamma rays", *Human and Experimental Toxicology*, 21 (6): 335–341.
- Nava-Salazar, S., Gómez-Manzo, S., Marcial-Quino, J., Marhx-Bracho, A., Phillips-Farfán, B. V., Diaz-Avalos, C., ve Vanoye-Carlo, A. 2018. "Effect of Nicotine on CYP2B1 Expression in a Glioma Animal Model and Analysis of CYP2B6 Expression in Pediatric Gliomas", *International journal of molecular sciences*, 19 (6), 1790.
- Oyagbemi, A. A., Omobowale, T. O., Saba, A. B., Olowu, E. R., Dada, R. O., ve Akinrinde, A. S. (2016). "Gallic Acid Ameliorates Cyclophosphamide-Induced Neurotoxicity in Wistar Rats Through Free Radical Scavenging Activity and Improvement in Antioxidant Defense System", *Journal of dietary supplements*, 13 (4), 402-419.
- Ozyuvali, E., Yildirim, M.E., Yaman, T., Kosem, B., Atli, O., ve Cimentepe, E. (2016). "Protective Effect of Intravesical Platelet-Rich Plasma on Cyclophosphamide-Induced Hemorrhagic Cystitis", *Clinical and investigative medicine*, 39 (6): 27514.
- Pei, Y., Zheng, K., Shang, G., Wang, Y., Wang, W., Qiu, E., Li, S., ve Zhang, X. (2019). "Therapeutic Effect of Strontium Ranelate on Bone in Chemotherapy-Induced Rats via Osteopenic Increased Bone Volume and Reduced Bone Loss", *Biological trace element research*, 187 (2): 472-481.
- Rekhadevi, P. V., Sailaja, N., Chandrasekhar, M., Mahboob, M., Rahman, M. F., ve Grover, P. (2007). "Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs", *Mutagenesis*, 22 (6), 395-401.
- Salvia, R. D., Fiore, M., Aglitti, T., Festa, F., Ricordy, R., ve Cozzi, R. (1999). "Inhibitory action of melatonin on H₂O₂- and cyclophosphamide-induced DNA damage", *Mutagenesis*, 14 (1), 107–112.

- Seigers, R., ve Fardell, J. E. (2011). “Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment: a review of rodent research”, *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35 (3), 729–741.
- Sheth, V. G., Navik, U., Maremanda, K. P., ve Jena, G. (2018). “Effect of diethyl-dithiocarbamate in cyclophosphamide-induced nephrotoxicity: Immunohistochemical study of superoxide dismutase 1 in rat”, *Indian journal of pharmacology*, 50 (1), 4-11.
- Shulman, R. G., Rothman, D. L., Behar, K. L., ve Hyder, F. (2004). “Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging”, *Trends in neurosciences*, 27 (8), 489-495.
- Yahyazadeh, A., Altunkaynak, B. Z., Akgül, N. ve Akgül, H. M. (2017). “A histopathological and stereological study of liver damage in female rats caused by mercury vapor”, *Biotechnic & Histochemistry*, 92 (5), 338-346.

ZOR KOLESİSTEKTOMİ VAKALARINDA PARSİYEL KOLESİSTEKTOMİ

Dr. Öğretim Üyesi Ahmet Gökhan SARITAŞ
Çukurova Üniversitesi

Giriş:

Laparoskopik veya geleneksel 'açık' yöntemle yapılan kolesistektomi, safra kesesi taşları için "altın standart" ameliyat olarak kabul edilir ve vakaların çoğunda semptomların giderilmesini sağlar. Kolesistektomi, sirotik, damar anomalisi olan hastalarda, uzun süredir tekrarlayan ve komplike olan akut kolesistit vakalarında zor olabilmektedir. Bu hastalarda kolesistektomi önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Parsiyel kolesistektomi genellikle kolesistektomi yapılmasının zor olduğu yani safra yolu yaralanmasını ve / veya vasküler yaralanmaların olabileceği vakalarda yaralanmaları önlemek amacıyla yapılır. Bazen bu tür hastalarda nüks kolesistit diyebileceğimiz komplikasyonlar da meydana gelebilir.

Materyal-Method

Çalışmaya Ocak 2010 ile Ocak 2020 tarihleri arasında uygulanan kolesistektomi vakaları taranarak parsiyel kolesistektomi yapılan hastalar dahil edildi. Standardizasyon için tüm hastaların hepatobiliyer cerrahi ekibi tarafından opere edilen veya konsülte edilerek parsiyel kolesistektomi yapılan hastalar retrospektif olarak taranarak dosyaları oluşturuldu.

Bulgular

Parsiyel kolesistektomi yapılan 12 hastanın 8'i erkek 4'ü kadın cinsiyette idi. Hastaların yaş ortalaması 59.9 yıl (yaş aralığı 34-81) olarak bulundu. Hastaların 10'u acil 2'sine ise elektif cerrahi sırasında yapılan kolesistektomi sırasında Calot Üçgeninin diseksiyonu tam olarak yapılamaması sebebi ile parsiyel kolesistektomi uygulandı. Hastaların tamamında daha önceden yaşamış oldukları biliyer kolik ağrısı ve

son ataklarında yaşamış oldukları akut kolesistit sebepli sağ üst kadran ağrısı mevcuttu. Hastaların 2 tanesinde başvuru esnasında hiperbilirubinemi mevcuttu ve bir hastada da akut pankreatitin akut kolesistit e eşlik ettiği tespit edildi.

Tablo 1

Hasta	Yaş/cin- siyet	Acil/Elektif operasyon	Ope- rayon Tipi	Başvuru sebebi	Ek Has- talık	Görün- tüleme yön- temi	Görün- tüleme Bulgu- ları	Tedavi	Ya- tış Sü- resi	Sonuç
1	72/K	Acil	Kon- versi- yon	Karın ağ- rısı	DM, KAH	USG, BT	AK	PC	10	Safra Fis- tülü ta- kiple- rinde pa- toloji yok
2	67/E	Acil	Lapa- rosko- pik	Karın ağ- rısı+ Sa- rılık	DM, Si- roz	USG, BT	AK	PC+KC Biopsi	3	
3	40/E	Acil	Lapa- rosko- pik	Karın ağ- rısı	-	USG, BT	AK	PC	3	
4	56/K	Acil	Lapa- rosko- pik	Karın ağ- rısı	Siroz	USG, BT	AK	PC+KC Biopsi	4	
5	68/E	Elektif	Kon- versi- yon	Karın ağ- rısı	DM,HT	USG, BT	KK	PK	5	yara yeri enfeksi- yonu
6	56/K	Acil	Kon- versi- yon	Karın ağ- rısı+ Sa- rılık	DM, Chron	USG, BT	AK	PK	2	Pulmoner Emboli
7	74/E	Acil	Açık	Karın ağ- rısı	DM, KAH	USG, BT	AK	PK	4	yara yeri enfeksi- yonu

Zor Kolesistektomi Vakalarında Parsiyel Kolesistektomi

8	47/E	Elektif	Laparoskopik	Karın ağrısı	HT	USG, BT	AK	PK	3	
9	49/E	Elektif	Konversiyon	Karın ağrısı	-	USG, BT	KK	PK	2	
10	63/K	Acil	Laparoskopik	Karın ağrısı	HT	USG, BT	AK	PK	3	Atelektazi
11	59/E	Acil	Açık	Karın ağrısı	-	USG, BT	AK	PK	2	yara yeri enfeksiyonu
12	68/E	Acil	Laparoskopik	Karın ağrısı+Sarılık	KAH, HT	USG, BT	AK	PK	4	Atelektazi

Hastaların 1 tanesinde kolesistektomi yapılan karaciğer yatağından safra fistülü gelişti ve ERCP sonrası safra fistülü kapandı. Hastaların bir tanesinde pulmoner emboli gelişti ve yoğun bakım yatışı(3 gün) ve antikoagülan tedavi sonrası takiplerinde yeni komplikasyon gelişmedi. Hastaların 2'sinde subfebril ateşleri olması sebebi ile çekilen PA akciğer grafisinde atelektazi tespit edildi. Hastaların 3 tanesinde de yara yeri enfeksiyonu gelişti.

Sonuç:

Güvenli bir Laparoskopik Kolesistektomi gerçekleştirmek için ana vasküler yapılar ile safra yollarının korunması esastır. Risk faktörleri önceden tahmin edilebilir ve nedenle yeterli deneyime sahip olmayan cerrahlar olası komplikasyonların farkında olmalıdır. Zor kolesistektomi durumunda Laparoskopik parsiyel kolesistektomi uygulanabilir. Operasyonu tamamlama arzusu, prosedürün güvenli bir şekilde bitirilmesine engel olmamalıdır.

MESANENİN NÖROENDOKRİN KARSİNOMLARININ KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE PROGNOSTİK ANALİZİ

Doktor Öğretim Üyesi Büşra YAPRAK BAYRAK

Kocaeli Üniversitesi

ÖZET: Mesanenin nöroendokrin neoplazmaları, mesane neoplazileri arasında küçük bir yüzdeyi oluşturur ve nadir bir tümör türüdür. Bu retrospektif çalışmada, mesane nöroendokrin tümörü tanısı alan hastaların klinikopatolojik özelliklerini, immünohistokimyasal ekspresyonlarını, patolojik tanı kriterlerini ve prognostik faktörlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Bu amaçla 2015-2019 arası mesane nöroendokrin tümörü tanısı alan hastalar, arşivimizden retrospektif olarak tarandı. Toplam beş olgumuz vardı. Bunlardan 3'ü erkek 2'si kadındı. 1'i paraganglioma, 4'ü nöroendokrin karsinom tanısı aldı. Nöroendokrin karsinomlulardan üçü küçük hücreli iken; biri büyük hücreli nöroendokrin karsinomdu. Küçük hücreli karsinomlu hastalardan biri metastatik olup tümörün primer yerleşim yeri prostattı.

Nöroendokrin mesane tümörleri, 2016 Dünya Sağlık Örgütü'nün Üriner Sistem Tümörleri Sınıflandırması ve Erkek Genital Organ sınıflandırma sistemine dayanan, küçük hücreli veya büyük hücreli nöroendokrin karsinom, iyi diferansiye nöroendokrin tümörler ve paraganglioma çeşitleri olan nadir neoplazilerdir. Bu sınıflandırma, mesanenin nöroendokrin tümörlerinin etiyojisi, patogenezi, klinik ve patolojik özelliklerinin anlaşılıp uygun tedavi yönetiminin sağlanması için yararlı bir sınıflamadır. Nöroendokrin karsinomların genel prognozları, sık görülen ürotelyal karsinoma göre daha kötüdür. Transüretal rezeksiyonla gönderilen dokularda, histopatolojik olarak diğer mesane tümörleriyle ayırıcı tanıya alınıp altın standart ve kesin tanı yöntemi olan immünohistokimyasal inceleme kullanılır. Günümüzde nöroendokrin neoplazilerle ilgili altta yatan genomik, moleküler ve hücresel değişiklikler hakkında önemli araştırmalar yapılmaktadır. Böylece bu neoplazilerin klinik yönlerinin anlaşılması, prognozu ve tedavisinde çeşitli ilerlemeler kaydedilmektedir.

Anahtar Sözcük: mesane, nöroendokrin karsinom, immunohistokimya.

Clinicopathological Features and Prognostic Analysis of Neuroendocrine Carcinomas of the Bladder

ABSTRACT: Neuroendocrine neoplasms of the bladder are a small percentage of bladder neoplasms. It is a rare type of tumor. In this retrospective study, we aimed to evaluate the clinicopathological features, immunohistochemical expressions, pathological diagnostic criteria and prognostic factors of patients diagnosed with bladder neuroendocrine tumors.

For this purpose, patients diagnosed with bladder neuroendocrine tumors between 2015-2019 were retrospectively reviewed from our archive. We had five cases with neuroendocrine tumor diagnosis. 3 of them were men and 2 were women. One was diagnosed as paraganglioma and 4 were diagnosed as neuroendocrine carcinoma. While three of the neuroendocrine carcinomas are small cell; one was large cell neuroendocrine carcinoma. One of the patients with small cell carcinoma was metastatic and the primary site of the tumor was the prostate.

Neuroendocrine bladder tumors are rare neoplasms based on the 2016 World Health Organization's Urinary System Tumors Classification and Male Genital Organ classification system. There are small cell or large cell neuroendocrine carcinoma, well-differentiated neuroendocrine tumors and paraganglioma types. This classification is useful for understanding the etiology, pathogenesis, clinical and pathological features of neuroendocrine tumors of the bladder and providing appropriate treatment management. The general prognosis of neuroendocrine carcinomas is worse than the common urothelial carcinoma. Tissues sent by transurethral resection are histopathologically differentiated from other bladder tumors. Immunohistochemical examination, which is the gold standard and definitive diagnostic method, is used. Nowadays, important researches are carried out on underlying genomic, molecular and cellular changes related to neuroendocrine neoplasms. Thus, various advances are made in understanding the clinical aspects, prognosis and treatment of these neoplasms.

Keywords: bladder, neuroendocrine carcinoma, immunohistochemistry

1.GİRİŞ

Mesane nöroendokrin karsinomları, mesane neoplazileri arasında küçük bir yüzdeyi oluşturur ve nadir bir tümör türüdür. %0,5 ile %1,2 arasında görülür. Bu tümörler, morfolojiye dayalı olarak iyi farklılaşmış nöroendokrin neoplazmlardan (karsinoid tümörler), küçük ve büyük hücreli karsinom gibi daha agresif alt tiplere kadar çeşitlilik gösterir. Nöroendokrin neoplazili olgulardan küçük ve büyük hücreli

tiplere sahip olan hastalar, metastaz olmamasına ve küratif kemoterapi rejimine rağmen, sağkalımları 9 ile 20 ay arasında değişmektedir. Klasik invaziv ürotelyal karsinoma kıyasla daha kötü prognoza sahiplerdir (Ploeg M, 2010; Batista da Costa J, 2019; McConkey DJ, 2018).

Akciğerde görülen nöroendokrin tümörlere histolojik olarak benzemektedir. Tümörün nöroendokrin hücreden köken aldığı düşünülmektedir. Nöroendokrin hücreler ise transizyonel veya metaplastik glandüler epitelde gösterilmiştir (Zhou HH, 2017).

Bu retrospektif çalışmada, mesane nöroendokrin tümörü tanısı alan hastaların klinikopatolojik özelliklerini, immünohistokimyasal ekspresyonlarını, patolojik tanı kriterlerini ve prognostik faktörlerini değerlendirmeyi amaçladık.

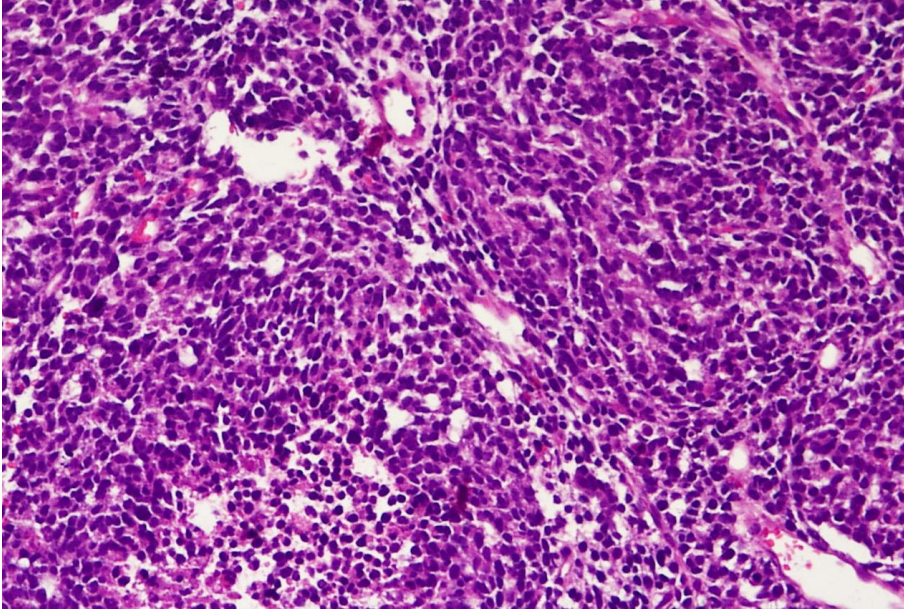
2.MATERYAL-METOD

Bu amaçla 2015-2019 arası mesane nöroendokrin tümörü tanısı alan hastalar, arşivimizden retrospektif olarak tarandı. Primer mesane nöroendokrin neoplazm tanısı olan olgular, çalışmaya dahil edildi. Transüretal rezeksiyon yapılan tüm olgulara, immünohistokimyasal olarak sinaptofizin, kromogranin, CD56, pansitokeratin, sitokeratin 7 ve 20 uygulandı. Primer/sekonder tümör ayrımı için TTF1, PSA ve PSAP çalışıldı.

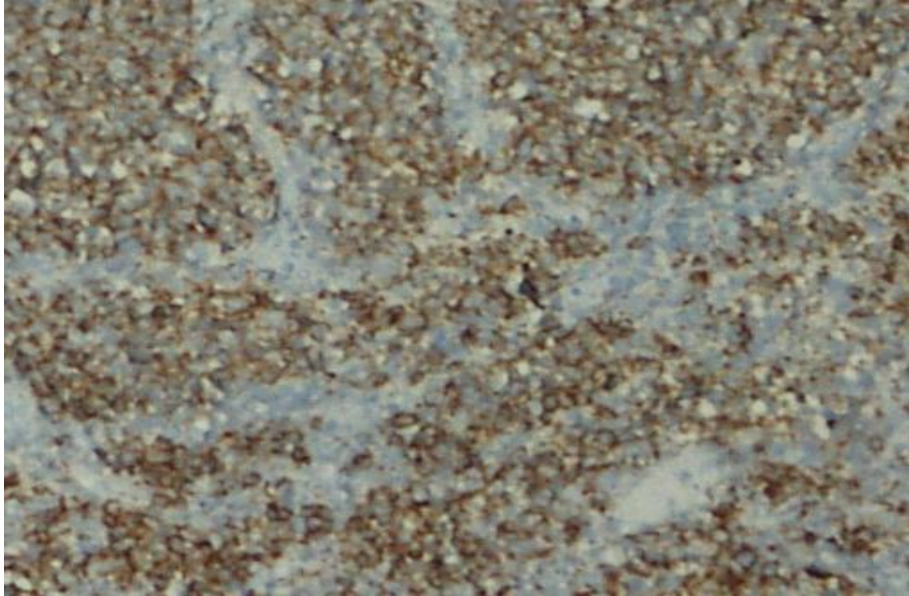
3.BULGULAR

Toplam beş olgumuz vardı. Bunlardan 3'ü erkek 2'si kadındı. 1'i paraganglioma, 4'ü nöroendokrin karsinom tanısı aldı. Nöroendokrin karsinomlulardan üçü küçük hücreli iken; biri büyük hücreli nöroendokrin karsinomdu. Karsinoid tümör tanılı olgumuz yoktu. Küçük hücreli karsinomlu hastalardan biri metastatik olup tümörün primer yerleşim yeri prostattı. Karsinomlu olgulardan biri tanı aldıktan sonra 10 ay içinde kaybedildi. Diğer ikisinde ise iki sene içinde kemoterapiye rağmen 2 kez nüks ve prostata invazyon izlendi.

Küçük hücreli karsinomlu olgularda histopatolojik olarak yer yer psödoglandüler yapı gösteren kordonlar veya solid tabakalar halinde düzenlenmiş atipik küçük boyutlu tümör hücrelerinin infiltrasyonu izlendi. Sitoplazmaları eozinofilik ve fokal alanlarda ise granüler görünümdeydi (Resim 1). 1 olguda neoplastik olmayan normal transizyonel epitelle döşeli mukoza vardı. Ancak çoğu alanda tüm olgularda, mesane mukozasında erozyonlar mevcuttu. Tümörlere nekroz eşlik etmekteydi. Ürotelyal karsinom veya adenokarsinomun hiçbir bileşeni yoktu. İmmünohistokimyasal boyamalarla, nöroendokrin markerlarla pozitif reaksiyon gösterdiler (Resim 2). Hiçbir olguya radikal sistektomi yapılmadı.



Resim 1. Küçük hücreli karsinom tanılı olguda, küçük, dar sitoplazmalı, nükleolusu seçilmeyen, koyu kromatinli hücreler izlenmektedir (H&E x400).



Resim 2. Küçük hücreli karsinom tanılı olguda, CD56 immunohistokimyasal boyama ile pozitif boyanan hücreler izlenmektedir (CD56 x400).

Büyük hücreli karsinomda, histolojik kesitlerde nöroendokrin özellikler, yüksek mitotik aktivite ve nekroz ve nöroendokrin farklılaşmasının immünohistokimyasal olarak kanıtlandığı, yüksek dereceli ve az diferansiye farklılaşmış hücreler dikkati çekti. Neoplastik hücreler, tabaka benzeri, palizatlanan bir paterne sahipti. Tek hücreler büyük, geniş sitoplazmalı ve düşük nükleer-sitoplazmik oranlıdır. Çekirdekleri büyük, polimorfik, ovaldir, kaba, veziküler kromatine sahiptir ve belirgin nükleolleri vardı. Rozet ya da dev hücre formasyonu görülmedi.

Paraganglioma, eozinofilik, granüler sitoplazmalı, poligonal hücrelerden oluşmaktaydı. Çekirdekler, veziküler ve ince granüler kromatinli ve santral yerleşimliydiler. Hücreler, organoid paterne sahipti ve bu yuvaları, fibröz stroma ve ince damar kesitleri çevrelemekteydi. İmmünohistokimyasal olarak hücreler CD56, kromogranin, GATA3, sinaptofizin, nöron spesifik enolaz ile pozitif boyandı. Sustentacular hücreler S100 ile pozitif reaksiyon göstermişti.

4.TARTIŞMA

Nöroendokrin mesane tümörleri, 2016 Dünya Sağlık Örgütü'nün Üriner Sistem Tümörleri Sınıflandırması ve Erkek Genital Organ sınıflandırma sistemine dayanan, küçük hücreli veya büyük hücreli nöroendokrin karsinom, iyi diferansiye nöroendokrin tümörler ve paraganglioma çeşitleri olan nadir neoplazilerdir. Bu sınıflandırma, mesanein nöroendokrin tümörlerinin etiyojisi, patogenezi, klinik ve patolojik özelliklerinin anlaşılabilir uygun tedavi yönetiminin sağlanması için yararlı bir sınıflamadır (Ploeg M, 2010; Batista da Costa J, 2019; McConkey DJ, 2018)

Küçük hücreli karsinom, genellikle tek ve büyük bir polipoid kitle olarak görünür, ancak aynı zamanda sesil, ülser ve bazen infiltratif de olabilir. Çoğu, en azından muskularis propriya seviyesine kadar invazif olan, histolojik olarak, küçük hücreli tümörlerde, sınırlı stroma ile ayrılmış, dar sitoplazmalı küçük-orta büyüklükteki hücreler, tabakalar veya adalar halinde bir araya gelir. Bu hücreler, belirgin nükleolleri olmayan, yer yer üstüste binmiş görünümde, ince dağılmış kromatinli küçük, yuvarlak -oval çekirdeklere sahiptir. Bu neoplazilerde vasküler invazyon, mitoz ve koagülatif nekroz oldukça sık görülür (Goret CC, 2019; Ahsaini M, 2013).

Bir tümörün histopatolojik olarak küçük hücreli nöroendokrin karsinom olarak sınıflandırılması için, tümörün çoğunda küçük hücre histolojisinin bulunması gerekir. Vakaların yaklaşık % 40-50'sinde karsinoma in situ, klasik ürotelyal karsinom, skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve sarkomatoid karsinom gibi küçük hücreli olmayan karsinom vardır. Bu morfolojilerin görülmesi küçük hücreli nöroendokrin karsinomların tanısını dışlatmaz (Goret CC, 2019; Ahsaini M, 2013).

Tümör hücreleri immünohistokimyasal olarak hem epitelyal hem de nöroendokrin farklılaşma gösterir. Tümör hücreleri sinaptofizin, kromogranin ve sitokeratin ile boyanır. Ki-67 ile kapsamlı boyanma görülür. Olguların yarısında tiroid transkripsiyon faktör 1 (TTF-1) reaksiyonu izlenir (Bertaccini A, 2008).

Küçük hücreli nöroendokrin karsinomunu, primer mesane tümörü olarak kabul etmek için, diğer organlardaki tümörlere bağlı oluşabilecek metastazlar dışlanmalıdır. Ayırıcı tanı, lenfoma, lenfoepitelyoma benzeri karsinom, plazmasitoid karsinom ve kötü diferansiye ürotelyal karsinomayı içermelidir. Bu durumlarda, TTF-1, GATA-3 ve p63 ile immün boyama, primer mesane tümörü tanısını destekleyebilir (Bertaccini A, 2008). Hastalar tanı aldıktan sonra kemoterapiye yönlendirilir (Ahsani M, 2013).

Büyük hücreli nöroendokrin karsinomlarda bildirilen bazı vakalarda, klasik ürotelyal karsinomun bir bileşeni ile ilişkilendirilmiştir. Bu tip tümörler, pür ya da mikst formlar içerebilir yani değişen miktarlarda klasik ürotelyal ve / veya varyant histolojili karsinomatöz bileşenlerle birliktelikleri olabilir (Alijo Serrano F, 2007; Park S, 2019; Sanguedolce F, 2020).

Mesane paraganglioması, mesane duvarındaki paraganglion hücrelerinden kaynaklanır. Kesin etiyolojisi bilinmemektedir. Sempatik sinir sisteminin kromaffin dokusundan geliştiği düşünülmektedir. Daha çok mesane kubbesi ve trigonundaki detrusor kasını tercih eder fakat mesanenin herhangi bir yerinde ve mesane duvarının herhangi bir seviyesinde bulunabilir. Paraganglioma hastaları, işeme sırasında hipertansiyon ve hipertansif kriz ile baş ağrısı, çarpıntı, bulanık görme ve aralıklı makroskopik hematüri ile kendini gösterebilir. Daha çok ekzofitik lezyonlar şeklindedirler (Zhai H, 2017; So JS, 2013).

Karsinoid tümörler ise iyi diferansiye nöroendokrin tümörler olup iyi bir prognosis ile ilişkilidir. Morfolojik olarak, çoğunlukla Paneth hücrelerine benzeyen intrasitoplazmik eozinofilik granüller içeren, tuz-biber kromatinli, yuvarlak çekirdekli monoton hücrelere sahiptir ve diğer bölgelerde görülenlere benzer özellikler gösterirler. Küçük, iyi diferansiye nöroendokrin tümörlerin ayırt edici bir özelliği, hücrelerin psödoglandüler bir modelde düzenlenmesi ve sistit sistika ve sistit glandularis ile ilişkili olması ve bunun neoplastik olmayan bir durum olarak yanlış tanıya neden olmasıdır. Bu nedenle mesanede kitle nedeniyle biyopsi alınan veya transüretal rezeksiyon yapılan olguları değerlendirirken, ayırıcı tanıda mutlaka akılda bulundurulması gerekir (Chen YB, 2011; Baydar DE, 2011).

5.SONUÇ

Nöroendokrin karsinomların genel prognozları, sık görülen ürotelyal karsinoma göre daha kötüdür. Transüretral rezeksiyonla gönderilen dokularda, histopatolojik olarak diğer mesane tümörleriyle ayırıcı tanıya alınıp altın standart ve kesin tanı yöntemi olan immünohistokimyasal inceleme kullanılır. Günümüzde nöroendokrin neoplazilerle ilgili altta yatan genomik, moleküler ve hücresel değişiklikler hakkında önemli araştırmalar yapılmaktadır. Böylece bu neoplazilerin klinik yönlerinin anlaşılması, prognozu ve tedavisinde çeşitli ilerlemeler kaydedilmektedir.

KAYNAKLAR

- Ahsaini M, Riyach O, Tazi MF, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary tract successfully managed with neoadjuvant chemotherapy. *Case Rep Urol.* 2013;2013:598325. doi:10.1155/2013/598325
- Alijo Serrano F, Sánchez-Mora N, Angel Arranz J, Hernández C, Alvarez-Fernández E. Large cell and small cell neuroendocrine bladder carcinoma: immunohistochemical and outcome study in a single institution. *Am J Clin Pathol.* 2007;128(5):733-739. doi:10.1309/HTREM6QYQDYGNWYA
- Batista da Costa J, Gibb EA, Bivalacqua TJ, Liu Y, Oo HZ, Miyamoto DT, Alshalalfa M, Davicioni E, Wright J, Dall'Era MA, Douglas J, Boormans JL, Van der Heijden MS, Wu CL, van Rhijn BWG, Gupta S, Grivas P, Mouw KW, Murugan P, Fazli L, Ra S, Konety BR, Seiler R, Daneshmand S, Mian OY, Efsthioiu JA, Lotan Y, Black PC. Molecular Characterization of Neuroendocrine-like Bladder Cancer. *Clin Cancer Res.* 2019 Jul 1;25(13):3908-3920. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3558. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30952638.
- Baydar DE, Tasar C. Carcinoid tumor in the urinary bladder: unreported features. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35:1754-7.
- Bertaccini A, Marchiori D, Cricca A, et al. Neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: case report and review of the literature. *Anticancer Res.* 2008;28(2B):1369-1372.
- Chen YB, Epstein JI. Primary carcinoid tumors of the urinary bladder and prostatic urethra: a clinicopathologic study of 6 cases. *Am J Surg Pathol.* 2011 Mar;35(3):442-6.

- Goret CC. Neuroendocrine tumors of the urinary bladder A case series and review of the literature. *Ann Ital Chir.* 2019 Mar 4;8:S0003469X1902863X. Epub ahead of print. PMID: 30837350.
- McConkey DJ, Choi W. Molecular Subtypes of Bladder Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(10):77. Published 2018 Aug 20. doi:10.1007/s11912-018-0727-5
- Park S, Reuter VE, Hansel DE. Non-urothelial carcinomas of the bladder. *Histopathology.* 2019; 74(1): 97-111.
- Ploeg M, Aben KK, Hulsbergen-van de Kaa CA, Schoenberg MP, Witjes JA, Kiemeny LA. Clinical Epidemiology of Nonurothelial Bladder Cancer: Analysis of The Netherlands Cancer Registry. *J Urol.* 2010;183(3):915-920. doi:10.1016/j.juro.2009.11.018
- Sanguedolce F, Calò B, Chirico M, Tortorella S, Carrieri G, Cormio L. Urinary Tract Large Cell Neuroendocrine Carcinoma: Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Issues. *Anticancer Res.* 2020 May;40(5):2439-2447.
- So JS, Epstein JI. GATA3 expression in paragangliomas: a pitfall potentially leading to misdiagnosis of urothelial carcinoma. *Mod Pathol.* 2013 Oct;26(10):1365-70.
- Veskimäe E, Espinos EL, Bruins HM, et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(6):625-642. doi:10.1016/j.euo.2019.09.003
- Zhai H, Ma X, Nie W, Li H, Peng C, Li X, Zhang Y, Zhang X. Paraganglioma of the Urinary Bladder: A Series of 22 Cases in a Single Center. *Clin Genitourin Cancer.* 2017 Oct;15(5):e765-e771.
- Zhou HH, Liu LY, Yu GH, et al. Analysis of Clinicopathological Features and Prognostic Factors in 39 Cases of Bladder Neuroendocrine Carcinoma. *Anticancer Res.* 2017;37(8):4529-4537. doi:10.21873/anticancerres.11850

GLANDULA SUPRARENALIS HACMİNİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dilek NİZAMOĞLU

Afyonkarahisar Devlet Hastanesi

Doç. Dr. Ozan TURAMANLAR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Öğr. Gör. Dr. Abdülkadir BİLİR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Arş. Gör. Dr. Hilal GÜZEL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ÖZET: Çalışmamızın amacı, normal populasyonda glandula suprarenalis hacimlerini bilmek cinsiyete göre değerlendirerek bu konuda ileride yapılacak çalışmalara referans olmaktır.

Çalışmamıza abdominal manyetik rezonans görüntüleme ile çekilen ancak patolojik bulguya rastlanmayan 50 kadın ve 50 erkek birey dahil edildi. Elde edilen verilerin cinsiyet (kadın/erkek) ve bölge (sağ/sol) karşılaştırması istatistiksel olarak değerlendirildi ve parametrelerin yaşa bağlı korelasyonuna bakıldı.

Çalışmamızda kadında gl. suprarenalis dexter hacmine bakıldığında ortalama $3,81 \pm 1,04$ cm³, erkek gl. suprarenalis dexter hacmi ortalama $3,91 \pm 0,85$ cm³; kadında gl. suprarenalis sinister hacmi ortalama $3,86 \pm 1,01$, erkek gl. suprarenalis sinister hacmi ortalama $3,94 \pm 0,80$ cm³; tüm bireyler de ise sağ hacim ortalama $3,86 \pm 0,92$, sol hacim ortalama $3,89 \pm 0,90$ cm³ olarak bulundu.

Bu sonuçların literatürdeki çalışmaların sonuçları ile farklılıklar olduğu dikkat çekmektedir. Bu farklılıkların nedeni çeşitli demografik faktörlerden, coğrafi farklılıklardan ve ölçüm yöntemlerinin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Anahtar kelimeler: Glandula suprarenalis, Hacim, Manyetik Rezonans Görüntüleme

Evaluation of Suprarenal Gland Volume Through Magnetic Resonance Imaging

ABSTRACT: The aim of our study is to measure the volumes of suprarenal gland in normal population and to be a reference for future studies on this subject.

50 female and 50 male individuals with abdominal Magnetic Resonance Imaging, but no pathological findings were included in our study. Gender (female / male) and region (right / left) comparison of the obtained data were evaluated statistically and age-related correlations of the parameters were examined.

In our study, the average of right suprarenal gland volume in women was 3.81 ± 1.04 cm³ and the average of male was 3.91 ± 0.85 cm³; the average of left suprarenal gland volume in women was 3.86 ± 1.01 , the average of male was 3.94 ± 0.80 cm³; the right volume was 3.86 ± 0.92 and the left volume was 3.89 ± 0.90 cm³ in all individuals.

It is noteworthy that these results differ from the results of the studies in the literature. The reason for these differences may be due to various demographic factors, geographical differences and different measurement methods.

Key words: Suprarenal gland, Volume, Magnetic Resonance Imaging

1. GİRİŞ

Adrenal bezler (gll. suprarenales) böbreklerin üst kutbunda bulunan suprarenal yağ dokusu içindeki bir çift endokrin organdır (Akın vd., 2017:35). Normal glandula. suprarenalis şekli doğrusal, ters V veya Y, üçgen şekillerde olabilmektedir (Korivi vd., 2015:3). Bu bezler, L₁ vertebra seviyesinde ve böbrekler ile birlikte karın arka duvarında bulunur. Glandula suprarenalis dexter, piramit şekilli bir bez olup vena cava inferior ile yakın komşulukta ve karaciğer ile sıkı temas halindedir. Glandula suprarenalis sinister, yarım ay şeklinde olup aorta abdominalis ile komşudur. Peritonsuz olan ön yüzün alt kısmı pankreas, a. splenica ve kısmen dalak ile temas eder (Akın vd., 2017:35).

Adrenal bezin boyutlarını değerlendirmek için en etkili yol bez hacminin değerlendirilmesidir (Wang vd., 2013:27). Sistemik ve/veya lokal adrenal bez hastalıklarında glandula suprarenalis boyutları değişebilmekte ve klinik sorunlara neden olabildiği için adrenal bez boyutlarını bilmek önemlidir. Glandula suprarenalis hacmini normal popülasyonda tanımlayan ve özellikle çeşitli hastalık gruplarında değiştiğini gösteren yayınlar bulunmaktadır.

Çalışmamızda normal populasyonun adrenal bez hacmini belirleyerek hem glandula suprarenalis üzerine çalışan hekimlere yardımcı olmayı hem de bu konuda ileride yapılabilecek çalışmalara referans olmayı amaçlamaktayız.

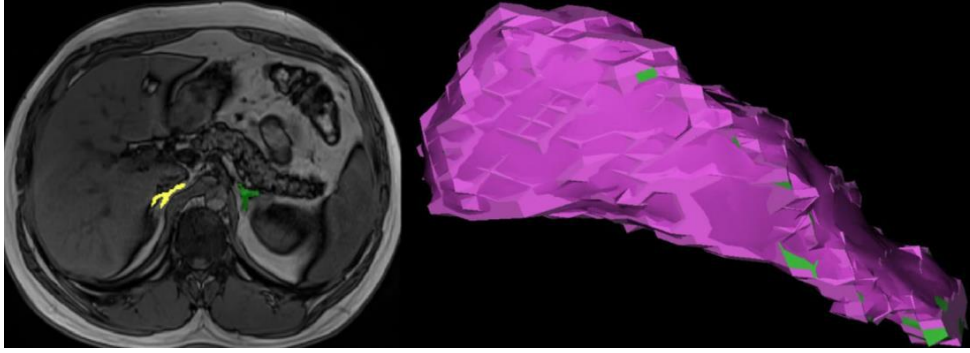
2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Afyon Kocatepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04.11.2016 tarih ve 2016/30 sayılı kararı ile onaylanmış olup retrospektif veri taraması kategorisindedir. Çalışmada değerlendirilen olgular, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran ve abdominal MRG'si çekilip herhangi bir patolojik bulguya rastlanmayan 18 ile 65 yaş arasındaki kadın ve erkek bireylerden seçildi. Görüntülerde anormal bulgular bulunanlar, yaşı 18 den küçük ve 65 yaşından büyük olanlar, adrenal bez hastalığı (tümör, kist, kanama vb.) olanlar, abdominal travma geçirenler, abdominal bölgede bası oluşturan kitleler (tümör, kist, kanama vb.) ve sistemik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ölçümler her iki cinsiyette ve her iki gl. suprarenalis'te yapıldı ve total hacimleri hesaplandı.

Görüntüler, 1.5 Tesla gücünde MRG cihazı (Philips Intera, Philips Medical Systems, Best, Netherlands) ile abdominal MRG'ı çekilen sağlıklı 100 bireyden elde edildi. Aksiyel planlarda TSE T1 (TR: 450 msn, TE: 10 msn), ağırlıklı görüntüler, kesit kalınlığı ve kesitlerarası boşluk 5mm/0.5 mm olacak şekilde ölçüldü. Ölçümler PACS sistemi (Enlil, Eroğlu, Eskişehir) üzerinden aksiyel MRG kesitleri kullanılarak yapıldı. Elde edilen iki boyutlu görüntüler üç boyutlu modelleme programı olan workstation (Aquarius, TeraRecon Inc., San Mateo, CA, USA) yüklü bir bilgisayara aktarıldı. Bu yazılım programında, görüntüler ayrı ayrı işlenerek manuel tracing yapılmış üç boyutlu volüm rendering görüntüleri elde edildi (Şekil 1).

Verilerin istatistik analizi SPSS (Statistical Package for the Social Science) version 19.0 paket programı ile yapıldı. İstatistiksel analizlerde verilerin ortalamaları, standart sapmaları ve yüzdeleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı ve verilerin homojen olarak dağılmadığı tespit edildi. Cinsiyetler arasında ve bölge (sağ/sol) ölçümleri arasındaki anlamlı farklılığın değerlendirildiği ikili grup karşılaştırmaları için Mann Whitney U testi kullanıldı. Olguların yaşı ile gl. suprarenalis hacimleri arasındaki sürekli ilişkili Pearson Korelasyon analiz ile değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında değerlendirmeye alınarak p değeri 0,05'ten küçük ($p < 0,05$) olan veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Şekil 1: Gl. Suprarenalis Sinister'in Manuel Tracing Yapıldıktan Sonra Volüme Rendering İşlemiyle 3 Boyutlu Görüntüsü



3. BULGULAR

Çalışmamıza 50'si erkek, 50'si kadın toplam 100 kişi dahil edildi. Kadınların yaş ortalaması 44,2 ($\pm 11,51$), erkelerin yaş ortalaması 47,1 ($\pm 12,81$) ve genel ortalaması 45,6 ($\pm 12,20$) idi. Sağ ve sol glandula suprarenalis hacimlerinin cinsiyet farkı olmaksızın karşılaştırıldığı tabloda (Tablo 1), sağ glandula suprarenalis hacmi 3,86 ($\pm 0,92$) cm^3 , sol glandula suprarenalis hacmi 3,89 ($\pm 0,90$) cm^3 ölçüldü ve taraflar arasında istatistiksel olarak bir fark tesbit edilemedi.

Kadınlarda sağ taraf bez hacim ortalaması 3,81 ($\pm 1,00$) cm^3 ve sol taraf bez hacim ortalaması 3,86 ($\pm 1,01$) cm^3 iken erkeklerde sağ taraf bez hacim ortalaması 3,91 ($\pm 0,85$) cm^3 ve sol taraf bez hacim ortalaması 3,94 ($\pm 0,80$) cm^3 idi (Tablo 2).

Tablo 1. Glandula Suprarenalis'in Sağ ve Sol Hacimlerinin Karşılaştırılması

	N	Ort (cm^3)	P Değeri
Sağ	100	3,86 \pm 0,92	1,818
Sol	100	3,89 \pm 0,90	

Tablo 2. Glandula Suprarenalis'in Bilateral Olarak Cinsiyet Bazlı ve Genel Karşılaştırılması

		Ort±ss (cm ³)	P değeri
Kadın	Sağ	3,81±1,00	0,763
	Sol	3,86±1,01	
Erkek	Sağ	3,91±0,85	0,789
	Sol	3,94±0,80	

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Herhangi bir organ veya dokunun morfolojisinde görülen değişiklikler birçok hastalıkta karşımıza çıkan bir durumdur. Gl. suprarenalis'ten salgılanan hormonların hipersekresyonu ya da hiposekresyonu ile ilgili hastalıkları ya da sendromları değerlendirebilmek için gl.suprarenalis'in boyutlarını bilmek klinik tanı ve tedavi için önemlidir. Hekimler bu bezde var olan kitleleri, malignite riski yüksekliğinden dolayı göz ardı etmemelidir. Ancak bu değişiklikleri tespit edebilmek için öncelikle normal anatomik ölçümlerin bilinmesi gereklidir.

Gl. suprarenalis boyutlarını değerlendirmede ultrason, röntgen, MRG ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi yardımcı tanı yöntemlerinden faydalanılmaktadır. Aynı zamanda gl. suprarenalis'te yer alan kitlelerin varlığı, klinik ve laboratuvar testler ile de desteklenmektedir. Literatürde bezin morfometrisi üzerine yapılan çalışmalarda çeşitli yardımcı tanı yöntemlerinden yararlanılsa da yüksek kontrast rezolüsyonuna sahip olması ve normal yapıların komşuluklarının sınırlarını birbirinden ayırmada daha etkili olmasından dolayı çalışmamızda gl. suprarenalis hacmini, MRG üzerinden değerlendirdik. Bu konuda Rubin ve ark. adrenal bez hacmini belirtmek için MRG ve BT ölçümlerini karşılaştırdıkları çalışmasında MRG'nin adrenal bezi ölçümleri için bir teknik olarak ümit vaat ettiğini belirtmişlerdir (Rubin, 1995:52).

Türkiye'de, Akın ve ark.'nın gl. suprarenalis hacimleri üzerine yaptıkları bir çalışmada 420 sağlıklı bireyin BT görüntülerini kullanmışlar ve yaptıkları ölçüm sonuçlarına göre sağ tarafın hacmini ortalama 3,18 cm³ ve sol tarafını ise ortalama 3,00 cm³ olarak ölçmüşlerdir. Bu çalışmada adrenal bez hacmi erkeklerde aynı yaş

gruplarındaki kadınlara göre daha düşük olduğu ve bez hacminin erkeklerde yaşla birlikte arttığı, kadınlarda ise hacmin 60-69 yaş grubunda azaldığı ve 70 yaş ve üstü grupta tekrar arttığı tespit edilmiştir (Akın vd., 2017:35). Bu sonuçlar, bizim yaptığımız ölçüm sonuçlarından düşüktür.

Schneller ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada 105 hastanın kontrastlı multidektörlü BT taraması yapılarak adrenal bez hacimleri değerlendirilmiştir. Ortalama adrenal volüm sol tarafta $4,84 \pm 1,67 \text{ cm}^3$ ve sağ tarafta ki bizim sonuçlarımıza yakın bir şekilde $3,62 \pm 1,23 \text{ cm}^3$ olarak ölçülmüştür (Schneller 2014:21). Benzer şekilde Wang ve ark. da Çin popülasyonundan 81 hastayı incelemiş ve sol adrenal bez ortalama hacmini $4,23 \pm 0,74 \text{ cm}^3$ ve sağ adrenal bez ortalama hacmini $4,26 \pm 0,86 \text{ cm}^3$ olarak tespit etmişlerdir. Bez hacimlerinin cinsiyet ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığını da göstermişlerdir (Wang vd., 2013:27).

Golden ve ark.'nın 20 sağlıklı Afrikan-Amerikan kadın bireyler üzerinde yaptıkları çalışmada ise adrenal bez volüm median değerini 4.0 cm^3 bulmuşlardır. Aynı çalışmada, toplam günlük tükürük kortizol ile adrenal bez hacmi arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Golden vd., 2007:92). Farklı coğrafyalarda ve farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlar oldukça farklıdır. Ölçüm sonuçlarının farklı çıkmasının nedenleri arasında sınırlı sayıda olgu, farklı ölçüm teknikleri, farklı uygulayıcılar vb. sayılabilir. Ayrıca bezler arasında boyut farklılığının bir nedeni de her iki bezin venöz dolaşımının birbirinden farklı olmasından kaynaklanabilir. Sol gl. suprarenalis'in veni, sol vena renalis'e açılırken sağdaki ise direkt olarak vena cava inferior'a açılmaktadır. Bir başka neden olarak her iki bezin komşuluk gösterdiği organ ve dokuların birbirinden farklılığı düşünülebilir. Birbirine yakın yoğunlukta olan yapıların hacimsel ölçümleri bir takım karışıklıklara neden olabilir.

Farklı klinik durumlarda gl. suprarenalis hacimlerinde meydana gelen değişiklikleri içeren araştırmalar da bulunmaktadır. Carsin-Vu ve ark. total adrenal bez hacmini erkeklerde, alkoliklerde, diabet hastalarında daha yüksek buna karşılık kronik inflamatuvar hastalarda daha düşük olduğunu göstermişlerdir (Carsin-Vu, 2016:26). Major depresyon tanılı hastaların adrenal bez hacimlerindeki belirgin değişikliği hormonlar ve/veya sinir mekanizmaları etkisinden dolayı açıklayan bir çalışma vardır (Rubin, 1995:52). Total adrenal bez hacminin Tip-2 diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu; spinal kord yaralanması geçirmiş bireylerde adrenal bez hacimlerinin kontrol grubundaki normal bireylerdekine göre artmış olduğu; primer aldesteronizmlili hastaların adrenal bez hacimlerine baktıklarında kontrol grubuna göre yüksek bulunduğu; adrenal bezin hipertrofisinin

polikistik over sendromu patogenezinde rol oynayabileceği çalışmalar sayılabilir (Serifoğlu, 2016:1; Lee, 2002:81; Degenhart, 2017:86; Ünlü, 2016:97).

Literatürdeki çalışmalardan ortak bir sonuç çıkarılmak istenirse gl. suprarenalis bezini aktive eden ya da inhibe eden herhangi bir durum veya hastalık, bezin hacmini arttırmakta ya da azaltabilmektedir. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda normal bireylere ait bez hacimleri karşılaştırıldığında farklı sonuçların görülmesi bireyler arasındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi ölçüm teknikleri arasındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, saptadığımız bu verilerin normal popülasyondaki yaş, cinsiyet ve çeşitli demografik faktörlere bağlı olarak gl. suprarenalis hacminin radyolojik değerlendirmelerinde klinisyenler için bir referans değer sağlamayı umut ediyoruz.

KAYNAKLAR

- AKIN, D., YILMAZ, T.M., OZBEK, O. et al. (2017). “Morphometric analysis of suprarenal glands (adrenal glands) with multislice computerized tomography”. *Int. J. Morphol*, (35): 120-127.
- CARSIN-VU, A., OUBAYA, N., MULÉ, S. et al. (2016). “MDCT Linear and Volumetric Analysis of Adrenal Glands: Normative Data and Multiparametric Assessment”. *Eur Radiol*, (26): 8, 2494-501.
- DEGENHART, C., SCHNELLER, J., OSSWALD, A. et al. (2017). “Volumetric and densitometric evaluation of the adrenal glands in patients with primary aldosteronism”. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 86 (3): 325-331.
- GOLDEN, S.H., MALHOTRA, S., WAND, G. et al. (2007). “Adrenal gland volume and dexamethasone-suppressed cortisol correlate with total daily salivary cortisol in African-American women”. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, (92):4, 1358–1363.
- KORIVI, B.R., ELSAYES, K.M., DE CASTRO, S.F., GARG, N., QAYYUM, A. (2015). “An Update of Practical CT Adrenal Imaging: What Physicians Need to Know”. *Current Radiology Reports*, (3): 12.
- LEE, W.J., WANG, Y.H., SU, C.T. et al. (2002). “Adrenal gland volume after spinal cord injury”. *Am J Phys Med Rehabil*, (81): 483–488.

- RUBIN, RT. (1995). “Adrenal Gland Volume in Major Depression”. Archives of General Psychiatry, (52): 213.
- SCHNELLER. J., REISER, M., BEUSCHLEIN, F. et al. (2014). “Linear and volumetric evaluation of the adrenal gl.and MDCT-based measurements of the adrenals”. Acad. Radiol, (21):1465-74.
- ŞERİFOĞLU, I., OZ, II., BİLİCİ, M. (2016). “The adrenal gland volume measurements in manifestation of the metabolic status in type-2 diabetes mellitus patients”. Int J Endocrinol, 1- 5.
- UNLU, E., UNLU, B.S., YILDIZ, Y. et al. (2016). “Adrenal gland volume assessed by magnetic resonance imaging in women with polycystic ovary syndrome”. Diagn Interv Imaging, (97) :57–63.
- WANG, X., JIN, Z.Y., XUE, H.D. et al. (2013). “Evaluation of Normal Adrenal Gland Volume by 64-slice CT”. Chin Med Sci J, (27) :220–224.

LAPOROSKOPIK SLEEVE GASTREKTOMİ SPESMENLERİNDE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Dr. Öğretim Üyesi Seda GÜN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Prof. Dr. Filiz KARAGÖZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

ÖZET: Morbid obezitenin cerrahi tedavisi için laparoskopik sleeve gastrektomi(LSG) son yıllarda sık uygulanan bir yöntemdir. LSG materyallerin histopatolojik incelemesinde tespit edilen bulguların kliniğe katkısı bilinmemektedir. Çalışmamızda LSG ameliyatı yapılan hastaların histopatolojik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ocak 2012 –Aralık 2019 tarihleri arasında LSG ameliyatı yapılmış 567 hastanın demografik ve tıbbi verileri retrospektif olarak incelendi. Rezeke edilen materyalin histopatolojik incelemesinde bulgular Sydney klasifikasyonuna göre değerlendirildi; yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi(VKİ) ile ilişkisi araştırıldı. Ölçümsel veriler ortalama± standart sapma ile frekans veriler sayı ve yüzde(%) ile ifade edildi. İstatistiksel analizlerde yaş ve VKİ değişkenleri normal dağılıma uymadıkları için ikili grup karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Frekans verilerin karşılaştırmasında Ki Kare Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için $p<0,05$ olarak kabul edildi. Hastaların yaş ortalaması $37,1 \pm 10,8$ yıldır ve %26,6'sı orta erişkin (45-65 yaş) grubundaydı. Ortalama VKİ $44,7 \pm 6,7$ kg/m² idi. Hastaların %72,1'i kadındı. VKİ değerleri açısından cinsiyetler arasında fark yoktu($p:0,56$). Histopatolojik incelemede %33,6'sında minimal, %30,3'ünde lenfoid agregat ve %3,7'sinde lenfoid follikülün izlendiği kronik inflamasyon vardı. Hastaların %15,3'ünde nötrofil aktivitesi, %45,6'sında glandüler atrofi izlendi. %6,0 vakada Helicobakter pylori(HP)'nin, %4,1'inde intestinal metaplazi(İM) varlığı tespit edildi. Hastaların %30,9'unda kronik gastrit varken, %15,3'ünde kronik aktif gastrit olduğu belirlendi. Histopatolojik parametreler ile yaş, cinsiyet ve morbid obezite arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bir vakada(%0.2) gastrointestinal tümör, bir vakada da(%0.2) leiomyom tespit edildi. Bariyatrik cerrahi sonrası gastrit bulguları ve özellikle HP enfeksiyonu açısından rezeksiyon materyallerinin değerlendirilmesi ameliyat sonrası ülser gelişimi açısından önemlidir. Yanısıra görülebilecek intestinal metaplazi gibi malignite öncülü olabilecek lezyonlar ve neoplaziler açısından sağlıklı hasta yönetimine sağlayacağı katkılardan dolayı LSG örneklerinin rutin olarak histopatolojik incelemesinin yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Histopatoloji, Sleeve Gastrektomi, Helicobakter Pylori

Histopathological Findings in Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Specimens

ABSTRACT: The contribution of the findings detected in the histopathological examination of laparoscopic sleeve gastrectomy LSG materials to the clinic is unknown. In our study, we aimed to evaluate the histopathological results of patients who underwent LSG surgery. The demographic and medical data of 567 patients who underwent LSG surgery between January 2012 and December 2019 were retrospectively analyzed. Measuring data were expressed as mean \pm standard deviation and frequency data as number and percentage (%). Mann Whitney U test Chi-Square Test was used for comparison of data. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$ for all tests. The mean age of the patients was 37.1 ± 10.8 years. The mean BMI was 44.7 ± 6.7 kg / m². 72.1% of the patients were women. There was no difference between genders in terms of BMI values ($p: 0.56$). In histopathological examination, there was chronic inflammation characterized by minimal 33.6%, lymphoid aggregate in 30.3% and lymphoid follicle in 3.7%. Neutrophil activity was observed in 15.3% of the patients, and glandular atrophy was observed in 45.6% of the patients. Helicobacter pylori (HP) was detected in 6.0% of the cases, and intestinal metaplasia was detected in 4.1%. While 30.9% of the patients had chronic gastritis, it was determined that 15.3% had chronic active gastritis. There was no statistically significant difference between histopathological parameters and age, gender and morbid obesity. Gastrointestinal tumor was detected in one case (0.2%), and leiomyoma in one case (0.2%). Evaluation of resection materials in terms of gastritis findings and especially HP infection after bariatric surgery is important for postoperative ulcer development. In addition, histopathological examination of LSG samples should be done routinely because of its contribution to healthy patient management in terms of lesions and neoplasms that may be precursors of malignancy such as intestinal metaplasia.

Keywords: Histopathology, Sleeve Gastrectomy, Helicobacter Pylori

1. Giriş

Obezite, artan mortalite ve morbidite oranlarına sahip sağlık problemdir. Dünya Sağlık Örgütü 2014 yılında 18 yaş ve üzeri 1,9 milyardan fazla yetişkinin fazla kilolu olduğunu ve 600 milyondan fazlasının da obez olduğunu bildirmiştir. Aynı yıl yapılan Türkiye İstatistik Kurumu'nun yaptığı Sağlık Araştırmasına göre obez bireyler nüfusun % 19,9'unu oluşturmaktadır. VKİ değerleri dikkate alındığında, 15 yaşın üzerindeki bireylerin% 33.7'si fazla kilolu, kadınların% 24.5'i obez ve% 29.3'ü aşırı kilolu idi. Erkeklerin% 15,3'ü obez ve% 38,2'si fazla kilolu idi.(Doğan vd.2017:5430)

Minimal invaziv tekniklerdeki gelişim ile özellikle bariyatrik cerrahide 2014 yılından itibaren en sık uygulanan işlemlerden biri laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) olmuştur . Vertikal olarak %75 - %90 mide rezeksiyonu yapılan LSG ameliyatı sonrası morbid obez hastaların kilo verme oranları tatmin edici düzeydedir. (Derici vd.,2018:67)

LSG ameliyatına ait spesmenlerin histopatolojik incelemelerinde rastlantısal patolojik bulgular ile karşılaşıldığı bildirilmektedir. Midenin rezeke edilen bu kısmının değerlendirildiği çalışmaların bir kısmında rastlantısal malign lezyonların görüldüğü bildirilmiştir. Materyallerin histopatolojik incelemesi rutin olarak yapılmaktadır ancak izlenen patolojik bulguların olguların kliniğine katkısı bilinmemektedir. (Al Saady ve Ejeckam, 2019:5)

Çalışmamızda laparoskopik sleeve gastrektomi ameliyatı yapılan hastaların histopatolojik sonuçlarının değerlendirilmesi, amaçlanmıştır.

2.Materyal ve Metod

Ocak 2012 –Aralık 2019 tarihleri arasında LSG ameliyatı yapılmış 567 hastanın demografik ve tıbbi verileri retrospektif olarak incelendi. Rezeke edilen materyalin histopatolojik incelemesinde bulgular Sydney klasifikasyonuna göre değerlendirildi ; yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi(VKİ) ile ilişkisi araştırıldı. Ölçümsel veriler ortalama± standart sapma ile frekans veriler ise sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. İstatistiksel analizlerde yaş ve VKİ değişkenleri normal dağılıma uymadıkları için ikili grup karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Frekans verilerin karşılaştırmasında ise Ki Kare Testi kullanıldı. Kronik gastrit ve kronik aktif gastrite bağımsız değişkenlerin etkisi belirlemek için ise logistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.Bulgular

Hastaların yaş ortalaması $37,1 \pm 10,8$ yılı ve %26,6'sı orta erişkin (45-65 yaş) grubundaydı. Ortalama VKİ $44,7 \pm 6,7$ kg/m^2 idi ve %80,4'ü morbid obezdi ($\text{VKI}>40,0$ kg/m^2). Hastaların %72,1'i kadın ve kadınların yaş ortalaması $36,2 \pm 10,7$ yıl ve VKİ ortalaması $44,7 \pm 6,7$ kg/m^2 idi. Erkeklerde bu veriler sırasıyla $39,4 \pm 10,8$ yıl ve $44,8 \pm 6,6$ kg/m^2 idi. Kadınların yaş ortalaması istatistiksel anlamlı düzeyde daha küçük iken ($p:0,001$), VKİ değerleri açısından cinsiyetler arasında fark yoktu ($p:0,56$). Hastaların %74,3'ünde herhangi bir ek hastalık yokken, %9,2'sinde hipertansiyon, %7,8'inde diyabet, %1,8'inde hipotroidi ve %5,6'sında ise hipertansiyonla birlikte diyabet tanılı idi.

Yapılan histopatolojik incelemede 567 hastanın doku örneğinin %32,6'sında kronik inflamasyona (KI) rastlanmazken, %33,6'sında “hafif”, %30,3'ünde “orta” ve %3,7'sinde “şiddetli” kronik inflamasyon vardı. Nötrofil aktivitesi (NA) %84,7'sinde yokken, %14,8'inde hafif ve %0,5'inde orta şiddette idi. Glandüler atrofi (GA) %54,5'inde görülmezken, %44,8'inde hafif atrofi, %0,7'sinde şiddetli atrofi mevcuttu. %94,0 vakada *Helicobacter pylori* (HP)'nin negatif olduğu belirlendi. İntestinal metaplazi (İM) hastaların %96'inde görülmezken, %3,9'unda “hafif” ve %0,2'sinde orta düzeydeydi.(Tablo 1)

Tablo 1:Gastrit değerlendirilmesi

	Normal(%)	Hafif(%)	Orta(%)	Şiddetli(%)
Kronik inflamasyon	32.6	33.6	30.3	3.7
Nötrofil aktivitesi	84.7	14.8	0.5	-
Glandüler atrofi	54.5	44.8	-	0.7
İntestinal Metaplazi	96	3.9	0.2	-
Helikobacter Pylori	94	5.5	0.5	-

Hastaların %30,9'unda kronik gastrit (KG) varken, %15,3'ünde kronik aktif gastrit(KAG) olduğu belirlendi.

Histopatolojik olarak cinsiyet ve morbid obezite arasında histopatolojik parametrelerin varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hastalardan 18-44 yaş ile 45-65 yaş arasında olanlar arasında histopatolojik parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak 18-44 yaş arasında olanlarda %2,9 oranında IM varken, 45-65 yaş grubundaki hastalarda bu oran %7,4'ü ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı (p:0,035).(Tablo2)

Tablo 2:Hastaların bazı demografik özelliklerine göre Intestinal Metaplazi (IM) varlığının dağılımı (n:567)

Değişkenler		IM (-) n (%)	IM (+) n (%)	p
Yaş (yıl)	18 - 44	399 (97.1)	12 (2.9)	0.035*
	45 - 65	138 (92.6)	11 (7,4)	
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	30-40	95 (99.0)	1 (1.0)	0.175
	> 40	449 (95.3)	22 (4.7)	

KG ve KAG olma durumuna yaş, cinsiyet, VKİ ve HP pozitifliğinin etkisini değerlendirmek için yapılan logistik regresyon modellemesine göre, erkek cinsiyetin KG açısından 0,43 kat daha riskli olduğu belirlenirken (GA:1,01-2,3 p: 0,45), HP pozitifliğinin KAG açısından 2,73 kat daha riskli olduğu bulundu (GA: 7,1-33,2 p: 0,0001). Bir vakada(%0.2) gastrointestinal tümör, bir vakada da(%0.2) leiomyom tespit edildi.

4.Tartışma

Obez hastalardaki mide patolojileri genel popülasyondan farklı olabilir. Obezitenin reflü özofajitine, Barrett's özofajitine, reflü gastritine ve mide fitiğine yol açtığını göstermiştir. Etyopatogeneizde visceral yağ dokusunun proinflamatuvar adipokinlerin yüksek serum seviyeleri ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bilinmektedir.(Doğan vd.,2017:5430)

Sleeve gastrektomi materyallerinin malignite dışı patolojilerine bakıldığında Ohannessian ve ark. ise 310 olguluk serilerinde %69.0 olguda hiçbir patolojik bulgu izlemezken %13.2 olguda kronik gastrit ve %4.8 olguda aktif kronik gastrit tespit etmişlerdir (Ohannessian vd, 2016:595). Clapp ve ark. da benzer bir şekilde %15.8 olguda histopatolojik değişiklik izlemezken %2.75 olguda aktif kronik gastrik ve %42 olguda kronik gastrit bildirmişlerdir . (Clapp,2015:19) Ülkemizde yapılan bir

çalışmada Vardar ve ark. %8.2 olguda aktif kronik gastrit ve %62.3 olguda kronik gastrit izlemişlerdir. (Vardar vd.,2017:44) Literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda da en sık patolojik bulgu, kronik gastritti. Birçok çalışmada gastrit oranının yüksek oluşu morbid obezitenin gastrite yatkınlığa yol açtığını düşündürmektedir.

Cerrahi sonrası gastrit bulguları ve özellikle HP enfeksiyonu açısından rezeksiyon materyallerinin değerlendirilmesi önemlidir. Wolfson ve arkadaşlarının çalışmalarında ameliyat sonrası özellikle ülser gelişimi açısından HP durumunun değerlendirilmesi önem taşıdığını bildirmektedir. Adalı ve ark. çalışmalarında %93.7 HP varlığı tespit etmişler ve bu oranın yüksekliğini bölgesel hijyen koşullarına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. (Adalı vd.,2019:189) Spesmen histopatolojik incelemesi ile HP pozitif saptanan ve gastrit bulgusu olan hastalara tedavi verilerek ülser gelişim riskini azaltmak önemlidir.

Gastrit bulgularının yanı sıra intestinal metaplazi gibi malignite öncülü olabilecek lezyonlar ile karşılaştığı ve gastrointestinal stromal tümör (GİST) gibi malign lezyonların görüldüğü bildirilmektedir. (Derici vd.,2018:67) Almazeedi ve ark. çalışmalarında %0.2 oranında gastrointestinal stromal tümör (GİST) ve %0.6 oranında gastrik polip bildirmişlerdir.(Almazeedi vd,2013:314). Bizde %0.2 oranında gastrointestinal tümör, ve leiomyom tespit ettik. Bu nedenle ameliyat öncesi incelemelerde küçük boyutlu malignitelerin gözden kaçma riski nedeniyle bulgular normal bile olsa LSG spesmenlerinin histopatolojik incelemesi gerekmektedir.

Bariyatrik cerrahi sonrası rutin olarak histopatolojik inceleme yapılması ameliyat sonrası ülser gelişimi açısından özellikle HP varlığı gibi gastrit bulgularının değerlendirilmesi , yanısıra tespit edilebilecek intestinal metaplazi gibi malignite öncülü olabilecek lezyonlar ve neoplaziler sağlıklı hasta yönetimine sağlayacağı katkılardan dolayı önemlidir.

KAYNAKÇA

- Adalı, Y., Toyran, T., Eroğlu, H.A., Binnetoğlu, K., Aksu Akkan, S., Güvendi, B. ve Fındık Güvendi G., (2019), Sleeve gastrektomilerde histopatolojik bulgularımız:63 vakanın analizi, *Medical Sciences (NWSAMS)*, 14(4):189-193.
- Almazeedi, S., Al-Sabah, S., Al-Mulla, A., Al-Murad, A., Al- Mossawi, A., Al-Enezi, K., Jumaa, T., and Bastaki, W., (2013). Gastric Histopathologies in Patients Undergoing Laparoscopic Sleeve Gastrectomies. *Obes Surg. Mar*, 23(3):314-9.
- Clapp, B., (2015). Histopathologic Findings in the Resected Specimen of a Sleeve Gastrectomy. *JSLs. Jan-Mar*; 19(1):e2013.00259. [\[1\]](#)
- Derici S,Atilla K., Sağol Ö.(2018) Laporoskopik sleeve gastrektomi spesmenleri histopatolojik olarak incelenmeli mi? Bir üniversite hastanesinin 246 hastadaki deneyimi
DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 33(1): 57 - 67
- Dogan U., Suren D., Oruc M.T., Gokay A.A, Mayir B., Cakir T., Aslaner A., Oner O.Z., et al. (2017)Spectrum of gastric histopathologies^[1]in morbidly obese Turkish patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*;21:5430-36.
- Ohanessian, S.E., Rogers, A.M., and Karamchandani, D.M., (2016). Spectrum of Gastric Histopathologies in Severely Obese American Patients Undergoing Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg. Mar*, 26(3):595-602. doi: 10.1007/s11695-015-1801-9. [\[1\]](#)
- Vardar, E., Öztürk, A.M., Ersöz, D., Comut, E., Erkul, Z., and Yıldırım, M., (2017). Routine Careful Histopathological Examination should be Performed in Sleeve Gastrectomy Specimens. *Journal of Health Sciences*, 7(1):44-49.

ERGENLERDE B12 EKSİKLİĞİ

Dr. Öğrt. Üyesi Gökce CELEP
Amasya Üniversitesi

ÖZET: Amaç: B12 vitamini (kobalamin) büyüme ve gelişme için gereklidir. B12 eksikliği hematolojik, mukokutanöz, gastrointestinal veya nörolojik problemlerle sonuçlanabilir. Tüm yaş gruplarında sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur. Bu yazıda amaç bir grup ergende B12 eksikliği sıklığını saptamak ve klinik bulguları paylaşmaktır.

Yöntem: Çalışma bir üçüncü basamak sağlık kuruluşunun pediatri polikliniklerinde yürütüldü. Yaş, cinsiyet, ikamet, B12 düzeyleri, klinik yakınma ve bulgular ile ilgili retrospektif bilgilerin veri kaynağı hastane bilgi sistemi idi. B12 düzeyleri kemiluminesan immünassay yöntemi ile çalışıldı. İstatistik değerlendirme paket program yardımıyla yapıldı.

Bulgular: Yaşları 1-17 arasında değişen 1033 çocuğun B12 düzeyleri değerlendirildi, B12 eksikliği (B12<250 pg/ml) 262 katılımcıda bulundu. Bu çalışma grubunda en sık saptanan komplikasyon anemi idi (n=164; %63,7).

Sonuç: B12 eksikliği ergenlerde sık görülen bir sağlık problemidir. Ergenlerde anemi saptandığında klinisyenler B12 eksikliğini de düşünmelidir. Nörolojik yakınma ve bulguların sıklığı bebeklik döneminden daha az olabilir.

Anahtar kelimeler: B12 vitamini, eksiklik, ergenlik

B12 Deficiency in Adolescents

ABSTRACT: Aim: Vitamin B12 (cobalamin) is an essential vitamin for growth and development. Deficiency of B12 results in hematological, mucocutaneous, gastrointestinal or neurological problems. It has been reported to be a frequent health problem in all age groups. The aim of this study was to establish the rate of B12 deficiency in a sample of adolescents and share the clinical findings.

Methods: The study was conducted in pediatric outpatient clinics of a tertiary health-care center. The source of the information of retrospective data about age, gender, residence, B12, symptoms and clinical findings was the hos-

pital information system. B12 levels were studied by chemiluminescence immunoassay method. Statistical analyses were performed by using statistical software.

Results: Vitamin B12 levels of 1033 children, aged between 10-17 years old, were evaluated, B12 deficiency (vitamin B12<250 pg/ml) was detected in 262 participants; the rate of deficiency was 25.3%. Anemia was the most common complication in this study group (n=164; 63.7%).

Conclusion: B12 deficiency is a common health problem in adolescents. Clinicians should consider B12 levels when anemia is detected in adolescents. Neurologic symptoms seem to be less frequent when compared to infants.

Key words: Vitamin B12, deficiency, adolescence

1. INTRODUCTION

Vitamin B12 (cobalamin) is an essential vitamin for growth and development. It is water-soluble, stored in the liver, but cannot be synthesized in the human body. The source of the vitamin is meat and animal products. The recommended intake amounts change in accordance with age and physiological development. Infants should take 0.4 mcg, adolescents and adults 2.4 mcg, pregnant and lactating women 2.6-2.8 mcg (National Institute of Health Office of Dietary Supplements, 2020; Institute of Medicine. Food and Nutrition, 1998). However, limited protein intake due to wrong nutritional habits and low socioeconomic status cause increased prevalence of Vitamin B12 in all age groups. It takes place in erythropoiesis, synthesis and maintenance of myelin sheath, synthesis of deoxyribonucleic acid (DNA). Deficiency of B12 results in hematological, mucocutaneous, gastrointestinal or neurological problems. Clinical symptoms and laboratory findings of deficiency include fatigue, weakness, constipation, loss of appetite, weight loss, numbness and tingling in hands and feet, difficulty in maintaining balance, depression, confusion, dementia, poor memory, soreness of the mouth or tongue, anemia, leukopenia, hypersegmentation in neutrophils, neutropenia and hyperhomocysteinemia (Pawlak, et al., 2014:541; Akçaboy et al., 2015:619; Lanskowsky, 2011; Escott-Stump, 2008).

B12 deficiency has been reported to be a frequent public health problem. The aim of this study was to detect the rate of B12 deficiency and share the clinical findings of healthy adolescents in a small city center located in middle northern Turkey.

2. MATERILAS and METHODS

This study was conducted in pediatric outpatient clinics of a secondary health-care center in middle-northern Turkey between June 1, 2016 and May 31, 2020. The medical records of the participants were retrieved from the hospital information system, retrospectively. Patients who had health problems requiring regular treatment and/or a special diet lasting for 3 months or longer (asthma, DM, epilepsy, and mal-absorption syndromes), were excluded from the study. The symptoms and clinical findings, age, gender, residence, B12 and diagnosis of the patients with International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10 (ICD-10) codes were noted.

B12 levels were studied by Siemens Advia Centaur® XP immunoassay system by using chemiluminescence method. B12 deficiency was diagnosed if the B12 levels were less than 250 pg/ml (Institute of Medicine. Food and Nutrition,1998; Altuntaş et al., 2004:79).

Statistical analyses were performed by using SPSS 16.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). The data were presented as frequencies, medians and minimum–maximum, range or mean \pm SD by descriptive statistics. The variables were investigated using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Kolmogorov Simirnov test) to determine whether they were normally distributed or not. The Chi-square test or Fisher’s exact test was also used to compare these variables in different groups. The p value less than 0.05 was considered to show statistically significant results.

2.1. Ethics:

This study was approved by the local committee of non-invasive scientific researches with decision no. 27/02/2020-E.5675

3. RESULTS

The study group consisted of 1033 participant aged 10 to 17 (mean: 13.4 \pm 2.2) years old. Six hundred and forty-six (62.5%) of the participants were females and 716 (69.3%) of them from urban areas. The mean of B12 levels was 348.0 \pm 144.2 (range: 99-1554) pg/ml and the rate of deficiency was 25.4% (n=262). Ten (1%) participants had high levels of B12 (>911pg/ml).

The mean level of B12 in the deficiency group was 200.7 ± 33.1 (99-249) pg/ml. One hundred and forty-six (55.7%) of the group was females and 173 (66%) of them from rural areas, the rate of deficiency was statistically different within genders, higher in females ($p=0.015$). Eighty-nine (28.1%) of the rural area residents had deficiency, but residence had no statistical significance within groups ($p=0.25$). B12 deficiency resulted in anemia in 63.7% ($n=164$) of the deficiency group and 13.7% ($n=36$) patients had constitutional symptoms such as fatigue, weight loss and myalgia. The features of the groups were summarized in Table 1 and clinical findings in the deficiency group in Table 2.

Table 1: Sociodemographic features

	Deficiency group (B12: <250pg/ml)	Whole group	p
Gender (n; %)			
Male	116; 31.8%	387; 68.2%	$p=0.015$
Female	146; 22.6%	491; 77.4%	
Age (years old)	14.0 ± 2.1	13.4 ± 2.2	
Residence (n; %)			
Urban area	89 ; 34%	716; 69.3%	$p=0.25$
Rural area	173; 66%	317; 30.7%	

Table 2: Table 2: Clinical findings in the deficiency group

	n	%
Anemia	164	63.7
Neurologic symptoms: headache, vertigo	13	5
Constitutional symptoms: fatigue, weight loss, myalgia	36	13.7
Gastrointestinal symptoms: abdominal pain, constipation, gastroesophageal reflux	7	2.7
Mucocutenous: Pruritis, stomatitis	6	2.3
Infection	21	8
Cardiovascular: Palpitation, chest pain, syncope	12	4.6

4. DISCUSSION

B12 is an essential vitamin for development and maintenance of energy production with building blocks of the human body (Ludwig and Matthews, 1997:269). Its deficiency results in multisystemic poor health outcomes and frequent in all age groups, especially in populations which have poor animal derived food intake; such as low socioeconomic status, vegetarian or vegan diets (Pawlak, et al., 2014:541). The deficiency of B12 is a critical problem in pediatric age group (0-18 years old), as well as pregnancy, because growth and development continue. It is frequent in all age groups accompanying more dramatic neurologic complications in infancy (Akçay, et al., 2015:619). However, hematologic disorders are common through all childhood and all symptoms become milder with age, but the complications occur insidiously (Çolak, et al., 2019:183). In this study, the rate of B12 deficiency was detected to be 25.4% with the most frequent accompanying complication to be anemia in the deficiency group (63.7%).

The rate of deficiency varies within different geographic areas and it is not rare in high income countries because of dietary habits. The cut off level may be different in different references, but usually vary between 96-250pg/ml (National Institute of Health Office of Dietary Supplements, 2020; Bar-Sella et al., 1990:309). There are many studies conducted in different age groups and populations. In low income coun-

tries people cannot afford animal derived food (approximately 30%) and in high socioeconomic status because of dietary habits (3.9%). The rate of deficiency is higher in infants, pregnant women and elder people, but lower than expected in vegans that is thought to be related with supplementation intake (Herran, et al., 2014:836; Pawlak et al., 2014:541). The rate of deficiency was also higher in females in this study, correlated with the literature.

Clinical findings of B12 deficiency are usually related with hematologic and neurologic system. During infancy and early childhood neurologic symptoms and findings seem to be more prominent (Akçaboy et al., 2015:619). Hematologic findings, generally anemia, are common in all age groups, which is the most common complication in this study group. Deficiency is usually high in anemic patients throughout the world and in our country (Çolak et al., 2019:183; Herran et al., 2014:836). Neurologic symptoms were rarer than expected in this study. The reason for this may be the underestimation of mild symptoms or wrong perception. The diagnosis of B12 is complex with parameters other than serum cobalamin levels because red blood cell mean corpuscular volume (MCV), plasma holo transcobalamin, serum methylmalonic acid, serum homocysteine and urine methylmalonic acid are needed for correct evaluation (Sayed et al., 2016:387; Means and Fairfield, 2020).

This study has great limitations: First of all this was retrospective study based on hospital records which result in limited information. Sampling method can be thought as a bias because B12 levels were studied in patients who were thought to be deficient in the preliminary evaluation. The dietary habits, nutritional status of the patients were not reported. Laboratory components of the B12 evaluation, mentioned above, were not reported. Despite of the limitations, this study had a large sample size and established that B12 deficiency was an important public health problem in this city. Clinical suspicions lead clinicians for ordering blood tests, but school-based screening programs can be carried out to prevent permanent neurologic complications. B12 supplementation or enriched food consumption can be recommended in accordance with the results of prevalence studies.

REFERENCES

- Akçaboy, M., Malbora, B., Zorlu, P., Altinel, E., Oğuz, M.M., Şenel, S. (2015). "Vitamin B12 Deficiency in Infants", *Indian J Pediatr* 82(7):619–624
- Altuntas, N., Soylu, K., Suskan, E., Akar, N. (2004). "Homocysteine levels in Turkish children", *Turk J Haematol*, 21:79–82.
- Bar-Sella, P., Rakover, Y., Ratner, D. (1990). "Vitamin B12 and folate levels in longterm vegans", *Isr J Med Sci*, 26: 309–312
- Çolak, A., Zeytinli-Akşit, M., Şimşek, N., Bilgi, P., Anıl, M. (2019). "Iron, Folate and Vitamin B12 Status of Children and Adolescents: Single Center Study in the Aegean Region", *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 9(3):183-190.
- Escott-Stump, S. (2008). *Nutrition and Diagnosis-Related Care*. Lippincott Williams & Wilkins Baltimore, MD, USA
- Herran, O.F., Ward, J.B., Villamor, E. (2015). "Vitamin B12 serostatus in Colombian children and adult women: results from a nationally representative survey", *Public Health Nutrition*, 18(5), 836–843.
- Institute of Medicine. *Food and Nutrition* (1998). Board Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline, National Academy Press, Washington, DC, USA
- Lanzkowsky, P. (2011). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5th ed. Churchill Livingstone, New York
- Ludwig, M.L. and Matthews, R.G. (1997). "Structure-based perspectives on B12-dependent enzymes", *Annu Rev Biochem*.66:269–313.
- Means, R.T. and Fairfield, K.M..(2020). "Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency", *Uptodate* Accessed on April 30, 2020.
- National Institute of Health (NIH) Office of Dietary Supplement (2020). "Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin B12". Available at: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>. Accessed on 15 July 2020.
- Pawlak, R., Lester, S.E., Babatunde, T. (2014). "The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature", *European Journal of Clinical Nutrition* 68, 541–548
- Syed, S., Addo, O.Y., De la Cruz-Gongora, V., Ashour, F.A., Ziegler, T.R., et al. (2006). "Determinants of Anemia among School-Aged Children in Mexico, the United States and Colombia. *Nutrients*, 8(7):387

KÜÇÜK BİR İLDE KIZAMIKÇIK AŞILAMASI SONRASI KIZAMIKÇIK PREVALANSI

Dr. Öğrt. Üyesi Gökce CELEP
Amasya Üniversitesi

ÖZET: Amaç: Kızamıkçık çocukluk çağının hafif seyirli bir enfeksiyonudur; ancak hassas gebelerin bebeklerinde “doğumsal kızamıkçık sendromu (DKS)”na neden olabilir. Bu yazının amacı kızamıkçık aşısıyla bağışıklanmış çocuklarda kızamıkçık bağışıklığını ortaya koymaktır.

Yöntem: Çalışma bir üçüncü basamak sağlık kuruluşunun pediatri kliniklerinde 1 Haziran 2012-31 Mayıs 2020 tarihleri arasında yürütüldü. Yaşları 1-17 arasında değişen çocukların Anti-Rubella IgG düzeyleri kemiluminesan mikropartikül analiz yöntemiyle değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, ikamet, tıbbi özgeçmiş ve aşılama durumu hastane kayıt sisteminden geriye dönük olarak elde edildi. Veriler istatistik programıyla analiz edilip tanımlayıcı istatistiklerle sunuldu.

Bulgular: Araştırmaya 480 çocuk alındı. Katılımcıların 233’ü (%48,5) kızdı, %35,2’i (n=169) kırsal alanda ikamet ediyordu. Yaş, ikamet ve aşılama sayısı göz ardı edildiğinde tüm gruptaki kızamıkçık bağışıklığı oranı %90,6 (n=435) idi.

Sonuç: Bu çalışma kızamıkçık aşılamaının ilimizde yüksek bağışıklık hızı sağladığını ortaya koydu. Bu, doğumsal anomalilerin önlenabilir nedenlerinden olan DKS’dan korunmada en önemli adımdır.

Anahtar kelimeler: Kızamıkçık, seroprevalans, doğumsal kızamıkçık sendromu (DKS)

Rubella Seroprevalance İn a Small City After the Rubella Vaccination in Childhood

ABSTRACT: Aim: Rubella is a benign infection of childhood, but it can be the reason of “congenital rubella syndrome (CRS)” in the babies of the susceptible pregnant women. The aim of this report is to establish the rate of rubella immunity in children who have been vaccinated by rubella vaccine.

Methods: This study was conducted in the pediatric clinics of a tertiary health-care center between June 1, 2012 and May 31, 2020. The Anti-Rubella

IgG status of children, aged 1-17 years old, was determined by chemiluminescent microparticle immunoassay. Age, gender, residence, medical history, vaccination status were noted from the hospital record system, retrospectively. The data were analyzed by statics program by descriptive statistics.

Results: Overall 480 children enrolled to the study. A total of 233 (48.5%) of the participants were females. 35.2% (n=169) of the participants were from rural areas. The rate of anti-Rubella IgG seropositivity in whole group was 90.6% (n=435) ignoring age, residence and vaccination dose.

Conclusion: This study established that rubella vaccination achieved the goal of high immunization rate in this province. This is the most important step for the eradication of CRS, one of the preventable reasons of congenital abnormalities.

Key words: Rubella, seroprevalance, congenital rubella syndrome (CRS)

1. INTRODUCTION

Rubella is a benign, exanthematous infection which is common in childhood. The agent is a virus, named Rubivirus, in the family Togaviridae. The disease is characterized by fever, loss of appetite, maculopapular rash and lymphadenopathy. It is a self-limiting infection and both natural infection and vaccination provide long lasting immunity. However, the fetus of susceptible pregnant women are under risk of abortion, still-birth and “congenital rubella syndrome (CRS) when the expectant mother is exposed the infection in the first months of the pregnancy. CRS, the most dramatic complication of rubella, is the result of infected placenta and fetus during the maternal viremia. The clinical features of CRS are deafness, congenital cardiac defects, cataract, retinopathy, bone abnormalities, hepatitis, neuromotor retardation, encephalitis, bone marrow infiltration leading to cytopenias. In addition, the patients can spread viruses to the environment for a long time. It is reported that CRS incidence in a society varies according to the number of seronegative persons, virus circulation and the rate of rubella vaccination in that particular period in the society (CDC, 2015).

Individuals develop immunity to infections by either experiencing the diseases themselves or getting vaccinated against the infectious agents which stimulates the immune system. When the diseases have mild clinical findings, the patient may not remember the history of prior infection. Serological tests that detect the specific antibodies provide evidence of historical exposure to the infection either by recovering

from the disease or vaccination (Thompson et al.,2013:647). Cross-sectional serological studies provide data about the age- and sex-specific immunity rates of the studied population, and these data can provide a point of view for the detection of herd immunity status (Thompson and Odahowski, 2016:1459).

The infection chain can be broken by increasing the immunity rate among the members of the society. When the herd immunity rate is low, it is inevitable for the susceptible individuals to meet the infectious agents and diseases thus the virus circulation goes on. The immunity rate determines the dynamic behavior of the agent which can result in outbreaks, sustained circulation or extinction (Duintjer, et al., 2013:703). Routine vaccination of young children and the absence of widespread virus circulation can provide immunity clinically, although individual antibody concentration decline as time passes away. These individuals can be classified as “false seronegative” (Lin, et al., 2012:1).

Since rubella has mild clinical findings, its significance for public health is related with CRS which has high risk of morbidity and mortality. Rubella and CRS have been under notification since 2005; after the new surveillance system for communicable diseases was put into practice in Turkey (General Directorate of Primary Health Care of Ministry of Health of Turkey, 2004). In 2006, rubella vaccine was included in the national immunization schedule of childhood (NISC) as one of the components of measles-mumps-rubella (MMR) vaccine. It has been available on the markets since 1989, but it was not obligatory. MMR vaccine is applied at the ages of 12 months and in the first year of primary school (Demirdal et al., 2009:534; Aytaç et al., 2005). Recently, the second dose has been recommended at the age of 48 months. The possibility of vaccination failure can be prevented by the second dose of the vaccine.

The aim of this report is to establish the rate of rubella immunity in children who have been vaccinated by MMR after the inclusion of the vaccine in the NISC.

2. MATERIALS and METHODS

2.1. Study design, setting and participants

This is a cross-sectional study based on retrospective records. The study was conducted at the pediatric outpatient clinics of a secondary health care centre in the middle northern Anatolia. All children aged between 1 and 15, who underwent anti-Rubella IgG evaluation for any reason between June 1, 2012 and May 31, 2020 enrolled in this study. Patients having immunosuppression were excluded. The data

about age, sex, residence, vaccination status, medical history and anti-Rubella IgG were retrospectively collected from the hospital data record system. All participants had at least one dose of MMR during the study period.

2.2. Laboratory studies

Anti-Rubella IgG status was determined by chemiluminescent microparticle immunassay (CMIA) kits (ARCHITECT Rubella-IgG®, Abbott GmbH Co, Wiesbaden, Germany) providing qualitative detection. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light unit (RLU). The results were evaluated according to the cut-off relative light unit (RLU) values determined by the manufacturer because there is a direct relationship between the amount of IgG antibodies to rubella in the serum sample and the RLUs detected by the system. Specimens with results of ≥ 10.0 IU/ml are considered “positive”, specimens with results of 5.0-9.9 IU/ml are considered “grayzone” or “equivocal”, and specimens with results of < 5.0 IU/ml are considered “negative”.

2.3. Ethical considerations

The study was approved by the Ethical Committee of Non- Invasive Clinical Researches of Amasya University (Registration number: 06/01/2020– E.487).

2.4. Statistical analyses

The data were analyzed by using SPSS® version 16 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA), package program for statistical analyses for Windows®. The data were presented as percentages, frequencies, medians and minimum–maximum, ranges or mean \pm SD by descriptive statistics, when indicated. Cross- tables with chi-square test (χ^2) were used to identify statistically significant differences between groups at 95% confidence. Probability factor (p) less than 0.05 was regarded to be statistically significant.

3. RESULTS

Overall 480 children aged between 1 to 15 years old (mean: 6.25 ± 4.62) enrolled in the study. A total of 233 (48.5%) of the participants were females. 35.2% (n=169) of the participants were from rural areas. The rate of anti-Rubella IgG seropositivity in whole group was 90.6% (n=435) ignoring age, residence and vaccination

dose. Seronegativity was detected in thirty-nine (8.1%) of the participants and the rate of equivocal results was 1.3% (n=6).

Since vaccination is applied at the age of one year old and the first grade of the primary education, some individuals were vaccinated with one dose of MMR vaccine, some with two. Two hundred and seventy-six children (57.5%) were aged between 1-6 years old and they had one dose, while the rest, 7-15 years old, (n=204; %42.5) had two doses. The rate of seropositivity was higher in children older than six years old (n= 243/276 (88.1%); n=192/204 (94.1%) which is statistically significant (p=0.02). Gender, residence had no statistical significance on seropositivity (p=0.07, p= 0.09, respectively). The results are summarized in table 1.

Table1: Sociodemographic Features of the Participants and Serologic Status

Age (years old)	6.25±6.62	
Gender (n; %)	Male	Female
	247; 51.4%	233; 48.6%
Residence (n; %)	Urban area	Rural area
	311; 64.8%	169; 35.2%
Rubella serology	Positive (n=435; 90.6%)	Negative (n=39; 8.1%)
Age (years old)	6.39±4.67	5.15±3.78
Gender	Male/ Female	Male/ Female
	219; 50.3%/ 216; 49.7%	25; 64.1%/ 14; 35.9%

Age groups	Positive	Negative
1-6 years old (n=276; 57.5%)	243; 88%	28; 10.1%
Gender	Male/ Female	Male/ Female
	135; 55.5%/108; 44.4%	17; 60.7%; 39.3%
7-15 years old (n= 204; 42.5%)	192; 94.1%	11; 5.4%
Gender	Male/ Female	Male/ Female
	84; 90.3%/ 97.2%	8; 72.7%; 3; 27.3

4. DISCUSSION

Rubella is a self-limiting mild disease of childhood, but the most dramatic complication of the infection is CRS. CRS is the result of acute infection in susceptible pregnant women, which can be prevented by breaking the infection chain in children by vaccination. The main aim of vaccination policy is to eradicate CRS. World Health Organization (WHO) defines rubella as “the leading vaccine-preventable cause of birth defects.” The WHO recommends that all countries should introduce rubella vaccination to their vaccination programs as a part of combined measles, mumps and varicella vaccines (MMR, MMRV). In 2015, WHO Region of Americas declared that their region was free of endemic transmission of rubella. In December 2018, 86.6% (n=168/194) of the world countries had introduced rubella vaccination to their NISC and global vaccination coverage was estimated at 69%. Reported rubella and CRS cases declined by 97%, but CRS rates are still high in Africa and South Asia. The WHO had the target of measles and rubella elimination in at least five regions by the end of 2020. However, wars and economic inequality going on all around the world prevents the achievement of goals in health care (WHO,2019). In most of the studies throughout the world pregnant or women at child-bearing age have been evaluated. The susceptibility rates were different between WHO regions, but the pooled rubella seronegativity prevalence was found to be over %9 in meta-analyses (Pandolfi et al., 2017:530).

Rubella vaccine has been in Turkish market since 1989 as one of the non-obligatory vaccines, but since 2006 it has been in the NISC with two doses. The rate of the infection and CRS was reduced by high vaccination coverage. No cases of CRS were reported and just two confirmed rubella cases whose source of infection was not known, were notified in 2017. Supplementary immunization activities go on as a part of measles control programs. This study established that immunization program of rubella is a success in Turkey with vaccination coverage of 98% and seropositivity rate of 90.6% in our province. The rate of immunity was statistically higher in the elder group (94.1%), as expected, with respect to the second dose of the vaccine. Second dose of the live attenuated vaccines prevents immunization failure.

In Turkey many studies have been conducted to establish the immunity and susceptibility rates of rubella infection before 2006. The target populations of the studies were children adolescents, pregnant women and /or women at child bearing age. The rate of seropositivity was found to be 18.5% in 0-1 year old girls, 28.6% in 2-6 years old girls and 76.7-78.1% in women older than 18 years old; increasing with age. Sociodemographic features were not statistically correlated with rubella immunity (Demirdal et al., 2009:534). Seroprevalence of rubella increased with age, with a seropositivity rate of 47.3% in the children aged 1-4 years and of 89.2% in those aged 13-16 years in eastern Turkey (Gürgöze, et al., 2006:48). In Edirne, the rate of seronegativity was reported to be 6.3% in adolescent girls (12-17 years old) and the authors concluded that rubella vaccination should be applied to adolescent girls before marriage (Öner, et al., 2006:185). The study, conducted in a rural area with women at childbearing age (15-49 years old), established that 95.5% of them were immune against rubella and seropositivity rate was higher in younger ones, the authors concluded that there was no need of vaccination for this study group. The rate of seropositivity was not related with socioeconomic features; marital status, education, occupation or coverage by social insurance (Aksakal, et al., 2007:157). The report of the pregnant women in Malatya established a rate of 5.6% susceptibility in pregnant women, concluding that vaccination efforts should be focused on adolescents (Pehlivan et al., 2007:462). The common feature of all these studies is that the study populations consist of unvaccinated individuals of our country which makes this study different than others. However, this is a retrospective study based on hospital records which is a great limitation.

In conclusion, this study established that rubella vaccination achieved the goal of high immunization rate in Turkey. This is the most important step for the eradication of CRS, one of the preventable reasons of congenital abnormalities. Turkey is

on the right way with successful applications of two doses of MMR, adolescent vaccination before the first pregnancy can be the solution for the susceptible population.

REFERENCES

- Aksakal, F.N., Maral, I., Cirak, M.Y., Aygun, R. (2007). "Rubella seroprevalence among women of childbearing age residing in a rural region: is there a need for rubella vaccination in Turkey", *Jpn J Infect Dis*, 60(4):157-160.
- Aytac, N., Yucel, A.B., Yapicioglu, H., Kibar, F., Karaomerlioglu, O., Akbaba, M.(2009). "Rubella seroprevalence in children in Dogankent, a rural area of Adana province in Turkey", *Euro Surveill*. 2009;14(50):pii=19444. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19444>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2015). Hamborsky, J., Kroger, A. and Wolfe, S. (Ed). "Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases", (Thirteenth edition). Public Health Foundation. Washington D.C.
- Demirdal, T., Demirtürk, N., Toprak, D., Aktepe, O.C., Aşci, Z. (2009) "Seroprevalence of rubella among Turkish women and children in Afyonkarahisar, Turkey", *Turk J Pediatr*.51(6):534-538.
- Duintjer Tebbens, R.J., Pallansch, M.A., Kalkowska, D.A., Wassilak, S.G., Cochi, S.L., Thompson, K.M. (2013). "Characterizing poliovirus transmission and evolution: Insights from modeling experiences with wild and vaccine-related polioviruses", *Risk Analysis*, 33(4):703–749.
- General Directorate of Primary Health Care of Ministry of Health of Turkey (2004): Notification and Reporting System for Communicable Diseases. Guideline for Standardized Diagnosis, Surveillance and Laboratory General Directorate of Primary Health Care of Ministry of Health of Turkey, Ankara, Turkey.
- Gürgöze, M.K., Yılmaz, E., Gödekmerdan, A., Akça, Z., Doğan, Y., Akarsu, S., Denizmen Aygün, A. (2006). "Seroprevalence of mumps, varicella and rubella antibodies in children 1-16 years of age in eastern Turkey", *The Turkish Journal of Pediatrics*, 48: 185-188

- Lin, C.C., Yang ,C.Y., Shih, Y.L., Huang, Y.Y., Yang, T.H., Liang, J.Y., Chang, C.F., Hsieh, H.S., Huang, Y.L. (2012). “Persistence and titer changes of rubella virus antibodies in primiparous women who had been vaccinated with strain RA 27/3 in junior high school”, *Clin Vaccine Immunol*, 19(1):1-4. doi: 10.1128/CVI.05334-11.
- Öner, N., Vatanserver, Ü., Karasalihoğu, S., Tatman-Otkun, M., Ekuklu, G., Küçükuğurluoğlu, Y. (2006). “Rubella seroprevalence among Turkish adolescent girls living in Edirne, Turkey”, *The Turkish Journal of Pediatrics*, 48: 288-293.
- Pandolfi, E., Gesualdo, F., Rizzo, C., Bella, A., Agricola, E., Mastroiacovo, P., Tozzi, A.E. (2017). “Global seroprevalence of rubella among pregnant and childbearing age women: a meta-analysis”, *The European Journal of Public Health*, 27;3:530–537
- Pehlivan, E., Karaoğlu, L., Özen, M., Güneş, G., Tekerekoğlu, M.S., Genç, M.F., Eğri, M, Ercan, C. (2007). “Rubella seroprevalence in an unvaccinated pregnant population in Malatya, Turkey”, *Public Health*, 121:462–468
- Thompson, K.M., Pallansch, M.A., Tebbens, R.J., Wassilak, S.G., Cochi, S.L. (2013). “Modeling population immunity to support efforts to end the transmission of live polioviruses”, *Risk Analysis*, 33(4):647–663.
- Thompson, K.M., Odahowski, C.L. (2016). “Systematic Review of Measles and Rubella Serology Studies”, *Risk Analysis*, 36 (7): 1459-1486. DOI: 10.1111/risa.12430
- WHO. Rubella (2020) Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rubella>
- WHO. Measles and rubella country profile – Turkey (2019). Available at: <https://www.euro.who.int/en/countries/turkey/data-and-statistics/measles-and-rubella-country-profile-turkey-2019>

PİLONİDAL SİNÜS HASTALIĞINDA KARYDAKİS FLEB PROSEDÜRÜ: TEK MERKEZLİ DENEYİMİMİZ

Dr. Haluk TÜMER
Seyhan Devlet Hastanesi

ÖZET: Amaç: Bu çalışmanın amacı pilonidal sinüs hastalığının cerrahi tedavisinde kullanılan Karydakis Flep tekniğinin etkinliğini değerlendirmek için tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 2016-2018 yılları arasında Seyhan Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Pilonidal sinüs hastalığı tanısıyla karydakis Flep rotasyonu tekniği uygulanan 74 hasta retrospektif olarak incelendi. Operasyonlar tek hekim tarafından yapıldı. Hastaların yaşı ,cinsiyeti, hastanede kalma süresi, ameliyat süresi, dren kullanımı, oluşan komplikasyonlar ve nüks oranları değerlendirildi.

Sonuçlar: Hastaların 60(%81)ı erkek ,14(%19)u kadındı , yaş ortalaması 23.7, hastanede kalış süresi 1,2 gündü. 32(%43) hastada dren kullanıldı. Dren ortalama 3,1 günde çekildi. Dikişler 15 günde alındı. 17 (%22,9) unda seroma, 9(%12) yara enfeksiyonu vardı. Hastalar ortalama 16 ay takip edildi. 2(%2,7) nüks görüldü.

Sonuç: Karydakis flep tekniği düşük komplikasyon ve nüks oranları ile Pilonidal Sinüs hastalığı tedavisinde güvenle kullanılabilen basit bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Pilonidal Sinüs, Cerrahi ,Karydakis Flep, Nüks

Giriş

Pilonidal sinüs hastalığı genellikle sakrokosigeal bölgede sinüs ağızları ve bunların enfekte olmasıyla ortaya çıkan abse formasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Akut ve kronik klinik seyri vardır. Hodges , 1880 yılında Latince kıl anlamına gelen ‘pilus’ ve yuva anlamına gelen ‘Nidus’ kelimelerini birleştirerek ‘pilonidal’ kelimesini oluşturmuştur 1,2. Daha sıklıkla genç-erişkin erkeklerde görülür. Çocuklarda nadir olarak rastlanmaktadır(3,4).

İkinci Dünya Savaşı'na katılan özellikle uzun süre araç kullanan askerlerde görüldüğü için ‘‘Jip Hastalığı’’olarak adlandırılmıştır. Hastalık Akdeniz lkelerinde sık görülmekle birlikte Asya ve Afrika kökenlilerde daha nadir görülmektedir. nemli bir morbidite nedenidir 5,6,7. Hastalığın etyopatogenezi tariflendiği günden itibaren tartışmalara neden olmuştur ve son çalışmalarda edinsel faktörler suçlanmaktadır 8,9,10. nceki yıllarda medüller kanal artığı olarak değerlendirilen konjenital nedenler dşnlmekte iken ; günümüzde kıl batmasının neden olduğu edinsel nedenler suçlanmaktadır. Kıl batması sırasında 3 faktörden bahsedilir.

- 1-nc serbest kıl
- 2-Sürtünme kuvveti
- 3-Cildin yaralanabilir özelliği

Bir kılın doğumsal yarığa girmesiyle diğer kıllar bunu izlemekte ve böylece pilonidal hastalığın yabancı doku reaksiyonu ve enfeksiyonu tetiklenmektedir 5,10 Hastalık asemptomatik olabilir ya da zaman içinde sinüs ağızlarından akıntı ve sonrasında enfeksiyon artarak abse formasyonu ile bulgu verebilir.Klinik olarak sakro-koksigeal bölgede sinüs ağızlarını görmekle teşhis edilebilir .

Sinslerde bulunan kılların alınması, tüy dökücü ajan kullanımı ve bölgeye yapılan epilasyon kronik semptomların büyük bir bölümünü ortadan kaldırmaktadır. Abseler kendiliğinden veya fistül oluşturarak drene olabileceği gibi genellikle cerrahi drenaja ihtiyaç duyarlar (3-5).

Pilonidal Sinüs hastalığında ideal cerrahi yaklaşım; enfekte sinüs alanının tamamen eksize edilmesi ve meydana gelen defektin farklı tekniklerle kapatılmasıdır. Cerrahideki temel nokta; basit ve kolay uygulanabilir olması, hastanede kalış süresinin kısa olması, postoperatif yara bakımının kolay olması ,nüks oranının düşük ve günlük aktiviteye dönüş hızının kısa olmasıdır. Kısaca daha düşük nüks oranıyla minumum doku eksizyonunu içermelidir. Bu amaçla kullanılan başlıca cerrahi yöntemler şunlardır:

- Eksizyon- Primer onarım
- Bascom tekniği
- Sinotomi Fistlotomi Drenaj
- Marsupializasyon
- Karydakıs fleb uygulaması
- Rhomboid Eksizyon Linberg Flep uygulaması
- V-Y ilerletme Flep uygulamaları

Uygulanan cerrahi teknikler geliştirilerek modifikasyonları da yapılmıştır. Geliştirilmiş olan bu yöntemlere rağmen hastalığın cerrahi tedavisinde ideal bir cerrahi teknik net olarak ortaya konulamamıştır. Bu çalışmada, pilonidal sinüs hastalığı sebebiyle yapılan Karydakis flep ameliyatı deneyimlerimizi ve sonuçlarını sunmak amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metod

Araştırma 2016-2018 yılları arasında Seyhan Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde yapıldı. Pilonidal sinüs hastalığı tanısıyla karydakis Flep rotasyonu tekniği uygulanan 74 hasta retrospektif olarak incelendi. Operasyonlar tek hekim tarafından yapıldı. Hastalar; yaş, cinsiyet, komplikasyonlar, nüks ve nüksün zamanı açısından araştırıldı. Hastaların 1, 3, 6, 12, 24 aylardaki kontrolleri incelendi. Veriler hastane arşivi (hasta dosyası, çıkış özetleri, ameliyat notları ve poliklinik kayıtları) incelenerek ve telefon ile bireylerle görüşülerek elde edildi. Tüm hastalara antibiotik profilaksisini takiben ketamin dormicum sedasyon ve Bupivakain lokal anestezi desteğiyle ve prone pozisyonda Karydakis flep prosedürü uygulandı. 32(%43) hastada dren kullanıldı. Dren ortalama 3,1 günde çekildi. Dikişler 15 günde alındı.

Cerrahi teknik

Operasyon bölgesi ameliyata gelmeden serviste traş edilen hastalar prone pozisyonunda alındı. Ketamin dormicum sedasyon ve Bupivakain lokal anestezi desteğiyle yapılan anestezi sonrası her iki gluteusa ameliyat masasının kenarına yapıştırılan flasterler sayesinde traksiyon uygulanarak intergluteal bölge ortaya kondu. Ameliyat bölgesi temizliğini takiben sinüsün üzerinde ve orta hattın 2 cm lateralinde olmak üzere, dikey uzunluğu sinüs ağızlarının durumuna göre en az 5 cm olan, eliptik bir insizyon yapıldı. Kist, sinüsü yaralamadan ve geride sinüs ekleri bırakmadan dikkatlice eksize edildi. Kesinin medial tarafından, cilt, cilt altı ilerletme flebi hazırlandı. Cilt altı dokusu tabanda 0 vicril sütürlerle presakral fasyaya, ciltaltı dokuları da karşılıklı dikildi. Kalan boşluğa, 1 adet kapalı emici dren konuldu. Cilt 3/0 polipropilen ile kapatıldı. 15. günde ise cilt sütürleri alındı.

Bulgular

Pilonidal sinüs tanısıyla 74 hasta (60(%81)ı erkek ,14(%19) u kadın) ameliyat edildi. Hastaların yaş ortalaması 23.7 yıl idi. Ortalama hastanede kalış süresi 1,2 gündü. 32(%43) hastada dren kullanıldı. Dren ortalama 3,1 günde çekildi. Hastaların

takip süresi ortalama 12 aydı. Bu süre içerisinde 2(%2,7) hastada nüks saptandı. 17 (%22,9) unda seroma, 9(%12) yara enfeksiyonu vardı. Flep iskemisi görülmedi. Yara yeri enfeksiyonu olan hastalar antibiyotik ve günlük pansuman ile tedavi edildi. Yara yeri enfeksiyonu görülen hastalardan birinin takibinde 6. ayda nüks saptandı.

Tartışma

Pilonidal Sinüs Hastalığı genç erişkin yaştaki kişilerde ve erkek popülasyonda sık görülmektedir. Apseli ve ağrılı akıntidan, asemptomatik forma kadar yaygın bir şikayet ağına neden olabilir. Bu hastalık morbiditesi çok olan insanın sosyal yaşam kalitesini bozmaktadır. Tedavisinde cerrahi ve cerrahi olmayan birçok yöntem önerilmiştir. Cerrahi olmayan yöntemler cerrahi yöntemlere göre en fazla uygulanmış olan konservatif yöntem, sinüs ağızlarından kist içine fenol uygulamasıdır (12). Cerrahi tedavi olarak birçok prosedür tarif edilmiş, bunlar kimi zaman modifiye edilmiş kimi zaman önerilmemiştir. Aslında uygulanacak ameliyatın, cerrahi tekniğinin kolay, maliyetinin düşük, iş yaşamına erken dönülmesini sağlayan, hastanede kalış süresi kısa, ameliyatsonrası nüks ve komplikasyon oranı düşük olmalıdır(13). Günümüzden 20–30 yıl öncesine kadar hastalıklı dokunun çıkarılması sonrası kalan boşluğun primer olarak kapatılması en sık uygulanan yöntem olmuş ve yaranın açık olarak iyileşmesinden daha etkin ve güvenli bir yöntem olduğu da savunulmuştu. Fakat daha sonraki yıllarda % 42'ye varan nüks oranların bildirilmesi üzerine tüm dünyada flep prosedürlerine eğilim artmıştır. Geliştirilmiş olan bu yöntemlere rağmen hastalığın cerrahi tedavisinde ideal bir cerrahi teknik net olarak ortaya konulamamıştır. Cerrahi tedavi yöntemlerinden biri olan Karydakıs operasyonu ilk kez Karydakıs tarafından 1973 yılında asimetrik primer kapama tekniği olarak tarif edilmiş ve günümüze kadar da birçok cerrah tarafından uygulanmıştır. Bu teknik ile intergluteal sulkus orta hattan ayrılarak laterale doğru kaydırılmaktadır(14). Bu çalışmada komplike ve nüks olmayan tüm olgulara Karydakıs operasyonu yapılarak inter-gluteal sulkus laterale kaydırıldı. Karydakıs'in 7471 hastayı kapsayan çalışmasında 55 hastada (% 0,7) nüks, % 8,5 oranında komplike-kasyon, ortalama hastanede kalış süresini de 3 gün olarak saptamıştır. Ateş ve ark.'nın yaptığı Karydakıs operasyonu uygulanan ve 135 hastayı içeren başka bir çalışmada 2 hastada seroma, 1 hastada hematoma, 4 hastada yara yeri enfeksiyonu ve 8 hastada yara yerinde ayrışma saptanmıştır(15). Çalışmamızda ise hastaların . 17 (%22,9) unda seroma, 9(%12) yara enfeksiyonu ve 2'inde nüks (% 2,7) izlendi. Seroma, diğer çalışmalara göre biraz daha sık görülmektedir. Yara yeri enfeksiyonu diğer çalışmalarda benzer oranlarda görülmekte iken yara yerinde ayrışma hiçbir hastada saptanmamıştır. Literatürde, seroma ve hematoma gibi

komplikasyonları önlemek amacıyla dren kullanımının göz önünde bulundurulması gerektiği ifade edildiği gibi bunun aksine flep altına dren kullanımının komplikasyonları azaltmada faydasının olmadığı da rapor edilmiştir(13,16) . Çalışmamızdaki 32(%43) hastada dren kullanıldı. Dren ortalama 3,1 günde çekildi. Dikişler 15 günde alındı. tüm hastalara hemovak dren kullanılmıştır. Dren kullanımının sıvı birikimini azaltması yanında uyguladığı negatif basınçla flebin yapışmasına da yardımcı olduğu inancı içerisindeyiz. Çalışmamızda ameliyat sonrası meydana gelen komplikasyonların nüks olgunun birinde yara yeri oluşumunu artırdığı saptandı. Nüks görülen 2 hastada da enfeksiyon saptanmıştı. Ameliyat sonrası görülen komplikasyon oranlarının azaltılması ile nüks oranlarının da azaltılacağı düşüncesindeyiz. Bu nedenle tedavinin yapılan ameliyat ile bitmediği, postoperatif bakımın da tedavinin bir parçası olduğu unutulmamalıdır. Operasyon sonrası nüks oluşumunda enfeksiyon yanında kesi yerinde gerginliğe bağlı yara ayrılmasının da nüksü neden olduğu düşüncesindeyiz. **Sonuç olarak;** Karydakıs flep ameliyatının Pilonidal Sinüs hastalığında komplikasyon ve nüks oranlarının düşük olması nedeniyle güvenle uygulanabileceğine inanıyoruz. Yine de hastaya ve hastalığına göre en uygun tedavi yöntemi seçilmelidir.

KAYNAKLAR

5. Stansby G, Greatorex R. Phenol treatment of pilonidal sinuses of natal cleft. Br J Surg. 1989;76(7):729-30.
- Akan K, Tihan D, Duman U, et al. Pilonidal sinüs tedavisinde cerrahi Limberg flep yöntemi ile kristalize fenol uygulamasının retrospektif karşılaştırılması. Ulusal Cer Derg 2013; 29:162-166. doi: 10.5152/UCD.2013.2457.
- Amit K, John LR, Pilonidal Disease. Clin Colon Rectal Surg. 2011 March; 24(1): 46-53.
- Ates M, Dirican A, Sarac M, Aslan A, Colak C. Clinical surgery: Short and long-term results of the Karydakıs flap versus the Limberg flap for treating pilonidal sinüs disease: a prospective randomized study. Am J Surg. 2011;202(5):568-73.

- Bascom J, Pilonidal disease. Origin from follicles of hair and results of follicle removal as treatment. *Surgery* 1980;87:567-572
- Cay F, Kanat BK, Girgin M, Pilonidal Sinüs Tedavisinde Kristalize Fenol. Adıyaman Üni. Sağlık Bilimleri Dergisi (2017) 3(3):617-624.
- de Parades V, Bouchard D, Janier M, et al. Pilonidal sinus disease. *J Visc Surg.* 2013, 150(4):23747. DOI: 10.1016/j.jvisc Surg.2013.05.006
- Haskaraca MF, Özsoy M, Erözkan AT, Sağlam İ, Önal M. Pilonidal sinüs hastalığında modifiye Karydakıs operasyonu; Manisa Devlet Hastanesi deneyimi. *Cer San D.* 2013;6(1);8-13.
- Hodges RM , Pilonidal sinüs. *Boston Med Surg J* 1880 103:485– 48.
- Karydakıs GE, Easy and successful treatment of pilonidal sinus after explanation of its causative process. *ANZ J Surg* 1992;62:385–9.
- Kaya B, Ulukent SC, Bat O, Akça Ö, Mete F. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Dergisi (2014).54(1).
- Kulacoglu H, Dener C, Tumer H, et al ,Total subcutaneous fistulectomy combined with Karydakıs flap for sacrococcygeal pilonidal disease with secondary perianal opening. *Colorectal Dis.* 2006 Feb;8(2):120-3. doi: 10.1111/j.1463-1318.2005.00872.x.
- McCallum IJ, King PM, Bruce J, Healing by primary closure versus open healing after surgery for pilonidal sinus: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336:868–871. doi:10.1136/bmj.39517.808160.BE.
- Mentes B. B, Leventoglu S, A. Cihan, et al, Modified Limberg transposition flap for sacrococcygeal pilonidal sinüs. *Surg Today*, 34 (2004), pp. 419-423. doi: 10.1007/s00595-003-2725-x.
- Topgül K, Ozdemir E, Kiliç K, et al. Long-term results of Limberg flap procedure for treatment of pilonidal sinus: a report of 200 cases. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(11):1545-8.
- Urhan MK, Kücükkel F, Topgul K, et al. Rhomboid excision and Limberg flap for managing pilonidal sinus: results of 102 cases. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(5):656–9.

DİMETİL FUMARATIN LİPOLİSAKKARİT UYGULAMASI İLE OLUŞTURULAN KARACİĞER HASARI, OKSİDATİF STRES VE İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Öğr. Gör. PhD İlknur BİNGÜL
İstanbul Üniversitesi

ÖZET: Lipolisakkarit (LPS) gram negatif bakterilerin hücre dışı zarında bulunan bir endotoksindir. Dimetil fumarat (DMF) antioksidan, antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkili bir oral terapötik ajandır. DMF'nin oksidatif stresin uyarıldığı deney modellerinde oksidatif stresi ve inflamatuvar reaksiyonları azalttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda, DMF'nin LPS uygulamasıyla oluşturulan karaciğer hasarı, oksidatif stres ve inflamasyon üzerine etkisi incelenmiştir.

Tek doz periton içi LPS (8 mg/kg) uygulanan sıçanlara, LPS injeksiyonundan 2 ve 4 saat sonra gavajla DMF (40 mg/kg) verildi. Serumda alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrojenaz (LDH) ve alkalin fosfataz (ALP) aktiviteleri ölçüldü. Karaciğerde reaktif oksijen türleri (ROS), tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS), dien konjugatı (DK), ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP), glutatyon (GSH) ve antioksidan aktivite (FRAP) tayin edildi. Ayrıca, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) düzeyleri ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ölçüldü.

LPS uygulaması ALT, AST ve LDH aktivitelerinde anlamlı artışlara neden oldu, ALP aktivitesi değişmedi. ROS, TBARS, DK ve AOPP düzeylerinin arttığı, GSH düzeylerinin azaldığı, FRAP düzeylerinin ise değişmediği bulundu. TNF- α düzeylerinde ve MPO aktivitesinde anlamlı artışlar saptandı. DMF, LPS'ye bağlı olarak ALT, AST ve LDH aktiviteleri, ROS, TBARS, DK, AOPP ve TNF- α düzeyleri ile MPO aktivitesinde saptanan artışları anlamlı olarak azalttı.

Sonuçlarımız DMF'nin oksidatif stresi ve inflamasyonu baskılayarak, LPS'ye bağlı karaciğer hasarını iyileştirmede yararlı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: lipopolisakkarit, dimetil fumarat, karaciğer hasarı, oksidatif stres, inflamasyon

The Effect of Dimethyl Fumarate on Lipopolysaccharide-induced Liver Damage, Oxidative Stress, and Inflammation

ABSTRACT: LPS is the endotoxin, found in the cell wall of gram-negative bacteria. Dimethyl fumarate (DMF) is an oral therapeutic agent with antioxidant, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties. DMF was reported that suppresses oxidative stress and inflammation in oxidative stress-induced experimental models. We aimed to investigate the effect of DMF on LPS-induced liver damage, oxidative stress, and inflammation.

Rats were injected with single-dose LPS (8 mg/kg) intraperitoneally. DMF (40 mg/kg) was administered by gavage for 2 and 4 hours after LPS injection. Serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), and alkaline phosphatase (ALP) activities were determined. Hepatic reactive oxygen species (ROS), thiobarbituric acid reactive substance (TBARS), diene conjugate (DC), advanced oxidation protein products (AOPP), glutathione (GSH), ferric reducing anti-oxidant power (FRAP), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) levels and myeloperoxidase (MPO) activity.

LPS significantly increased ALT, AST ve LDH activities, but ALP did not alter. ROS, TBARS, DC, AOPP, TNF- α levels and MPO activity increased, GSH decreased. However, FRAP did not change. DMF caused dramatic decreases in LPS-induced elevated ALT, AST, and LDH activities, ROS, TBARS, DC, AOPP, TNF- α levels and MPO activity.

Our results indicate that DMF may be useful in LPS-induced liver damage by suppressing oxidative stress and inflammation.

Key words: lipopolysaccharide, dimethyl fumarate, liver damage, oxidative stress, inflammation

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Lipopolisakkarit (LPS; *endotoksin*) gram negatif bakterilerin dış zarının temel ve fonksiyonel bir bileşenidir. Yüksek konsantrasyonları çoklu organ hasarı ile sonuçlanan septik şoka neden olmaktadır (Sakaguchi vd., 2011:26). LPS plazmada bir akut faz proteini olan LBP'ye (*LPS-binding protein*) bağlanır ve monosit, nötrofil ve makrofajların yüzeyindeki CD14 reseptörleri aracılığı ile TLR4 (*toll-like receptor 4*) ve onun tamamlayıcısı MD-2 proteininden oluşan komplekse aktarılır. LPS/TLR-4/MD-2'den oluşan bu kompleks hücre içindeki NF κ B (*p50, p65*), AP-1 (*activator protein 1*) ve NF-IL-6 (*nuclear factor-interleukin-6*) gibi transkripsiyon faktörlerini

fosforilleyerek aktifler. Böylece hızlı bir gen indüksiyonu olur ve sitokinler, kemokinler, lipid mediatörler, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve adezyon molekülleri gibi inflamasyonda rol alan proinflamatuvar etkili bileşiklerin ekspresyonu sağlanır (Szabo ve Mandrekar, 2010:33; Sakaguchi vd., 2011:26). Endotoksemide nötrofil ve makrofajlardaki NADPH oksidaz ile hepatositlerde iskemiye bağlı ksantin oksidaz aktivasyonu süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) radikali oluşumunu artırır. Ayrıca makrofajlarda iNOS aktivasyonu ile nitrik oksit (NO) ve bunun $O_2^{\cdot-}$ radikali ile birleşmesi ile peroksinitrit oluşumu, dolayısıyla nitrozatif stres de artar (Zhong vd., 2016:83; Jiang vd., 2018:2018).

Endotoksemide karaciğer başlıca hedef organlardan biridir. Normal koşullarda LPS karaciğerde özellikle de karaciğer makrofajları olarak bilinen Kupffer hücrelerinde etkisizleştirilmektedir. Endotoksemik koşullarda Kupffer hücrelerinde aşırı miktarda reaktif oksijen ve azot radikalleri ve proinflamatuvar sitokinler oluşmaktadır. Bu bileşikler hepatositlerde apoptotik ve nekrotik değişimleri uyarmakta ve hücre hasarına yol açmaktadır. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, LPS'nin karaciğerde oksidatif/nitrozatif stresi ve sitokin düzeylerini arttırdığı, antioksidan sistemi baskıladığı ve prooksidan-antioksidan dengesini prooksidasyon yönünde değiştirdiği gösterilmiştir (Depboylu vd., 2013:65; Zhong vd., 2016:83; Jiang vd., 2018:2018).

Dimetil fumarat (DMF) multipl skleroz ve psöriazis gibi hastalıklarda ilaç olarak kullanılan, antioksidan, antiinflamatuvar ve immunomodulator etkili sentetik bir nükleer faktör eritroid-2 ilişkili faktör 2 (Nrf2) aktivatörüdür.

Bilindiği gibi Nrf2 bir transkripsiyon faktörüdür. Oksidatif stres koşullarında Nrf2-ARE (*antioxidant responsive element*) sinyal yolunun aktivasyonu ile birçok antioksidan enzim/proteinlerin ekspresyonu sağlanır. Böylece redoks homeostaz düzenlenir ve oksidatif stresle mücadele sağlanır (Kumar vd., 2014:31; Della Giustina vd., 2018:41). Bu nedenle, son yıllarda karaciğer ve diğer organlarda oksidatif stresle uyarılan doku hasarını önlemek/azaltmak için bitkisel kaynaklı veya sentetik Nrf2 aktivatörleri birçok araştırmacı tarafından kullanılmıştır.

DMF ağız yolu ile alındıktan sonra ince bağırsaklardan tamamen emilir ve esterazlar tarafından hızla aktif formu olan monometil fumarata dönüştürülür. DMF antioksidan etkisini Nrf2'nin aktivasyonu yoluyla gösterir (Della Giustina vd., 2018:41).

Karaciğerde iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan sıçanlarda DMF'nin hepatik lipid peroksit düzeyleri, inflamasyon ve NF- κ B ekspresyonunu baskılayarak, antioksidan enzimlerin protein ekspresyonlarını ise arttırarak karaciğer hasarına karşı

koruyucu olduğu saptanmıştır (Takasu vd., 2017:23). Benzer şekilde, çekum ligasyonu ve delme işlemi ile sepsis oluşturulan sıçanlarda da DMF uygulamasının karaciğerde prooksidan-antioksidan dengeneyi düzelttiği ve inflamasyonu azalttığı (Della Guistina vd., 2018:41) bildirilmiştir. Ayrıca, kardiyomiyositlerde yapılan in vitro bir çalışmada da LPS ile inkübe edilen hücrelerde oluşan hasara karşı DMF'nin koruyucu bir etki gösterdiği, bunu oksidatif stresi, mitokondri disfonksiyonunu ve enerji metabolizmasını düzelterek yaptığı bulunmuştur (Fu vd., 2019:235). Bununla birlikte, DMF'nin endotoksemik koşullarda etkinliği konusunda bilgiler kısıtlıdır. Bu amaçla, çalışmamızda Nrf2 aktivatörü DMF'nin LPS uygulaması ile oluşturulan karaciğer hasarı, oksidatif stres ve inflamasyon üzerine etkili bir drog olup olmayacağı incelenmiştir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Kimyasallar

DMF ve LPS (Escherichia coli O55:B5) ile diğer kimyasal maddeler Sigma Aldrich (Saint Louis, Missouri, ABD) firmasından temin edildi.

2.2. Deneysel Hayvanları

Çalışmamızda Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden sağlanan 4-6 haftalık 180-200 g ağırlığında Sprague-Dawley soyu dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık olacak şekilde, ısı ve ışık kontrollü olarak paslanmaz çelik kafes içerisinde bakıldı. Tüm işlemler Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu prosedürlerine uygun olarak gerçekleştirildi. (Onay numarası: 2019/14).

2.3. Deneysel Grupları

Sıçanlar rastgele seçildi ve 4 gruba ayrıldı: Kontrol grubu (n=6): LPS ve DMF'nin çözücüleri deney protokolüne uygun biçimde uygulandı. DMF grubu (n=4): %0.08'lik dimetilsülfoksitte çözülen DMF 40 mg/kg olacak şekilde 2 kez gavaj yolu ile uygulandı. LPS (n=6): LPS serum fizyolojikte sulandırılıp tek doz (8 mg/kg) periton içi uygulandı. LPS uygulamasından 6 saat sonra deney sonlandırıldı. LPS+DMF (n=6): Tek doz LPS uygulanan sıçanlara LPS uygulamasından 2 ve 4 saat sonra 2 kez gavajla 2 doz DMF (40 mg/kg) verildi ve deney LPS uygulamasından 6

saat sonra sonlandırıldı. Deney hayvanlarında endotoksemi oluşturmak için kullanılan yöntem, DMF dozu ve kullanım şekli daha önceki çalışmalara dayanmaktadır (Kalaz vd., 2016:42; Sun vd., 2018:121).

2.4. Kan ve Doku Örneklerinin Hazırlanması

Uygulamaların sonunda tüm hayvanlara ksilazin (15 mg/kg; i.p.; Bioveta, Czech Republic) ve ketamin (35 mg/kg; i.p.; Pfizer, USA) injeksiyonu yapılarak anestezi altında kalplerinden kuru tüplere kan alındı ve deney sonlandırıldı. Kan örnekleri 3500 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Karaciğer dokuları soğutulmuş %0.9 NaCl ile yıkandı ve soğuk PBS (tamponlanmış tuzlu su; 0.01 M, pH: 7.4) ile homogenize edildi. Doku homojenatları 600 xg'de 10 dakika santrifüj edilerek parçalanmamış doku örnekleri ve nükleer fraksiyon uzaklaştırıldı. Elde edilen süpernatant karaciğerde yapılan biyokimyasal analizlerde kullanıldı. Serum ve dokular deneyler yapılana kadar -80°C'de saklandı.

2.5. Serumda Yapılan İncelemeler

Serum ALT, AST, LDH ve ALP aktiviteleri İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Merkez laboratuvarında Roche Cobas Integra 800 otoanalizöründe ölçüldü.

2.6. Karaciğerde Yapılan İncelemeler

Reaktif Oksijen Türleri (ROS) Oluşumu

Doku homojenatları 1mM'lık 2,7-diklorodihidrofloresan diasetat (DCFH-DA) ile 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. Oluşan 2,7-diklorodihidrofloresan floresan mikropilaka okuyucuda (λeksitasyon: 485 nm, λemisyon: 538 nm) okundu (Wang ve Joseph, 1999:27).

Tiyobarbitürik Asitle Reaksiyona Giren Bileşikler (TBARS)

Lipit peroksidasyonunun son ürünlerinden olan MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile oluşturduğu kompleks spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuçlar ekstinksiyon katsayısı ($\epsilon=1.56 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak hesaplandı ve pmol/mg protein olarak verildi (Buege ve Aust, 1978:52).

Dien Konjugatı (DK) Düzeyleri

Karaciğer lipit ekstresi (kloroform:metanol; 2:1) kullanılarak 233 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak tayin edildi (Buege ve Aust, 1978:52).

İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (AOPP) Düzeyleri

Karaciğer homojenatlarının sitrik asit içeren asit ortamda verdiği absorbanslar 340 nm.'de okundu. Sonuçlar kloramin-T ile potasyum iyodürün (KI) oksidasyonu ile oluşan triiyodid ile standardize edilerek karşılaştırıldı ve nmol/mg protein olarak verildi (Hanasand vd., 2012).

Glutatyon (GSH) Düzeyleri

Homojenatlarda 5,5-dithiobis-(2-nitrobenzoate) ile 412 nm'de spektrofotometrik olarak tayin edildi (Beutler vd., 1963:61).

Antioksidan aktivite (Ferric Reducing Antioxidant Power; FRAP) Ölçümü

Plazmada ve karaciğer homojenatlarında +3 değerlikli demir (Fe+3) iyonlarını +2 değerlikli demir (Fe+2) iyonlarına indirgeyen antioksidan gücün ölçülmesi esasına dayanan yöntemle saptandı (Benzie ve Strain, 1996:239).

Miyeloperoksidaz (MPO) Aktivitesi Ölçümü

Peroksidaz içeren bir solüsyonla hidrojen peroksit varlığında orto-dianisidinin oksitlenmesi prensibine dayanarak ölçüldü (Rachmilewitz vd., 1993:105).

Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- α) Düzeyleri

ELISA yöntemi ile ticari kit kullanılarak çalışıldı.

Protein tayini

Doku homojenatlarında bişinkoninik asit kullanılarak mikropilaya okuyucuda spektrofotometrik olarak ölçüldü (Smith vd., 1985:150).

2.7. İstatistik İncelemeler

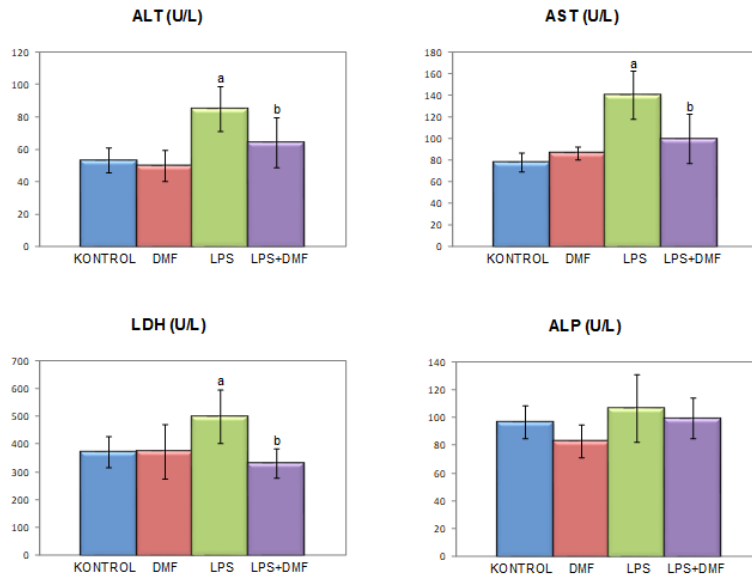
Sonuçlar ortalama \pm SD olarak verildi. Grup dağılımları Levene's testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametreler için tek yönlü ANOVA (post-hoc Tukey HSD), normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Kruskal-Wallis (post hoc Mann-Whitney U) testi kullanıldı.

3. BULGULAR

3.1. Karaciğer Hasarı Bulguları

LPS uygulaması serumda ALT, AST ve LDH aktivitesinde anlamlı artışlara neden oldu. DMF uygulaması LPS'ye bağlı olarak serumda ALT, AST ve LDH aktivitesinde saptanan artışı anlamlı bir şekilde azalttı. ALP aktivitesinde ise bir değişiklik bulunmadı (Şekil 1).

Şekil 1. Dimetil fumaratın (DMF) lipopolisakkarit (LPS) ile karaciğer hasarı oluşturulan sıçanlarda serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrojenaz (LDH) ve alkalen fosfataz (ALP) aktivite üzerine etkisi (ort \pm SD).

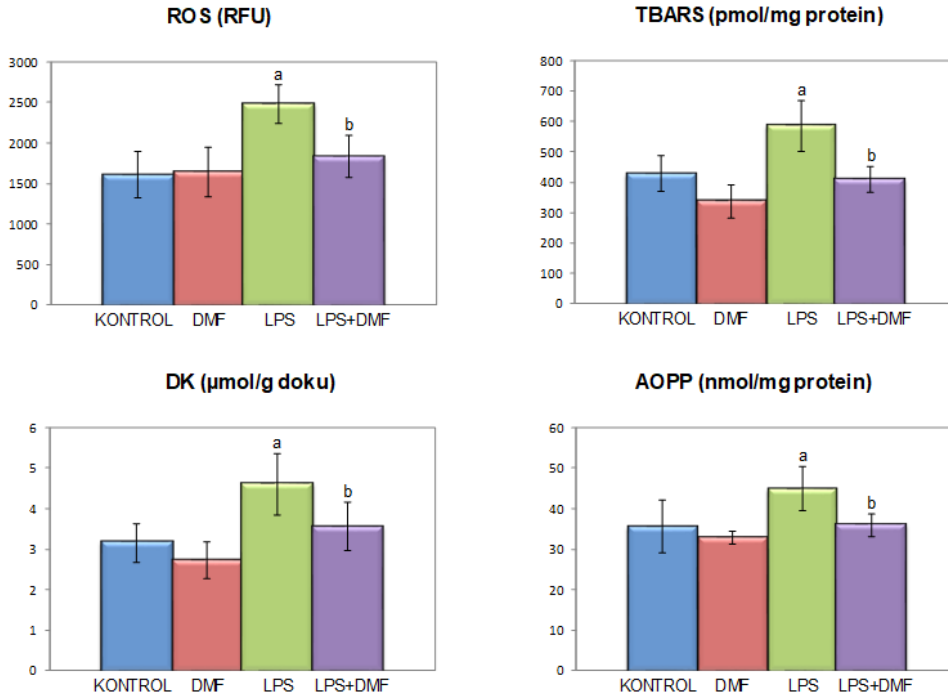


^ap<0.05 kontrol grubu ile; ^bp<0.05 LPS grubu ile karşılaştırıldığında.

3.2. Oksidatif Stres Bulguları

LPS karaciğerde ROS, TBARS, DK ve AOPP düzeylerinde belirgin artışlara neden oldu. DMF uygulamasının LPS'ye bağlı olan bu artışları, tüm prooksidan belirteçlerde anlamlı bir şekilde azalttığı görüldü (Şekil 2). LPS antioksidan parametrelerinden GSH düzeylerini azalttı, ancak DMF bu sonuçlarda anlamlı bir farklılık oluşturmadı. FRAP düzeylerin de ise bir değişiklik saptanmadı (Tablo 1).

Şekil 2. Dimetil fumaratın (DMF) lipopolisakkarit (LPS) ile karaciğer hasarı oluşturulan sıçanlarda hepatik reaktif oksijen türleri (ROS), tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS), dien konjugatı (DK) ve ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) üzerine etkisi (ort±SD).



^ap<0.05 kontrol grubu ile; ^bp<0.05 LPS grubu ile karşılaştırıldığında.

Tablo 1. Dimetil fumaratın (DMF) lipopolisakkarit (LPS) ile karaciğer hasarı oluşturulan sıçanlarda hepatik glutatyon (GSH) düzeyleri ve antioksidan aktivite (FRAP) üzerine etkisi (ort±SD).

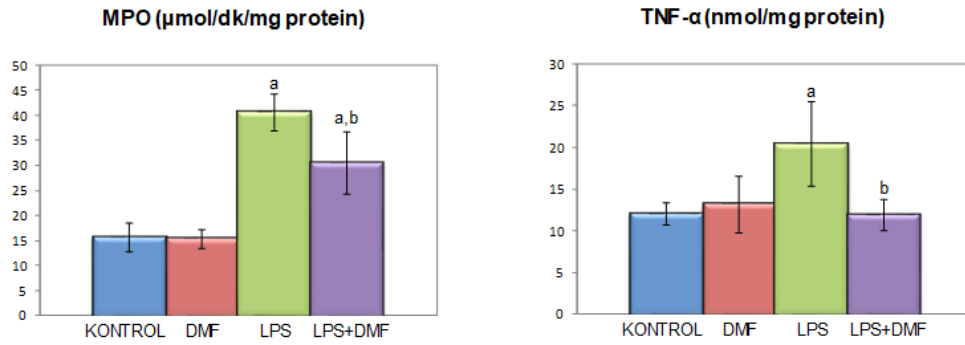
	KONTROL (n=6)	DMF (n=4)	LPS (n=6)	LPS+DMF (n=6)
FRAP (nmol/mg protein)	53.0±4.05	55.3±12.7	64.3±18.8	65.2±8.58
GSH (nmol/mg protein)	50.1±3.34	54.2±7.41	33.0±4.49 ^a	39.6±3.25 ^a

^ap<0.05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

3.3. İnflamasyon Bulguları

Karaciğerde LPS'ye bağlı olarak MPO aktivitesinde ve TNF- α düzeylerinde anlamlı artışlar saptandı. DMF ile inflamasyon çarpıcı bir şekilde azaldı (Şekil 3).

Şekil 3. Dimetil fumaratın (DMF) lipopolisakkarit (LPS) ile karaciğer hasarı oluşturulan sıçanlarda hepatik, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) düzeyleri ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi üzerine etkisi (ort±SD).



^ap<0.05 kontrol grubu ile; ^bp<0.05 LPS grubu ile karşılaştırıldığında.

4. SONUÇ

DMF'nin endotoksemi koşullarındaki etkisini incelediğimiz çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, DMF uygulamasının oksidatif stresi ve inflamasyonu baskılayarak, LPS'ye bağlı karaciğer hasarını iyileştirmede yararlı olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKÇA

- Benzie IFF, Strain JJ (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of 'antioxidant power': the FRAP assay. *Anal Biochem*, 239: 70-76.
- Beutler E, Duron O, Kelly BM (1963). Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med*, 61: 882-888.
- Buege JA, Aust SD (1978). Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol*, 52: 302-310.
- Della Giustina, A., Bonfante, S., Zarbato, G.F., Danielski, L.G., Mathias, K., de Oliveira, A.N.Jr., Garbossa, L., Cardoso, T., Fileti, M.E., De Carli, R.J., Goldim, M.P., Barichello, T., Petronilho, F (2018). Dimethyl Fumarate Modulates Oxidative Stress and Inflammation in Organs After Sepsis in Rats. *Inflammation*, 41: 315-327.
- Depboylu, B., Giriş, M., Olgaç, V., Doğru-Abbasoğlu, S., Uysal, M (2013). Response of liver to lipopolysaccharide treatment in male and female rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65: 645-650.
- Fu CY, Chen J, Lu XY, Zheng MZ, Wang LL, Shen YL, Chen YY (2019). Dimethyl fumarate attenuates lipopolysaccharide-induced mitochondrial injury by activating Nrf2 pathway in cardiomyocytes. *Life Science*, 235: 116863.
- Hanasand M, Omdal R, Norheim KB, Gøransson LG, Brede C, Jonsson G (2012). Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clinica Chimica Acta*, 413: 901-906.
- Jiang, Z., Meng, Y., Bo, L., Wang, C., Bian, J., Deng, X (2018). Sophocarpine attenuates LPS-induced liver injury and improves survival of mice through suppressing oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Mediators of Inflammation*, 2018: 5871431.

- Kalaz, E.B., Aydın, A.F., Doğan-Ekici, I., Çoban, J., Doğru-Abbasoğlu, S., Uysal, M (2016). Protective effects of carnosine alone and together with alpha-tocopherol on lipopolysaccharide (LPS) plus ethanol-induced liver injury. *Environmental Toxicologic Pharmacology*, 42: 23-29.
- Kumar, H., Kim, I.S., More, S.V., Kim, B.W., Choi, D.K (2014). Natural product-derived pharmacological modulators of Nrf2/ARE pathway for chronic diseases. *Natural Product Reports*, 31: 109-139.
- Rachmilewitz D, Stampler JS, Karmeli F, Mullins ME, Singel DJ, Loscalzo J, Xavier RJ, Podolsky DK (1993). Peroxynitrite-induced rat colitis—a new model of colonic inflammation. *Gastroenterology*, 105: 1681-1688.
- Sakaguchi, S., Takahashi, S., Sasaki, T., Kumagai, T., Nagata, K (2011). Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 26: 30-46.
- Smith PK, Krohn RI, Hermanson GT, Mallia AK, Gartner FH, Provenzano MD, Fujimoto EK, Goeke NM, Olson BJ, Klenk DC (1985). Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Anal Biochem*, 150: 76-85.
- Sun, J., Fu, J., Zhong, Y., Li, L., Chen, C., Wang, X., Wang, L., Hou, Y., Wang, H., Zhao, R., Zhang, X., Yamamoto, M., Xu, Y., Pi, J (2018). NRF2 mitigates acute alcohol-induced hepatic and pancreatic injury in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 121: 495-503.
- Szabo, G., Mandrekar, P (2010). Focus on: Alcohol and the liver. *Alcohol Research and Health*, 33: 87-96.
- Takasu, C., Vaziri, N.D., Li, S., Robles, L., Vo, K., Takasu, M., Pham, C., Farzaneh, S.H., Shimada M, Stamos MJ, Ichii H (2017). Treatment with dimethyl fumarate ameliorates liver ischemia/reperfusion injury. *World Journal of Gastroenterology*, 23: 4508-4516.
- Wang H, Joseph JA (1999). Quantifying cellular oxidative stress by dichlorofluorescein assay using microplate reader. *Free Radic Biol Med*, 27: 612-616.
- Zhong, W., Qian, K., Xiong, J., Ma, K., Wang, A., Zou, Y (2016). Curcumin alleviates lipopolysaccharide induced sepsis and liver failure by suppression of oxidative stress-related inflammation via PI3K/AKT and NF-κB related signaling. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 83: 302-313.

TİROİD FOLİKÜLER NEOPLAZİ ŞÜPHELİ HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT VE TROMBOSİT LENFOSİT ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Öğretim Üyesi Kubilay DALCI

Çukurova Üniversitesi

Arş.Gör.Dr. Merih ALTIOK

Çukurova Üniversitesi

ÖZET: Amaç: Nodüler tiroid hastalığının yönetiminde İİAB yapılan ve sitolojik inceleme sonucunda Foliküler neoplazi şüphesi tanısı alan hastaların ameliyat öncesi nötrofil/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi ve trombosit/lenfosit oranları ameliyat sonrası patolojik sonuçlar ile karşılaştırılıp tiroid malignitesinin ameliyat öncesi biyobelirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağı değerlendirilmiştir. **Metod:** Haziran 2017-Haziran 2020 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi bölümünde, nodüler tiroid hastalığı nedeni ile İİAB yapıp inceleme sonucu Foliküler neoplazi şüphesi tanısı konulan ve cerrahi olarak tedavi edilen 139 hasta çalışmaya dahil edildi. Patolojik inceleme tiroidit tanısı alan 4 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların NLO, OTH, TLO ve patolojik sonuçları değerlendirildi. **Bulgular:** Ortalama yaş 54,77, kadın erkek oranı 108/27 olarak belirlendi. Patolojik inceleme sonucunda benign/ malign oranı 80/55 idi. Malign tanı alan hastaların NLO:2,08 , TLO:113,6 ve OTH:9,88 olarak belirlendi. Benign hastalık tanısı alan hastaların NLO:2,38, TLO:120,53 ve OTH:9,36 olarak hesaplandı. **Sonuç:** Literatürde birçok kanser tipinde NLO, OTH ve TLO preoperatif malign-benign doku ayırımında belirteç olarak kullanılabileceği belirtildi. Yaptığımız çalışmada foliküler neoplazi şüphesi olan hastalarda çalışılan bu parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: Foliküler neoplazi şüphesi, tiroid nodülü, biyobelirteç

Evaluation of Neutrophil Lymphocyte and Platelet Lymphocyte Ratios in Patients With Suspected Thyroid Follicular Neoplasia

SUMMARY: Purpose: Preoperative neutrophil / lymphocyte ratio, mean platelet, and platelet / lymphocyte ratios were compared with the post-

perative pathological results in patients who underwent FNAB in the management of nodular thyroid disease and were diagnosed with suspected follicular neoplasia as a result of cytological examination, and it was evaluated whether thyroid malignancy could be used as a preoperative biomarker. **Method:** 139 patients who were diagnosed with follicular neoplasia and surgically treated after FNAB due to nodular thyroid disease in the General Surgery Department of Çukurova University Faculty of Medicine between June 2017 and June 2020 were included in the study. Four patients with pathological examination diagnosis of thyroiditis were excluded from the study. NLR, MPV, PLO and pathological results of the patients were evaluated. **Results:** The mean age was 54.77, and the female to male ratio was 108/27. As a result of the pathological examination, the benign / malignant ratio was 80/55. The NLR: 2.08, PLR: 113.6, and MPV: 9.88 in patients diagnosed with malignancy were determined. NLR of patients diagnosed with benign disease were calculated as 2.38, PLR: 120.53 and MPV: 9.36. **Conclusion:** Although it has been stated in the literature that NLR, MPV and PLO can be used as markers for preoperative malignant-benign tissue differentiation in many cancer types, no statistically significant difference was found with these parameters studied in patients with suspected follicular neoplasia in our study.

Keywords: Follicular neoplasia suspicion, thyroid nodule, biomarker

1.Giriş

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi, tedavide izlenecek yola karar vermede en doğru yöntem ince iğne aspirasyon biyopsisidir.(İİAB) (1-2) İİAB sonuçları Bethesda sınıflama sistemine göre değerlendirilir. Bu sınıflamada Foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi şüphesi Bethesda 4 olarak tanımlanmıştır. Bu grupta hastaların malignite oranı %25-40 olup cerrahi tedavi önerilir. Foliküler kanser kesin tanısı için kapsül invazyonu veya damar invazyonunun gösterilmesi gereklidir. İİAB ile bu değerlendirme yapılamamaktadır. Son yıllarda moleküler analiz yöntemleri tiroid nodülü olan hastaların malign ve benign ayrımında, tedavinin yönetiminde etkili olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte ultrasound değerlendirmelerinde tiroid nodülleri için yüksek malignite şüphesi olan hastalarda moleküler analiz yöntemlerinin yanlış negatiflik oranları artmaktadır. Nötrofil/lenfosit oranı(NLO), ortalama trombosit hacmi(OTH) ve trombosit/lenfosit oranları(TLO) sistemik inflamatuvar belirteçler olup son yıllarda klinik çalışmalarda çeşitli dokulara ait kanserlerin biyobelirteci olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.(3-4)

2. Metod

Çalışmaya Haziran 2017- Haziran 2020 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi bölümünde, nodüler tiroid hastalığı nedeni ile İİAB yapılp inceleme sonucu Foliküler neoplazi şüphesi tanısı konulan ve cerrahi olarak tedavi edilen 139 hasta dahil edildi. Tiroidit tanısı konulan 4 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri, preoperatif NLO, OTH ve TLO belirlendi. Postoperatif patoloji sonuçlarına göre benign ve malign olarak gruplara ayrılan hastalarda NLO, OTH ve TLO karşılaştırıldı.

3. Bulgular

Ortalama yaş 54,77, kadın erkek oranı 108/27 olarak belirlendi. Patolojik inceleme sonucunda benign/ malign oranı 80/55 idi. Malign tanı alan hastaların NLO:2,08 , TLO:113,6 ve OTH:9,88 olarak belirlendi. Benign hastalık tanısı alan hastaların NLO:2.38, TLO:120,53 ve OTH:9,36 olarak hesaplandı.

4. Sonuç

Literatürde birçok kanser tipinde NLO, OTH ve TLO preoperatif malign-benign doku ayrımında belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir.(3,4) Çalışmamızda hastaların postoperatif patoloji tanılarına göre gruplara ayırdıktan sonra değerlendirilen inflamatuvar parametre oranlarında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Foliküler neoplazi şüphesi ile ameliyat edilen hastaların %60 yakın bir kısmı post operatif benign tanı almakta ve fazla tedavi uygulanmaktadır. Patolojik olarak benign ve malign ayrımın preoperatif yapılabilmesini sağlayacak çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

- Cannon ER, Reploge WH. Fine needle aspiration: Survey of clinical utility. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:563-565
- Kuma K. Outcome of long standing thyroid nodules. *World J Surg* 1992;16:583-588
- Machairas, N.; Kostakis, I.D.; Prodromidou, A.; Stamopoulos, P.; Feretis, T.; Garoufalia, Z.; Damaskos, C.; Tsourouflis, G.; Kouraklis, G. Trends in white blood cell and platelet indices in a comparison of patients with papillary thyroid carcinoma and multinodular goiter do not permit differentiation between the conditions. *Endocr. Res.*, 2017, 42(4), 311-317.
- Uysal, E.; Ceylan, S.M.; Sezgin, E.; Bakir, H.; Gurer, A.O.; Aksoy, B.; Bastemir, M. Evaluation of Hemocytometer Parameters as Potential Biomarkers in Benign Multinodular Goiter and Papillary Thyroid Carcinoma. *Iran Red Crescent Med J.*, 2017, 19(12), e58295.

LAPAROSKOPIK SLEEVE GASTREKTOMİ SIRASINDA GASTRİK AKSESUAR DALAK KANAMASI

Arş. Gör. Dr. Mehmet GENÇTÜRK
İstanbul obezite Cerrahisi(IOC) Kliniği

Doç. Dr. Hasan ERDEM
İstanbul obezite Cerrahisi(IOC) Kliniği

Doç. Dr. Selim SÖZEN
Sözen Surgery Clinic

ÖZET: Giriş: Laparoskopik sleeve gastrektomi günümüzde en sık uygulanan bariatrik cerrahi tekniktir. Rutin bariatrik cerrahi sırasında rastlantısal bulgular yaygın bir durumdur ve bu nedenle hızlı ve etkili intraoperatif yönetim hastanın prognozu için anahtardır.

Olgu Sunumu: Bu makalede, Laparoskopik sleeve gastrektomi esnasında mide fundus posterior komşuluğunda intraoperatif kanama sonrası tesadüfen bulunan bir aksesuar dalak vakası sunulmaktadır.

Sonuç: Aksesuar dalaklar asemptomatik olma eğilimindedir. Bununla birlikte, teşhis edilmezse, tehlikeli sonuçlara yol açabilir.

Anahtar Kelimeler: Aksesuar dalak, sleeve gastrektomi, kanama

Gastric Accessory Spleen's bleeding during Laparoscopic Sleeve Gastrectomy

ABSTRACT: Introduction: Laparoscopic sleeve gastrectomy is the most commonly applied bariatric surgical technique today. Incidental findings during routine bariatric surgery are a common occurrence, and therefore prompt and effective intraoperative management is key to the prognosis of the patient.

Case Presentation: In this article, a case of accessory spleen that is found incidentally after intraoperative bleeding in the gastric fundus posterior neighbor during laparoscopic sleeve gastrectomy is presented.

Conclusion: Accessory spleens tend to be asymptomatic. However, if undiagnosed, can lead to dangerous consequences.

Key words: Accessory spleen, sleeve gastrectomy, bleeding

GİRİŞ: Obezite, artan morbidite ve mortalite oranlarına sahip kronik bir hastalıktır ve halk sağlığını önemli ölçüde etkiler. Bariatrik cerrahi yöntemler, özellikle laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG), etkili kilo kaybı ve kontrolü sağlar(1). Laparoskopik sleeve gastrektomi günümüzde en sık uygulanan bariatrik cerrahi tekniktir(2,3).

Bariatrik cerrahi sonrası kanama olasılığı% 1.5 ila% 2.0 arasında değişmektedir(4). LSG sonrası kanama ortalama% 2 oranında bildirilmiştir(5).

Aksesuar dalak ("splenüller" veya "splenunculi" olarak da bilinir), normal anatomik lokalizasyonundaki dalak dokusundan ayrı, başka bir odakta konjenital olarak bulunan fonksiyonel dokudur. Görülme sıklığı %10-30 olan anatomik bir varyanttır(6). Yüzde seksen sekiz soliter, %10 çift, %5 multipl olabilir(6,7,8). Genellikle böyle bir anomali tamamen asemptomatik ve zararsızdır(9).

Bu makalede, Laparoskopik sleeve gastrektomi esnasında mide fundus posterior komşuluğunda intraoperatif kanama sonrası tesadüfen bulunan bir aksesuar dalak vakası sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU: Bu yazıda laparoskopik Sleeve gastrektomi için başvuran 34 yaşında morbid obez kadın (Vücut kitle indeksi 44 kg / m²) olgusu sunulmaktadır. Geçmiş öyküsünde, pozitif bronşiyal astım, hipotiroidizm bulunmaktaydı. Daha önce geçirilmiş bir cerrahisi yoktu. Ameliyattan önce yapılan endoskopisinde bir özellik yoktu. Preoperatif yapılan ultrasonografide hafif hepatomegali ve splenomegali(13.4 cm uzunluğunda; normal ≤12) dışında başka patoloji gözlenmedi.

Hasta laparoskopik sleeve gastrektomi için hazırlandı. Karın şişirildikten sonra Xiphoid'den 20 cm uzaklıkta olmak üzere ilk trokar orta hattın 2cm solunda (10 mm), ikinci trokar sol midklaviküler hatta (5 mm), üçüncü trokar sol ön koltukaltı çizgisinde (5 mm), dördüncü trokar sağ midklaviküler hatta (15 mm), beşinci trokar ksifoid altında orta hattın 1 cm solunda (5 mm) yerleştirildi. Pilonun proximalinde dış kurvatura doğru yaklaşık 5-6 cm den omentum majus Ligasur yardımıyla mideye yakın ayrıldı. Midenin arkayüzü serbestleştirilme esnasında, fundus bölgesindeki dalak ve diafragmatik bağlardan ayrıştırılırken beklenmedik bir kanama ile karşılaşıldı. Dalak görselleştirildi ve tamamen sağlamdı. Hemostazın ardından gastrik fundusun posteriorunda 1,4 × 1 × 1 cm ölçülerinde bir aksesuar dalak bulundu. Sleeve gastrektomi ile devam etme kararı alındı. Stapler ile rezeksiyon tamamlandı. Ameliyat kanama kontrolü sonrası sorunsuz geçti. Rezeksiyon materyali, gastrik fundusa bağlanması nedeniyle aksesuar dalağı da içeriyordu(Resim 1A ve B). Rezeke edilen örnek-

lerin histopatolojik incelemesi, tam rezeksiyon marjları ile midenin fundusundaki aksesuar dalak dokusunu doğruladı. Postoperatif süreçte hasta normal iyileşme ve takip süresine sahipti.

TARTIŞMA: Normal popülasyonun %10'undan fazlasında görülebilen aksesuar dalak, dalak hilusunda (% 75), ancak aynı zamanda pankreas kuyruğunda(% 16-25), daha az sıklıkla omentum, bağırsak veya mide duvarında, mezenter, pelvis, round ligaman, sol yumurtalık ve hatta hatta skrotumda bulunur. Bazen retroperitoneal olabilirler. Genellikle küçüktür, çapı 1 cm'yi geçmez(10, 11, 12, 13, 14). Genellikle böyle bir anomali tamamen asemptomatik ve zararsızdır(9).

Dalak mezodermden gelişir. İlk kez, gestasyonun 5. haftasında, dorsal mezogastriumun yaprakları arasında, gelişmekte olan midenin posteriyöründe kümeleşmiş hücreler olarak izlenir. Gelişim devam ettikçe, mezogastrium tarafından sarılan bağımsız lobüller oluşur. Bu lobüller zamanla, multilobüle kitle oluşturmak üzere birleşir ve geç fetal hayatta iyi forme olmuş organa dönüşür. Bazen bir lobül diğerleri ile füzyona uğramaz. Aksesuar dalak olarak adlandırılan bu bağımsız nodül, normal dalak fonksiyonlarını gösterir. Multilobüle dalağı saran mezogastrium ise daha sonra dalak kapsülü, trabekülleri ve destek yapıları olan, splenorenal ve gastrosplenik ligamentleri oluşturur(7). Aksesuar dalaklar, kan kaynaklarını dalak arterinin bir dalından alırlar(14). Bununla birlikte, Souparis ve arkadaşları, doğrudan aorttan kan temini ile birlikte nadir görülen bir retroperitoneal aksesuar dalak olgusu bildirmiştir(15). Michels, splenik arterden çıkan aksesuar sol gastrik arter tarafından kanlanması sağlanan gastrofrenik ligamentte bir aksesuar dalak rapor etmiştir(16).

LSG sonrası kanama olasılığı ortalama % 2 oranında bildirilmiştir(5). Kanama, büyük kurvatur damarlarının bölünmesi veya gastrik stapler sırasında ortaya çıkabilir. Kısa gastrik damarların, dalak üst polüne yakın bölünmesi sırasında kanama meydana gelebilir(17). Bizim vakamızda, damar mühürleme cihazı midenin posteroru serbestleştirilerken kanama meydana geldi. Hemostazın ardından ardından gastrik fundusun posteriorunda 1,4 × 1 × 1 cm ölçülerinde bir aksesuar dalak bulundu. Fundusun arteriyel sistemi değişkendir. 9 arterden kaynaklanabilecek doğrudan veya dolaylı vasküler tedarikten oluşur. Bunlar, sol alt diyafragmatik, aksesuar sol hepatik, sol gastrik, sol adrenal, dalak, posterior gastrik, superior polar, sol gastroepiploik ve gastrosplenik arterlerdir(18,19). Bu gibi durumlarda ve çok yerden kanlanması olan yerlerde direk kanama odağını bulmak zor olabilir. Kanama durumunda, yaralanan damar geri çekilebilir, hemostaz elde etmek için her türlü girişimi çok zorlaştırır. Kanama meydana gelirse, önce mekanik kompresyon denenmeli, ardından hemostatik gazlı bez yerleştirilmelidir(17).

Aksesuar dalak insidansı oldukça yaygındır ve otopsi popülasyonunda% 10 ila 30 arasında değişmektedir ve kontrastlı abdominal tomografi taraması yapılan hastalarda% 16'dır(20).

Bir aksesuar dalağın boyutları genellikle bir cm çapındadır, ancak birkaç milimetreden santimetreye kadar değişebilir(20,21). Bizim vakamızda aksesuar dalak boyutları $1,4 \times 1 \times 1$ cm olarak bulunmuştur.

Her ne kadar aksesuar dalaklar genellikle klinik önemi olmayan tesadüfen bulunsa da, bazı nadir klinik durumları tespit etmek ve teşhis etmek gerekebilir. Bunlara örnekler spontan rüptür, kanama, embolizm veya aksesuar dalağın torsiyonunu içerir(22). Bununla birlikte, bazı aksesuar dalaklar genişlemiş bir lenf nodunun yanı sıra adrenal bez, pankreas ve böbrek gibi komşu organlardan kaynaklanan bir tümörü taklit edebilir(22).

Aksesuar dalaklar düzenli olarak bölgesel yağ dokusundan sınırlanan düzgün kenarlı, yuvarlak veya oval şekilli, soliter lezyonlardır. Ultrasonografik ve tomografik görünümleri normal dalağa benzer özellikler gösterir(20,23).

SONUÇ: Rutin bariatrik cerrahi sırasında rastlantısal bulgular yaygın bir durumdur. Bu nedenle hızlı ve etkili intraoperatif yönetim hastanın prognozu için anahattır. Bu vakada, kanamaya sebep olan aksesuar dalak hemostaz sonrasında tesadüfen bulunmuştur. Aksesuar dalaklar asemptomatik olma eğilimindedir. Bununla birlikte, teşhis edilmezse, tehlikeli sonuçlara yol açabilir.

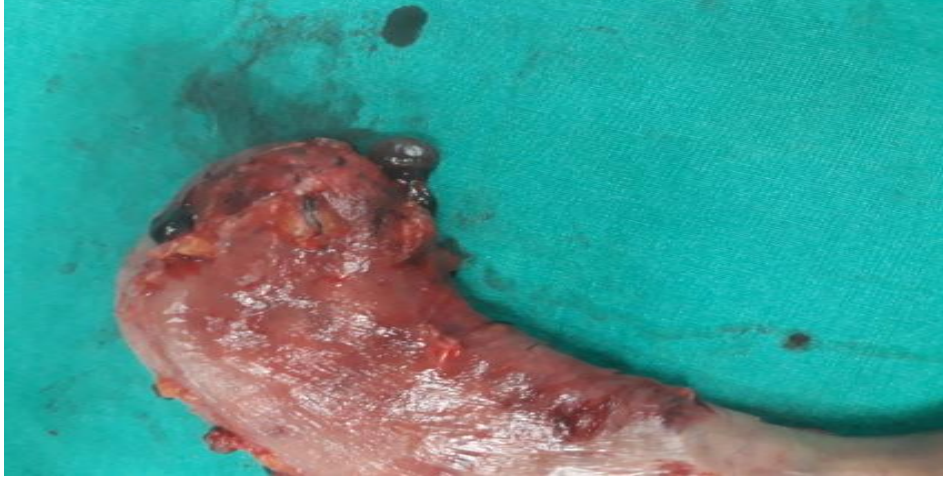
KAYNAKLAR

- Barawi M, Bekal P, Gress F. Accessory spleen: a potential cause of misdiagnosis at EUS. *Gastrointest Endosc.*2000; 52: 769–772.
- Deitel M, Gagner M, Erickson AL, Crosby RD. Third international summit: Current status of sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7:749–59.
- G. Gayer, R. Zissin, S. Apter, E. Atar, O. Portnoy, Y. Itzhak, CT findings in congenital anomalies of the spleen, *Br. J. Radiol.* 2001;74 (884): 767–772.
- Gayer G, Hertz M, Strauss S, Zissin R. Congenital anomalies of the spleen. *Semin Ultrasound CT MR.* 2006;27: 358–369.

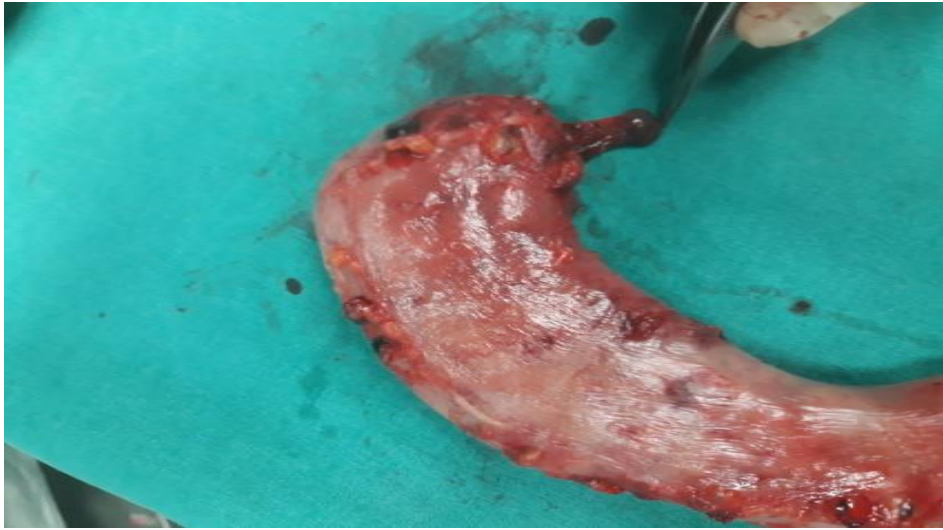
- Halpert B, Gyorkey F. Lesions observed in accessory spleens of 311 patients, *Am J Clin Pathol.* 1959; 32(2):165-168.
- Iannelli A, Treacy P, Sebastianelli L, Schiavo L, and Martini F. Perioperative complications of sleeve gastrectomy: Review of the literature. *J Minim Access Surg.* 2019 Jan-Mar; 15(1): 1–7.
- K.J. Mortelé, B. Mortelé, S.G. Silverman, CT features of the accessory spleen, *Am. J. Rev.* 2004; 183: 1653–1657.
- Lazzati A, Guy-Lachuer R, Delaunay V, et al. Bariatric surgery trends in France: 2005–2011. *Surg Obes Relat Dis* 2014;10(2):328–34.
- M. Gregorczyk, A. Dabkowska, S. Tarka, B. Ciszek, The anatomy of the fundic branches of the stomach: preliminary results, *Folia Morphol.* 2008; 67: 120–125.
- Michels NA. Blood Supply and Anatomy of the Upper Abdominal Organs With a Descriptive Atlas. Philadelphia, J.B. Lippincott. 1955; 46–47.
- Moore K.L, Dalley A.F. Clinically oriented anatomy, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 1999;257.
- Mortele J.K, Mortele B, Silverman S.G. CT features of the accessory spleen, *AJR Am J Roentgenol*, 2004;183(6):1653-7.
- Porembka M.R, Doyle M.B.M, Chapman W.C. Disorders of the spleen. In: Greer J, Foerster J, Rodgers GM and Paraskevas F(eds):Wintrobe’s Clinical Hematology, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2009; pp.1637-1655.
- R. Kassir, et al. An analysis of surgical anatomy of the gastric fundus in bariatric surgery: why the gastric pouch expands? A point of technique, *Int. J. Surg.* 2014;12 (November (11)): 1151–1156.
- Reames BN, Finks JF, Bacal D, et al. Changes in bariatric surgery procedure use in Michigan, 2006–2013. *JAMA* 2014;312(9):959–61.
- Souparis A, Papaziogas B, Alexandrakis A, Koutelidakis J, Paraskevas G, Papaziogas T. An unusual case of retroperitoneal accessory spleen with vascular supply directly from aorta. *Minerva Chir.* 2002; 57: 513–515.
- Spencer LA, Spizarny DL, Williams TR. Imaging features of intrapancreatic accessory spleen. *Br J Radiol.* 2010;83: 668–673.
- Swinburn BA, Caterson I, Seidell JC, James WPT. Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity. *Public Health Nutr* 2004;7(1A):123-46.

- T. Seo, T. Ito, Y. Watanabe, T. Umeda, Torsion of an accessory spleen presenting as an acute abdomen with an inflammatory mass US, CT, and MRI findings, *Pediatr. Radiol.* 1994;24: 532–534.
- Tosun A, Tosun S. Sonographic evaluation of accessory spleen. *Göztepe Tıp Dergisi* 2011;26(2):54-57.
- Unver Dogan N, Uysal II, Demirci S, Dogan KH, Kolcu G. Accessory spleens at autopsy. *Clin Anat.* 2011;24: 757–762.
- Yildiz AE, Ariyurek MO, Karcaaltincaba M. Splenic anomalies of shape, size, and location: pictorial essay. *Scientific World Journal.* 2013;2013:321810.
- Zafar SN, Miller K, Felton J, Wise ES, Kligman M. Postoperative bleeding after laparoscopic Roux en Y gastric bypass: predictors and consequences. *Surg Endosc* 2019; 33: 272-280.

Resim 1A. Aksesuar dalak



Resim 1 B. Gastrik fundusa bağlı aksesuar dalak



ACİL SAĞ HEMİKOLEKTOMİ CERRAHİSİ SONRASI KISA DÖNEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Merve TOKOCİN

Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi

Dr. Gulcin ERCAN

Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi

Amaç

Tıkayıcı sağ kolon kanseri acil cerrahi gerektiren ve günümüzde takipsiz ve kontrolsüz sağ kolon kanseri olan hastalarda karşılaşılan bir durumdur. Bu nedenle kliniğimizde takip ederek, acil şartlarda ameliyat ettiğimiz hastaların verilerinin sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Metod

Acil cerrahi yapılan tıkayıcı sağ kolon kanseri vakalarının klinik sonuçları, Bağcılar Eğitim Araştırma hastanesinde 2017-2019 yılları arasında, bulguları tam olan hastalardan retrospektif olarak incelendi.

Bulgular

İleus nedeniyle acile başvuran tıkayıcı sağ kolon kanseri nedeniyle acil kolektomi yaptığımız 15 hastayı inceledik. Vakaların %67 (10) erkek hastaydı. Hastaların %40 (6) açık sağ hemikolektomi, %60 (9) genişletilmiş sağ hemikolektomi, %7 (1) karaciğer metastazektomi, ve %27 (4) ostomi açılması yapıldı. Patolojik bulgular 12(%80) hastada invaziv adenokarsinom ve 2(%13) nöroendokrin karsinom ve 1 (%7) medüller morfolojide az differansiye adenokarsinom olarak izlendi. Hastaların %40 (6) transverse kolonda, 3 (%20) hepatik fleksurada, 3 (%20) çekum ve 3(%20) çıkan kolonda bulundu. Hastaların 3(%20) yüzeysel yara yeri enfeksiyonu ve 3 (%20) hastada anastomoz kaçağına bağlı organ boşluk enfeksiyonu görüldü.

	yapılan ameliyat	stoma durumu	histopatoloji	tümör yerleşim yeri
tıkayıcı transvers kolon tm (KC met)	genişletilmiş sağ hemikolektomi	hayır	İNVAZİV ADENOKARSİNOM	tıkayıcı transvers kolon tm + karaciğer met
tıkayıcı sağ kolon tm	sağ hemikolektomi	hayır	İNVAZİV ADENOKARSİNOM	tıkayıcı çekum tm
tıkayıcı transvers kolon tm	genişletilmiş sağ hemikolektomi + uç ileostomi	evet	İNVAZİV ADENOKARSİNOM	çıkan kolon hizasında lokal ileri tümör bulgusu
tıkayıcı transvers kolon tm	genişletilmiş sağ hemikolektomi	hayır	İNVAZİV ADENOKARSİNOM	tıkayıcı transvers kolon tm + karaciğer met
tıkayıcı sağ kolon tm	sağ hemikolektomi	hayır	NÖROENDOKRİN TÜMÖR GRADE 3	tıkayıcı çekum tm + karaciğer met
tıkayıcı sağ kolon tm	sağ hemikolektomi	hayır	İNVAZİV ADENOKARSİNOM	tıkayıcı çekum tm
tıkayıcı sağ kolon tm	sağ hemikolektomi	hayır	NÖROENDOKRİN TÜMÖR GRADE 3	tıkayıcı hepatik fleksura tm+ karaciğer met
tıkayıcı sağ kolon tm	genişletilmiş sağ hemikolektomi + uç ileostomi	evet	İNVAZİV ADENOKARSİNOM	tıkayıcı hepatik fleksura tm
tıkayıcı hepatik fleksura tm	genişletilmiş sağ hemikolektomi	hayır	İNVAZİV ADENOKARSİNOM	hepatik fleksura tm + perforasyon + karaciğer met
tıkayıcı sağ kolon tm + çekum perforasyonu	sağ hemikolektomi + çifte namlulu ostomi	evet	İNVAZİV ADENOKARSİNOM	tıkayıcı çıkan kolon ca + karaciğer invazyonu
tıkayıcı sağ kolon tm	sağ hemikolektomi	hayır	MEDÜLLER MORFOLOJİLİ AZ DİFERANSİYE ADENOKARSİNOM	tıkayıcı transvers kolon tm
tıkayıcı transvers tm	genişletilmiş sağ hemikolektomi + uç ileostomi	evet	İNVAZİV ADENOKARSİNOM	tıkayıcı transvers kolon tm
tıkayıcı transvers tm	genişletilmiş sağ hemikolektomi	hayır	İNVAZİV MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	tıkayıcı transvers kolon tm
tıkayıcı transvers tm	genişletilmiş sağ hemikolektomi	hayır	İNVAZİV MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM	tıkayıcı çıkan kolon ca + karaciğer met
tıkayıcı hepatik fleksura tm	genişletilmiş sağ hemikolektomi	hayır	NÖROENDOKRİN TÜMÖR GRADE 3	tıkayıcı çıkan kolon tm
tıkayıcı hepatik fleksura tm	sağ hemikolektomi + karaciğer rezeksiyonu	hayır	İNVAZİV ADENOKARSİNOM	tıkayıcı çıkan kolon tm

Sonuç

İleus nedeniyle tıkayıcı sağ kolon tümörüne bağlı acil yapılan cerrahi uygulamalarda daha çok genişletilmiş rezeksiyona gidilmektedir. Ayrıca ek olarak metaz-tazlara bağlı komşu organ rezeksiyon ihtiyacı da artmaktadır.

HIRSUTİSM HASTALARINDA B12 VE FOLAT SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Op. Dr. Nil ATAĞUL

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş

Kükürt içeren bir aminoasit olan homosistein tromboembolik ve aterosklerotik olayların yanısıra, insülin direnci ile de ilişkilidir (1). Hiperhomosistinemi, folat, B12, B6 vitamin eksikliklerine bağlı gelişebilir (2). Polikistik over sendromu (PKOS) hastalarında obezite ve insülin direnci düşük B12 seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (3). Yapılan metaanaliz çalışmalarında PCOS hastalarında yüksek homosistin seviyeleri saptanmıştır (4). Homosistein atherom ve tromboz, özellikle koroner kalp hastalığına (KKH) bağlı morbidite ve mortalite için bağımsız ancak sinerjik risk faktörüdür (5,6). Hiperhomosisteinemi damar duvar yapısını değiştirir ve endotele bağımlı reaktivite ve sempatik aktiviteyi artırır. Bir çok çalışmada metabolik sendrom parametreleri ile PKOS arasındaki ilişki gösterilmişken PKOS olmayan hirsutisimli hastaların metabolik parametreleri ile yapılan çalışmalar yetersizdir. Çalışmamızda hirsutizm şikayeti olan ve PKOS olmayan hasta grubunda B12 ve folat seviyeleri değerlendirilerek bu hastaların metabolik sendrom riskleri ve ilişki saptanırsa kardiyovasküler ve diabet risklerinin azaltılması için vitamin replasman tedavisinin yararlılığı tartışılacaktır.

Materyal-Metod

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine 01.01.2020-01.06 2020 tarihleri arasında hirsutizm şikayeti ile başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak değerlendirilmiştir.

Hirsutisimli olan hastalara, klinik olarak belirgin hiperandrojenizm (hirsutizm, Ferriman-Gallwey (FGS) skoruyla (> 6) ile tanı konulmuştur. Çalışmaya alınmama kriterleri; PKOS hastalar, androgen salgılayan over ve adrenal tümörlerdir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel methodların (ortalama, standart sapma)

yanı sıra grupların karşılaştırılmasında normal dağılım da göz önüne alınarak student t testi kullanılmıştır. Bu testlere uyan p değerleri bulunarak anlamlılık dereceleri saptanmıştır. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sonuç

46 hirsutisimli hasta ve 44 hirsutizm olmayan kontrol hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hirsutizm hastalarının ortalama yaşı 27,7, kontrol grubunun ortalama yaşı 28,7 saptanmıştır ($p > 0,05$).

Hirsutizm hastalarının ortalama B12 seviyesi 225,8 ng/L kontrol grubunun ortalama B12 seviyesi 213,5 ng/L saptanmıştır ($p = 0,59$). Hirsutizm hastalarının ortalama folat seviyesi 9,8 pg/mL kontrol grubunun ortalama folat seviyesi 12,8 pg/mL saptanmıştır ($p = 0,02$). Hirsutizm hastalarının BMI değeri 26,5 kg/m², kontrol grubunun ortalama BMI değeri 24,2 kg/m², saptanmıştır ($p = 0,01$).

Tartışma

Hasta grubumuzun VKİ, kontrol grubumuza göre anlamlı olarak yüksektir. Obezite arttıkça gelişmiş ülkelerde bile vitamin eksikliğinde artış beklenen bir sonuçtur. Obez hastalarda folat eksikliğinin sebebi idrar atılımı, kan hacminin dilusyonu, farklı dokularda farklı seviyeler ve folatın endokrin fonksiyonlarındaki değişiklikler ile ilgili olabilir. Ayrıca, adiposite bağırsak epitelinden folat emilimini etkileyebilir (7).

Çalışmamızda vitamin B12 seviyeleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermezken, folat seviyeleri hirsutizm grubunda istatistiksel anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Hiperhomosisteineminin eşlik ettiği folat eksikliğinin, kısmen eNOS26'nın temel bir kofaktörü olan tetrahidrobiyopterin biyoyararlanımı azaltarak ilişkili endotel ve vasküler fonksiyondaki bozukluklar yaratarak hipertansiyona yol açabileceği düşünülmektedir (8).

Yayınlanan epidemiyolojik çalışmalarda, plazma homosistein ile insülin direnci arasındaki korelasyon tutarlı değildir. Framingham Offspring Çalışmasında plazma hiperhomosisteinemi ve anormal idrar albumin sekresyonu arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır, her iki değer de önemli ölçüde hiperinsülinemi ve insülin direnci fenotipi (hastaların % 12,3'ü) ve metabolik sendrom parametrelerinin iki veya üç özelliğine (% 15.9) sahip hastalar arasında daha yüksek orandadır (9).

Tersine, Hispano-Amerikalılarda NHANES III (10) ve "Kalp Hastalığı ve Diyabet Risk Göstergeleri" kohort çalışmalarında (11) plazma homosistein seviyeleri ile insülin direncinin bileşenleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Garcin ve ark. yaptığı bir çalışmada plazma homosistein ve kreatinin klirensi arasında zayıf korelasyon saptanmıştır (12).

İdiopatik hirsutizm (İH) hastalarında yapılan bir başka çalışmada kontrol grubu ile İH olan hastalar arasında insülin direnci açısından fark olmadığı fakat metabolik sendromlu kadınlarda alt grup analizi yapıldığında İH'li hastaların kardiyovasküler ve diyabet için risk faktörü olan açlık glukoz değerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (13). Daha da önemlisi bazı çalışmalarda gösterildiği gibi folik asit veya 5-metiltetrahidrofolat uygulaması sadece endotel disfonksiyonunu iyileştirerek kan basıncını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda insülin direncini de azaltır (14).

Sonuç olarak hirsutizm hastalarında B12 ve folat seviyelerinin normal seviyelerine çıkarılması genellikle yüksek VKİ olan ve muhtemel altta yatan metabolik sendrom risk faktörü bulunan bu hastaların kardiyovasküler hastalık ve diyabet mellitus risklerinin azaltılmasına yardımcı olabilir.

REFERANSLAR

- Antoniades C, Shirodaria C, Warrick N, Cai S, de Bono J, Lee J, Leeson P, Neubauer S, Ratnatunga C, Pillai R, Refsum H, Channon KM. 5-methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation* 2006; 114: 1193–1201
- Cagnacci A, Cannolella M, Volpe A. High-dose short-term folate administration modifies ambulatory blood pressure in postmenopausal women. A placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63:1266–1268.
- Curro M, Gugliandolo A, Gangemi C, Risitano R, Ientile R, Caccamo D: Toxic effects of mildly elevated homocysteine concentrations in neuronal-like cells. *Neurochemical research* 2014, 39(8):1485–1495.

- Garcin JM, Cremades S, Garcia-Hejl C, et al. Is hyperhomocysteinemia an additional risk factor of the metabolic syndrome?. *Metab Syndr Relat Disord.* 2006;4(3):185-195.
- Godsland IF, Rosankiewicz JR, Proudler AJ, et al. Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the metabolic syndrome in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:719–723.
- Grodnitskaya EE, Kurtser MA: Homocysteine metabolism in polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2012, 28(3):186–189.
- Kaya C, Cengiz SD, Satiroglu H: Obesity and insulin resistance associated with lower plasma vitamin B12 in PCOS. *Reprod Biomed Online* 2009, 19(5):721–726.
- Köse S, Sözlü S, Bölükbaşı H, Ünsal N, Gezmen-Karadağ M. Obesity is associated with folate metabolism. *Int J Vitam Nutr Res.* 2020;90(3-4):353-364.
- Marniemi J, Laasko M, Lehto S, et al. Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 140:94–100
- Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2001;24:1403–1410.
- Muntner P, He J, Chen J, et al. Prevalence of nontraditional cardiovascular disease risk factors among persons with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes, and the metabolic syndrome: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Ann Epidemiol* 2004;14:686–695
- Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Simbar M, Azizi F. A population-based study of the relationship between idiopathic hirsutism and metabolic disturbances. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(2):155-162.
- Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou SA, et al.: Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update* 2011.
- Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202–1206.

KRONİK VENÖZ YETMEZLİKTE REFLÜ DEĞERLENDİRMESİ NASIL YAPILMALI?

Uzm. Dr. Nuri HAVAN

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET: Kronik venöz yetersizlik, periferik venöz sistemdeki kapakçıkların yetersizliği sonucu oluşan reflünün neden olduğu klinik duruma verilen addır. Bu reflü değerlendirmesi ise renkli doppler ultrason (RDUSG) ile ayakta ve yatarak, augmentasyon ve kompresyon yaparak, valsalva ya da karın şişirilerek karın içi basıncın artırılması gibi uygulamalar yaparak yapılır. Çalışmada amacımız hangi düzeyde ve hangi yöntem ile en sık yetmezlik bulgusu elde ediliri aramaktır. **MATERYAL VE METOD:** Hastanemize Eylül 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında varis görünümü, bacakta ağrı, şişme ve kaşıntı gibi şikâyetler ile başvuran 344 hastanın 487 alt ekstremitte venöz doppler tetkiki hem ayakta, hem yatarak ayrı ayrı incelendi. İncelemede karın içi basıncın artırılması yöntemleri ile beraber, augmentasyon ve kompresyon uygulamaları yapılarak reflü değerlendirmesi yapıldı. Reflü süresi yüzeysel venlerde 0,5 saniye ve üstü, derin venöz sistemde ise 1 saniye ve üstü patolojik olarak kabul edildi. Reflü derecelendirmesi grade 1-4 arasında yapıldı. Reflü akımı izlenmeyen, manevralara uyum sağlayamayan, operasyon öyküsü, DVT-tromboflebit bulgusu ya da öyküsü olan hastalar ile anatomik varyasyonu bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. **BULGULAR:** En sık 370 ekstremitde bacak düzeyinde VSM'de, ayakta augmentasyon yapılarak yetmezlik izlendi. Sırası ile en sık diğer bulgular 355 ekstremitde uyluk düzeyinde VSM'de ayakta augmentasyon yapılarak, 332 ekstremitde bacak düzeyinde VSM'de ayakta valsalva yapılarak, 320 ekstremitde diz düzeyinde VSM'de ayakta valsalva yaparak, 318 ekstremitde uyluk düzeyinde ayakta valsalva yaparak izlendi. **SONUÇ:** Yapılan incelemede en etkin yolun ayakta ve augmentasyon yapılarak yapılan değerlendirmeler olduğu izlendiği. Ancak bütün düzeylerin segmenter olarak detaylı bir şekilde incelenmesi ve değerlendirme yapılır iken hem ayakta hem de yatarak bütün manevralar yapılarak değerlendirme yapılması esastır.

Anahtar Kelimeler: Venöz yetmezlik, Reflü, KVV, Varis

How to Evaluate Reflux in Chronic Venous Insufficiency?

ABSTRACT: Chronic venous insufficiency is the name given to the clinical condition caused by reflux caused by the insufficiency of the valves in the peripheral venous system. This reflux evaluation is performed by using color doppler ultrasound (CDUSG), Our aim in this study is to search for the most

frequent failure findings, at what level and by which method. MATERIAL AND METHODS: Between September 2019 and January 2020, 344 and 487 lower extremity venous Doppler examinations, who were admitted to our hospital with complaints such as varicose appearance, leg pain, swelling and itching, were examined separately, both standing and inpatient. In the examination, reflux was performed by applying augmentation and compression applications together with the methods of increasing the abdominal nut. Reflux time was 0.5 seconds or more in the superficial veins and 1 second or more in the deep venous system as pathological. Reflux grade was between 1-4 degrees. Patients who did not have reflux flow, who could not adapt to maneuvers, who did not have a history of surgery, DVT-thrombophlebitis, and patients with anatomical variation were excluded from the study. RESULTS: Failure was observed most frequently in 370 extremities by performing augmentation in the VSM at the leg level. CONCLUSION: In the examination, it was observed that the most effective way was the evaluations made by standing and augmentation. However, it is essential to examine all levels in detail in a segmented manner and to evaluate by performing all maneuvers both standing and lying while making an evaluation.

Key Words: Venous insufficiency, Reflux, CVI, Varicose veins

1.GİRİŞ:

Kronik venöz yetersizlik, periferik venöz sistemdeki kapakçıkların yetersizliği sonucu oluşan reflünün neden olduğu klinik duruma verilen addır. Sık rastlanması, iş gücü kaybı, hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur. Yapılan çalışmalarda kronik venöz yetmezlik en sık izlenen vasküler hastalık olup, yetişkin yaşta % 20-30, 50 yaş üstü hastaların ise % 50'si kronik venöz yetmezlik hastalığı yaşamaktadır (Rodríguez. vd., 2014). Kadınlarda daha sık rastlanır. Alt ekstremitte venöz sistemi, yüzeysel venöz sistem, derin venöz sistem ve unları birbirine bağlayan perforan venöz sistemden oluşur. Venöz kas pompaları ve venöz sistemde yer alan kapaklar yardımı ile kan kraniale doğru ve yüzeyleten derine doğru hareket eder (Caggiati vd., 2002). Venöz kapakçıklarda yetersizlik nedeni tam olarak anlaşılamasa da, endotelial disfonksiyon, genetik predispozisyon, yaşam şekli, hormonal etkiler, venöz hipertansiyon gibi nednelerin kombinasyonunun etken olduğu düşünülmektedir (Necas, M. 2010). Kapaklardaki yetersizlik sonucu venöz basınç artar ve geriye doğru kaçış olur. Yetmezlik sonucu en sık karşılaşılan şikayetler, yüzeysel varikoz venler (telenjektazi, retiküler ve büyük varisler), bacaklarda şişme, ağrı, kaşıntı, venöz egzema, lipodermatoskleroz, venöz ülser ve yüzeysel yada derin trombozis (post trombotik sendrom) sonucu oluşan şikayetlerdir (Beebe vd., 1996, Eklöf vd., 2004). Reflü değerlendirmesi ise renkli doppler ultrason (RDUSG)

ile ayakta ve yatarak, augmentasyon ve kompresyon yaparak, valsalva ya da karın şişirilerek karın içi basıncın artırılması gibi uygulamalar yaparak yapılır (Mamutya-zıcıoğlu vd., 2003). Çalışmada amacımız hangi düzeyde ve hangi yöntem ile en sık yetmezlik bulgusu elde ediliri aramaktır.

2.MATERYAL METOD:

Hastanemize Eylül 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında varis görünümü, bacakta ağrı, şişme ve kaşıntı gibi şikâyetler ile başvuran 344 hastanın 487 alt ekstremitte venöz RDUS tetkiki yapıldı. İncelemeye 5 dakikalık dinlenme sonrası başlandı. Tetkik yapılırken inceleme hem ayakta, hem yatarak ayrı ayrı yapıldı. Değerlendirme segmenter tarzda yapıldı. 1. Büyük Safen Ven (BSV) segmenti BSV ile ana femoral ven bileşkesi olan safenofemoral bileşke düzeyi (SFJ), 2. BSV segmenti uyluk orta 1/3 düzeyi, 3. BSV segmenti diz düzeyi, 4. BSV segmenti bacak orta 1/3 düzeyi kabul edildi. 1. Küçük Safen Ven (KSV) segmenti, KSV ile popliteal ven bileşkesi olan safenopopliteal bileşke düzeyi (SPJ), 2. KSV segmenti, bacak orta 1/3 düzeyi kabul edildi. Yatar pozisyonda popliteal ven ve küçük safen ven değerlendirilmesi, pron pozisyonunda incelenen taraftaki bacağın diğer taraftaki bacağın üzerine konulması ile yapıldı. Ana femoral ven (AFV) için hemen SFJ sonrası tek segmentten ölçüm yapıldı. Yüzeysel femoral ven (YFV) için 1. segment hemen bifurkasyon sonrası kapak düzeyi, 2. YFV segmenti uyluk orta 1/3 düzeyi kabul edildi. Popliteal ven (PopV) için ise orta 1/3 popliteal düzeyden tek segmentten ölçüm yapıldı. İncelemede önce bu segmentlerde manevra yapmadan ve yaptırmadan ölçümler yapıldı. Sonrasında karın içi basıncın artırılması için hastadan karının şişirilmesi istendi ve valsalva yöntemi tarif edilerek valsalva yaptırıldı. Sonrasında inceleme alanının yaklaşık 10 cm distalinden ekstremitayı el ile çevresel olarak sararak augmentasyon yapıldı. Ayrıca son olarak inceleme düzeyine kompresyon uygulamaları yapılarak reflü değerlendirmesi yapıldı. Ayakta yapılan incelemede incelenmeyen ekstremitte üzerinde durulması istendi. Renkli doppler USG olarak GE Logiq S7 Expert. (GE Healthcare, Seoul, Republic of Korea) ultrason cihazı ve 9L-D prob kullanıldı. Reflü süresi yüzeysel venlerde 0,5 saniye (sn) ve üstü, derin venöz sistemde ise 1 saniye ve üstü patolojik olarak kabul edildi. Elde edilen değerler kayıt edildi. Reflü akımı izlenmeyen, manevralara uyum sağlayamayan, operasyon öyküsü, DVT-tromboflebit bulgusu ya da öyküsü olan hastalar ile anatomik varyasyonu bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

3. BULGULAR: En sık yetmezlik bulgusu 370 ekstremitte ile bacak düzeyinde BSV'de, ayakta augmentasyon yapılarak yetmezlik izlendi. Tablo-1'de BSV'de grade 1 ve üstü reflü akım gösteren veriler mevcuttur. Sırası ile en sık diğer bulgular 355 ekstremitte uyluk düzeyinde BSV'de ayakta augmentasyon yapılarak, 332 ekstremitte bacak düzeyinde BSV'de ayakta valsalva yapılarak, 320 ekstremitte diz düzeyinde BSV'de ayakta valsalva yapılarak, 318 ekstremitte uyluk düzeyinde ayakta valsalva yapılarak izlendi. BSV'de, yatarak nötral pozisyonda yapılan ölçümlerde en az reflü akım saptandı. Sırasıyla diğer en az izlenen reflü akımlar ise ayakta nötral pozisyon ve yatarak kompresyon uygulama oldu.

Tablo-1 : BSV'de grade 1 ve üstü reflü akımın segmental, pozisyonel ve manevralara göre dağılımı verilmektedir.

	Segment 1	Segment 2	Segment 3	Segment 4	Toplam
Yatarken nötral	4	1	1	1	7
Ayakta nötral	80	52	55	68	255
Yatarken valsalva	270	252	258	288	1068
Ayakta valsalva	304	318	320	332	1274
Yatarken karin şişirilmesi	306	270	262	308	1146
Ayakta karin şişirilmesi	309	285	299	304	1197
Yatarken augmentasyon	255	249	244	225	973
Ayakta augmentasyon	308	355	305	370	1338
Yatarken kompresyon	150	144	132	147	573
Ayakta kompresyon	258	225	235	242	960
Toplam	2244	2151	2111	2301	

KSFV değerlendirmesinde en çok reflü akım ayakta augmentasyon sonrası izlenmektedir. En az reflü akım ise yatarak nötral pozisyonda yapılan incelemede gözlemlendi (Tablo 2).

Tablo- 2 : KSV’de grade 1 ve üstü reflü akımın segmental, pozisyonel ve manevralara göre dağılımı verilmektedir.

	Segment 1	Segment 2	Toplam
Yatarken nötral	2	-	2
Ayakta nötral	27	26	53
Yatarken valsalva	98	92	190
Ayakta valsalva	113	110	223
Yatarken karin şişirilmesi	107	101	108
Ayakta karin şişirilmesi	114	108	222
Yatarken augmentasyon	87	84	171
Ayakta augmentasyon	148	133	281
Yatarken kompresyon	48	45	93
Ayakta kompresyon	84	81	165
Toplam	828	780	

AFV’de ise reflü en sık yatarak valsalva yaparak ortaya çıkarken en az reflü akım yatarak nötral pozisyonda mevcuttur (Tablo 3).

Tablo-3: AFV’de grade 1 ve üstü reflü akımın pozisyonel ve manevralara göre dağılımı verilmektedir.

	AFV
Yatarken nötral	-
Ayakta nötral	4
Yatarken valsalva	48
Ayakta valsalva	34

Yatarken karin şişirilmesi	44
Ayakta karin şişirilmesi	43
Yatarken augmentasyon	29
Ayakta augmentasyon	28
Yatarken kompresyon	22
Ayakta kompresyon	21
Toplam	273

SFV’de en sık reflü akım yatar pozisyonda valsalva ile sonuç alırken özellikle segment 1 ve segment 2 arasındaki farklılık dikkat çekicidir. Segment 1’de toplam 428, segment 2’de ise 245 incelemede reflü akım saptandı (Tablo 4).

Tablo-4: SFV’de grade 1 ve üstü reflü akımın pozisyonel ve manevralara göre dağılımı verilmektedir.

	Segment 1	Segment 2	Toplam
Yatarken nötral	2	-	2
Ayakta nötral	9	2	11
Yatarken valsalva	75	44	119
Ayakta valsalva	62	36	98
Yatarken karin şişirilmesi	64	37	101
Ayakta karin şişirilmesi	55	33	88
Yatarken augmentasyon	58	35	93
Ayakta augmentasyon	53	33	88
Yatarken kompresyon	22	10	32
Ayakta kompresyon	28	15	43
Toplam	428	245	

PopV’de ise diğer venöz yapılarla göre en az yetmezlik saptandı (Tablo 5).

Tablo-5: PopV’de grade 1 ve üstü reflü akımın pozisyonel ve manevralara göre dağılımı verilmektedir.

	Segment 1
Yatarken nötral	-
Ayakta nötral	2
Yatarken valsalva	12
Ayakta valsalva	11
Yatarken karin şişirilmesi	11
Ayakta karin şişirilmesi	13
Yatarken augmentasyon	9
Ayakta augmentasyon	14
Yatarken kompresyon	2
Ayakta kompresyon	12
Toplam	86

4. TARTIŞMA

Bulgular değerlendirildiğinde, en sık yetmezlik bulgusu literatür ile uyumlu olarak BSV’de izlendi (Coleridge-Smith P., 2006). Sonra sırası ile KSV, SFV proksimal kapak düzeyi SFV, AFV, SFV uyluk düzeyi ve popliteal vende saptandı. En sık yetmezlik düzeyi BSV’de bacak düzeyinde izlenirken en sık maniplasyonda yetmezlik BSV’de ayakta ve augmentasyon ile elde edildi. BSV’de yatarak yapılan değerlendirmede toplam 3767 düzeyde, ayakta yapılan değerlendirmede ise 5024 düzeyde yetmezlik elde edildi. KSV’de ise yatarak yapılan değerlendirmede 564 düzeyde, ayakta yapılan değerlendirmede ise 944 düzeyde yetmezlik saptandı. Buradan anlaşıldığı gibi yüzeysel venöz sistem değerlendirmesinde literatür ile uyumlu olarak mutlaka ayakta değerlendirme yapılması gerekmektedir (Coleridge-Smith, P., 2006,

Necas, M. 2010). Literatürde ayakta yapılan incelemelerde haricinde tilt table ile ters trendelenburg pozisyonu da verileceği belirtilmektedir(Necas, M. 2010,). Yüzeysel venöz sistemde BSV'de 2342 düzeyde, KSV'de 413 düzeyde valsalva ile, BSV'de 2343 düzeyde, KSV'de 330 düzeyde ise karının şişirilmesi yolu ile reflü saptandı. BSV'de 2311 düzeyde, KSV'de 452 düzeyde augmentasyon ile, BSV'de 1533 düzeyde, KSV'de 258 düzeyde reflü akım saptandı. Toplam sayılara bakıldığında valsalva ile augmentasyon arasında anlamlı fark saptanmadı. Karın şişirilmesi ise yakın benzer sonuç vermektedir. Kompresyon ile elde edilen reflü diğer maniplasyonlara göre daha az izlendi.

Derin venöz sistemin değerlendirmesinde en sık yetmezlik YFV proksimal kapak düzeyinde izlendi. Yatarak yapılan incelemelerde 524 düzeyde, 510 düzeyde ayakta yapılan incelemede yetmezlik saptandı. Her ne kadar birbirine yakın sonuçlar çıksa da literatür ile karşılaştırıldığında yatarak incelemede reflü akımın daha fazla izlendiği saptanmıştır (Lagattolla, N. R. F., 1997,). Derin venöz sistemde en sık valsalva ile 332 düzeyde yetmezlik izlenirken, karının şişirilmesi ile 300 düzeyde, augmentasyon ile de 261 düzeyde yetmezlik izlendi. Kompresyon ile yetmezlik ise 132 düzeyde yetmezlik izlendi.

Venöz reflü çalışmalarında 'manşon deflasyon yöntemi' ("cuff deflation technique") standardize ölçümler sağladığından bugün için en güvenilir yöntemdir (Mamutyazıcıoğlu vd., 2003, Araki, C. T.,1997). Çalışmamızda sınırlamalar reflü değerlendirmesinde, reflü derecesine göre de farklılıklar olabileceği kanısında olup reflü derecesine göre ayrı bir detaylı bir değerlendirme yapılabilir. Ayrıca incelememizde hasta kilosuna bağlı özellikle augmentasyon gibi maniplasyonlarda farklılıklar olabileceği kanısındayız.

5. SONUÇ:

Yüzeysel venöz yetmezlik değerlendirmesinde özellikle ayakta ve augmentasyon yolu ile elde edilen bulgular daha çoğunlukta iken, derin venöz sistemin değerlendirmesinde yatarak ve valsalva ile elde edilen bulgular daha fazla izlendi. Kompresyonun etkisi ise belirgin az olup diğer yöntemler ile verifikasyon amaçlı değer taşıyabilir. Ancak nötral değerlendirme ayakta yapılan incelemeler haricinde tanı değeri yoktur.

KAYNAKÇA:

- Araki, C. T., Back, T. L., Padberg Jr, F. T., Thompson, P. N., Duran, W. N., & Hobson II, R. W. (1993). Refinements in the ultrasonic detection of popliteal vein reflux. *Journal of vascular surgery*, 18(5), 742-748.
- Beebe, H. G., Bergan, J. J., Bergqvist, D., Eklof, B., Eriksson, I., Goldman, M. P., ... & Labropoulos, N. (1996). Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs: a consensus statement. *Vascular surgery*, 30(1), 5-11.
- Caggiati, A., Bergan, J. J., Gloviczki, P., Jantet, G., Wendell-Smith, C. P., Partsch, H., & International Interdisciplinary Consensus Committee on Venous Anatomical Terminology. (2002). Nomenclature of the veins of the lower limbs: an international interdisciplinary consensus statement. *Journal of vascular surgery*, 36(2), 416-422.
- Coleridge-Smith, P., Labropoulos, N., Partsch, H., Myers, K., Nicolaides, A., & Cavazzi, A. (2006). Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs—UIP Consensus Document. Part I: Basic principles. *Phlebology*, 21(4), 158-167
- Eklöf, B., Rutherford, R. B., Bergan, J. J., Carpentier, P. H., Gloviczki, P., Kistner, R. L., ... & Perrin, M. (2004). Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *Journal of vascular surgery*, 40(6), 1248-1252.
- Lagattolla, N. R. F., Donald, A., Lockhart, S., & Burnand, K. G. (1997). Retrograde flow in the deep veins of subjects with normal venous function. *British journal of surgery*, 84(1), 36-39.
- Mahmutyaz, K., Gündoğdu, S., Özdemir, H., Savranlar, A., Asil, K., Venöz reflü: hasta pozisyonuna bağlı ölçüm farklılıkları(2003). *Tan›sal ve Girişimsel Radyoloji* (2003) 9:471-475
- Necas, M. (2010). Duplex ultrasound in the assessment of lower extremity venous insufficiency. *Australasian journal of ultrasound in medicine*, 13(4), 37.
- Rodríguez, J. R. E., Quesada, F. F., & Montoya, S. B. (2014). Prevalencia y características clínicas de la enfermedad venosa crónica en pacientes atendidos en Atención Primaria en España: resultados del estudio internacional Vein Consult Program. *Cirugía Española*, 92(8), 539-546.3

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU ŞİDDETİ İLE METABOLİK SENDROM ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Öğrt. Üyesi Özgür MERHAMETSİZ
Yüzyıl Üniversitesi

ÖZET: Amaç: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) olan hastalarda Metabolik Sendrom (MS) normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Çalışmamızda OUAS olan hastalarda OUAS şiddetiyle MS ve MS komponentleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı planladık. Yöntem: Çalışmaya Atatürk Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nde Nisan-Eylül 2011 tarihleri arasında polisomnografi ile OUAS için tetkik edilen hastalar dahil edilmiştir. Hastalar, AHI<5 (OUAS yok) olan grup ve OUAS şiddetine göre hafif ($5 \leq \text{AHI} < 15$), orta ($15 \leq \text{AHI} < 30$) ve ağır ($\text{AHI} \geq 30$) olarak ayrılmıştır. NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) MS kriterlerinden üç ve daha fazlasına sahip olan olgular MS olarak kaydedilmiştir. Bulgular: Hastalar AHI<5 (OUAS yok) ve AHI>5 (OUAS var) olarak iki gruba gruplandırıldığında her grup içinde ki MS sıklığı sırasıyla %27,3 ve %52,2 olarak bulunmuştur. OUAS grupları ile MS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$). Obezite grupları ile OUAS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). İnsülin direnci ve OUAS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$). Obez olmayan hastalarda, OUAS grupları ile IR ve MS arasında ilişki saptanmamıştır (sırasıyla, $p=0.72$ ve $p=0.234$). Sonuç: OUAS şiddeti arttıkça MS sıklığının ve MS'u oluşturan komponent sayısının da arttığını gösterdik. MS olan OUAS hastalarında, her iki hastalığa yönelik tedavinin birlikte yürütülmesi hastaları iki hastalığın da olumsuz sonuçlarından korumak için önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Metabolik Sendrom, İnsülin direnci

Evaluation of the Relevance Between Obstructive Sleep Apnea Syndrome Severity and Metabolic Syndrome

ABSTRACT:

Objective: Metabolic Syndrome (MS) is more common in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) patients than in the healthy population. In our

study, we aimed to investigate whether there is a relationship between OSAS severity and MS and MS components in OSAS patients. Method: Patients who were investigated for OSAS by polysomnography between April and September 2011 at Ankara Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital were recruited. The patients were divided into non- OSAS patients (AHI <5), mild ($5 \leq \text{AHI} < 15$), moderate ($15 \leq \text{AHI} < 30$), and heavy ($\text{AHI} \geq 30$) according to the group severity of OSAS. Metabolic Syndrome was diagnosed according to NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) definition of 2001. Results: When patients were grouped into two groups as AHI <5 (non-OSAS) and AHI > 5 (OSAS present), the frequency of MS in each group was 27.3% and 52.2%, respectively. A statistically significant correlation was found between OSAS groups and MS ($p < .001$). A statistically significant difference was found between obesity groups and OSAS groups ($p < 0.001$). A statistically significant correlation was found between insulin resistance and OSAS groups ($p < 0.001$). In non-obese OSAS patients, there was no significant difference found between the OSAS groups and IR and MS (respectively, $p = 0.72$ and $p = 0.234$). Conclusion: We have shown that the frequency of Metabolic Syndrome and the number of Metabolic Syndrome components have also increased concerning the severity of OSAS. In OSAS patients with MS, co-administration of treatment for both diseases is essential to protect patients from the negative consequences of both disorders.

Key words: Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Metabolic Syndrome, Insulin resistance

1.GİRİŞ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku esnasında, tekrarlayan, parsiyel veya tam üst solunum yolunun obstrüksiyonu sonucunda episodlar halinde görülen apne ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir hastalıktır. Kronik yorgunluk, gün içi uyku hali, baş ağrısı gibi semptomlarının yanında çok önemli metabolik (glukoz metabolizma bozuklukları, insülin direnci, metabolik sendrom vb) ve kardiyovasküler sonuçları (hipertansiyon, kardiyak aritmiler, ventriküler hipertrofi ve disfonksiyon, inme vb) olması açısından önemli bir hastalıktır.¹⁻²

Obstrüktif uyku apne sendromunun genel toplumdaki prevalansı %17 civarında olup, obez bireylerde bu oran %40-70 e, tip 2 DM u olan hastalarda %58-86 ya kadar çıkmaktadır.³⁻⁵ Obezite, OUAS için iyi bilinen risk faktörlerindedir. OUAS prevalansı, vücut kitle indeksi (VKİ) artışı ve ilişkili belirteçlerin (boyun çevresi ve bel-kalça oranı) artışı ile progressif artar. VKİ' nin 28'in üzerinde olması uyku apne

sendromu riskini obez olmayanlara göre 8-12 kat arttırmaktadır.⁶ Uyku apnesi saptananların % 70'inde obezite bulunmuştur. Genel olarak her on kilo artışta uykuda apne riskinin iki kat arttığı ileri sürülmektedir⁷

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında Metabolik Sendrom (MS) riski ve insülin direncinin arttığını destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. OUAS ile ilişkili, glukoz metabolizmasındaki değişikliğin fizyopatolojisinde çok sayıda faktör bir arada etki etmektedir. Bu mekanizmalar, artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi, intermittan hipoksi, bölünmüş uyku, azalmış uyku zamanı, hipotalomohipofizer aks regülasyonunun bozulması, endotelial fonksiyon bozukluğu, sitokin ve adipokin salınımında değişikliklerdir.⁸ Bu birçok mekanizmanın sonucunda OUAS' lu hastalarda MS' a yatkınlık oluşmaktadır. Obezite ve insülin direnci arasındaki ilişki bilinmektedir. Obezite, hem MS hem OUAS hastalarında yaygın olarak görülen ve her iki klinik tablonun da gelişmesinde farklı fizyopatolojik etkileri olan bir faktördür.⁹ Bununla birlikte, OUAS hastalarında obeziteden bağımsız olarak OUAS parametreleri (AHI ve oksijen saturasyonu) insülin direncinde etkili bulunmuştur.¹⁰

Bu çalışmada OUAS'lu bireylerde OUAS şiddetiyle MS ve MS komponentleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı planladık.

2.MATERYAL METOT

Çalışmaya, Atatürk Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nde Nisan 2011 ile Eylül 2011 arasında, polisomnografi (PSG) ile tetkik edilen 282 hasta dahil edilmiştir. Fizik muayeneleri ile birlikte tüm olguların kilo, boy, bel çevresi ve kan basıncı ölçümleri kaydedildi. Bel çevresi, ölçülen bölge çıplak olarak, aç karnına, normal bir ekspiryum yapıldıktan sonra, ayakta iken ve umblikus hizasından santimetre (cm) olarak belirlenmiştir. VKİ ağırlığın (kg) boy uzunluğunun (m) karesine oranlanması [$\text{ağırlık(kg)/boy(m)}^2$] ile tespit edilmiştir. VKİ'ne göre hastalar 18-24,9 kg/m^2 normal kilolu, 25-29,9 kg/m^2 fazla kilolu, 30-39,9 kg/m^2 obezite ve 40 kg/m^2 ve üzeri morbid obezite olarak gruplandırma yapılarak kaydedilmiştir. Kan basıncı ölçümleri manuel sfingomanometresi ile en az 15 dakika istirahat ettirildikten sonra sağ koldan ve oturur durumda ölçüldü. Serum insülin ($\mu\text{IU/ml}$) düzeyleri immüno enzimatik (kemilüminesans) yöntem kullanılarak Beckman Coulter DXI 800 (Beckman Coulter Inc. USA) analizörüne glikoz (mg/dl) düzeyleri heksokinaz yöntemi, HDL kolesterol (mg/dl) enzimatik immünoinhibisyon yöntemi, trigliserit (mg/dl) ise gliserolün enzimatik determinasyonu yöntemi kullanılarak Beckman Coulter AU2700 (Beckman Coulter Inc. USA) otoanalizöründe çalışılmıştır. Testler Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi laboratuvarında çalışılmıştır. HOMA-IR hesaplandı (açlık insülin

$\mu\text{U/ml}$ x açlık glikoz mmol/L / 22,5) ve 2,71'in üzeri insülin direnci kabul edilmiştir.¹¹

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısının konmasında PSG testi uygulandı. Polisomnografi, uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli bir periyod, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı kaydedilmesi sonucunda elde edilmektedir. Bu kayıtlardan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ile OUAS tanısı konur. Polisomnografi sonucuna göre tespit edilen Apne Hipopne İndeksi (AHİ) değeri ile hastalık derecesi belirlenir. AHİ uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısını ifade eder.¹² Hastalar, AHİ<5 (OUAS yok) olan grup ve OUAS şiddetine göre hafif OUAS ($5 \leq \text{AHİ} < 15$), orta OUAS ($15 \leq \text{AHİ} < 30$) ve ağır OUAS ($\text{AHİ} \geq 30$) olarak ayrılmıştır.

NCEP ATP III e göre, abdominal obezite (bel çevresi erkekte >102 cm, kadında >88 cm), hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl), düşük HDL düzeyi (erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl), hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg), yüksek açlık kan şekeri (≥ 110 mg/dl) kriterlerinden üç ve daha fazlasına sahip olan olgular MS tanımlanmıştır.¹³ NCEP ATP III e göre MS kriterlerini karşılayan hastalar MS olarak kaydedilmiştir.

Çalışmamız Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmış olup çalışma için Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 28.04.2011 tarih ve 2011-14646 numaralı kararı ile onay alınmıştır.

3. İSTATİKSEL ANALİZ

Araştırma verisi IBM SPSS 25 (IBM Statistical Package for Social Sciences) aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenmiş ve değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler için nümerik değişkenlerde normal dağılıma uyan değişkenler ortalama(\pm)standart sapma, uymayanlar ise ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. Ayrıca kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. İki kategorik değişkenin karşılaştırılmasında tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra "Pearson ki kare testi", "Süreklilik düzeltmesi" ve "Fisher kesinlik testi" uygulanmıştır. Anlamli bulunan değişkenlerde Bonferroni düzeltmesi uygulanarak ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için gruplar arasında istatistiksel anlamlılıklarda "Bağımsız örneklemeler için t testi" ve "Tek yönlü varyans analizi" testi kullanılmıştır. Varyansların homojenliği "Levene testi" ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda "Mann Whitney-U testi" ve "Kruskall-

Wallis H” testleri istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır. Nümerik değişkenlerin çoklu grup karşılaştırılmalarında “Tukey Testi” ve “Parametrik olmayan ikili karşılaştırılmalar” kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Obstrüktif uyku apne sendromu olan ve olmayan hastaların yaş ve cinsiyet özelliklerine göre karşılaştırılması Tablo 1’ de verilmiştir. OUAS olan hastaların yaş ortancasının OUAS olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve bu farklılığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Ancak cinsiyete göre bu gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p=0.999$).

Tablo 1: OUAS Olan ve Olmayan Hastaların Yaş ve Cinsiyet Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

		AHI<5 n=33 (% 11,7)	AHI≥5 n=249 (%88,3)	p
Yaş (yıl)*		40 (30-64)	49 (18-70)	<0.001***
Cinsiyet	Erkek n(%)	19 (% 11.4)	147 (%88.6)	0.999
	Kadın n(%)	14 (% 12.1)	102 (%87.9)	

*Normal dağılıma uymayan değişkenler median (min-max) olarak sunulmuştur.

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, AHI:Apne hipopne indeksi

Hastalar AHI<5 (OUAS yok) ve AHI≥5 (OUAS var) olarak iki gruba gruplandırıldığında her grup içinde ki MS sıklığı sırasıyla %27.3 ve %52.2 olarak bulunmuştur. Hastaların OUAS gruplarına göre MS durumları Tablo 2’ de verilmiştir. OUAS şiddeti arttıkça MS sıklığının da arttığı gözlenmektedir. Ayrıca hastaların OUAS durumları ile MS durumları arasında ilişki olup olmadığı test edildiğinde %99 güvenle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış ($p<0.001$) ve bu farklılığında, ikili grup karşılaştırılmasında orta OUAS hasta grubu hariç, OUAS olmayan ve Hafif OUAS grubu ile Ağır OUAS arasındaki gruplar arasındaki farktan kaynaklandığı saptanmıştır.

Tablo 2: OUAS Gruplarına Göre MS Durumuna Göre Hastaların Dağılımı

Metaboli- lik Sendrom	OUAS yok (AHI<5) * n=33	Hafif OUAS (5≤AHI<15) n=74	Orta OUAS (15≤AHI<30) n=61	Ağır OUAS (AHI≥30) n=114	p
Yok	24 (%72.7)	48 (%64.9)	30 (%49.2)	41 (%36)	<0.001
Var	9 (%27.3) ^{a**}	26 (%35.1) ^a	31 (%50.8) ^{a,b}	73 (%64) ^b	

*Veriler sayı (sütuna göre %) olarak verilmiştir. ** Birbirinden farklı her bir üst simge harfi, 0.05 düzeyinde gruplar arasındaki farkı işaret etmektedir.

Hastaların %40.8 'inde (115 hasta) insülin direnci var iken %59.2 'sinde (167 hasta) insülin direnci yoktur. İnsülin direnci ve Homa-IR' ye göre OUAS gruplarının karşılaştırılması Tablo 3' te verilmiştir. OUAS şiddeti arttıkça Homa-IR ortanca değerinin de arttığı gözlenmektedir. İkili grup karşılaştırılmasında bu istatistiksel anlamlı farkın, OUAS olmayan grubun, Ağır OUAS grubundan farklı olmasından ve Hafif OUAS grubunun Ağır OUAS grubundan farklı olmasından kaynaklandığı görülmüştür (p<0.001). İnsülin direnci olan hastaların oranının OUAS olmayandan ağır OUAS olana doğru arttığı gözlenmektedir. Ayrıca hastalarda IR olup olmaması ile OUAS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (p<0.001). Grupların ikili karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı bu farkın OUAS olmayan grubun, Hafif OUAS ve Ağır OUAS grubundan ve Hafif OUAS grubunun Ağır OUAS grubundan farklı olmasından kaynaklı olduğu görülmüştür (p<0.001).

Tablo 3: İnsülin Direnci ve Homa-IR'ye Göre OUAS Gruplarının Karşılaştırılması

	OUAS YOK (AHI<5) n=33	HAFİF OUAS (5≤AHI<15) n=74	ORTA OUAS (15≤AHI<30) n=61	AĞIR OUAS (AHI≥30) n=114	P
HOMA-IR**	1.93 (0.81-3.72)	2.08 (0.66-5.96)	2.48 (0.37-16.95)	3.91 (0.44-15.32)	<0.001
IR	var (%*)	4 (%12.1) ^{a***}	21 (%15.5) ^{a,b}	63 (%55.3) ^c	<0.001
	yok (%*)	29 (%87.9)	53 (%84.5)	51 (%44.7)	

*Veriler sayı (OUAS'a göre %) olarak sunulmuştur. ** Veriler ortanca (min-max) olarak sunulmuştur. *** Birbirinden farklı her bir üst simge harfi, 0.05 düzeyinde gruplar arasındaki farkı işaret etmektedir.

Obez olmayan hastaların (VKI<30 kg/m²) %19.5 (27/138)'nda OUAS yokken (AHI<5) %80.5 (111/138)'nde OUAS saptanmış (AHI≥5) , obez olanların %4.1 (6/144)'nde OUAS yokken (AHI<5) %95.9 (138/144)'nda OUAS saptanmıştır (AHI≥5). OUAS olmayan (AHI<5) hastalarda obez hastaların oranı %18.2 iken, OUAS olan (AHI>5) hastalarda obezite görülen hastaların oranı %55.6 olarak bulunmuştur. Obezite gruplarına göre OUAS gruplarının karşılaştırılması Tablo 4' te verilmiştir. Normal ve kilolu olan hastaların çoğu (%37.8'i ve %32.6 'sı) hafif OUAS grubunda , obez ve morbid obez olanların çoğu ise ağır OUAS grubunda olduğu gözlenmiş ve obezite grupları ile OUAS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (p<0.001). Bu istatistiksel anlamlı ilişkinin grupların ikili karşılaştırmasında, normal kilolu olanlarda, OUAS olmayan, Hafif OUAS ve Orta OUAS gruplar ile Ağır OUAS grubu arasında fark olmasından, kilolu olanlarda, Hafif OUAS ve Orta OUAS ile Ağır OUAS arasında fark olmasından, obez olanlarda, OUAS olmayan grup ve Hafif OUAS grubu ile Ağır OUAS grubu arasında fark olmasından, morbid obez olanlarda ise OUAS olmayan grup, Hafif OUAS grubu ve Orta OUAS grubu ile Ağır OUAS grubu arasındaki fark olmasından kaynaklı olduğu gösterilmiştir.

Tablo 4: Obezite Gruplarına Göre OUAS Gruplarının Karşılaştırılması

	OUAS YOK (AHI<5) n=33	HAFİF OUAS (5≤AHI<15) n=74	ORTA OUAS (15≤AHI<30) n=61	AĞIR OUAS (AHI≥30) n=114	P
Normal*	13 (%39.3) ^{a***}	17 (%22.9) ^a	10 (%16.4) ^a	5 (%4.3) ^b	<0.001**
Kilolu*	14 (%42.4) ^{a,b}	30 (%40.5) ^b	25 (%40.9) ^b	23 (%20.2) ^a	
Obez*	6 (%18.2) ^a	23 (%31) ^a	23 (%37.8) ^{a,b}	60 (%52.6) ^b	
Morbid*	0 (%0) ^a	4 (%5.4) ^a	3 (%4.9) ^a	25 (%22) ^b	

*Veriler sayı (OUAS'a göre %) olarak sunulmuştur. ** $p < 0.001$ *** Biribirinden farklı her bir üst simge harfi, 0.05 düzeyinde gruplar arasındaki farkı işaret etmektedir.

Metabolik Sendrom için NCEP-ATP III kriterlerine göre, üç ve üzerinde MS kriterine sahip hastaların dağılımı Tablo 5' te verilmiştir. Bu tabloya göre MS tüm kriterlerinin hepsini sağlayan hastaların çoğunluğunun ağır OUAS grubunda olduğu görülmektedir. Üç ve üzeri MS kriterinin varlığına göre değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.94$). OUAS grupları içinde $MS \geq 3$ komponent dağılımına bakıldığında Hafif OUAS grubundan Ağır OUAS grubuna doğru $MS \geq 4$ sağlayan hasta sayısının arttığı saptanmıştır.

Tablo 5: Üç ve Üzeri MS Kriteri Sağlayan Hastaların MS Olan OUAS Hastalar Arasındaki Dağılımı

	OUAS YOK ($AHI < 5$) MS (n=9)	HAFİF OUAS ($5 \leq AHI < 15$) MS (n=26)	ORTA OUAS ($15 \leq AHI < 30$) MS (n=31)	AĞIR OUAS ($AHI \geq 30$) MS (n=73)	p
3 kriter*	8 (%88.9) ^{a***}	21 (%80.8) ^a	18 (%58) ^a	43 (%58) ^a	0.94
4 kriter	1 (%11.1) ^a	4 (%15.4) ^a	13 (%41.9) ^a	22 (%30.1) ^a	
5 kriter	0 ^a	1 (%3.8) ^a	0 ^a	8 (%10.9) ^a	

*Veriler sayı (MS'a göre %) olarak sunulmuştur. ** Biribirinden farklı her bir üst simge harfi, 0.05 düzeyinde gruplar arasındaki farkı işaret etmektedir.

Obez hastalar dışlandıktan (sonra geriye kalan toplam 138 hastanın IR ve MS'a göre karşılaştırılması Tablo 6'da verilmiştir. Obez olmayan hastalarda OUAS grupları arasında IR ve MS açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p sırasıyla 0.72 ve 0.234).

Tablo 6: Obez Olmayan OUAS Hastaların IR ve MS'e Göre Karşılaştırılması

	OUAS YOK (AHI<5) n=27	HAFİF OUAS (5≤AHI<15) n=47	ORTA OUAS (15≤AHI<30) n=35	AĞIR OUAS (AHI≥30) n=28	p
IR VAR*	3 (%11.1) ^{a**}	9 (%19.1) ^a	13 (%37.1) ^a	8 (%28.5) ^a	0.72
YOK	24 (%88.9)	38 (%80.9)	22 (%62.9)	20 (%71.5)	
MS VAR	7 (%25.9) ^a	11 (%23.4) ^a	14 (%40) ^a	11 (%39.3) ^a	0.234
YOK	20(%74.1)	36 (%76.6)	21 (%60)	17 (%60.7)	

*Veriler sayı (OUAS'a göre %) olarak sunulmuştur. ** Biribirinden farklı her bir üst simge harfî, 0.05 düzeyinde gruplar arasındaki farkı işaret etmektedir.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda OUAS olan ve olmayan gruplar arasında yaş ortancası OUAS olan grup lehine ileri bulunmuşken cinsiyet dağılımında farklılık saptanmamıştır. İleri yaş ve erkek olma OUAS için iyi bilinen risk faktörlerindedir.^{10,14} Bizim çalışmamızda da OUAS olan grupta yaş olmayanlara göre daha ileri bulunmuştur, ancak cinsiyet açısından farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda MS sıklığının OUAS hastalarında fazla olduğunu ve OUAS şiddetiyle ilişkili olduğunu saptadık. Prospective Urban Epidemiological Study (PURE)¹⁵ çalışmasında Türkiye'den elde edilen verilerde normal popülasyonda MS sıklığı %36.7 olarak bulunmuşken, AHI>5 (OUAS var) olan bizim grubumuzda %52.2 bulunmuştur. OUAS gruplarına göre MS sıklığı çalışmamızda, hafif OUAS grubunda %35.1, orta OUAS grubunda %50.8 ve ciddi OUAS grubunda %64 olarak bulunmuştur. Çalışmamız OUAS şiddetiyle MS sıklığının ilişkili olduğunu göstermiştir. Yine ülkemizden yapılan çalışmalarda^{16,17}, OUAS hastalarında NCEP ATP III kriterlerine göre MS prevalansı %23.8 ve %35.6 olarak bulunmuş ve her iki çalışmada da OUAS şiddetiyle MS prevalansının arttığı bulunmuştur.

Metabolik Sendrom'un altında yatan en önemli mekanizmaların başında IR gelmektedir. Çalışmamızda IR olan hasta sayısının, OUAS gruplarında hafiften ağıra doğru gittikçe arttığı ve IR nin göstergesi olan HOMA-IR ortanca değerinin OUAS şiddetinin arttıkça arttığı gösterilmiştir. Hasta grubumuzda OUAS ve IR ve MS arasındaki ilişkiyi daha iyi ortaya koymak için obez hastalar çıkarılarak (VKI<30 kg/m²)

kalan OUAS hasta grubunda IR ve MS açısından analiz yapılmıştır, ancak OUAS grupları ile IR veya MS arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum IR' nin OUAS ile bağımsız ilişkisinin olduğu gösterilmiştir¹⁸⁻²⁰ olduğu çalışmalardan farklılık göstermektedir. OUAS olan hastalarda insülin direnci ve bozulmuş glukoz metabolizmasından, artmış sempatik aktivite²¹⁻²³, intermitten hipoksinin pankreasta neden olduğu oksidatif stres ve diğer olumsuz etkiler²⁴, leptin^{25,26} ve azalmış melatonin seviyeleri²⁷ gibi pek çok etmen söz konusudur. Ancak bizim çalışma grubumuzda obeziteden bağımsız olarak OUAS'nun IR ve MS ile ilişkisinin olduğunu gösterir bir çıkarım elde edemedik.

Obezitenin, OUAS için en iyi dökümanente edilmiş risk faktörlerinden olduğu, OUAS prevalansının, VKİ artışı ile progressif arttığı bilinmektedir.^{6,7,12,28} Gami ve arkadaşları uyku apnesi saptananların % 70'inde obezite olduğunu saptayarak, her on kilo artışta uyku apne riskinin iki kat arttığını⁷ ileri sürmüşler, Young ve arkadaşları VKİ'ndeki bir standart sapmanın AHI'nde 5 kat veya daha fazla artış riski oluşturduğunu²⁸ göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda obezite grupları ile OUAS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdik. Ayrıca daha ileri evre obez hastaların OUAS açısından hafif-orta-ağır gruplar arasından daha ileri gruplarda yığıldığını saptadık.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Semptomatik şikayetleri yüzünden PSG yapılan hastalar çalışmaya alındığından, AHI<5 (OUAS yok) grubu normal popülasyonu temsil etmeyebileceğinden kontrol grubu eksikliği, çalışmamızın kısıtlılıklarının başında gelmektedir. Çalışmamız kısa bir dönem içerisinde ve bir merkezden elde edildiğinden toplumdaki tüm OUAS popülasyonunu temsil etmeyebilir.

Metabolik Sendrom sıklığının OUAS'lu hastalarda toplumla karşılaştırıldığında, ülkemizde yapılan Prospective Urban Epidemiological Study (PURE)⁸ çalışmasında elde edilen MS sıklığına kıyasla (NCE ATP III kriterlerine göre; %36.7 ye karşılık %52.2) daha fazla olduğunu ve MS sıklığının OUAS şiddetiyle ilişkili olduğunu, MS'un en temel belirteçlerinden IR'nin OUAS şiddetiyle arttığını, ağır OUAS grubunda morbid obez hastalarının daha çok olduğunu gösterdik. Ayrıca MS'un ≥ 4 komponentlerini gösteren hastaların orta ve ağır OUAS grubunda yoğunlaştığını saptadık.

6.SONUÇ

Çalışmamızda OUAS şiddeti arttıkça MS'u oluşturan komponent sayısının da arttığını ve hastalarda MS tanısı için gerektiren komponentlerden daha fazla sayıda gösterdiğini ortaya koyduk. Çalışma grubumuzda OUAS'nun obeziteden ayrı olarak

IR ve MS ile ilişkisinin olmadığını gösterdik. Bu çalışmanın yazarları olarak, MS'lu hastalarda artmış gerek MS gerek OUAS'nun olumsuz sonuçlarından korunmak için OUAS'na spesifik tedavilere ek olarak MS'a yönelik tedavilerin birlikte yürütülmesi gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- Araujo Lda S, Fernandes JF, KleinMR, Sanjuliani AF. Obstructive sleep apnea is independently associated with inflammation and insülin resistance, but not with blood pressure, plasma catecholamines, and endothelial function in obese subjects. *Nutrition*. 2015;31:1351–7.
- Bozkurt NC, Beysel S, Karbek B, Unsal IO, Cakir E, Delibasi T. Visceral Obesity Mediates the Association Between Metabolic Syndrome and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016 May;14(4):217-21.
- Brusik M, Strbova Z, Petrasova D, Pobeha P, Kuklisova Z, Tkacova R, et al. Increased resting energy expenditure and insulin resistance in male patients with moderate-to severe obstructive sleep apnoea. *Physiol Res*. 2016;65:969–77.
- Chalacheva P, Thum J, Yokoe T, O'Donnell CP, Khoo MC. Development of autonomic dysfunction with intermittent hypoxia in a lean murine model. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;188:143–51.
- Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Awad Tageldin M, et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med*. 2001;249(2):153–61.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–2497, doi: [10.1001/jama.285.19.2486](https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486)
- Ferguson KA, Fleetham JA. Consequences of sleep disordered breathing. *Thorax*. 1995;50:998-1004
- Flemons WW, Buysse D, Redline S, Pack A, Strohl K, Wheatley J, Young T et al. Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for syndrome

- definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-89.
- Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32:869-94.
- Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165: 670–676.
- Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118:580–6.
- Jun JC, Shin MK, Devera R, Yao Q, Mesarwi O, Bevans-Fonti S et al. Intermittent hypoxia-induced glucose intolerance is abolished by alphaadrenergic blockade or adrenal medullectomy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;307:E1073–83.
- Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. P.869-879, 940-955.
- Lopez PP, Stefan B, Schulman CI, Byers PM. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg*. 2008;74: 834–8.
- Manzella D, Parillo M, Razzino T, Gnasso P, Buonanno S, Gargiulo A et al. Soluble leptin receptor and insulin resistance as determinant of sleep apnea. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:370–5.
- Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: Implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5457–5464.
- Oğuz A, Telci Çaklılı Ö, Tümerdem Çalık B. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(7):613-623.
- Ozol D, Turkay C, Kasapoglu B, Karamanlı H, Yıldırım Z. Relationship between components of metabolic syndrome and polysomnographic findings in obstructive sleep apnea. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011 Feb;9(1):13-8.
- Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J, Day A, Hanlon EC, Abraham V, et al. Obstructive sleep apnea in young lean men: impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care*. 2012;35:2384–9.

- Pugliese G, Barre L, Laudisio D, Salzano C, Aprano S, Colao A et al. Sleep Apnea, Obesity, and Disturbed Glucose Homeostasis: Epidemiologic Evidence, Biologic Insights, and Therapeutic Strategies *Curr Obes Rep.* 2020 Mar;9(1):30-38.
- Reutrakul S, Siwasaranond N, Nimitphong H, Saetung S, Chirakalwasan N, Chailurkit LO et al. Associations between nocturnal urinary 6-sulfatoxymelatonin, obstructive sleep apnea severity and glycemic control in type 2 diabetes. *Chronobiol Int.* 2017;34:382–92
- Sherwani SI, Aldana C, Usmani S, Adin C, Kotha S, Khan M et al. Intermittent hypoxia exacerbates pancreatic beta-cell dysfunction in a mouse model of diabetes mellitus. *Sleep.* 2013;36:1849–58.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897–904.
- Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(2 Pt 1):279-89.
- Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest.* 2008; 133:496–506.
- Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008;31:1071–8.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middleaged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230–1235.
- Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004;291(16):2013.

VENTRAL - İNSİZYONEL HERNİ ONARIMINDA LAPOROSKOPIK VE AÇIK ONARIM PROSEDÜRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Op. Dr. Ridvan YAVUZ

SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET: Amaç: Laparoskopik ventral-insizyonel herni onarımı (LVHO) ile açık cerrahi uygulanan hastaların sonuçları karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ventral-insizyonel fitiği olan 60 hastaya herni onarımı uygulandı. Bu hastaların 30 (Grup 1)'una LVHO, diğer 30 (Grup 2)'una ise açık cerrahi yapıldı. LVHO uygulanan olgulara intraperitoneal mesh, açık herni onarımı yapılanlara ise abdominal on-lay meshli onarım tekniği uygulandı. Gruplar vücut kitle indeksi (VKI), anestezi skoru değerleri (ASA), mesh çapı, ameliyat süresi, hastanede kalış süresi, vizüel analog skala (VAS), nüks gelişimi, ve komplikasyonları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1'de ortalama yaş 54.7 (37-73) iken, Grup2'de 59.5 (34-75) idi ($p=0.07$). Her iki grup arasında BMI ve ASA açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0.87$, $P=0.74$). Ortalama mesh çapı Grup 1'de 276.0 (150-900) cm^2 , Grup 2 de ise 297.5 (100-900) cm^2 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.655$). Ortalama ameliyat süresi Grup 1'de 80.0 (60-150) dakika, Grup 2'de 72.5 (45-160) dakika olarak saptandı ($p=0.07$). Ortalama hastanede kalış süresi Grup 1'de 2.3 gün (1-9), Grup 2 de ise 3.5 (1-20) gün idi ($p=0.089$). VAS değeri 72. saatte Grup 1 olgularında ortalama 2.56, Grup 2 'de ise 4.43 idi ve bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$). Grup 1'de 10 (% 33.3) olguda, Grup 2'de ise 7 (% 23.3) olguda komplikasyon saptandı ($p=0.567$). Grup 1'de bir(%3.3), Grup 2 'de ise 4 (%13.3) olguda nüks tespit edildi ($p=0.35$). Grup 1'de ortalama takip süresi 18 (6-34) ay iken, Grup 2'de bu süre 21 (5-28) ay idi.

Sonuç: LVHO uygun olgularda açık cerrahi kadar etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği gibi gözükmektedir. Bu yöntemin uygulandığı olgularda açık cerrahiye göre daha az oranda postoperatif ağrı gelişebilir. Bununla birlikte; bu yöntemin standart hale gelebilmesi için geniş çapta hasta gruplarını içeren prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Ventral herni, Mesh, Laparoskopi, Açık cerrahi

The Comparison of Laporoscopic and Open Procedures in Ventral-Incisional Hernia Repair

ABSTRACT: Purpose: The results of patients undergoing laparoscopic ventral-incisional hernia repair (LVHR) and open surgery were compared.

Materials and Methods: 60 patients with ventral-incisional hernia underwent hernia repair. LVHR was performed in 30 (Group 1) of these patients and open surgery in the other 30 (Group 2). Intraperitoneal mesh technique was applied to patients who underwent LVHR, and abdominal on-lay mesh technique was applied to those who underwent open hernia repair. The groups were compared in terms of body mass index (BMI), anesthesia score values (ASA), mesh diameter, operation time, hospital stay, visual analog scale (VAS), recurrence and complications.

Results: The mean age in Group 1 was 54.7 (37-73), while it was 59.5 (34-75) in Group 2 (p = 0.07). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of BMI and ASA (p = 0.87, P = 0.74). The mean mesh diameter was 276.0 (150-900) cm² in Group 1 and 297.5 (100-900) cm² in Group 2, and this difference was not found statistically insignificant (p = 0.655). The mean operation time was 80.0 (60-150) minutes in Group 1 and 72.5 (45-160) minutes in Group 2 (p = 0.07). The mean hospital stay was 2.3 days (1-9) in Group 1 and 3.5 (1-20) days in Group 2 (p = 0.089). The mean VAS value was 2.56 in Group 1 at the 72th hour, and 4.43 in Group 2, and the difference between these values was statistically significant (p = 0.000). Complications were detected in 10 (33.3%) cases in Group 1 and in 7 (23.3 %) cases in Group 2 (p=0.567). Recurrence was observed in one case (% 3.3) in Group 1 and 4 cases (13.3 %) in Group 2 (p = 0.35). While the mean follow-up period was 18 (6-34) months in Group 1, this period was 21 (5-28) months in Group 2.

Conclusions: LVHR seems to be an effective and safe treatment option as open surgery in appropriate cases. In cases where this method is applied, less post-operative pain may develop compared to open surgery. However; for this method to become standardized, prospective controlled trials involving a wide range of patient groups are required.

Key words: Ventral hernia, Mesh, Laparoscopy, Open surgery

1. GİRİŞ

Ventral-insizyonel herni görülme sıklığı % 2-11 olarak bildirilmiştir (1-2). Sık görülmesi ve yüksek oranda morbiditeye yol açması nedeniyle cerrahinin önemli sorunlarından biri haline gelmiştir. Ventral-insizyonel herniler, açık cerrahi ya da laparoskopik yöntemler ile tamir edilebilmektedir. Açık ventral herni onarımı (AVHO) meshsiz yapılan olgularda % 30-50 oranında rekürrens bildirilmiş olmakla birlikte; herni onarımı mesh ile yapıldığında nüks oranları % 0- 15'e kadar düşülebilmektedir (1- 3). Bu oranlar periton içine yerleştirilebilen meshler sayesinde %5' in altına inmiştir (4). Diğer taraftan, açık cerrahide mesh kullanılmış olması rekürrens oranını azaltmış olsa da geniş doku diseksiyonuna bağlı olarak yara enfeksiyonu, hematoma, seroma gibi komplikasyon oranlarında artış görülebilmektedir (4,5).

Günümüzde minimal invaziv cerrahi alanındaki gelişmeler laparoskopik insizyonel herni onarımını mümkün hale getirmiş bulunmaktadır. Laparoskopik cerrahide minimal doku travması, meshin ve etraf dokunun detaylı olarak görülerek greftin yerleştirilmesi gibi avantajların yanında teleskopun büyütme etkisi ile daha rahat bir görüş sağlanmaktadır. Bununla birlikte; laparoskopik operasyonlarda başarılı sonuçlar elde etmek için deneyim de gereklidir. Laparoskopik ventral herni onarımı (LVHO) ilk olarak 1993'te LeBlanc ve Booth tarafından bildirilmiştir (6). Daha sonra yapılan pek çok çalışmada; LVHO uygulanan olgularda hastanede kalış süresi, post-operatif ağrı ve diğer komplikasyon oranları daha düşük olarak bildirilmiştir (7-9). LVHO'da nüks oranları % 0-9 olarak yayınlanmıştır (10). Dolayısıyla; LVHO'nun, ventral-insizyonel herni tedavisinde açık cerrahiye ciddi bir alternatif tedavi seçeneği haline geldiği görülmektedir. Bununla birlikte; yapılan çalışmalar analiz edildiğinde, hangi yöntemin daha başarılı olduğu konusunda kesin bir yargıya varmak söz konusu değildir.

Bu çalışmada, ventral-insizyonel herni nedeniyle LVHO ve AVHO uygulanan olguların sonuçları karşılaştırılmış ve ilgili literatür eşliğinde tartışılmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Genel Cerrahi Kliniği'nde Nisan 2004 - şubat 2008 yılları arasında ventral - insizyonel herni tanısı ile ameliyat edilen 60 olgu çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların 30 (Grup 1)'una LVHO, diğer 30 (Grup 2)'una ise AVHO yapıldı. Herni defekti 3 cm den küçük olan ve acil ameliyat edilen olgular çalışmaya dahil edilmedi. Tüm olgularda fizik muayene, gerekli olan tüm pre-operatif tetkikler (tam kan sayımı, biokimya, kanama zamanı ve hepatit markırları, posterio-anterior akciğer grafisi ve elektrokardiyografi

) ve USG yapıldı. Hastaların tamamından bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy ve ağırlık bilgileri kaydedildi. Tüm olguların vücut kitle indeksine (VKI) bakıldı. Tüm hastalara indüksiyondan bir saat önce ve post-operatif 8.saatte sefazolin sodyum 1 gr verilerek antibiyotik profilaksisi uygulandı. Her iki hasta grubuna da anti-embolik çorap ve düşük molekül ağırlıklı heparin ile venöz trombo-emboli profilaksisi yapıldı. Grup 1 olgularının tümüne ameliyat öncesi mekanik barsak temizliği yapıldı. Grup 2’de ise sadece nüks insizyonel herni olgularına mekanik barsak temizliği yapıldı. Olguların anestezi skoru değerleri (ASA) kaydedildi. Ameliyat sonrası 6. saatte oral sıvı alımı ve tolere eden olgulara oral gıda başlandı. Tüm hastalara postoperatif 1. ve 2. günde diklofenak sodyum IV günde iki kez kullanıldı. Drenden gelen sıvının renginin açık hale dönmesi ve debisinin 50 ml’nin altına düşmesi sonrası dren alındı. Daha sonra analjezi oral analjezik ile sağlandı. Olgularda postoperatif dönemde ağrı skorlaması yapıldı. Bu amaçla visual analog score (VAS) kullanıldı.1’den 10’a kadar numaraların bulunduğu bir skaladan hastanın kendi durumunu en uygun şekilde ifade eden ağrısını tanımlayacak numarayayı seçmesi istendi (11). Ameliyat sonrası hastaların 24 ,48 ve 72. saatteki ağrı değerleri kaydedildi. Tüm olgular taburcu edildikten 1 hafta sonra kontrole çağırıldı. Hastaların kontrolleri ameliyat sonrası 1, 3 ve 12. ayda yapıldı. Gelmeyen hastalar telefon ile çağırıldı. Ameliyat yerinde şişlik olan olgulara ultrasonografi (USG) yapıldı. Fasiyal defekt saptanan olgular nüks olarak kabul edildi. Gruplar BMI, ASA, mesh çapı, ameliyat süresi, hastanede kalış süresi, VAS, nüks gelişimi, ve komplikasyonları açısından karşılaştırıldı.

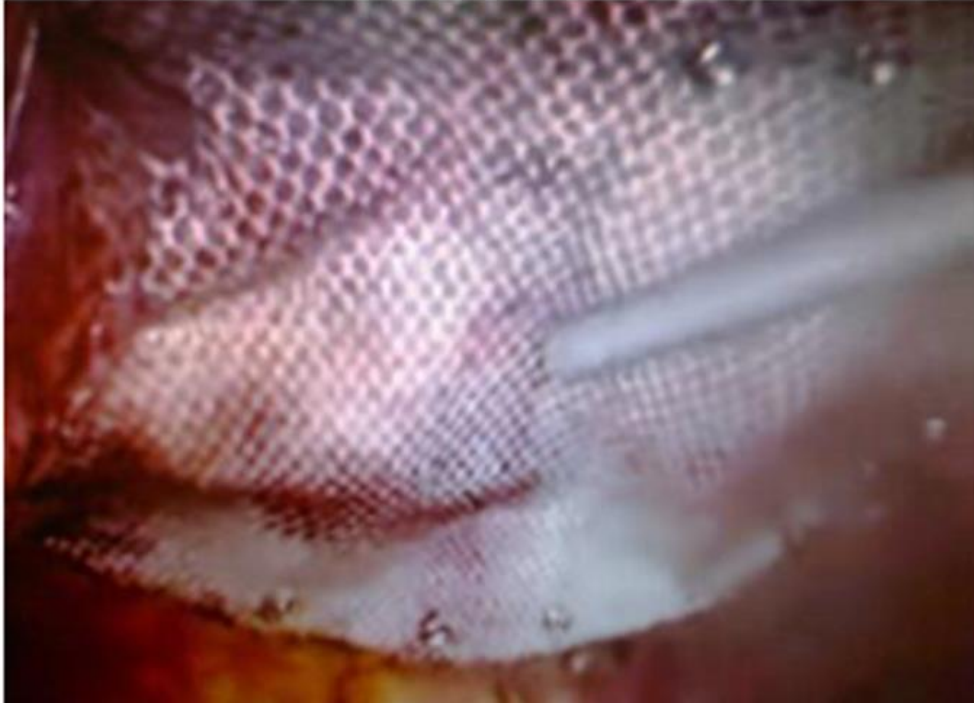
2.1.Ameliyat Teknikleri

2.1.1.Açık cerrahi: Abdominal on-lay mesh tekniği uygulandı. Fasya defekt kenarlarından 4-5 cm uzaklığa kadar diseke edildi. Primer olarak fasya defekti kapatılabilen hastalarda, polipropilen bir numara dikişlerle kontinü olarak yaklaştırıldı. Primer olarak kapatılan tüm olgularda abdominal fasya üzerine on-lay polipropilen mesh gerilimsiz olarak yerleştirildi. Mesh tek tek 3-0 veya 2-0 polipropilen dikişlerle tespit edildi.

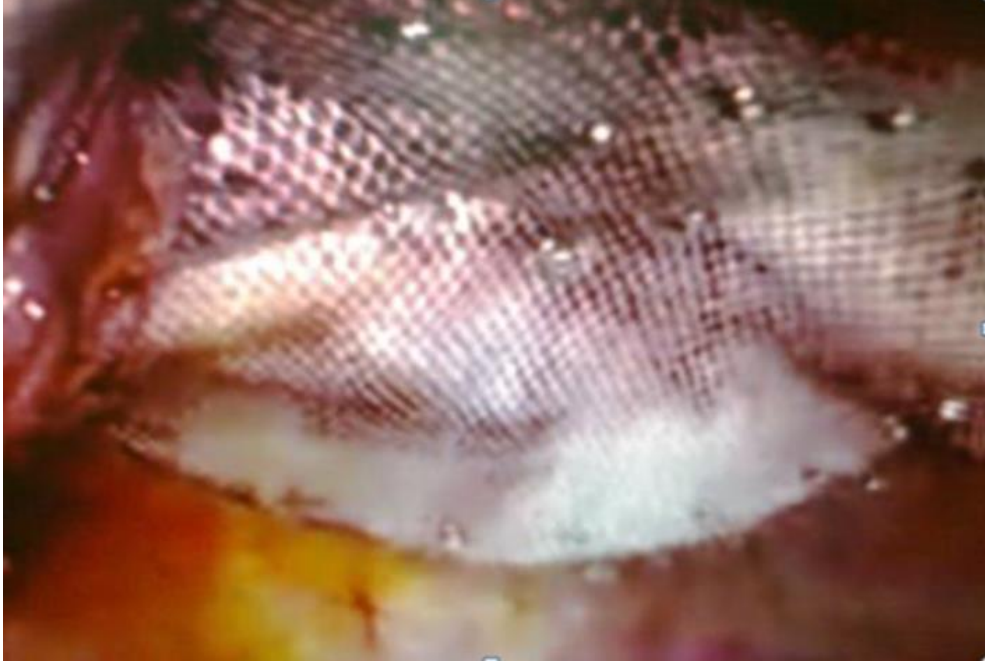
2.1.2 Laparoskopik cerrahi: İntraperitoneal mesh tekniği uygulandı. Meshin intraperitoneal tespiti için Spiral Tacker (Origin Medical Systems, Menlo Park, California) ve transfixiyon sütür malzemeleri kullanıldı. Meshin kenarlarından geçirilmiş prolen iplik uçlarını karın duvarından dışarı çıkarmak amacıyla Suture Passer (W.L.Gore, Flagstaff, AZ) ve 2 adet 16 numara intravenöz kanül(Gntrakit®, Medikit®) kullanıldı. Hazırlanan meshin dört köşesinden polipropilen iplik ile dikiş

geçilip, 10 cm uzunluğunda iki uç olacak şekilde bağlandı. Seroma oluşumunu azaltmak amacıyla meshte ilave delikler oluşturuldu. Meshin köşeleri ve karşılık geldiği cilde aynı türden işaretler konuldu. Mesh, 10 m'lik trokardan karın içine itildikten sonra işaretlere göre açıldı. Cilde işaretli yerlerinden 1-2 m'lik kesiler yapıldı. Buradan karına sokulan sütür passer veya intravenöz kanül ile meshin kenarlarındaki sütürler, fasyadan ayrı noktalardan geçecek şekilde karın dışına çıkartıldı. Dışarıda bağlanan sütür düğümleri cilt altına itildi. Meshin kenarları yaklaşık 1 cm aralıklı olacak şekilde spiral titanyum zımba ile tek ve çift sıra olarak karın duvarına tespit edildi (Resim 1, 2). Sütür Passer ile 10mm'lik trokar deliğine polydiaksanon (PDS) sütür konuldu ve karın içi CO2 boşaltıldıktan sonra bu dikiş bağlandı.

Resim 1. Meshin kenarlarının yaklaşık 1 cm aralıklı olacak şekilde spiral titanyum zımba ile tek sıra olarak karın duvarına tespit edilmesi.



Resim 2. Meshin kenarlarının yaklaşık 1 cm aralıklı olacak şekilde spiral titanyum zımba ile çift sıra olarak karın duvarına tespit edilmesi.



2.1.3 İstatistiksel değerlendirme: Levene's testinde $p > 0.05$ olan karşılaştırmalar için (yaş, VKI, mesh çapı, yatış süresi, operasyon süresi,) Student-T testi; Levene's testi $p < 0.05$ olan karşılaştırmalar için (ameliyat süresi, ASA değerleri, VAS değerleri) non-parametrik Mann-Whitney U testi uygulandı. İki grubun komplikasyonlarının karşılaştırılmasında Ki-kare testi, nüks oranlarının karşılaştırılmasında da Fisher's kesin olasılık testi uygulandı. Tüm testler iki yanlı idi ve $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Grup 1'de olguların 17'sinde Umblikal/para/epigastrik, 8 olguda orta hat ve 5 olguda ise periferik insizyon hattında herni mevcut idi. Grup 2'de ise; herni 4 olguda Umblikal/para/epigastrik ,22 olguda orta hat ve 4 olguda periferik insizyon hattında yerleşimli idi. Hastaların 15 (% 25)'i kadın , 45 (% 75)'i erkek idi. Grup 1'de ortalama yaş 54.7 (37-73) iken, Grup2'de 59.5 (34-75) idi ($p=0.07$). Her iki grup arasında VKI ve ASA açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0.87$, $P=0.74$). Ortalama mesh çapı Grup 1'de 276.0 (150-900) cm^2 , Grup 2 de ise 297.5 (100-900) cm^2 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.655$). Ortalama ameliyat süresi Grup 1'de 80.0 (60-150) dakika, Grup 2'de 72.5 (45-160) dakika olarak saptandı ($p=0.07$

). Ortalama hastanede kalış süresi Grup 1’de 2.3 gün (1-9), Grup 2 de ise 3.5 (1-20) gün idi ($p=0.089$). VAS değeri 72. saatte Grup 1 olgularında ortalama 2.56, Grup 2 ‘de ise 4.43 idi ve bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$) (Tablo 1). Her iki hasta grubunda toplam 26 olguda komplikasyon gözlemlendi. Grup 1’de 2, Grup2’de 1 hastada olmak üzere toplam 3 olguda uzayan ileus gözlemlendi. Her 3 olguda konservatif tedavi ile düzelme sağlandı ve bu olgular gerçek morbidite olarak değerlendirmeyip istatistiksel olarak çalışmaya dahil edilmedi. Her iki grupta gözlenen komplikasyonlar Tablo 2’de gösterilmiştir. Bazı olgularda birden fazla komplikasyon gelişti. Yara enfeksiyonu Grup 1’de 1 olguda gözlenirken, Grup 2’ de 3 olguda saptandı.. Grup1’de 1 olguda barsak yaralanması oldu. Post-op 4. günde hasta tekrar operasyona alındı. Bu küçük yaralanma olan bölgesi stoma şeklinde ağızlaştırıldı. İntraabdominal enfeksiyon olması dolayısıyla mesh çıkarılarak batın 9 gün süreyle açık bırakıldı. Ancak, postoperatif 9. gün hasta septik şok nedeniyle kaybedildi. Grup 1’de 11 (%36.6) olguda, Grup 2’de ise 12 (% 40) olguda komplikasyon saptandı. Komplikasyon gelişen olgu sayıları açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0.567$). Grup 1’de bir(%3.3), Grup 2 ‘de ise 4 (%13.3) olguda nüks tespit edildi ($p=0.35$). Grup 1’de ortalama takip süresi 18 (6-34) ay iken, Grup 2’de bu süre 21 (5-28) ay idi.

Tablo 1. Yaş, BMI, Operasyon süresi, Mesh çapı, ASA, VAS ve Hastanede kalış sürelerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
Yaş	54.7 (37-73)	59.5 (34-75)	0.076
VKI(BMI) (kg/m ²)	30.8	30.7	0.873
Operasyon süresi(dk)	80 (60-150)	72.5 (45-160)	0.073
Mesh çapı(cm ²)	276 (150-900)	297.5 (100-900)	0.655
ASA	2 (1-2)	2 (1-3)	0.741
VAS			
24. saat	5.66(4-7)	5.76 (4-7)	0.658
48. saat	4.3 (3-5)	4.66 (4-7)	0.065
72. saat	2.56 (1-4)	4.43 (3-5)	0.000 #
Hastanede kalış süresi(gün)	2.3 (1-9)	3.5 (1-20)	0.089

VKI(BMI):Vücut Kitle İndeksi, **ASA:** Anestezi Skoru Değerleri, **VAS:** Vizüel Analog Skala, #: $p<0.05$

Tablo 2. Komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Grup 1 (n %)	Grup 2 (n %)	p
Yara enfeksiyonu	1 (3.3)	3 (10)	
Hematom	1 (3.3)	-	
Seroma	4 (13.3)	1 (3.3)	
İnfekte mesh	-	1 (3.3)	
Mesh çıkarılması	-	1 (3.3)	
Barsak yaralanması	1 (3.3)	-	
Pulmoner Komplikasyon	1 (3.3)	-	
Genitouriner Komplikasyon	1 (3.3)	1 (3.3)	
Derin ven trombozu	-	1 (3.3)	
Nüks	1 (3.3)	4 (13.3)	0.353 *
Mortalite	1 (3.3)	-	

n=komplikasyon sayısı, *= p>0.05

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda, LVHO olgularında ortalama VKI 30.8 kg/m² iken, AVHO uygulanan olgularda ortalama VKI 30.7 kg/m² idi. VKI ve ASA değerleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Benzer şekilde, Olmi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VKI ve ASA değerleri açısından bir fark bulunmamıştır (8). Her iki gruptaki olgularımızın ortalama VKI'si >30 kg/m² olarak saptanmıştır. Bu da olgularımızın çoğunun obez olduğunu göstermektedir. LVHO yapılan olguların %33.3'ünde komplikasyon, ve %3.3'de nüks saptandı. Genel olarak, obez (VKI ≥30 kg/m²) hastalar ilişkili ko-morbiditeler, postoperatif yara enfeksiyonu ve herni nüksü riski nedeniyle ventral fitik onarımı için zayıf cerrahi aday olarak kabul görmektedir. Yapılan pek çok çalışmada, LVHO'nun ventral- insizyonel hernisi olan obez olgularda güvenli bir şekilde uygulanabileceği ve komplikasyon oranlarının düşük olduğu bildirilmiştir (12,13). Dahası; morbid obezitesi olan olgularada bile, ventral fitikların laparoskopik onarımı minimal morbidite ve nüks gelişmeden yapılabilmektedir (14). Bununla birlikte bu konuda henüz bir görüş birliğine varılmış değildir. Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler ventral-insizyonel hernisi olan obez olgular da LVHO'nun uygulanabilirliğini destekler gibi gözükmektedir.

Vental-insizyonel herni onarımı sonrası ağrı olması olağan bir durumdur. Post-operatif erken dönem ağrı olabildiği gibi, uzun dönem devam eden ağrılar da olabilmektedir. LVHO sonrası hastaların transabdominal fiksasyon noktalarında ağrı veya noktasal hassasiyet olabilir. Park ve arkadaşlarının (15) yaptığı çalışmada, LVHO sonrası uzayan sütür yeri ağrısı % 3.5 iken açık onarımda % 4 olarak bildirilmiştir. Buna karşın, Chari ve arkadaşlarının (16) yaptığı çalışmada ise olguların hiçbirinde devam eden sütür yeri ağrısı bildirilmemiştir. Chari ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına benzer şekilde, çalışmamızda hiçbir olguda devam eden sutur ağrısı olmadı. LVHO'nun erken post-operatif ağrıyla azaltıldığına dair çalışmalar (7, 17, 18) olmakla birlikte; bu görüşü savunmayan çalışmalar da yayınlanmıştır (19, 20). Parkash ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada, LVHO ve AVHO yapılan olgular VAS açısından post-operatif 24., 48. ve 72. saatlerde karşılaştırılmış ve LVHO yapılan olgularda VAS değerleri daha düşük olarak saptanmıştır. Benzer şekilde, çalışmamızda 72. Saatteki VAS her iki grup açısından karşılaştırılmış ve LVHO yapılan olgularda daha düşük olarak saptanmıştır. Bu verimiz, LVHO'nun post-operatif erken dönemde ağrıyla azalttığı görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda LVHO yapılan olgulardaki mesh çapları, açık cerrahi yapılanlara oranla her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşüktü. Dolayısıyla; mesh boyutu ve uygulanan laparoskopik zımba sayısının post-operatif ağrı oluşumunda etkili olabileceği kanısındayız.

LVHO'da hastanede kalış süresinin AVHO'ya göre daha kısa olduğunu gösteren pek çok çalışma yayınlanmıştır (8, 20). Bununla birlikte; her iki yöntem arasında anlamlı bir fark olmadığı ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (21, 22). LVHO yapılan olgularda hastanede kalış süresi 1.5-3 gündür. Bizim çalışmamızda, LVHO açısından saptanan hastanede kalış süresi literatür uyumlu idi. Ortalama hastanede kalış süresi, LVHO yapılan olgularda 2.3 gün iken, AVHO yapılan olgularda 3.5 gün idi. Bu fark her ne kadar istatistiki açıdan anlamlı olmasada, LVHO lehine bir günden daha az hastanede kalış süresi söz konusu olup, bunun önemsenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

LVHO yapılan olgularda daha kısa operasyon süresi bildiren yayınlar (17, 18, 20) olduğu gibi, her iki yöntem arasında bir farklılık olmadığını yada LVHO yapılan olgularda operasyon süresinin daha uzun olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (23, 24). Çalışmamızda elde edilen veriler ilgili literatür ile uyumlu olup, her iki grup arasında ameliyat süresi açısından bir farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte; LVHO grubunda ameliyat süresi biraz daha uzundu. Bu süresinin uzamasında; bazı olgularda karın duvarında yapışıklık olması, cerrahi ekibin öğrenme eğrisini tamamlarken yapılan ameliyatların uzun sürmesi, meshin ventral karın duvarına yerleştirilmesi ve sabitlenmesinin zaman almasının etkili olabileceği kanısındayız.

LVHO'nın post-operatif komplikasyonları azaltıldığını bildiren pek çok çalışma yayınlanmıştır (7, 21, 23). Bununla birlikte; LVHO ile AVHO arasında bir fark olmadığına dair çalışmalar da yayınlanmıştır (9). Çalışmamızda, LVHO grubunda % 33.3 olguda, AVHO'da ise % 23.3 olguda komplikasyon saptandı. Her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Yapılan çalışmalarda, major komplikasyon olarak barsak yaralanması % 1.7-3 olarak bildirilmiştir (24, 25). Bir (% 3.3) olgumuz da barsak yaralanması sonrası gelişen septik şok nedeniyle mortalite gelişti. Çalışma verilerimiz, her ne kadar LVHO'nın post-operatif komplikasyonları azaltıldığı görüşünü desteklese de; cerrah, laparoskopik onarım sırasında major komplikasyon gelişebileceğini de akılda tutmalıdır. Gözden kaçan bu olguda enterotomi muhtemelen intraoperatif elektrokoter yanığına bağlıydı. Bundan kaçınmak için bipolar koter, makas ve forseps kullanarak keskin diseksiyon yapmanın daha faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Yapılan pek çok çalışmada, LVHO ile AVHO arasında nüks gelişimi açısından fark saptanmaz iken (9, 26), diğer taraftan, bazı çalışmalarda ise, LVHO lehine düşük nüks oranları (% 0-9) bildirilmiştir (8,11,12). LVHO yapılan grupta %3.3, AVHO yapılan grupta ise % 13.3 oranında nüks gözlemlendi. Takip süresi LVHO grubunda 18 ay iken, AVHO grubunda 21 ay idi. Çalışmamızda, nüks gelişimi açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Çalışma verimiz, LVHO ve AVHO arasında nüks gelişimi açısından fark olmadığı görüşünü desteklemektedir. Nükslerin % 66-%90'ı ilk iki yıl içinde görülmektedir (26, 27). Dolayısıyla; nüks vakalarını değerlendirmek için takip süremizin yeterli olduğunu düşünüyoruz.

5.SONUÇLAR

LVHO, ventral-insizyonal hernisi olan olgularda açık cerrahi kadar etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği gibi gözükmektedir. LVHO yapılan olgularda açık cerrahiye göre daha az oranda postoperatif ağrı gelişebilir. Bununla birlikte; bu yöntemin standart hale gelebilmesi için, geniş çapta hasta gruplarını içeren prospektif çalışmaların yapılması ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Barbaros U, Asoglu O, Seven R, et al. The comparison of laparoscopic and open ventral hernia repairs: a prospective randomized study. *Hernia*. 2007;11(1):51-56.23.
- Bingener J, Buck L, Richards M, Michalek J, Schwesinger W, Sirinek K. Long-term outcomes in laparoscopic vsopen ventral hernia repair. *Arch Surg*. 2007;142(6):562–7.
- Chari R, Chari V, Eisenstat M, et al. A case controlled study o laparoscopic incisional hernia repair. *Surg Endosc* 2000;14;2:117–9
- G Birgisson 1, A E Park, M J Mastrangelo Jr, D B Witzke, U B Chu. Obesity and laparoscopic repair of ventral hernias. *Surg Endosc* 2001 Dec;15(12):1419-22.
- Hasan H. Eker, MD; Bibi M. E. Hansson, MD, PhD; Mark Buunen, MD; Ignace M. C. Janssen, MD, PhD; Laparoscopic vs Open Incisional Hernia Repair A Randomized Clinical Trial *JAMA Surg*. 2013;148(3):259-263.
- Heniford BT, Park A, Ramshaw BJ, Voeller G. Laparoscopic repair of ventral hernias: Nine Years“ Experience With 850 Cosecutive Hernias.*Ann Surg* 2003;238(3):391-400.
- Heniford BT, Park A, Ramshaw BJ, Voeller G. Laparoscopic ventral and incisional hernia repair in 407 patients. *J Am Coll Surg*. 2000; 190(6):645–50.
- Hesselink VJ, Luijendijk RW, de Wilt JHW, Heider R, Jeekel S. An evaluation of risk factors in incisional hernia recurrence. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 228-234.
- Itani K, Schumpelick V, Fitzgibbons R. *Recurrent Hernia: Prevention and Treatment*. Berlin: Springer-Verlag; 2007:10–7.
- Itani KM, Hur K, Kim LT, Anthony T, Berger DH, Reda D ve ark. Comparison of laparoscopic and open repair with mesh for the treatment of ventral incisional hernia: a randomized trial. *Arch Surg*. 2010;145(4):322–8.
- LeBlanc KA, Booth WV. Laparoscopic repair of incisional abdominal hernias using expanded polytetrafluoroethylene: preliminary findings. *Surg Laparosc Endosc* 1993;3:39–41.
- McGreevy JM, Goodney PP, Birkmeyer CM, Finlayson SR, Laycock WS, Birkmeyer JD. A prospective study comparing the complication rates between laparoscopic and open ventral hernia repairs. *Surg Endosc*. 2003;17(11):1778-1780.

- Millikan KW. Incisional hernia repair. *Surg Clin North Am* 2003; 83(5): 1223-34.
- Misra MC, Bansal VK, Kulkarni MP, Pawar DK. Comparison of laparoscopic and open repair of incisional and primary ventral hernia: results of a prospective randomized study. *Surg Endosc.* 2006;20(12):1839-1845.
- Morbid obesity with ventral hernia: is concomitant bariatric surgery with laparoscopic ventral hernia mesh repair the best approach? An experience of over 150 cases. *Surg Obes Relat Dis.* 2019 Jul;15(7):1098-1103
- Mudge M, Hughes LE. Incisional hernia. A 10 year prospective and attitudes. *Br J Surg* 1985, 72: 70-71.
- Navarra G, Musolino C, De Marco ML, Bartolotta M, Barbera A, Centorrino T. Retromuscular sutured incisional hernia repair: a randomized controlled trial to compare open and laparoscopic approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.*2007;17(2):86-90
- Olmi S, Scaini A, Cesana GC et al. Laparoscopic versus open incisional hernia repair: A randomized control trial. *ANZ J Surg* 2008; 78: 903–6.
- Olmi S, Scaini A, Cesana GC, Erba L, Croce E. Laparoscopic versus open incisional hernia repair: an open randomized controlled study. *Surg Endosc.* 2007;21(4):555-559.
- Park A, Brich DW, Lovrics P. Laparoscopic incisional hernia repair: a comparison study. *Surgery* 1998; 124: 816-21.
- Ricardo M.Young, Rohert Gustafson, Robert C. Dinsmore. Sepramesh vs.Dualmesh for abdominal wall hernia repairs in a rabbit model. *Current Surgery* 2004 Jan,77-79.
- Samir Johna. Laparoscopic incisional hernia repair in obese patients. *JSLs.* 2005 Jan-Mar; 9(1): 47–50. Praveen Raj P, Bhattacharya S, Saravana Kumar S, Parthasarathi R, Cumar B, Palanivelu C.
- Surya Prakash, Ramesh Dumbre & Deepak Phalgune. A Comparative Prospective Study of Laparoscopic and Open-Mesh Repair for Ventral Hernia. *Indian Journal of Surgery* volume 82, pages465–471(2020)-,
- Van't Riet M, de Vos van Steenwijk PJ, Bonthuis F, Marquet RL,Steyerberg EW, Jeekel J, Bonjer HJ. Prevention of adhesion to prostetic mesh: comparison of barriers using an incisional hernia model. *Ann. Surg.* 2003, 237: 123-128.
- Wewers ME, Lowe NK (1990) A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health* 13:227–236

White TJ, Santos MC, Thompson JS. Factors affecting wound complications in repair of ventral hernias. Am Surg 1998; 64: 276-280.

Yahya Çelik, Ozan Andaç Erbil. İnsizyonel Herni Cerrahisinde Açık ve Laparoskopik Yöntemin Karşılaştırılması: Tek Merkez Deneyimi Anadolu Kliniği Tıp, Bilimleri Dergisi Ocak 2019; Cilt 24, Sayı 1,.

VESTİBÜLER SCHWANNOM VE OLGU SUNUMLARI

Dr. Seyit EROL

Beyhekim Devlet Hastanesi

ÖZET: Vestibüler schwannomlar sinir kılıfının benign tümörleridir ve tüm serebellopontin köşe kitlelerinin yaklaşık % 85'ini oluşturur. Ortalama 50 yaş hastalarda, genellikle tek lezyon olarak karşımıza çıkarlar. Çoğunlukla solidtir ancak kistik dejenerasyon ya da hemoraji odakları da görülebilmektedir. İşitme kaybı, tinnitus ve vertigo gibi semptomlara neden olur. Bilgisayarlı Tomografide genellikle beyin parankimi ile izodensitir ve bu nedenle küçük lezyonlar ayırt edilemeyebilir. Manyetik Rezonans Görüntülemesinde T1A sekansda izointens, T2A sekansda heterojen hiperintens ve kontrast sonrası yoğun heterojen kontrastlanma gösterirler. Ayırıcı tanısında serebellopontin köşenin en sık 2. tümörü olan menenjiom ve bunlardan daha az sıklıkta görülen epidermoid kist öncelikle düşünülmelidir. Tedavisi tümör boyutuna ve hasta kliniğine göre değişkenlik gösterir. Takip, stereotaktik radyocerrahi ve cerrahi rezeksiyon güncel yaklaşımlardır.

Anahtar Kelimeler: Vestibüler schwannom, Serebellopontin köşe, Manyetik Rezonans Görüntüleme

Vestibular Schwannoma and Case Reports

ABSTRACT: Vestibular schwannomas are benign tumors of the nerve sheath and account for approximately 85% of all cerebellopontine angle masses. In patients with an average age of 50 years, they usually occur as a single lesion. They are mostly solid, but cystic degeneration or hemorrhage foci can also be seen. It causes symptoms such as hearing loss, tinnitus, and vertigo. On Computed Tomography usually is isodense with the brain parenchyma and therefore small lesions may not be differentiated. On Magnetic Resonance Imaging, they show isointense in T1A sequence, heterogeneous hyperintense in T2W sequence and intense heterogeneous enhancement after intravenous contrast material. It should be considered primarily in the differential diagnosis meningioma, which is the second most common tumor of the cerebellopontine

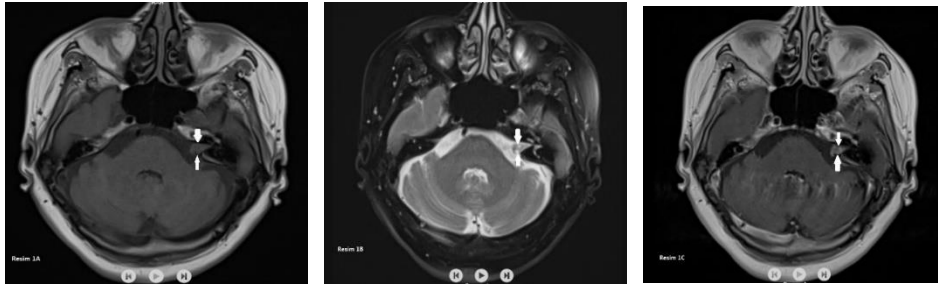
angle, and epidermoid cyst, which are less common. Treatment varies according to tumor size and patient clinic. Follow-up, stereotactic radiosurgery, and surgical resection are current approaches.

Keywords: Vestibular schwannoma, Cerebellopontin angle, Magnetic Resonance Imaging

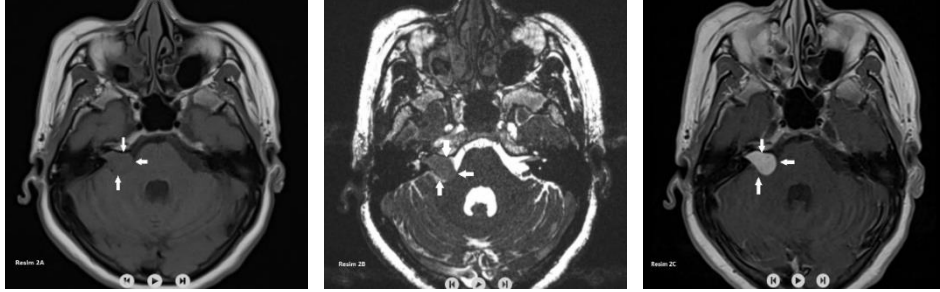
Giriş

Akustik nöroma olarak da bilinen vestibüler schwannomlar, vestibülokoklear sinirden kaynaklanan ve serebellopontin köşe kitlelerinin en sık görülen tümörleridir. Vestibüler schwannomlar tüm primer intrakraniyal tümörlerin ~ % 7.5'ini (Mulkens vd., 1993:395) ve serebellopontin köşe kitlelerinin % 85'ini oluşturur (Silk vd., 2009:1955). Soliter lezyonların büyük çoğunluğu sporadiktir. Ancak bilateral vestibüler schwannomalar, nörofibromatozis tip 2'yi kuvvetle düşündürür. Genellikle yaşamın 4-6. dekatlarında ortaya çıkarlar (Lin ve Crane, 2017:2034). Nadiren çocuklarda da ortaya çıkabilirler.

Olgu Sunumları



Resim 1A,B,C: 53 yaşında bayan hastada solda internal akustik kanala uzanan T1A sekansta beyin parankimi ile izointens (resim 1A), T2A sekansta kistik alanlar içeren heterojen hiperintens (resim 1B), kontrast sonrasında heterojen kontrast tutulumu olan (resim 1C) vestibüler schwannom ile uyumlu kitle (beyaz oklar) izleniyor.



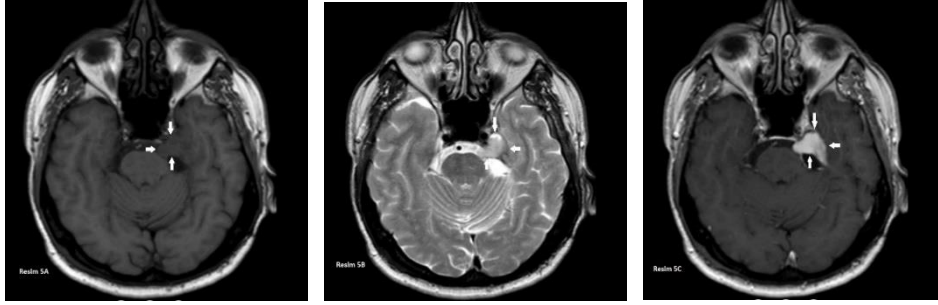
Resim 2A,B,C: 58 yaşında bayan hastada sağda internal akustik kanala uzanan T1A seansta beyin parankimi ile izointens (resim 2A), T2A CISS seansta sinir yapılarının ayrıca seçilemediği (resim 2B), kontrast sonrasında homojen kontrast tutulumu olan (resim 2C) vestibüler schwannom ile uyumlu kitle (beyaz oklar) izleniyor.



Resim 3A,B,C: 44 yaşında erkek hastada sağda internal akustik kanala uzanan T1A seansta beyin parankimi ile izointens (resim 3A), T2A seansta heterojen hiperintens (resim 3B), kontrast sonrasında kontrast tutulumu olan (resim 3C) vestibüler schwannom ile uyumlu kitle (beyaz oklar) izleniyor.



Resim 4A,B,C: 74 yaşında bayan hastada sağda internal akustik kanal anteriorunda kanala uzanmayan T1A sekansta beyin parankimi ile izointens (resim 4A), T2 CISS sekansta sinir yapılarından ayrı olan (resim 4B), kontrast sonrasında homojen kontrast tutulumu olan ve dural kuyruk işareti bulunan (resim 4C) menenjiom ile uyumlu kitle (beyaz oklar) izleniyor.



Resim 5A,B,C: 54 yaşında erkek hastada solda 5. Kranial sinir trasesinde Meckel Cave'ye uzanan T1A sekansta beyin parankimi ile izointens (resim 5A), T2A sekansta hiperintens (resim 5B), kontrast sonrasında yoğun homojen kontrast tutulumu olan (resim 5C) trigeminal schwannom ile uyumlu kitle (beyaz oklar) izleniyor.

Tartışma

Vestibüler schwannomlar, vestibulokoklear sinirin çoğunlukla (>%90) vestibüler kısmının intrakanaliküler segmentinden kaynaklanan iyi huylu tümörlerdir (Mafee vd., 1990:395). % 5'ten az vakada vestibulokoklear sinirin koklear bileşeninden ortaya çıkar (Dublin, 2009:375). Küçük boyuttaki tümörler solid olma eğilimindedir. Boyutları büyüdükçe sıklıkla kistik dejenerasyon gösterirler (Mulken vd., 1993:395). Yaklaşık % 10'unu oluşturan kistik vestibüler schwannomlar, daha fazla işitme kaybı dereceleriyle ilişkilendirilir (Piccirillo vd., 2009:826). Hemorajik alanlar içerebilirler ancak kalsifikasyon görülmesi beklenmez.

Tipik klinik geç yaşlarda başlayan sensörinöral işitme kaybı, tinnitus, denge kaybı ve vertigodur. Bazı hastalarda bu fark edilmez ve lezyon çok daha büyürse kitle etkisine bağlı beyin sapı basısı ve posterior fossa yapılarına bası ile semptomlar ortaya çıkar.

Radyolojik olarak Bilgisayarlı Tomografide (BT) internal akustik kanal genişlemesi ya da erozyonu görülebilir. BT incelemelerinde lezyon dansitesi değişkendir

ve temporal kemiğin verdiği ışın sertleşmesi artefaktı nedeniyle özellikle küçük boyutlu lezyonların görülmeleri zordur. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) T1A sekansta komşu beyin parankimine göre hafif hipo ya da izointenstir. Hemoraji içeriğine sekonder T1A sekansta hiperintens odaklar eşlik edebilir. T2A sekansta heterojen hiperintens görülürler. Kontrastlı incelemelerde yoğun kontrast tutulumu görülür ancak lezyon boyutu büyük ise kontrastlanma heterojen olabilir.

Ayrırcı tanısında öncelikle menenjiom düşünülmelidir. Menenjiomlar daha homojen lezyonlardır. Vestibüler schwannomlardaki kistik ve hemorajik değişiklikler nedeniyle daha heterojen olma eğilimindedir. Menenjiomlar dural tabana oturur ve dural kuyruk işareti görülebilir. Vestibüler schwannomlarda internal akustik kanalın medial ucunun genişlemesi ve bir trompete benzeyen porus akustikus ile sonuçlanan trompet internal akustik kanal işareti görülür. İnternal akustik kanalın genişlemesi, daha kötü pre ve postoperatif işitme fonksiyonu ile ilişkilidir (Piccirillo vd., 2009:826). Menenjiomlarda ise porus akustikusta genişleme beklenmez, komşu kemik yapıda hiperostozis görülebilir. Ayrıca menenjiomlarda kalsifikasyon sıklıkla görülür.

Pontoserebellar köşede görülebilen epidermoid kist de vestibüler schwannomun ayrırcı tanısında yer alır (Sarrazin, 2006:748). Epidermoid kistte kontrastlı incelemede kontrast tutulumu olmaz. Difüzyon ağırlıklı incelemede kısıtlanma gösterirler. İnternal akustik kanal içine uzanmazlar ve genişlemeye neden olmazlar. Bu bölgede daha nadir olarak metastazlar da yer alabilir. Metastazların internal akustik kanal ile ilişkisi beklenmez.

5. kranial sinir kökenli trigeminal schwannomlar da sinirden köken aldığı yere göre yerleşim göstermekte olup ayrırcı tanıda yer alırlar. Preganglionik ise pontoserebellar köşe ile prepontin sisterna arasında, en sık yerleşim yeri olan trigeminal ganglionda ise meckel kavede ve postganglionik ise ya kavernöz sinüs ile sınırlı ya da daha distalde yerleşim gösterebilir.

Fasiyal sinirden köken alan schwannomlar çok nadir olup sinirin proksimal kısmından gelişir ise pontoserebellar köşede yerleşirler ve vestibüler schwannomun ayrırcı tanısında yer alırlar (Wiggins vd., 2006:694).

Daha nadir olarak araknoid kist, anevrizma, lenfoma, nöroenterik kist, lipoma, meningeal melanositoma ve malign melanoma da ayrırcı tanıda yer alabilir (Lin ve Crane, 2017:2034).

Vestibüler schwannomların büyüme hızı değişkendir. Bu nedenle tedavi kararı hasta yaşı ve ek hastalıkların varlığına göre değişir (Naumann vd., 1996). Güncel

tedavi seçenekleri hastaların yakın takibi, stereotaktik radyocerrahi ve cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi yapılacak hastalarda orta kranial fossadan, suboksipital ve translabirentin yaklaşım olmak üzere 3 ana cerrahi yaklaşım kabul edilmektedir (Silk vd., 2009:1955).

Sonuç

Vestibüler schwannomlar vestibülokoklear sinir kılıfından kaynaklanan, pontoserebellar köşenin en sık tümörüdür. Tanıda ve takipte MRG oldukça önemli rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

- Dublin A. Acoustic neuroma or vestibular schwannoma? Skull Base : Official Journal of North American Skull Base Society ... [et al.]. 2009 Sep;19(5):375
- Lin EP, Crane BT. The Management and Imaging of Vestibular Schwannomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(11):2034-43.
- Mafee MF, Lachenauer CS, Kumar A et-al. CT and MR imaging of intralabyrinthine schwannoma: report of two cases and review of the literature. *Radiology.* 1990;174 (2): 395-400.
- Mulkens TH, Parizel PM, Martin JJ et-al. Acoustic schwannoma: MR findings in 84 tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;160 (2): 395-8.
- Naumann HH, Jahrsdoerfer R, Helms J. Head and neck surgery. George Thieme Verlag. (1996) ISBN:0865776601.
- Piccirillo E, Wiet MR, Flanagan S, et al. Cystic vestibular schwannoma: classification, management and facial nerve outcomes. *Otol Neurotol* 2009;30:826 –34
- Sarrazin JL. Infra tentorial tumors. *J Radiol* 2006;87:748 –63
- Silk PS, Lane JJ, Driscoll CL. Surgical approaches to vestibular schwannomas: what the radiologist needs to know. *Radiographics.* 2009;29 (7): 1955-70.
- Wiggins RH, Harnsberger HR, Salzman KL, Shelton C, Kertesz TR, Glastonbury CM. The many faces of facial nerve schwannoma. (2006) *AJNR.* American journal of neuroradiology. 27 (3): 694-9.

TİNNİTUSUN NADİR BİR NEDENİ: MİKROVASKÜLER KOMPRESYON SENDROMU, 2 OLGU SUNUMU

Dr. Seyit EROL

Beyhekim Devlet Hastanesi

ÖZET: Tinnitus genel popülasyonda yaşam boyu insidansı %7-12 olan yaygın bir hastalık olmakla beraber nedeni çoğunlukla net ortaya konamamaktadır (Gultekin vd., 2008:1746). Tinnitusun nadir bir nedeni olan mikrovasküler kompresyon sendromu, kokleovestibuler sinirin internal akustik kanal dışında ya da içinde anterior inferior serebellar arter tarafından basısı nedeniyle oluşur. Tinnitus, vertigo ve işitme azlığı şikayetlerine neden olan bir nörovasküler kompresyon sendromudur. Tanısında temporal kemiğin Manyetik Rezonans Görüntülemesi oldukça önem arz etmektedir. Özellikle pulsatil tinnitus olan hastalarda Manyetik Rezonans Görüntüleme yapılması gerekmektedir. Manyetik Rezonans Görüntüleme vasküler yapının seyri, kokleovestibuler sinir ile ilişkisi ve basısı net bir şekilde değerlendirilir ve tanı konabilir. Tedavisi vasküler yapının cerrahi ile dekompresyonudur.

Anahtar Kelimeler: Tinnitus, Mikrovasküler kompresyon sendromu, Manyetik Rezonans Görüntüleme

A Rare Cause of Tinnitus: Microvascular Compression Syndrome, 2 Case Reports

ABSTRACT: Although tinnitus is a common disease with a lifetime incidence of 7-12% in the general population, its cause is often unclear (Gultekin vd., 2008:1746). Microvascular compression syndrome, a rare cause of tinnitus occurs due to compression of the cochleovestibular nerve by the anterior inferior cerebellar artery outside or inside the internal acoustic canal. It is a neurovascular compression syndrome that causes complaints of tinnitus, vertigo and hearing loss. Magnetic Resonance Imaging of the temporal bone is very important in its diagnosis. Magnetic Resonance Imaging is required, especially in patients with pulsatile tinnitus. In Magnetic Resonance Imaging, the course of the vascular structure, its relationship with the cochleovestibular nerve and its compression can be clearly evaluated and diagnosed. Its treatment is surgical decompression of the vascular structure.

Keywords: Tinnitus, Microvascular compression syndrome, Magnetic Resonance Imaging

Giriş

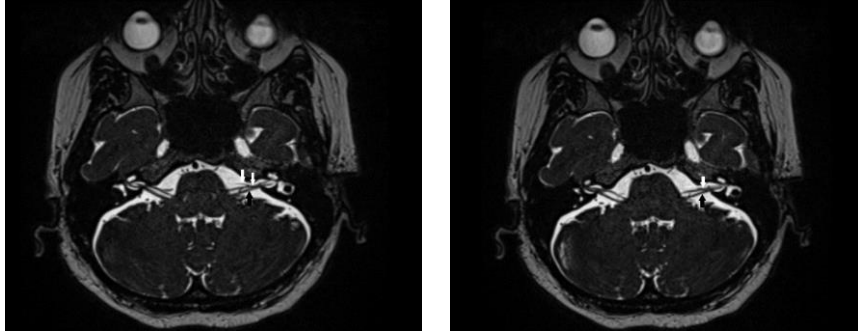
Kokleovestibuler sinirin mikrovasküler kompresyon sendromu; internal akustik kanal dışında, girişinde veya içinde, anterior inferior serebellar arter (AİCA) tarafından kompresyonu sonucu oluşmaktadır. Tinnitus, vertigo ya da işitme kaybı gibi şikayetlere neden olabilir.

Kranial sinirlerin vasküler bası nedeniyle klinik semptomlara yol açması ilk kez 1934 yılında Dandy tarafından belirtilmiştir (Møller ve Møller, 2007:397). Vertigoya neden olan kokleovestibuler sinirin basısı ise ilk kez 1975 yılında Jannetta ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Jannetta, 1975:467).

Tedavisinde mikrovasküler dekompresyon ile basının azaltılması ve semptomların gerilemesi hedeflenmektedir (Bergsneider ve Becker, 1995:118).

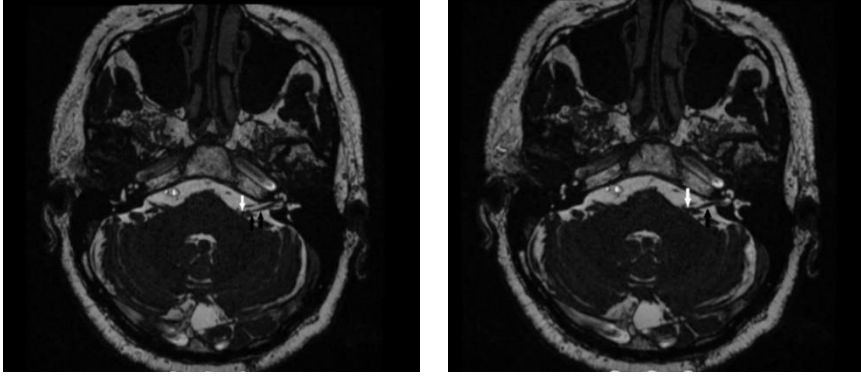
Olgu Sunumu

40 yaşında bayan hasta 3 aydır olan kulak çınlaması ve ara sıra başın sol tarafında olan basınç hissi ile Kulak Burun Boğaz hastalıkları polikliniğine başvuruyor. Medikal tedaviye optimal yanıt alınamayan hastada temporal kemiğin kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG) yapılıyor. MRG incelemesinde solda AİCA'nın internal akustik kanal girişi düzeyinde 7. ve 8. kranial sinirlere basısı olduğu görülmüş olup (Resim 1A ve 1B) mikrovasküler kompresyon sendromu tanısı konmuştur.



Resim 1A ve 1B de ardışık T2A CISS sekansı MRG kesitlerinde sol anterior inferior serebellar arterin (beyaz oklar), kokleovesibuler sinire (siyah ok) basısı izleniyor.

50 yaşında erkek hasta 1 aydır olan pulsatil kulak çınlaması ve baş dönmesi şikayeti ile Kulak Burun Boğaz hastalıkları polikliniğine başvuruyor. Hastaya temporal kemiğe yönelik kontrastlı MRG yapılıyor. MRG incelemesinde sol AİCA, 7. ve 8. kranial sinirlerin proksimal komşuluğunda king yapmakta ve vasküler yapının bu sinirlere basısı görülmektedir (Resim 2A ve 2B). Hasta bu MRG incelemesi ile mikrovasküler kompresyon tanısı almıştır.



Resim 2A ve 2B de ardışık T2A CISS sekansı MRG kesitlerinde sol anterior inferior serebellar arterin (beyaz ok), kokleovesibuler sinir (siyah ok) proksimalinde king yaptığı ve sinire basısı izleniyor.

Tartışma

Mikrovasküler kompresyon sendromu, vasküler yapıların sinirlere basısı nedeniyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Kronik basıya sekonder sinir hasarı ve hiperfonksiyonu oluşur. Görülen semptomlar hiperfonksiyon nedeniyle ortaya çıkar. Vasküler basının en sık nedeni olan damarsal yapı AİCA'dır (Digre ve Corbett, 1988:151). Basiler arterin inferiordaki ilk dalı olan AİCA, fasiyal sinir ve kokleovestibüler sinir ile birlikte serebellopontin köşeye girer. Kokleovestibüler siniri etkileyen vasküler loop prevalansı postmortem diseksiyonlarda %12, Bilgisayarlı Tomografide %7, MRG incelemelerinde %24-34 olarak rapor edilmiştir (De Carpentier vd., 1996:312). Mikrovasküler kompresyon sendromu AİCA'nın vasküler halka yaptığı yere göre 3 tipe ayrılır. Birinci tipte serebellopontin açısı seviyesinde vasküler halka, ikinci tipte internal akustik kanal proksimal 1/2 sinde vasküler halka, üçüncü tipte ise internal akustik kanalın distal 1/2 sinde vasküler halka söz konusudur (Celiker, 2017:147). Bu tiplere göre yani 8. kranial sinirin komprese olduğu lokalizasyona göre vertigo, tinnitus veya işitme azlığı gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Tanıda odimetri, beyin sapı işitsel uyarı potansiyelleri, elektronistagmografi ve özellikle temporal kemik

MRG'yi içeren görüntüleme yöntemleri kullanılır. Hastanın kulak çınlamasının karakteri iyi sorgulanmalı ve hastada pulsatil tinnitus varlığında mikrovasküler kompresyon sendromu özellikle düşünülmeli ve kontrastlı temporal MRG incelemesi yapılmalıdır. MRG yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle bu anatomik bölgeyi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Celiker, 2017:147). MRG tekniklerindeki ilerlemeler ve özel sekansların uygulanması, uzaysal çözünürlüğün artmasını sağlamıştır. 3D-FIESTA sekansı, yüksek çözünürlüklü, ağır T2 ağırlıklı bir yöntemdir ve BOS'tan vasküler yapıların ve sinirlerin mükemmel bir şekilde ayırt edilmesini sağlar. Tedavisi cerrahi ile mikrovasküler dekompresyondur. Cerrahi sonuç ölçüsü vertigo ve tinnitusun düzelmesi yani hasta kliniğinin ve semptomlarının iyileşmesidir. Yapılan çalışmalarda mikrovasküler dekompresyonun başarı oranı vertigo için %79, tinnitus için ise %40-66 olarak bildirilmiştir (Okamura, 2000:421; Yap, 2008:861). Operasyona sekonder BOS kaçağı, sinir hasarına bağlı işitme kaybı ve fasiyal zayıflık gibi komplikasyonlar görülebilir.

Sonuç

Tedaviye dirençli tinnitus şikayeti olan hastalarda özellikle pulsatil ise temporal kemiğe yönelik kontrastlı MRG yapılmalıdır. Bu hastalarda MRG incelemede internal akustik kanal, kokleovestibuler sinir traseleri ve komşu vasküler yapıların seyri sinir basısı açısından değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Bergsneider M, Becker DP. Vascular compression syndrome of the vestibular nerve: a critical analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;112:118-24.
- Celiker FB, Dursun E, Celiker M, vd. Evaluation of vascular variations at cerebellopontine angle by 3D T2WI magnetic-resonance imaging in patients with vertigo. *Journal of Vestibular Research.* 2017;27:147.
- De Carpentier J, Lynch N, Fisher A, vd. MR imaged neurovascular relationships at the cerebellopontine angle. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1996;21:312-6.
- Digre K, Corbett JJ. Hemifacial spasm: differential diagnosis, mechanism, and treatment. *Adv Neurol* 1988;49:151-76.

- Gultekin S, Celik H, Akpek S et-al. Vascular loops at the cerebellopontine angle: is there a correlation with tinnitus?. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29 (9): 1746-9
- Jannetta PJ. Neurovascular cross compression in patients with hyperactive dysfunction symptoms of the eighth cranial nerve. *Surg Forum.* 1975;26:467-9.
- Møller AR, Møller MB. Microvascular decompression operations. *Prog Brain Res.* 2007;166:397-400.
- Okamura T, Kurokawa Y, Ikeda N, vd. Microvascular decompression for cochlear symptoms. *J Neurosurg.* 2000;93:421-6.
- Yap L, Pothula VB, Lesser T. Microvascular decompression of cochleovestibular nerve. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265(8):861-9.

LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ SONRASINDA HELICOBACTER PYLORİ PREVALANSI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Sinan ÖMEROĞLU
SBÜ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas E.A.H.

Giriş

Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG), morbid obez hastaların cerrahi tedavisinde sık uygulanan yöntem haline gelmiştir (1). Helicobacter pylori (HP), insanlardaki en yaygın bakteriyel patojenlerdendir ve popülasyonun yarısından fazlasında kolonize olur ancak enfekte bireylerin az bir kısmında kolonizasyonun klinik semptomları gelişir (2). Obezite ile HP arasındaki ilişki tartışmalı olmaya devam edmektedir. LSG mide piyeslerinin histopatolojik incelenmesi ile HP prevalansını ve yaş, cinsiyet, beden kitle indeksinin (BMI) HP prevalansı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

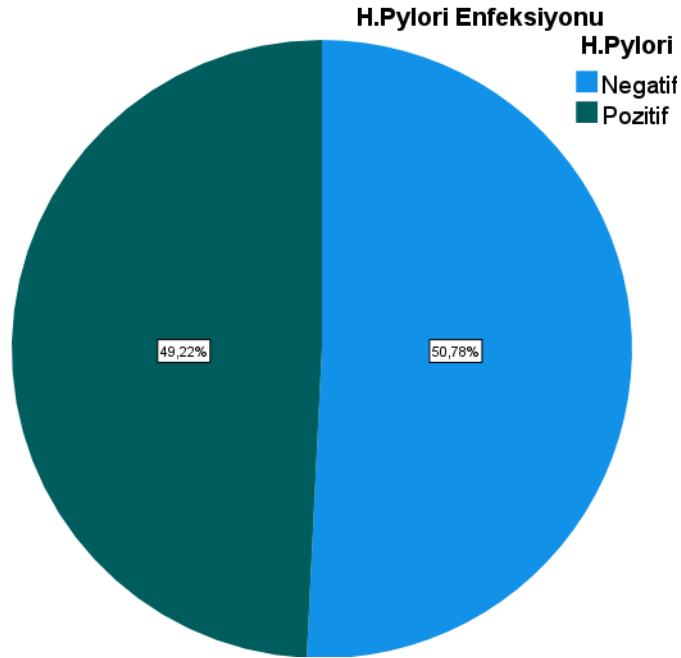
SBÜ Şişli Hamidiye Etfal EAH, Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2013-Aralık 2016 tarihleri arasında obezite nedeniyle LSG uygulanan, 18-65 yaş arasında , önceden HP eradikasyon tedavisi almamış , BMI > 40 kg/m² 128 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, BMI ve histopatolojik incelemede HP durumu kayıtlı edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 22 kullanılmıştır. Veri dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Kalitatif veriler frekans ve yüzde olarak belirtildi. Kantitatif veriler normal dağılmışsa ortalama±SD, normal dağılmamışsa medyan (Interquartile Range-IQR) olarak verildi. HP pozitifliğinin cinsiyetle olan ilişkisi Ki-kare testi, yaş ile olan bağıntısı Student t testi ve BMI ile olan ilişkisi Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. P değerinin 0.05'ten düşük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 128 hastanın 65'inde (%50.8) HP negatif iken 63 hastada (%49.2) pozitif idi. Her iki grup arasında yaş dağılımı açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0.363$). Cinsiyet analizinde HP negatif ve pozitif grupta kadın hastaların erkeklere oranı yaklaşık 3 kat fazlaydı ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.915$). Her iki gruptaki tüm hastalar morbid obez sınıfında olmakla birlikte , HP negatif olanların medyan BMI değeri 45.2 (43.0-49.8) iken pozitif olanların 46.7 (43.3-49.5) idi ($p=0.652$).



Resim 1. Hastalardaki H. Pylori enfeksiyonunu gösteren şematik görünüm

Tablo 1. H.Pylori durumuna göre hastaların yaş, cinsiyet ve BMI karakteristikleri

		H.Pylori negatif (n=65, 50.8%)		H. Pylori pozitif (n=63, 49.2%)		
		n	%	n	%	p
Gender	Erkek	16	24.6%	15	23.8%	^a 0.915
	Kadın	49	75.4%	48	76.2%	
Mean ± S.D. or Median (IQR)						
Age		40 ± 11		39 ± 11		^b 0.363
BMI (kg/m ²)		45.2 (43.0-49.8)		46.7 (43.3-49.5)		^c 0.652

^aChi-square test; ^bStudent t testi; ^cMann-Whitney U test; SD: Standart Deviation; IQR: Interquartile Range;

BMI: Body Mass Index

Tartışma

Obezite nedeniyle LSG yapılan 128 hastanın retrospektif analizine dayanan bu çalışmada HP prevalansı % 49.2 olarak saptandı. Hooi ve arkadaşlarının 62 ülke verilerini içeren meta-analizinde HP prevalansı %24.4 ile %79.1 arasında bildirilmiştir (3).

Bu çalışmada HP pozitif ve negatif hastaların BMI'ları kıyaslandığında anlamlı fark yoktu. Mei-Yan Xu ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada da HP enfeksiyonu obezite ile ilişkili değildi (4).

Türkölmez ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada HP ile cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde Çek Cumhuriyeti'nde yapılan başka bir çalışmada da HP prevalansının cinsiyetle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (5,6). Bizim çalışmamızın cinsiyet analizinde gerek HP negatif gerekse pozitif grupta kadın hastaların oranı erkeklere göre yaklaşık 3 kat fazla idi ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bures ve arkadaşları çalışmasında HP prevalansının 5-14 ve 15-24 yaş arasında hafif bir anlamsız düşüş ve daha sonra incelenen en yaşlı gruplara kadar yaşla kademeli bir artış gösterdiğini sonuç olarak da HP prevalansının yaşla kademeli bir artış gösterdiğini bildirmişlerdir (6). Gruber ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada cinsiyet farklılığı ile HP prevalansı arasında ilişki saptamamış

ancak yine aynı çalışmada yaş ile HP prevalansı arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. 50 yaş ve altındaki hastaların HP pozitif oranı 50 yaş üzerindeki hastalara kıyasla daha yüksek idi (7). Bizim çalışmamızda her iki grup arasında yaş dağılımı açısından anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç:

Helicobacter pylori cinsiyet, yaş, BMI ile ilişkisi olmadan morbid obez hastaların yaklaşık %50 sinde görülmektedir. Dispeptik şikayetlerin ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası yönetiminde dikkate alınmalıdır.

REFERANSLAR

- Ponce J, DeMaria E J, Nguyen NT, Hutter M, Sudan R, Morton JM. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of bariatric surgery procedures in 2015 and surgeon workforce in the United States. *Surg Obes Relat Dis.* 2016 Nov;12(9):1637-1639.
- Malfërtheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence consensus report. *Gut.* 2012;61(5):646–64.
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;153:420-429.
- Xu MY, Liu L, Yuan BS, et al. Association of obesity with *Helicobacter pylori* infection: a retrospective study. *World J Gastroenterol.* 2017;23(15):2750–6.
- Seyda T, Derya C, Füsün A, Meliha K. The relationship of *Helicobacter pylori* positivity with age, sex, and ABO/Rhesus blood groups in patients with gastrointestinal complaints in Turkey. *Helicobacter.* 2007 Jun;12(3):244–50
- Bures J, Kopácová M, Koupil I, Vorísek V, Rejchrt S, Beránek M, Seifert B, Pozler O, Zivný P, Douda T, Kolesárová M, Pintér M, Palicka V, Holcík J, European Society for Primary Care Gastroenterology. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the Czech Republic. *Helicobacter.* 2006 Feb;11(1):56–65
- Gruber D, Pohl D, Vavricka S, Stutz B, Fried M, Tutuian R. Swiss tertiary care center experience challenges the agecohort effect in *Helicobacter pylori* infection. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2008 Dec;17(4):373–7

MANİSA YÖRESİNDE BETA-TALASEMİ MUTASYON DAĞILIMI

Dr Öğretim Üyesi Şebnem KADER

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Prof Dr Hüseyin GÜLEN

Celal Bayar Üniversitesi

Prof Dr Fatma TANELİ

Celal Bayar Üniversitesi

ÖZET: Beta (β)-talasemi, 11. kromozomun kısa kolunda lokalize olan β -globin geninde genellikle nokta mutasyonların neden olduğu ve otozomal resesif geçen, Türkiye'deki en yaygın genetik bozukluklardan biridir.

Bu çalışmanın amacı, Manisa ili ve çevresindeki β -talasemi mutasyonlarının tipini ve dağılımını tespit etmek, Manisa'nın Türkiye β -talasemi mutasyon haritasındaki yerini belirlemektir.

Bu çalışma; Etik Kurul onayı alındıktan sonra Celal Bayar Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya, β -talasemi major ve β -talasemi taşıyıcılığı tanısıyla takip edilen 85 hasta alındı. β -talasemi taşıyıcılarında çalışmaya dahil edilme kriteri olarak HbA2 düzeyinin % 3.5'in üzerinde olması dikkate alındı. Beta Globin Strip Assay yöntemi ile beta globin geninde sıklıkla görülen ve Akdeniz ülkelerine özgü 22 mutasyon tarandı.

Çalışmaya dahil edilen 85 hastanın 15'inde, taranan 22 mutasyondan hiç birinde pozitiflik saptanmadı. Kalan 70 hastanın 2 tanesinin birleşik heterozigot formunda (%2.8), 1 hastanın homozigot formunda (1.4), 67 hastanın da heterozigot formunda (%95.8) mutant allel taşıdığı tespit edildi. En yaygın görülen β -talasemi mutasyonu, Türkiye genelinde olduğu gibi IVS1-110 (% 35.3) olarak bulundu. Bunu sırasıyla IVS2-1 (% 14.1), codon 39 (%8.2), IVS2-745 (% 7.1), IVS1-6 (%5.9), IVS1-1 (% 3.5), codon 5 (% 2.4), codon 8 (%3.5), codon 44 (%2.4), -87 (%1.2), codon 36/37 (%1.2) mutasyonları takip etti.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Birimi, sebnem_kader@yahoo.com; Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Birimi, huseyingulen@hotmail.com; Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biokimya Anabilim Dalı, fatma.taneli@bayar.edu.tr

-30, HbC, HbS, codon 6, codon 8/9, codon 22, codon 30, IVS1-2, IVS1-5, IVS1-116, IVS1-25, codon 44 mutasyonları hiçbir hastada tespit edilmedi.

Çalışmamızda beta globin strip assay testinin sensitivitesi % 82.3 oranında bulundu. Beta-Talasemi mutasyonları açısından Türkiye'deki genel ortalamanın Manisa'da da değişmediği, IVS1-110 mutasyon tipinin Manisa'da da en sık mutasyon olduğu bulundu. Manisa ilinde talasemi taşıyıcılığının % 4.5 gibi yüksek bir oranda bulunmasının yanı sıra en çok göç alan iller arasında yer alan ilimizde akraba evliliğinin fazla görülmesinden dolayı prenatal tanı merkezlerinin artırılması ve bir halk sağlığı sorunu olan bu konu üzerinde aktif olarak çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: β -talasemi, mutasyon, Manisa

Investigation of Distribution of Beta-Thalassemia Mutations in Manisa and Around of it

SUMMARY: Beta (β) - thalassemia, is one of the most common autosomal recessively inherited genetic disorders in Turkey, typically caused by a point mutation within β -globin gene in the short arm of chromosome 11.

The purpose of this study was to determine the type and distribution of β -thalassemia mutations in Manisa province and around of it and to determine the location of Manisa in the β -thalassemia mutations map of Turkey.

This study was carried out prospectively in Celal Bayar University Faculty of Medicine, Division of Pediatric Hematology, after the approval of the Ethics Committee. Eighty-five patients with a diagnosis of β -thalassemia major and β -thalassemia carrier were included in the study. HbA2 level above 3.5% was taken into account as inclusion criteria in β -thalassemia carriers.

22 mutations frequently seen in the beta globin gene and specific to Mediterranean countries were screened with the Beta Globin Strip Assay method. No positivity of the 22 mutations screened were found in 15 of the 85 patients included in the study. It was determined that 2 of the remaining 70 patients carried the mutant allele in the combined heterozygous form (2.8%), 1 patient in the homozygous form (1.4), and 67 patients in the heterozygous form (95.8%). The most common β -thalassemia mutation overall was found IVS1-110 (35.3%), as in Turkey. This was followed by mutations of IVS2-1 (14.1%), codon 39 (8.2%), IVS2-745 (7.1%), IVS1-6 (5.9%), IVS1-1 (3.5%), codon 5 (2.4%), codon 8 (3.5%), codon 44 (2.4%), -87 (1.2%), codon 36/37 (1.2%), respectively. Mutations of -30, HbC, HbS, codon 6, codon 8/9, codon 22, codon 30, IVS1-2, IVS1-5, IVS1-116, IVS1-25, codon 44 were not detected in any of the patients. In our study, the sensitivity of beta globin strip assay test was found to be 82.3%.

Beta-thalassemia mutations weren't changed in terms of the overall average in Manisa in Turkey and IVS1-110 was found to be the most common type of mutation in Manisa.

We think that prenatal diagnosis centers actively working on this issue should be increased in number as β -thalassemia is a big public health problem due to the high rate of 4.5% of consanguineous marriage in Manisa province as it is one of the most immigrant attending provinces, as well as the high rate of thalassemia carriage.

Key words: β -thalassemia, mutation, Manisa

Ana Metin

Beta (β) talasemi, 11. kromozomun kısa kolunda lokalize olan β -globin geninde genellikle nokta mutasyon sonucu ortaya gelişen, otozomal resesif olarak kalıtılan ve en sık görülen kan hastalığıdır (Weatherall et al., 1980). Beta gen mutasyonuna göre hastalık β -talasemi majör, intermedia ve minör olarak üç kategoriye ayrılır (Origa, 2017).

Türkiye genelinde β -talasemi sıklığı %2.1, Güney Sahil Bölgelerinde %4.3, Manisa ilinde % 4.5 olarak bildirilmektedir (Arcasoy A, 1978; D., 2004).

Ege Bölgesi talasemi sendromları açısından oldukça geniş bir spektrum göstermektedir. Ege bölgesinde yer alan Manisa ilinde beta talasemi mutasyon dağılımı hakkında yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Gen mutasyonlarının dağılımının yöresel olarak farklılık göstermesi neticesiyle Manisa yöresinin de gen mutasyonlarının belirlenmesi ve en sık saptanan mutasyonların saptanması yöresel haritanın çıkarılması açısından faydalı olacaktır.

Bu çalışmanın amacı, Manisa ili ve çevresindeki mutasyonların tipini ve dağılımını tespit etmek ve Manisa'nın Türkiye β -talasemi mutasyon haritasındaki yerini belirlemektir.

Bu çalışma; Celal Bayar Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Proje No:2008*051) alındıktan sonra, Mayıs 2008 ile Mayıs 2009 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Poliklinik takibinde olan ve β -talasemi major ve minör tanısı bulunan toplam 85 hastada prospektif olarak gerçekleştirildi. (β -intermedia tanılı hastamız yoktu)

Çocuk Hematoloji polikliniğine anemi etyolojisi tetkik amacı ile yönlendirilip hemogram, periferik yayma, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin çalışılıp tala-

semi ön tanısı ile Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemi ile hemoglobin elektroforezi çalışılan hastalardan β -talasemi major ve β -talasemi minor tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. β -talasemi minörlerde çalışmaya dahil edilme kriteri olarak HbA2 düzeyinin % 3.5'in üzerinde olması dikkate alındı (Origa, 2017). Çalışmaya alınan tüm hastaların yasal vasilerinden yazılı onay alındı. Hastaların cinsiyet, doğum tarihi, doğum yeri not edildi; göç, ailede talasemi ve akrabalık öyküsü ve derecesi sorgulandı.

Beta-talasemi gen mutasyonlarını saptamak için hastalardan EDTA'lı tüpe 3 ml venöz kan örneği alındı. β -globulin mutasyon analizi revers hibridizasyon yöntemine dayalı Strip Assay (Vienna Lab; Vienna, Austria) yöntemiyle yapıldı. β -Globin Strip Assay yöntemi; biotinize PCR ürünlerinin reverse-hibridizasyon ile membran test striplerinin üzerine allel-spesifik oligonükleotidlerin sabitlenmesi temeline dayalı olarak yapılmaktadır.

Çalışmamızda "Strip Assay yöntemi" hazır reaktifler kullanılarak dört aşamada tamamlandı:

1- İlk aşamada genomik DNA, ekstraksiyon kiti (Spin Micro DNA Extraction Kit, Vienna Lab Diagnostics GmbH, Vienna, Austria) kullanılarak periferik EDTA'lı kandan ekstrakte edilerek -20°C da saklandı. Toplanan örnekler haftada bir analiz edildi.

2- İlgili β -globulin gen sekanslarının amplifikasyonu için single multipleks PCR uygulandı.

3- Biotinize amplifikasyon ürünlerinin, test striplerindeki oligonükleotid prob-lara hibridizasyonu yapıldı.

4- Spesifik bağlı mutant ya da wild-type alleleri, enzimatik renk reaksiyonu ile görünür hale getirilerek saptandı.

Her polimorfik pozisyonda 3 boyama ölçütü ile değerlendirildi:

1- Wild-type prob pozitif: normal genotip

2- Wild-type ve mutant prob pozitif ise heterozigot genotip (taşıyıcı birey)

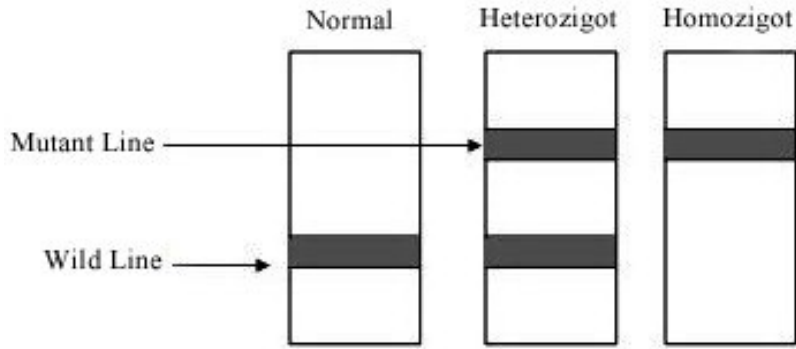
3- Mutant prob pozitif: homozigot mutant genotip (etkilenmiş birey) olarak değerlendirildi.

Beta globin strip assay yöntemi ile sonuçların yorumlanması Tablo I'de gösterilmiştir.

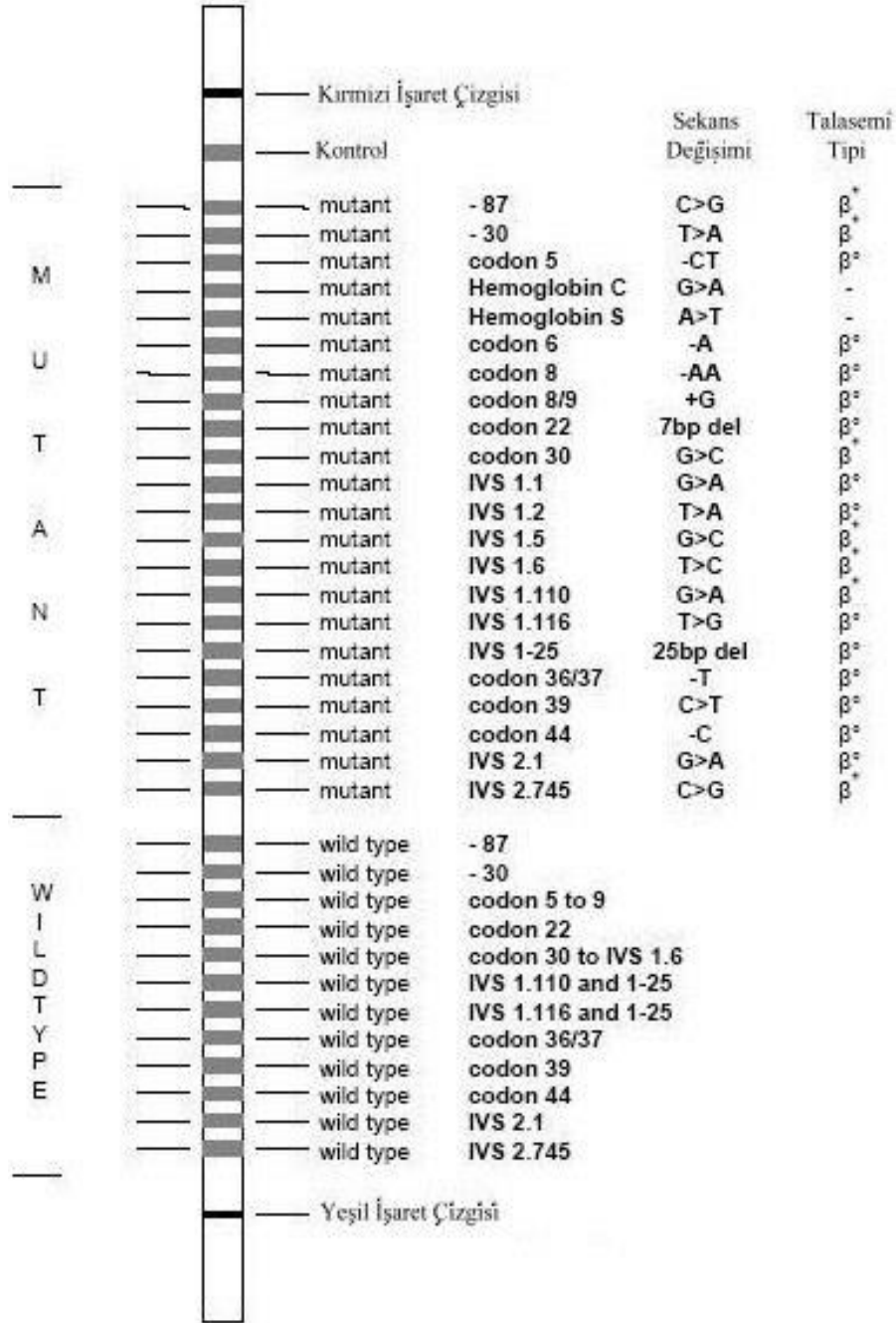
Tablo I. Beta-globin strip assay yöntemi ile sonuçların yorumlanması

Wild type prob	Mutant prob	Genotip
Pozitif	Negatif	Normal
Pozitif	Pozitif	Heterezigot
Negatif	Pozitif	Homozigot

Beta-globin strip assay yönteminde enzimatik reaksiyon ile görünür hale getirilen bantların strip üstünde yorumlanması Şekil 1’te gösterilmiştir.

Şekil 1. Strip üzerindeki bantların yorumlanması

Beta globin strip testi beta globin geninde sıklıkla görülen ve Akdeniz ülkelerine özgü 22 mutasyonu kapsamaktadır. Bunların iki tanesi anormal hemoglobin (HbS ve HbC), 20 tanesi ise beta talasemi mutasyonudur. Membranın üst kısmında toplam 22 mutant dizi, alt kısmında ise 12 tane normal dizi vardır. Test şeridindeki mutasyonların bazıları birbirine çok yakın oldukları için bunlara tek bir normal oligonükleotid probu kullanılmıştır; dolayısıyla 22 mutasyon sadece 12 normal prob ile tanımlanabilmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Beta globin strip assay yönteminde kullanılan sribin görünümü

Beta Globin Strip Assay yöntemi ile beta globin geninde sıklıkla görülen ve Akdeniz ülkelerine özgü 22 mutasyon tarandı. Taranan mutasyonların lokalizasyonları ve sekans değişiklikleri:

-87 [C>G], -30 [T-A], Codon 5 [-CT], Hemogloblin C, Hemogloblin S, Codon 6 [-A], Codon 8 [-AA], Codon 8/9 [+G], Codon 22 [7bp del], Codon 30 [G>C], IVS I.1 [G>A], IVS I.2[T>A], IVS I.5 [G>C], IVS I.6 (T>C), IVS I.110 [G>A], IVS I.116 [T>G], IVS I-25 [25bp del], Codon 36/37 [-T], Codon 39 [C>T] ,Codon 44[-C] , IVS II-1 [G>A], IVS II .745 [C>G].

Çalışmaya alınan 85 hastanın verileri bilgisayara yüklendikten sonra, “Statistical Package for the Social Sciences 16.0 for Windows” (SPSS) paket programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Verilerin ortalama ve standart hata değerleri belirlendi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma) ve Student T test kullanıldı.

Çalışmaya toplamda 85 hasta dahil edildi. Hastaların 3 tanesi β - talasemi major, 82 tanesi β talasemi minör tanısı ile izlenmekteydi. Hasta grubumuz 2-17 yaş arasındaydı. Ortalama yaş 8.2 \pm 4.2 yıl olarak bulundu. Hastaların 40 tanesi kız (%47), 45 tanesi (%53) erkekti.

Köken olarak Manisa’lı olan 65 hasta (%76.5), Manisa dışı olan 20 hasta (%23.5) vardı. Akriba evliliği açısından sorgulandığında 17 hastanın (%20.1) ebeveynleri arasında akrabalık olduğu bulundu. Akrabalık derecesi açısından bakıldığında, akrabalık derecesi 1. derece olan 11 hasta (%12.9), 2. derece olan 2 hasta (%2.4), 3. derece olan 2 hasta(%2.4), 4 derece olan 2 hasta (%2.4) olduğu saptandı.

Çoğu anemi etyolojisi tetkik amacıyla hastanemize sevk edilmiş olan hastaların ailelerine talasemi taşıyıcılığı açısından kendi durumlarını bilip bilmedikleri sorulduğunda anne-babada talasemi taşıyıcılığı olduğu bilinen olgu sayısı 44 (%51.8) olduğu bulundu.

Manisa ili doğu bölgelerimizden en fazla göç alan iller arasında İstanbul, İzmir, Ankara gibi illerden sonra önde gelen iller arasında yer almaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu 2009 verilerine göre, Ege Bölgesinin göç alma oranı %1.74 olarak hesaplanmıştır (TÜİK, 2009) Bu durum kültürel zenginlik yanı sıra farklı mutasyonların da görülmesine yol açmaktadır. Yaptığımız çalışmada 11 farklı mutasyon tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen 85 hastanın 15 tanesinde HbA2 değerleri % 3.5 üzerinde olduğu halde taranan 22 mutasyondan hiç birinde pozitiflik saptanmadı. Kalan 70 hastanın 2 tanesinde birleşik heterozigot formunda(β^0/β^+) (%2.8), 1 hastanın homozigot formunda(β^0/β^0) (1.4), 67 hastanın da heterozigot formunda (β/β^+)

(%95.8) mutant allel taşıdığı tespit edildi. İki hastada saptanan birleşik heterozigot formunda mutant alleller codon 8(-AA)/IVS II-745(C>G), IVS I-6(T>C)/Codon 39(C>T) formundaydı. 1 hastada saptanan homozigot formunda mutant allelin IVS I-110 / IVS I-110 formunda olduğu görüldü.

Çalışmamızda, Türkiye’de bugüne kadar yapılmış olan çalışmalara uygun olarak en sık mutasyon, IVS I-110 olarak saptandı. β -talasemi mutasyonları açısından Türkiye’deki genel ortalamanın Manisa’da da değişmediği ve ülke genelinde sıklıkla görülen IVS I-110 mutasyon tipinin Manisa’da da en sık mutasyon olduğu görüldü (Tadmouri et al., 1998). Tadmouri’nin yaptığı çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda IVS II-1(G>A) ikinci en sık mutasyon olarak saptandı (Tadmouri et al., 1998). IVS II-1(G>A) mutasyonunun Türkiye’de bölgelere göre dağılımı % 2.6-8.5 arasında ve ortalama olarak % 4.7 oranında gözükmekteydi. Bizim çalışmamızda bulduğumuz % 14.1’lik bu oran, daha önceki çalışmalarda saptanan oranların üstünde olarak bulundu. Cd 39(C>T) % 8.2’lik oran ile üçüncü en sık saptadığımız mutasyondur. Bu mutasyon, Türkiye’de bölgelere göre % 0.9-7.6 arasında ve ortalama % 3.8 oranında gözükmekteydi (Tadmouri & Başak, 2001). Bu mutasyon Yunanistan, Bulgaristan, Romanya gibi Balkan ülkelerinde de sıklıkla rastlanan bir mutasyon tipiydi. Çalışmamızda Cd 39(C>T) mutasyonunu taşıyan 7 hastadan birinin Balkan göçmeni olduğunu, bir hastanın da Muğla’dan göç ile Manisa’ya geldiği öğrenildi. % 5.9’luk oran bulduğumuz IVS I-6(T>C) mutasyonu ise Tadmouri’nin bölümümüz için belirttiği %12.6’lık orana göre daha düşük olarak bulundu (Tadmouri et al., 1998). Bu frekansları Tadmouri’nin Ege ve Akdeniz bölgelerinde toplam 198 hastada bulunduğu verilere göre oranladığımızı düşünürsek 85 hasta üzerinde yaptığımız bu çalışmanın Manisa yöresinde talasemi mutasyonlarının dağılımını daha iyi gösterdiği düşünülebilir (Tadmouri et al., 1998). Tadmouri’nin sonuçlarına göre, bölge-mizde IVS I-110 mutasyon oranının Türkiye genelindeki ve Ege/Akdeniz bölgesi için yaptığı çalışmadaki bulunduğu sonuçlara göre daha düşük olduğu görüldü (Tadmouri et al., 1998).

Beta Globin Strip Assay testinin sensitivitesi %100 olarak belirtilmektedir (Ugozzoli et al., 1998). Bu test ile DNA analizi yapmadan önce β -talasemi tanısının Hematoloji bölümlerinde kesin olarak konması önemli bir husustur. Çalışmamızda Beta Globin Strip Assay testinin sensitivitesini % 82.3 oranında bulduk.

Testteki mutasyonlardan hiçbiri taşıyor gözükken bir birey, nadir veya yeni bir mutasyon da taşıyor olabilir. Bizim çalışmamızda da taranan mutasyonlardan hiç birinde pozitiflik saptanmayan 15 hastanın bu açıdan değerlendirilmek üzere gen sekans analizi yapılması planlandı.

Manisa ilindetalasemi taşıyıcılığının % 4.5 gibi yüksek bir oranda bulunmasının yanı sıra en çok göç alan iller arasında yer alan ilimizde akraba evliliğinin fazla görülmesinden dolayı prenatal tanı merkezlerinin arttırılması ve bir halk sağlığı sorunu olan bu konu üzerinde aktif olarak çalışılması gerekmektedir.

Çalışmamızdaki verilerin tanı koyma ve tedavi planlamada klinisyene yardımcı olacağını ve Manisa ve çevresindeki gen haritasının çıkarılması ile ülkemizin talasemi mutasyon haritasının belirlenmesine katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

- Arcasoy A, Ç. A., Cin Ş, et al. . (1978). *Türkiye’de thalassemia ve anormal hemoglobin insidansı*. Ankara: Nuray Matbası.
- D., C. (2004). *Dünyada ve Türkiye’de talasemi ve anormal hemoglobinler*. Paper presented at the Türk Hematoloji Derneği 5. Ulusal Talasemi Gençlik Kampı, İzmir, Türkiye.
- Origa, R. (2017). β -Thalassemia. *Genet Med*, 19(6), 609-619. doi: 10.1038/gim.2016.173
- Tadmouri, G. O., & Başak, A. N. (2001). Beta-thalassemia in Turkey: a review of the clinical, epidemiological, molecular, and evolutionary aspects. *Hemoglobin*, 25(2), 227-239. doi: 10.1081/hem-100104031
- Tadmouri, G. O., Tüzmen, S., Özçelik, H., Ozer, A., Baig, S. M., Senga, E. B., & Başak, A. N. (1998). Molecular and population genetic analyses of beta-thalassemia in Turkey. *Am J Hematol*, 57(3), 215-220. doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199803)57:3<215::aid-ajh6>3.0.co;2-y
- TÜİK. (2009). *Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemine göre Düzey 1 bölgelerinin (12 bölge) aldığı göç, verdiği göç, net göç ve net göç hızı*.
- Ugozzoli, L. A., Lowery, J. D., Reyes, A. A., Lin, C. I., Re, A., Locati, F., . . . Wallace, R. B. (1998). Evaluation of the BeTha gene 1 kit for the qualitative detection of the eight most common Mediterranean beta-thalassemia mutations. *Am J Hematol*, 59(3), 214-222. doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199811)59:3<214::aid-ajh6>3.0.co;2-z
- Weatherall, D. J., Clegg, J. B., Wood, W. G., Old, J. M., Higgs, D. R., Pressley, L., & Darbre, P. D. (1980). The clinical and molecular heterogeneity of the thalassemia syndromes. *Ann N Y Acad Sci*, 344, 83-100. doi: 10.1111/j.1749-6632.1980.tb33652.x

RAT OVERİNDE İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINDA LETROZOL'ÜN KORUYUCU ETKİSİ

Dr. Şener GEZER

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Doç. Dr. Mustafa BAŞARAN

Konya Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Introduction

Ovarian torsion is a surgical emergency condition observed in approximately 3% of gynecologic emergency practice (1). Normal ovaries may be torsioned; however, a mass in the ovary frequently accompanies the condition. Benign cysts, abscess or malignant neoplasm may accompany torsion. An ovary may twist around its vascular pedicle, and the tube may also be torsioned with the ovary.

Torsion of normal ovaries is more frequently detected in children and adolescents, the preservation of fertility in the future life in this patient group causes an important question in treatment, whether to choose conservative or radical treatment methods. Conservative treatment involves detorsion of the ovary, but ischemic damage in the ovary increases with reperfusion after the detorsion procedure.

A significant amount of oxygen is delivered to tissues during detorsion procedures, and thus reactive oxygen radicals-substrates, reactive oxygen species (ROS) are formed. ROS cause cellular damage and cell death by causing the peroxidation of polyunsaturated fatty acids in the cell membrane (2). Reperfusion and neutrophil infiltration, and the condition that emerges with the formation of ROS is described as ischemia/reperfusion injury.

Various agents have been studied for prevention the ischemia/reperfusion damage in the ovary in the literature, some of which were sildenafil (3), colchicines (4), metformin (5), and human interleukin-1 receptor antagonist (6). Letrozole is a non-steroidal aromatase inhibitor, which has been used in the treatment of postmenopausal breast cancer for years. In addition, letrozole has been used for ovulation induction in infertility treatment and in the treatment of endometriosis (7). Letrozole decreases the production of E2 and decreases the production of prostaglandins and inflammatory cytokines by preserving physiologic hormonal pathways (8).

Letrozole can increase blood flow to genital organs while stimulating follicle development because it reduces estrogen production without disrupting the central-pathways. Ibrahim M. examined doppler flow indices in the uterine and sub-endo-metrial artery on two hundred and seventy women using letrozole for infertility (9). Blood flow indices were decreased significantly in letrozole-treated patients and that denotes an increase in blood flow to genital organs. Estrogen application increases vascular density and increases VEGF expression in rats (10). VEGF and vascular permeability were decreased by letrozole use in a rat ovarian hyperstimulation study performed by Şahin et al. (11).

In the present study, based on the hypothesis that letrozole decreases E2 and increases gonadotropin levels, causes stimulation in the ovary and increases blood flow into the ovary, causing a decrease in prostaglandins and inflammatory cytokines with the decrease of E2, we investigated whether letrozole had a cytoprotective effect in the ovary in the event of ischemia and reperfusion by evaluating the histopathologic results in rat ovaries, ovarian follicle numbers, tissue malondialdehyde (MDA) levels, and endometrium thickness.

Materials and methods

Animals

The study was performed in accordance with international guidelines (ARRIVE guidelines, U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments) with a total of 40 adult female Wistar Albino rats weighing 250-300 grams aged 12 weeks. The rats were kept in cages, which were cleaned daily, maintained at a temperature of $22 \pm 2^\circ\text{C}$, and photoperiods organized as 12 hours' light, and 12 hours' dark during the study. The rats were given standard pellet feed and tap water ad libitum. The study was conducted with the approval of the ethics board council of Experimental Animals Research Unit, and with the decision of Experimental Animals Research Unit Executive Board, and in accordance with the ethics rules of experimental animal studies (local ethics committee no: 2008-02-5).

Groups

Animals were randomly divided into five groups as follows:

Group 1 (sham group, n=8): Only laparotomy and bilateral oophorectomy was performed, and no ovarian torsion was performed.

Group 2 (ischemia group, n=8): Bilateral adnexal torsion was performed, and 3 h after torsion, bilateral oophorectomy was performed.

Group 3 (ischemia + letrozole group, n=8): Daily 1 mg/kg letrozole was administered to rats using the gavage technique for 7 days by diluting with 0.9% saline. On day 8, bilateral adnexal torsion was performed, and 3 h after torsion, bilateral oophorectomy was performed.

Group 4 (ischemia-reperfusion group, n=8): Bilateral adnexal torsion was developed, and 3 h after torsion, detorsion was performed. Bilateral oophorectomy was performed 3 h after reperfusion.

Group 5 (ischemia-reperfusion + letrozole group n=8): Daily 1 mg/kg letrozole was administered using the gavage technique to rats for 7 days by diluting with 0.9% saline. On day 8, bilateral adnexal torsion was developed, and 3 h after torsion, detorsion was performed. Bilateral oophorectomy was performed 3 h after reperfusion.

Anesthesia and Surgical Methods

All surgical procedures were performed under sterile conditions under appropriate laboratory settings. Animals were anesthetized using 50 mg/kg of intraperitoneal ketamine (Ketasol; Richter Pharma AG), then a 2-cm midline vertical incision was made. The uterine horns and adnexa were located. Rats in group 1 were excised before the ovaries were torsioned. The ovaries of rats in groups 2 and 3 were torsioned clockwise 360 degrees involving the tube and ovarian vessels, and fixated to the abdominal wall using a 5/0 silk; the ovaries were excised 3 hours later. The ovaries of rats in groups 4 and 5 were torsioned clockwise 360 degrees involving the tube and ovarian vessels, and fixated to the abdominal wall using a 5/0 silk; the torsion was opened 3 hours later, and the ovaries were excised after allowing 3 hours more reperfusion. After these processes, all rats were euthanized and their ovaries and uteri were removed for biochemical and histopathologic examination. The results were compared between the groups.

Histopathologic evaluation

The ovary and uterus samples excised from the 40 rats were embedded in paraffin wax after 48 hours fixation in 10% neutral formalin solution. Four-micrometer-thick uterus sections involving ovary and endometrial surfaces were taken using a Leica RM 2155 microtome and stained with hematoxylin and eosin (H&E). The sections obtained from the ovaries were histologically evaluated for interstitial

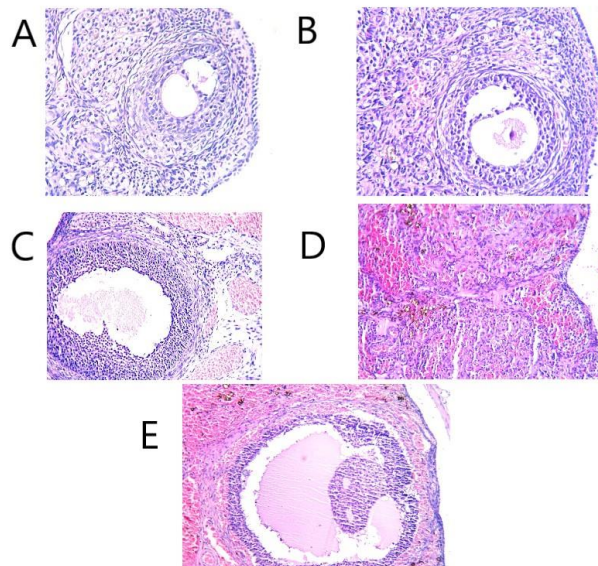
edema, vascular dilatation, hemorrhage, and polymorphonuclear leukocyte infiltration using a Leica DMSL microscope, and the observed changes were divided into grades as demonstrated in Figure1.

Mature follicles were counted with microscopic investigation on the widest diameter tissue section of each ovary stained using H&E. The microscopy images of H&E-stained uterine tissue sections involving endometrial surfaces of each rat were transferred to a computer using a video camera (Leica DFC 280) from the microscope (Leica DMLB 100S); 3 areas where the thickest endometrium was observed in these sections were manually measured using an image analysis program (Leica QWIN Plus v. 3.1.0).

Laboratory evaluation

Some of the ovary sections of rats in all groups were stored at -80°C for biochemical research. The evaluation of lipid peroxidation was performed based on the reaction of MDA with thiobarbituric acid (12). The ovary tissues were weighed, and 10% tissue homogenate was obtained after they were homogenized using a 1.5% potassium chloride (KCl) solution. The volume was completed to 4 mL using distilled water with the inclusion of 0.2 mL 8.1% sodium dodecyl sulfate (SDS), 1.5 mL sodium hydroxide (NaOH), and 20% acetic acid with the pH adjusted to 3.5, and 1.5mL 0.8% TBA on 0.2 mL homogenate.

Figure 1. Histological changes in ovaries



Histological changes: grade 0 (A); Normal , grade 1 (B); Edema, mild congestion, no haemorrhage, no leukocyte, grade 2 (C); Moderate edema, moderate congestion, no haemorrhage, no leukocyte, grade 3 (D); Severe edema, severe congestion, mild hemorrhage, minimal leukocyte , grade 4 (E); Severe edema, severe congestion, severe hemorrhage, modarate leukocyte.

The volume was cooled with water, and 1 mL distilled water was added after incubation for 60 minutes at 95°C in a water bath. Five milliliters of n-Butanol pyridine (15/1, V/V) mixture were included and mixed. After 10 minutes of centrifugation at 4000 rpm, the absorbance of the organic layer was measured at 532 nm using a Shimadzu Ultraviolet 1600 spectrophotometer. The standard 1, 1, 3, 3 tetra ethoxy propane was used. The tissue MDA concentrations were evaluated as nmol/g tissue weight.

Statistical analysis

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0 for Windows (SPSS Inc., IL, USA) was used to record the data and for the statistical evaluations. Kruskal-Wallis variant analysis was used in the investigation of the difference between the groups. The Mann-Whitney U test was used with Bonferroni correction for post hoc paired comparisons after results were found significant. In addition, Chi-square analysis was performed, and the likelihood ratio value was used in the analysis. Minimum, maximum, and median values were used in the descriptive statistics of the variables.

The results were evaluated at 95% confidence intervals. Statistical significance was accepted as $p < 0.05$ in all analyses.

Results

A significant difference was found in the comparison between the five groups in ovarian tissue MDA levels ($p < 0.001$). Paired comparisons were performed for MDA, histological grades, follicle numbers and endometrial thicknesses between the groups (Table 1).

Table 1. Comparison of ovarian tissue MDA, histological grades, ovarian follicles and endometrial thicknesses

	Group 1 (sham)	Group 2 (ischemia)	Group 3 (ischemia & letro- zole)	Group 4 (ischemia- reperfu- sion)	Group 5 (ischemia- reperfu- sion & let- rozole)	P value
MDA (nmol/ µg protein)	11,77 ± 5,50	85,38 ± 7,15	20,88 ± 1,38	129,43 ± 4,36	21,24± 9,95	<0.001 †
Grade	0 ± 0	3,5 ± 0,5	2,3 ± 0,5	3,2 ± 0,7	2,3± 0,7	0,003 ‡
Follicles	2,1 ± 0,8	1,8 ± 0,8	5,2 ± 0,7	2,0 ± 0,7	5,6 ± 0,5	<0,001 §
Endomet- rial thick- ness (nm)	710,8 ± 156,5	603,3 ± 119,3	415,5 ± 41,1	715,8 ± 98,1	294,7 ± 51,5	<0,001 ¶

† :Comparison of Group 1/Group 2, Group 1/Group 4, Group 2/Group 3, Group 2/Group 5, Group 3/Group 4, and Group 4/Group 5 (P = 0.01, P = 0.01, P = 0.05, P = 0.05, P = 0.01 and P = 0.01, respectively)

‡: Comparison of Group 2/Group 3, and Group 4/Group 5, (P = 0.02, P = 0.03, respectively)

§: Comparison of Group 1/Group 3, Group 1/Group 5, Group 2/Group 3, Group 2/Group 5, Group 3/Group 4, and Group 4/Group 5 (P = 0.01, P = 0.01, P = 0.01, P = 0.01, P = 0.01 and P = 0.01, respectively)

¶: Comparison of Group 1/Group 3, Group 1/Group 5, Group 2/Group 3, Group 2/Group 5, Group 3/Group 4, Group 3/Group 5 and Group 4/Group 5 (P = 0.01, P = 0.01, P = 0.01, P = 0.01, P = 0.01, P = 0.01 and P = 0.01, respectively)

MDA:malondialdehyde, SD: standart deviation, variables presented as Mean ± SD

The MDA level was found significantly higher in the comparison of the ischemia group and the control group ($p=0.01$). The MDA level was found significantly higher in the ischemia-reperfusion group compared with the control group ($p=0.01$); however, no significant difference was detected in the comparison of the ischemia-reperfusion group and ischemia only group ($p>0.05$). The MDA levels in the ischemia and letrozole groups were found higher than in the control group; however, the result was not statistically significant ($p>0.05$). No significant increase was observed in the ischemia-reperfusion and letrozole groups compared with the control group ($p>0.05$). The MDA levels in the ischemia and letrozole groups were significantly lower than in the ischemia only group ($p=0.05$). However, the MDA levels in ischemia-reperfusion + letrozole group were found significantly lower than in the ischemia-reperfusion group ($p=0.01$).

All ovaries ($n=8$) in the control group were found at grade 0 in the investigation of histologic changes after ischemia and reperfusion. The difference was found significant in the comparison of the groups ($p=0.003$). The grades of ovaries in the ischemia + letrozole group were found significantly lower than in the ischemia only group in the paired comparison of the groups ($p=0.02$). The grades of ovaries in ischemia-reperfusion + letrozole group were found significantly lower than in the ischemia-reperfusion group ($p=0.03$).

A significant difference was detected regarding the number of follicles between the groups ($p<0.001$). The paired comparisons of follicles showed significantly increased follicle numbers in the ischemia + letrozole group compared with the control group, ischemia group, and ischemia-reperfusion group ($p=0.01$). Similarly, the follicle numbers were significantly higher in the ischemia-reperfusion and letrozole group than in the control group, ischemia group, and ischemia-reperfusion groups ($p=0.01$).

Endometrial thickness measurements were found significantly different between the groups ($p<0.001$). Paired intergroup comparisons demonstrated that the endometrial thickness was significantly decreased in the ischemia + letrozole group compared with the control group, ischemia group, and ischemia-reperfusion group ($p=0.01$). Similarly, the endometrial thickness in the ischemia-reperfusion and letrozole groups was found significantly lower than in the control group, ischemia group, and ischemia-reperfusion group ($p=0.01$).

Discussion

Ovarian torsion is an emergency surgical condition. The most common pathologies causing adnexal torsion are benign cystic teratomas, tubal and para tubal cysts, follicular cysts, and serous and mucinous cystadenomas (13). The diagnosis of ovarian torsion is often delayed, and sometimes the diagnosis is made after adnexal structures are necrotized because the clinical presentation is atypical, and many diseases cause acute abdomen in the differential diagnosis.

Color Doppler sonography is useful in the diagnosis; however, there may be limitations in its clinical use because blood is provided from two different sources to the ovary, venous thrombosis develops before the arterial thrombosis, and torsion may develop intermittently. Decisions taken based only on Doppler sonography may cause misdiagnosis and organ loss (14).

The most important question in the treatment of ovarian torsion is whether to preserve future fertility. Conservative treatments are particularly preferred when the fertility concern is the priority. The diagnosis must be made before necrosis develops in the ovary to enable conservative treatment. Data obtained from animal experiments showed that histologic recovery could not be accomplished when the ischemic period exceeded 36 hours and the ovary was necrotized (15). Although the data of animal models cannot be completely used in humans, they emphasize the necessity of diagnosis and intervention before irreversible histologic changes develop in the ovary. In addition, the macroscopic appearance of the ovary mostly does not correspond with microscopic observations; morphologic damage may not be obvious in ovaries with a black and edematous appearance. This appearance is due to the maintenance of arterial blood flow even though the venous blood flow is interrupted.

The time from pain onset until the operation must be instructive in the decision of the physician. Any medical therapy could not replace the surgery in ovarian torsion but can help us to prevent ischemia and reperfusion injury. The loss of blood flow in the torsion may not disappear completely and sometimes can develop intermittently. The use of letrozole from the onset of pain to the surgery may prevent complete necrosis of the ovary and protect against reperfusion damage after detorsion.

Tissues that are exposed to ischemia meet with high amounts of oxygen with the return of blood flow with the detorsion of the torsioned ovary, and an excessive amount of ROS is formed. The immigration of the activated neutrophils and emergence of ROS have a role in the pathogenesis of the tissue damage (16). Activated neutrophils release mediators such as tumor necrosis factor and interleukin-1 (6).

Lipid peroxidation is a chemical process initiated by free radicals and results with the oxidation of unsaturated fatty acids in the membrane structure. Free oxygen radicals such as superoxide anion, hydrogen peroxide, and hydroxyl damage the cell membrane structure. Lipid in the cell membrane is mostly affected by free radicals, and the damage in the cell membrane causes cell death (17). The generated ROS is cleared by various enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems such as superoxide dismutase (SOD), catalase, and GSPHx. The excessive increase of ROS in the hypoxic environment causes cell death (17).

Letrozole, which is a nonsteroidal aromatase inhibitor, blocks estrogen production in all tissues, causes the increase of gonadotropin secretion, and stimulates follicular development in the ovaries.

Although MDA is not a specific or quantitative indicator of fatty acid oxidation, it has a good correlation with the degree of lipid peroxidation. MDA is a reliable indicator due to being the end product of lipid peroxidation (18). In our study, we found significantly higher MDA levels in the ischemia group and ischemia-reperfusion groups compared with the control group. These results were similar to studies that were conducted using agents with antioxidant characteristics (3,5). The MDA levels in the ischemia + letrozole group were significantly lower compared with the ischemia only group. The MDA level in the ischemia-reperfusion + letrozole group was found significantly lower compared with the ischemia-reperfusion group.

The grades of the ovaries in the ischemia letrozole group in the histopathologic investigation were significantly lower compared with the grades in the only ischemia group. The grades of the ovaries in the ischemia-reperfusion letrozole group were found significantly lower than the only ischemia-reperfusion group. Yapca et al. reported severe hemorrhage, severe edema numerous congested vascular vessels and a number of degenerative cells formed in ovarian tissue subjected to the ischemia-reperfusion process (19). Authors noted that histopathological assessments were consistent with the molecular and biochemical findings and COX-2 activity plays a role in ischemia-reperfusion injury. Also, controlled reperfusion may attenuate the effects of ischemia-reperfusion injury. Sayan et al reported beneficial effects of high dose metformin in terms of ovarian tissue damage scores (5).

Letrozole was studied on ischemia and reperfusion models of few brain studies. The experimental cerebral ischemia model of letrozole showed that striatal infarction and increased seizure volume. The combination of flutamide with letrozole reversed the beneficial effects of flutamide (20). Zhang et al. found decreased neuro-

logical scores and the number of intact neurons detected via Nissl staining and increased infarct volume with letrozole after ischemia and reperfusion of middle cerebral artery (21).

The decrease in the MDA levels and the difference in the histopathologic evaluations were compatible with the suggestion that letrozole has a protective effect against ischemia-reperfusion damage. The source of this cytoprotective effect is associated with the inhibition of aromatase. PGE₂ was demonstrated to be the strongest stimulator of aromatase in endometriosis studies. The cyclooxygenase (COX)-2, which has a role in the synthesis of PGE₂, is stimulated by E₂, VEGF, and PGE₂ itself. The hypoestrogenic environment that emerges with aromatase inhibition breaks this vicious circle and suppresses inflammation (22). In addition, researchers reported that one other COX-2 activator, interleukin (IL)-1 β increased in ischemia-reperfusion damage (6). The cytoprotective effect in ischemia-reperfusion damage is associated with the decrease in inflammatory cytokines. In addition, increased follicle-stimulating hormone (FSH) levels might have a role in the protective mechanism by increasing the blood flow into the ovary.

The inhibition of aromatization blocks the estrogen production in all tissues and saves the hypothalamic-pituitary axis from the negative feedback effect of estrogen, and the increase in the gonadotropin secretion stimulates development in ovarian follicles. The decrease of estrogen in the brain causes an increase of FSH production by increasing activins in many tissues such as the pituitary gland (23). Different than clomiphene citrate, aromatase inhibitors do not block estrogen receptors, thus the normal central feedback mechanisms are not affected.

In the induction of ovulation using letrozole, ovarian E₂ production is suppressed, which increases FSH and results with the emergence of multiple follicles in the ovaries (8). It has been reported that E₂ levels were suppressed in 80% of rats, and the weights of ovaries increased approximately 35% after treatment with the administration of letrozole to female rats with the aim of ovulation induction (24). Therefore, the ovarian follicle numbers were expected to increase in the letrozole administered groups. We found the follicle numbers higher in both the ischemia and letrozole groups, and the ischemia-reperfusion + letrozole group compared with the other groups. In addition, in our study, the thickness of the endometrium was found thinner in the ischemia + letrozole group, and the ischemia-reperfusion and letrozole groups compared with the other groups. The presence of most thin endometrium in ischemia-reperfusion and letrozole group may be due to the toxic effect of ROS re-

leased after reperfusion on the endometrium. Similarly Oner G. found increased follicle numbers and decreased endometrial thickness with letrozole compared to metformin and control groups in rats (25).

Various antioxidant and anti-inflammatory agents were studied in ovarian torsion-detorsion, and the results were found protective in ischemia-reperfusion damage; letrozole is a new drug being studied on this issue.

Taken together, it may be suggested that letrozole has a protective effect against ischemia-reperfusion damage in the ovary. This effect may be associated with the deficiency of estrogen, and due to developed anti-inflammatory and cytoprotective mechanisms. The limitations of the present study are that we only used MDA levels, which are the endproducts of lipid peroxidation in the biochemical evaluation of the damage in tissues, and confirmed findings with histopathologic results. The joint evaluation of markers such as serum catalase activity, SOD, and glutathione peroxidase may be useful for future studies. There is a need for clinical studies that evaluate the effects of letrozole in ischemia-reperfusion damage in tissues within and beyond the ovary because animal model studies cannot be generalized for humans.

Acknowledgements

This study was produced from the doctoral thesis of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Zonguldak Karaelmas University in 2009.

REFERENCES

- Bernard DJ, Fortin J, Wang Y, et al. Mechanisms of FSH synthesis: what we know, what we don't, and why you should care. *Fertil Steril* 2010;93(8):2465-2485.
- Celik M, Aksoy AN, Aksoy H, et al.. Sildenafil reduces ischemia-reperfusion injury in rat ovary: Biochemical and histopathological evaluation. *Gynecol Obstet Invest* 2014;78(3):162-167.
- Cullinan-Bove K, Koos RD. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in the rat uterus: rapid stimulation by estrogen correlates

- with estrogen-induced increases in uterine capillary permeability and growth. *Endocrinology* 1993;133(2):829-837.
- Ebert DA, Bartley J, David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: New questions-old answers? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;122(2):144-150.
- Ergenoglu M, Erbas O, Akdemir A, et al. Attenuation of ischemia/reperfusion-induced ovarian damage in rats: Does edaravone offer protection. *Eur Surg Res* 2013;51(1-2):21-32.
- Fanaei H, Sadeghipour HR, Karimian SM, et al. Flutamide Enhances Neuroprotective Effects of Testosterone during Experimental Cerebral Ischemia in Male Rats. *ISRN Neurol* 2013;2013:592398.
- Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 1998;39(8):1529-1542.
- Huchon C, Fauconnier A. Adnexal torsion: A literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150(1):8-12.
- Ibrahim MI, Moustafa RA, Abdel-Azeem AA. Letrozole versus clomiphene citrate for superovulation in Egyptian women with unexplained infertility: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(6):1581-1587.
- Kurt RK, Dogan AC, Dogan M, et al. Protective effect of colchicine on ovarian ischemia reperfusion injury: An experimental study. *Reprod Sci* 2015;22(5):545-550.
- Nayki UA, Nayki C, Cetin N, et al. Effect of Kineret® on ovarian ischemia reperfusion injury in a rat model. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42(11):1525-1533.
- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for Lipid peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction. *Anal Biochem* 1979;95(2):351-358.
- Oner G, Ozcelik B, Ozgun MT, et al. The effects of metformin and letrozole on endometrium and ovary in a rat model. *Gynecoll Endocrinol* 2011;27(12):1084-1086.
- Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem* 2015;97:55-74.
- Rody A, Jackisch C, Klockenbusch W, et al. The conservative management of adnexal torsion-a case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101(1):83-86.

- Sak ME, Soydinc HE, Sak S, et al. The protective effect of curcumin on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *Int J Surg* 2013;11(9):967-970.
- Sayan Dayangan C, Karaca G, Sema Ozkan Z, et al. What is the protective effect of metformin on rat ovary against ischemia-reperfusion injury? *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44(2):278-285.
- Sinha S, Kaseta J, Santner SJ, et al. Effect of CGS 20267 on ovarian aromatase and gonadotropin levels in the rat. *Breast Cancer Res Treat* 1998;48(1):45-51.
- Sohrabvand F, Ansari S, Bagheri M. Efficacy of combined metformin–letrozole in comparison with metformin–clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease. *Hum Reprod* 2006;21(6):1432-1435.
- Şahin N, Apaydın N, Töz E, et al. Comparison of the effects of letrozole and cabergoline on vascular permeability, ovarian diameter, ovarian tissue VEGF levels, and blood PEDF levels, in a rat model of ovarian hyperstimulation syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293(5):1101-1106.
- Tamura M, Deb S, Sebastian S, et al. Estrogen upregulates cyclooxygenase-2 via estrogen receptor in human uterine microvascular endothelial cells. *Fertil Steril* 2004;81(5):1351-1
- Taskın O, Birincioglu M, Aydın A, et al. The effects of twisted ischaemic adnexa managed by detorsion on ovarian viability and histology: an ischaemia-reperfusion rodent model. *Hum Reprod* 1998;13(10):2823-2827.
- Templeman C, Hertweck SP, Fallat ME. The clinical course of unresected ovarian torsion. *J Pediatr Surg* 2000;35(9):1385-1387.
- Yapca OE, Kumbasar S, Salman S, et al. Controlled reperfusion for different durations in the treatment of ischemia–reperfusion injury of the rat ovary: Evaluation of biochemical features, molecular gene expression, and histopathology. *Can J Physiol Pharmacol* 2015;93(4): 269–274.
- Zhang ZL, Qin P, Liu Y, et al. Alleviation of ischaemia-reperfusion injury by endogenous estrogen involves maintaining Bcl-2 expression via the ER α signalling pathway. *Brain Res* 2017;1661:15-23.

GERİATRİK MALLEOLAR KIRIKLAR İÇİN CERRAHİ TEDAVİNİN FONKSİYONEL SONUÇLARI

Dr. Öğr. Üyesi. Tolgahan KURU
ÇOMÜ Tıp Fakültesi

Op. Dr. Onur YILMAZ
ÇOMÜ Tıp Fakültesi

ÖZET: Amaç: En yaygın ayak bileği kırık paternleri lateral malleolar, bimalleolar ve trimalleolar kırıklardır. Malleolar kırıklar açık redüksiyon ve internal fiksasyon yöntemi ile cerrahi olarak tedavi edilebilmektedir. Bu çalışmanın amacı hastanemizin ortopedi ve travmatoloji kliniğinde malleolar kırıklar nedeniyle açık redüksiyon internal fiksasyon yöntemi ile tedavi edilen geriatric hastaları tedavi sonuçları ve komplikasyonlar açısından değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Hastaların epikriz raporları ve X-ray görüntüleri hastane kayıtlarından sağlanmıştır. Hastaların demografik bilgileri, kırık tarafı, kırık mekanizması, toplam hastanede yatış süresi, perioperatif ve postoperatif komplikasyonları kaydedilerek analiz edilmiştir. X-ray görüntüleri retrospektif olarak incelenmiş ve kırıklar Lauge-Hansen sistemine göre sınıflandırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda 65 yaş üzeri 34 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 71.3 ± 7.06 yıl olarak bulunmuştur. On altı hastada supinasyon eksternal rotasyon, 9 hastada supinasyon adüksiyon, 8 hastada pronasyon eksternal rotasyon ve 1 hastada pronasyon adüksiyon saptanmıştır. Altı aylık izlemin sonunda Baird ve Jackson skorları kullanılarak yapılan değerlendirmede fonksiyonel sonuçlar 13 hastada mükemmel, 17 hastada iyi, 3 hastada orta ve 1 hastada zayıf olarak saptanmıştır.

Sonuç: İzlem süresi sonunda değerlendirilen fonksiyonel sonuçlar tatmin edicidir. Geriatric yaş grubunda malleolar kırıkların cerrahi tedavisi, risk ve yararları hesaba katmak şartıyla güvenli bir şekilde uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: malleolar kırıklar, açık redüksiyon internal fiksasyon, geriatric

Functional Outcome of Surgical Treatment for Geriatric Malleolar Fractures

ABSTRACT: Objective: The most common ankle fracture patterns include lateral malleolar, bimalleolar and trimalleolar fractures. Malleolar fractures can be surgically treated with open reduction internal fixation method. The objective of this study was to evaluate geriatric patients treated with open reduction internal fixation method in the orthopedics and traumatology clinic of our hospital due to malleolar fractures in terms of treatment outcomes and complications. **Methods:** Epicrisis reports and X-ray images of geriatric patients were obtained from the hospital records. Patients' demographic data such as age and gender, fracture side, mechanism of fracture, total duration of hospitalization, perioperative complications and postoperative complications were recorded and analyzed. X-ray images were retrospectively examined and fractures classes were recorded according to the Lauge-Hansen classification system.

Results: A total of 34 patients aged over 65 years were included in the study. The mean age of the patients was found as 71.3 ± 7.06 years. Supination External Rotation (SER) was found in 16 patients, Supination Adduction (SAD) in 9 patients, Pronation External Rotation (PER) in 8 patients and Pronation Adduction (PAD) in one patient. In the evaluation made at the postoperative 6th month using Baird and Jackson scores; functional outcome was found as excellent in 13 patients, good in 17 patients, fair in 3 patients and poor in 1 patient. **Conclusion:** Functional outcomes evaluated at the end of follow-up period were satisfying. Surgical treatment of malleolar fractures in geriatric age group can be safely performed, providing taking the risks and benefits into account.

Keywords: malleolar fractures, open reduction internal fixation, geriatric

1. INTRODUCTION:

Ankle is the most commonly injured wear-bearing joint in the human body. Ankle fractures are the most common type of fractures that are treated by orthopedic surgeons worldwide, accounting for about 10% of all fractures (1). Annual incidence of malleolar fractures has been reported as 101-187/100000 (2). The prevalence of such fractures has been increased in both young and elderly people within the last two decades (3). The most common ankle fracture patterns include lateral malleolar, bimalleolar and trimalleolar fractures. These fractures are of paramount importance

since whole body weight is transmitted through the ankle and locomotion depends on the stability of ankle joint.

In parallel with the increase in life expectancy, gradually increasing number of elderly retain an active lifestyle with high functional demands. Accordingly, both incidence and severity of geriatric malleolar fractures are increasing worldwide. Ankle fractures are the third most common type of osseous injuries in geriatric patients following hip and distal radius fractures (4). Traditionally elderly patients have been treated more conservatively, but nonoperative management has been found to be associated with increased mortality. Various comparative studies including a prospective study have reported better outcomes with surgical methods compared to nonoperative treatment in patients aged over 55 years (5, 6).

Various surgical methods used for the treatment of malleolar fractures restore the anatomy of the ankle, and enable early weight-bearing and mobilization. Malleolar fractures can be surgically treated with open reduction and internal fixation (ORIF) method. ORIF is a good treatment method in many cases and increases the possibility of achieving anatomic reduction and stabilizing the fracture (7). However, the risk of complication and infection should always be taken into account (8). In addition, the risk for complications following surgery should also be considered for patients with risk factors. Diabetes mellitus, peripheral vascular disease, use of drugs affecting wound healing and advanced age cause increased risk (8-10).

The objective of this study was to evaluate geriatric patients treated with open reduction internal fixation method in the orthopedics and traumatology clinic of our hospital due to malleolar fractures in terms of treatment outcomes and complications.

2.1.1. MATERIAL & METHODS

Epicrisis reports and X-ray images of geriatric patients treated with ORIF method in the orthopedics and traumatology clinic of our hospital due to malleolar fractures between January 2017 and December 2018 were obtained from the hospital records and evaluated. Patients aged over 65 years with closed malleolar fractures and treated with ORIF method were included in the study. Patients with pylon fractures, tibial fractures and old fractures, those treated with conservative methods and patients with open fractures were excluded from the study. Among ankle fractures, lateral malleolar fractures, bimalleolar fractures trimalleolar fractures, and isolated medial malleolar fractures were included in the study, while other fractures around the ankle were excluded from the study. Following retrospective screening, data of

48 patients were accessed. Nine patients were excluded because followed-up conservatively and five patients because of missing data, and finally 34 patients were included in the study. X-ray images of the patients were retrospectively examined and fractures classes were recorded according to the Lauge-Hansen classification system.

Patients' demographic data such as age and gender, fracture side, mechanism of fracture, additional injuries, total duration of hospitalization, perioperative complications and postoperative complications were recorded and analyzed. All patients were followed up at postoperative weeks 2, 4, 6 and postoperative months 3 and 6. After surgery, early range of motion exercise was performed with physiotherapy. At the end of the six month, patients were evaluated according to the Baird and Jackson scores that include objective criteria, subjective criteria and radiologic assessment (11), and American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) scale (12).

2.1.2. Lauge-Hansen Classification:

In the 1950s, a Danish physician Niels Lauge-Hansen conducted a series of cadaver studies in order to understand the patterns of ankle injuries and classified these injuries based on mechanisms (13) (Table 1).

Table 1. Lauge-Hansen Classification of Ankle Fractures

Grade	Sequence
SAD	1. Transverse fracture of distal fibula
	2. Vertical fracture of medial malleolus
SER	1. Injury of Anterior tibiofibular ligament
	2. Short oblique fibular fractures of distal tibia
	3. Injury of posterior tibiofibular ligament or avulsion of posterior malleolus
	4. Medial malleolus fracture or injury of deltoid ligament
PAD	1. Medial malleolus fracture or injury of deltoid ligament
	2. Injury of anterior tibiofibular ligament

	3. Transverse comminuted fracture of the fibula fibula proximal
PER	1. Medial malleolus fracture or disruption of deltoid ligament
	2. Injury of anterior tibiofibular ligament
	3. Lateral short oblique or spiral fracture of fibula proximal
	4. Injury of posterior tibiofibular ligament or avulsion of posterior malleolus

SAD: Supination Adduction; SER: Supination External rotation; PAD: Pronation Adduction; PER: Pronation External rotation

2.1.3. Ethics Statement:

Before the beginning of the study, the necessary ethics approval was received from the local ethics committee of our hospital. This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

2.1.4. Statistical Analysis

Data obtained in the study were analyzed using IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v. 22 software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Normality of the variables was assessed with Kolmogorov Smirnov test. Non-normally distributed variables were evaluated with non-parametric tests. Mann-Whitney U test was used in order to find the differences between the groups in terms of AOFAS and BJ scores. The correlation between non-parametric data was evaluated with Spearman's correlation analysis. In evaluation of the correlation coefficient, r:0-0.24 was considered as poor, r:0.25-0.49 as moderate, r:0.50-0.74 as strong, and r:0.75-1.0 as very strong. Quantitative data are expressed as mean, standard deviation, median, minimum, and maximum values. Categorical variables are expressed as frequency (n) and percentage (%). $p < 0.05$ values were considered statistically significant.

3. RESULTS:

A total of 34 patients who underwent ORIF in the orthopedics traumatology clinic of our hospital due to closed malleolar fractures between January 2017 and December 2018 were included in our study. Of all patients, 15 (44.1%) were male

and 19 (55.9%) were female (M/F: 0.7/1). The mean age of the patients was found as 71.3 ± 7.06 years (min-max: 65-88). The mean duration of hospitalization was found as 4.2 ± 2.3 days (min-max: 2-12). Fractures were at the right side in 17 (50%) patients and at the left side in 17 (50%) patients. When trauma patterns of the patients were evaluated; simple falling was found in 76.5% and traffic accidents in 23.5%. Distribution of the patients according to fracture sides and trauma patterns is given in Table 2.

Table 2. Distribution of the patients according to fracture sides and trauma patterns

Gender	Fracture Side		Trauma Pattern	
	Right	Left	Falling	Traffic accident
female	53.3% (n=9)	46.7% (n=10)	66.7% (n=10)	33.3% (n=5)
male	47.4% (8)	52.6% (n=7)	84.2% (n=16)	15.8% (n=3)

When injuries of the patients were evaluated according to the Lauge-Hansen classification, Supination External Rotation (SER) was found in 16 patients, Supination Adduction (SAD) in 9 patients, Pronation External Rotation (PER) in 8 patients and Pronation Adduction (PAD) in one patient (Table 3).

Table 3. Distribution of injuries according to the Lauge-Hansen classification

Lauge-Hansen Classes	%	n
SER	47.1	16
SAD	26.5	9
PER	23.5	8
PAD	2.9	1

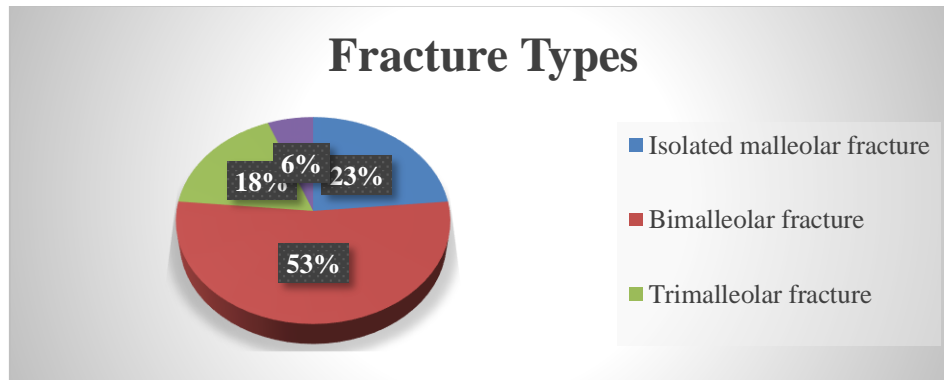
At the end of 6-month follow-up, the mean AOFAS functional score was found as 82.9 ± 10.76 . When patients were divided into two groups as SER and others according to the Lauge-Hansen classification; the mean AOFAS score was found as 81.1 in SER group and 84.6 in the other group, and there was a statistically significant difference between the two groups ($p: 0.03$). The mean Baird Jackson score was found as 92.1 ± 4.57 in SER group and 94.6 ± 5.3 in the other group, and there was a statistically significant difference between the two groups ($p: 0.012$) (Table 4).

Table 4. Baird-Jackson and AOFAS scores

Baird and Jackson Score		AOFAS Score				
Score	%(n)	Min.	Max	Median	Std D.	Mean
Excellent	38,2 (n=13)	87	96	91	2.5	91.4
Good	50 (n=17)	77	86	82	2.6	81.9
Fair	8.8 (n=3)	63	69	67	3.05	66.3
Poor	3.0 (n=1)	40	40	40	0	40

When patients were evaluated according to fracture types, isolated malleolar fracture was found in 8 patients, bimalleolar fracture in 18 patients, trimalleolar fracture in 6 patients and isolated medial malleolar fracture in 2 patients (Chart 1).

Chart 1. Distribution of Fracture Types



In the evaluation made at the postoperative 6th month using Baird and Jackson scores; functional outcome was found as excellent in 13 (38.2%) patients, good in 17 (50%) patients, fair in 3 (8.8%) patients and poor (3.0%) in 1 patient.

When Baird-Jackson scores and AOFAS scores were evaluated together, the mean AOFAS score was found as 91.4 ± 2.5 in patients with excellent outcome, 81.9 ± 2.6 in patients with good outcome, and 59.7 ± 13.4 in patients with fair and poor outcomes (Table 3). In the correlation analysis, a statistically significant positive correlation was found between the two scoring systems ($p < 0.001$; $r = 0.884$).

None of the patients developed intraoperative complications. At postoperative follow-up of the patients; joint stiffness was found in 3 (8.8%) patients, wound site infection in 3 (8.8%) patients, malunion in 2 (5.9%) patients and nonunion in 1 (3%) patient.

4. DISCUSSION:

Healthcare systems face difficulties in the care of the increasing number of geriatric trauma patients (14). Majority of geriatric patients are affected by osteoporosis, which increases the risk of fractures, decreased bone quality and make both fracture fixation and healing more difficult. It has been recognized that treatment of unstable malleolar fractures with surgical fixation gives good results in the general population. However, studies in the literature have reported that outcomes are less acceptable in geriatric population (15, 16). It is known that poor bone quality causes technical challenges with a risk of wound necrosis and prolonged durations of hospitalizations due to inability for early weight-bearing. Traditionally, malleolar fractures have been treated with conservative methods in geriatric age group. However, today with the advancements in fixation techniques, treatment of ankle fractures with ORIF method has become the gold standard.

In the literature, there are many studies evaluating functional outcome after the treatment of malleolar fractures, and different measurement tools are used to determine different aspect of the results. Some studies have used radiographic results, clinical measurements such as range of motion, subjective symptom scales or a combination of these methods (17). Outcomes are usually classified as 'good' or 'poor'. In our study, we used Baird and Jackson scoring (11), which is widely used in the evaluation of treatment outcomes in ankle fractures. In a study by Prathap et al. (18) evaluating bimalleolar fractures treated with ORIF method, functional outcome was found as excellent in 60%, good in 26.6%, fair in 6.6% and poor in 6.6% of the pati-

ents. In another study by Mohapatra et al. (19) evaluating functional outcomes following surgical treatment of ankle fractures; functional outcome was found as excellent in 7 (28%), good in 12 (48%) and fair in 6 (24%) of 25 patients aged between 46-70 years according to the Baird and Jackson scoring. None of the patients had poor outcome (19). In our study, in the evaluation made at the end of six month according to the Baird and Jackson scoring; functional outcome was found as excellent in 38.2%, good in 50%, fair in 8.8%, and poor in 3% of the patients. We attributed the differences between the studies to the different follow-up durations and other risk factors such as the presence of comorbidities.

In our study, at the end of the follow-up period the mean AOFAS functional score was found as 82.9 ± 10.76 . As expected, AOFAS scores were significantly higher in patients with excellent and good Baird and Jackson scores. In a study by Fong et al. (20) evaluating treatment of unstable malleolar fractures, the mean AOFAS score was found as 81. In another study by Salai (15), the mean AOFAS score was found as 91.37 ± 8.96 in 84 patients aged over 65 years who were surgically treated due to malleolar fractures.

Srinivasan et al. (21) evaluated early results and complications with ORIF method in patients aged over 70 years. Deep infection was found in 1%, delayed wound healing in 9%, malunion in 5%, and mortality in 3% of the patients. Despite high rate of complications, majority of the patients (85%) obtained their mobility level before the injury (21). Pagliaro et al. evaluated 23 patients aged over 65 years who were surgically treated due to ankle fractures and found the rate of complications as 25%. Complications found in that study were associated with previously existing systemic diseases and open fractures (16). Leach and Fordyce (22) evaluated outcomes of ankle fracture fixation in 76 patients aged over 50 years. Infection was found in 1.8%, wound necrosis and delayed wound healing in 5.2% and malunion in 7.9% of the patients. The authors concluded that internal fixation of ankle fractures in geriatric patients has tolerable risks when attention is given to the surgical technique (22). In our study, the rate of postoperative complications was found as 26.5%. No mortality occurred in our study. Different results among studies might be attributed to the different types of fracture and patient groups included in the studies.

The risk of serious complications should be weighed against expected benefits in each geriatric patients. Togninalli et al. evaluated early follow-up results following operative treatment of ankle fractures in 39 patients aged over 80 years. The rate of complications was found as 30% with ORIF method, and this result led to prolonged

hospitalization (23). However, there are studies reporting shorter durations of hospitalization. In a study by Bariteau et al., (24) the mean duration of hospitalization was found as 4.6 days in geriatric patients who were treated surgically due to malleolar fractures. Similarly, in our study the mean duration of hospitalization was found as 4.2 ± 2.3 days. Consistently with the literature, in our study functional outcomes that we obtained with the treatment of geriatric ankle fractures with ORIF method and the rate of complications were in general satisfying.

This study has some limitations. The study was designed as retrospective and the number of patients was relatively small. In addition, functional outcomes and complication rates could not be compared with the patients who were treated with non-operative methods. Finally, treatment outcomes of ankle fractures in geriatric patients could be compared with those of young patients. However, we believe that our results would provide contribution to the existing literature in reflecting treatment outcomes of geriatric malleolar fractures with increasing prevalence.

In conclusion; in this study where outcomes and complications of the treatment of malleolar fractures that are commonly seen in geriatric age group with open reduction and internal fixation, no intraoperative complication was observed, and the rates of postoperative complications was similar to those reported in the literature. Functional outcomes evaluated at the end of follow-up period were satisfying. Surgical treatment of malleolar fractures in geriatric age group can be safely performed, providing taking the risks and benefits into account.

REFERENCES

- Baird RA, Jackson ST. Fractures of the distal part of the fibula with associated disruption of the deltoid ligament. Treatment without repair of the deltoid ligament. *J Bone Joint Surg Am.* 1987;69(9):1346-52
- Bariteau JT, Hsu RY, Mor V, Lee Y, DiGiovanni CW, Hayda R. Operative versus nonoperative treatment of geriatric ankle fractures: a Medicare Part A claims database analysis. *Foot Ankle Int.* 2015 Jun;36(6):648-55.

- Baumhauer JF, Nawoczenski DA, DiGiovanni BF, et al. Reliability and validity of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society Clinical Rating Scale: a pilot study for the hallux and lesser toes. *Foot Ankle Int.* 2006;27:1014-1019.
- Broos PL, Bisschop AP. Operative treatment of ankle fractures in adults: correlation between types of fracture and final results. *Injury.* 1991;22:403-6.
- Buckingham R, Hepple S, Winson I. Outcome of ankle fractures in the elderly. *Foot Ankle Surg* 2000;6:175-8.
- Cavo MJ, Fox JP, Markert R, Laughlin RT. Association Between Diabetes, Obesity, and Short-Term Outcomes Among Patients Surgically Treated for Ankle Fracture. *The Journal of bone and joint surgery American volume.* 2015;97(12):987-94.
- Court-Brown CM, Caesar B: Epidemiology of adult fractures: A review. *Injury* 2006; 37:691-697.
- Court-Brown CM, McBirnie J, Wilson G. Adult ankle fractures—an increasing problem? *Acta Orthop Scand.* 1998; 69:43-7.
- Dr. Parvataneni Prathap, Dr Arun HS, Dr. Anvesh Kondlapudi and Dr. Hariprasad S. Functional outcome in surgical management of Bi- malleolar fractures in adults. *International Journal of Orthopaedics Sciences.* 2016; 2(4): 72-76.
- Fong W, Acevedo JI, Stone RG, Mizel MS. The treatment of unstable ankle fractures in patients over eighty years of age. *Foot Ankle Int.* 2007 Dec;28(12):1256-9.
- Kulloli SS, Magdum PB, Naik NP. Evaluation of Management of Malleolar Fractures of Ankle Joint. *Journal of Dental and Medical Sciences* 2012; 3(3):27-31.
- Lauge-Hansen N. Fractures of the ankle. IV. Clinical use of genetic roentgen diagnosis and genetic reduction. *AMA Arch Surg* 1952;64(4):488–500.
- Leach WJ, Fordyce MJ. Audit of ankle fracture fixation in the elderly. *J R Coll Surg Edinb.* 1994 Apr;39(2):124-7.
- Makwana NK, Bhowal B, harper WM, Hui AW. Conservative versus operative treatment for displaced ankle fractures in patients over 55 years of age. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg [Br]* 2001;83:525-9.
- Miller AG, Margules A, Raikin SM. Risk factors for wound complications after ankle fracture surgery. *The Journal of bone and joint surgery American volume.* 2012;94(22):2047-52. 15

- Mohapatra, Amlan & Raj, Karthik. Functional outcome after surgical treatment of ankle fracture using Baird Jackson score. *Int J Res Orthop*. 2018 Jul;4(4):638-641.
- Pagliari, A.J., Michelson, J.D., and Mizel, M.S. Results of operative fixation of unstable ankle fractures in geriatric patients. *Foot Ankle Int*. 2001; 22: 399–402.
- Salai, M., Dudkiewicz, I., Novikov, I. et al. The epidemic of ankle fractures in the elderly-is surgical treatment warranted?. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2000; 120: 511–513.
- SooHoo NF, Krenek L, Eagan MJ, Gurbani B, Ko CY, Zingmond DS. Complication rates following open reduction and internal fixation of ankle fractures. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2009;91(5):1042-9.
- Sporer SM, Weinstein JN, Koval KJ. The geographic incidence and treatment variation of common fractures of elderly patients. *J Am Acad Orthop Surg*. 2006;14(4):246–255.
- Srinivasan, C.M. and Moran, C.G. Internal fixation of ankle fractures in the very elderly. *Injury*. 2001; 32: 559–563.
- Taylor, MD; Tracy, JK; Meyer, W; Pasquale, M; Napolitano, LM: Trauma in the elderly: intensive care unit resource use and outcome. *Journal of Trauma*. 53(3):407–414, 2002.
- Togninalli D, Delmi M, Regusci M, et al. Complications after ankle fractures-comparison between “older” and “young” patients. Presented at The American Orthopaedic Foot & Ankle Society (AOFAS) 2001 Annual Summer Meeting. July 19–21, 2001, San Diego, CA.
- Yde J, Kristensen KD. Ankle fractures: supination-eversion fractures of stage IV. Primary and late results of operative and non-operative treatment. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1980;51(6):981-90.

MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMUNDA PD-L1 EKSPRESYONU VE KLİNİKOPATOLOJİK BULGULARLA İLİŞKİSİ

Doç. Dr. Yasemin KEMAL
Özel MedikalPark Hastanesi

Dr. Öğr. Üy. Seda GÜN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Dr. Öğr. Üy. Sultan ÇALIŞKAN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet KEFELİ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

ÖZET: Giriş: Medüller tiroid karsinomu (MTK), parafoliküler C hücrelerinden köken alan nadir bir tiroid tümörüdür. Diferansiye tiroid karsinomundan daha agresif biyolojik davranışa sahiptir ve radyoaktif iyot ile adjuvan tedaviye duyarsızdır. Bu nedenle, yeni etkili sistemik adjuvan terapötikler, hastaların klinik yönetimi için çok önemli olabilir. Bu çalışmamızda, MTK serimizde, klinik ve patolojik özelliklerin bir ilişkisi olup olmadığını belirlemek için yeni bir immünoterapi hedefi olan PD-L1 ekspresyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamız retrospektif olup, 41 MTK vakasını içermekte idi. Medyan takip süresi 54 aydı. PD-L1 monoklonal antikoru (SP263 klonu) immünohistokimyasal olarak araştırıldı. Tümör hücrelerinin %1'inden fazlasında tam ve / veya kısmi membranöz boyanma pozitif kabul edildi. PD-L1 ekspresyonunun klinikopatolojik ve prognostik özelliklerle korelasyonları analiz edildi.

Bulgular: 41 tümörün 5'inde (%12,2) tümör hücrelerinde PD-L1 pozitifliği tespit edildi. Tüm tümörlerde düşük PD-L1 boyanması mevcuttu (<%5). MTK serimizde PD-L1 ekspresyonu ile ilgili klinikopatolojik ve prognostik bir ilişki yoktu.

Sonuç: PD-L1 ekspresyonu, çeşitli kanserlerin rekürrensini ve prognozunu tahmin etmek için potansiyel bir biyobelirteç olabilsede, serimizde PD-L1 ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Daha kapsamlı bir analiz yapmak için daha büyük hasta sayılarına sahip çalışmalara hala ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Medüller tiroid karsinomu, PD-L1, Biyobelirteç, İmmünoterapi

PD-L1 Expression in Medullary Thyroid Carcinoma and its Relevance With Clinicopathological Findings

ABSTRACT: Introduction: Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare thyroid tumor originating from parafollicular C cells. It has more aggressive biologic behavior than differentiated thyroid carcinoma and also insensitive to adjuvant treatment with radioactive iodine. Therefore novel effective systemic adjuvant therapeutics could be crucial to the clinical management of patients. We aimed at this study evaluate to PD-L1 expression, which is a novel immunotherapy target, in our MTC cohort to determine whether it is an association of clinical and pathological features.

Materials and methods: This retrospective study involved 41 cases of MTC with a median follow-up of 54 months. PD-L1 monoclonal antibody (SP263 clone) was investigated by immunohistochemically. Complete and/or partial membranous staining pattern in more than 1% of tumor cells was considered positive. The correlations of PD-L1 expression with clinicopathologic and prognostic features were analyzed.

Result: PD-L1 positivity of tumor cells was detected in 5 (12.2%) of 41 tumors. The extent of the PD-L1 staining was low (<5%) for all tumors. There was no clinicopathologic and prognostic relevance regarding PD-L1 expression in our MTC cohort.

Conclusion: Although PD-L1 expression could be a potential biomarker to predict the recurrence and prognosis of various cancers, we did not find any significant correlation between PD-L1 expression and clinicopathologic features in our cohort. Studies with larger patients numbers are still required to perform a more comprehensive analysis.

Keywords: Medullary thyroid carcinoma, PD-L1, Biomarker, Immunotherapy

1. GİRİŞ

Medüller tiroid karsinomu (MTK), tiroid bezinin kalsitonin üreten parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan nadir bir nöroendokrin tümördür. Medüller tiroid karsinomu, tüm tiroid kanserlerinin %3-5'ini oluşturur ve yaklaşık %25'i kalıtsal olup multipl endokrin neoplazi-2 (MEN-2) ile ilişkilidir (1, 2, 15, 16, 20). Medüller tiroid karsinomu, diferansiye tiroid karsinomlarından daha agresif bir klinik seyir gösterir ve kötü prognoza sahiptir. 10 yıllık sağkalım oranı %45-85 olarak bildirilmektedir (18, 19, 20). Prognoz genellikle klinikopatolojik bulgularla (yani yaş, cinsiyet, lokal

tümör invazyonunun varlığı, lenf nodu metastazları ve uzak metastazlar) ve RET geninin mutant kodon bölgesi (M918T gibi) ile ilişkilidir (15-18, 19, 20). Çoğu vakada, ilk tedavi total tiroidektomi ve santral kompartman lenf nodu diseksiyonundan oluşur. Vandetanib ve cabozantinib, ileri evre MTK'larda yeni onaylanmış tirozin kinaz inhibitörleridir (1).

PD-1 ve PD-L1'i hedefleyen kontrol noktası inhibitörleri ile immünoterapi, melanom, renal hücreli karsinom ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri dahil olmak üzere çeşitli tümörlerin tedavisi için umut vadetmektedir (4). PD-1 ve PD-L1 ekspresyonu birçok kanser türünde değerlendirilmiştir ve kontrol noktası inhibitörleri için prognostik ve prediktif olabilir (5). PD-1, B7-CD28 immünooglobulin süper ailesinin bir üyesidir. Antijenler tarafından aktivasyonu takiben T ve B lenfositleri ile NK hücrelerinde eksprese edilir (6). PD-1, PD-L1 ve PD-L2 ligandlarından birine bağlandığında, otoimmüniteyi önlemek ve bağışıklığın homeostazını sürdürmek için sitotoksik T hücre aktivasyonunu inhibe eder (5). Sitotoksik T hücre aktivasyonu, antitümör bağışıklığı için gereklidir. PD-L1, kalıcı onkolojik inflamatuvar yolağa karşılık vermek için tümör mikroçevresindeki tümör hücrelerinde ve tümörü infiltre eden immün hücrelerde eksprese edilir (7). Tümör mikroçevresinde, PD-1 ve ligandları arasındaki etkileşim, T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe ederek tümör hücreleri için bir immün kaçış mekanizması sağlar (7). PD-1 ve ligandları (kontrol noktası inhibitörleri) arasındaki bu etkileşimleri hedeflemek, kanser immünoterapisinde büyük başarı sağlamıştır (8). Anti PD-1 ve PD-L1 antikoları, yukarıda bahsedilen çeşitli kanserlerin tedavisi için onaylanmıştır ve pek çok klinik araştırma devam etmektedir.

PD-L1 ile tiroid karsinomu arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Ancak, yapılan çalışmaların neredeyse tamamı diferansiye tiroid karsinomlarını içermektedir (9, 21-28). Medüller tiroid karsinom hastalarında PD-L1 ekspresyonu hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Şimdiye kadar sadece birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmamızda, üniversite hastanemizde tedavi gören MTK hastalarında PD-L1 ekspresyonunu araştırmayı amaçladık. Ayrıca PD-L1 pozitifliği ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişkiyi de değerlendirdik.

2. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2009-2018 yılları arasında tanı almış toplam 41 MTK hastası dahil edildi. Kurumsal etik kurul araştırma onayları alındı. Medüller tiroid karsinom tanısı, sitomorfolojik bulgular ve immünohistokimyasal olarak monoklonal CEA ve kalsitonin

boyanmasına dayanılarak verildi. Seçilen hastaları temsil eden parafin bloklardan 4 µm'lik kesitler alındı ve kesitler Benchmark XT otomatik boyama cihazı (Roche, Ventana Medical Systems) kullanılarak PD-L1 monoklonal antikoru (SP263 klonu, Ventana Medical Systems, Inc., AZ) ile boyandı. Tüm kesitlerde, tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu değerlendirildi. PD-L1 eksprese eden tümör hücrelerinin, toplam tümör hücrelerine oranı yüzde olarak belirtildi. Tümör hücrelerinde tam ve / veya kısmi membranöz boyanma pozitif olarak kabul edildi. Tümör hücrelerinin %1'den fazlasında pozitif boyanmanın varlığı, pozitif boyama için eşik değer olarak belirlendi. PD-L1 pozitif olan hastalar düşük (%1-5) ve yüksek (>%5) PD-L1 pozitif gruplara ayrıldı. PD-L1 boyalı kesitler, klinikopatolojik özellikler hakkında bilgi sahibi olmayan bir patolog tarafından değerlendirildi. Term plasenta dokusu PD-L1 boyası için kontrol dokusu olarak kullanıldı.

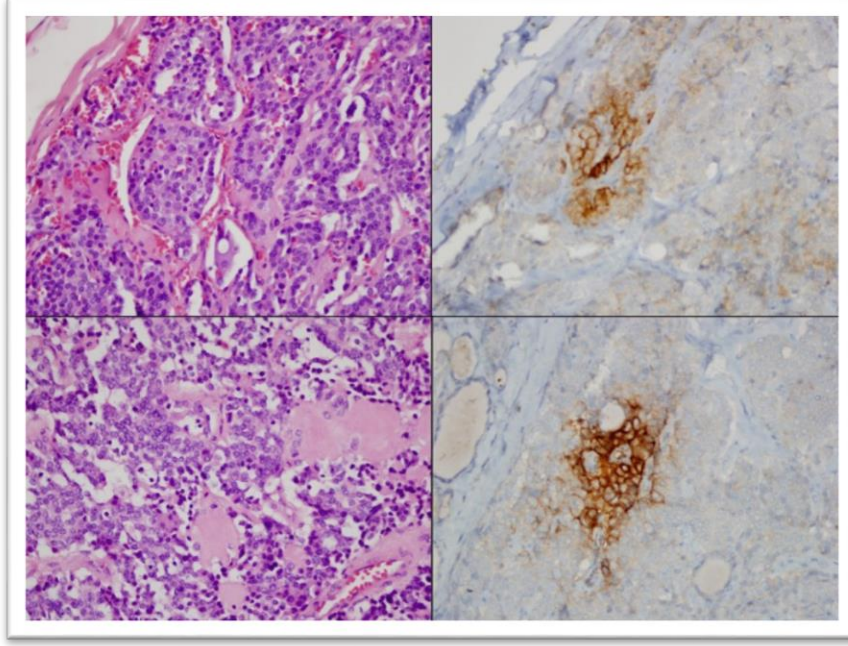
PD-L1 boyanması şu parametrelerle karşılaştırıldı: yaş, cinsiyet, tümör çapı ve lokalizasyonu, multifokalite, bilateralite, kapsül varlığı, kapsül invazyonu, cerrahi sınır durumu, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu tutulumu, C hücre hiperplazisi ve kronik lenfositik tiroidit varlığı.

İstatistiksel analiz için SPSS, versiyon 20 kullanıldı. PD-L1 immünohistokimyasal sonuçlarını yaş, cinsiyet, tümör boyutu, multifokalite, ekstratiroidal yayılım, cerrahi sınır durumu, pT evresi, pN evresi ve nüks gibi parametrelerle karşılaştırmak için ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. 0.05'ten düşük p değeri anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR VE SONUÇ

Çalışmamızda tümör hücrelerinde PD-L1 pozitifliği 41 tümörün 5'inde (%12,2) tespit edildi (Şekil). PD-L1 boyanmasının kapsamı tüm tümörler için düşüktü (%1-5). PD-L1 pozitif hastalarda tanı anındaki yaş aralığı 32-67 yaş arasında idi (ortalama yaş: 47,8, medyan yaş: 35). PD-L1 pozitif hastalardan biri erkek, dördü kadındı. Tümör, PD-L1 pozitif hastaların üçünde sağ lobda, ikisinde ise sol lobda yerleşmişti. Bir hastada multifokalite, bilateralite ve ayrı tümör odakları görüldü. Tümör, iki hastada kapsüllü idi ve tüm tümörlerde kapsül invazyonu vardı. Tüm PD-L1 pozitif tümörlerde, cerrahi sınır intakttı ve perinöral invazyon veya ekstra tiroidal yayılım gözlenmedi. Üç hastada C hücre hiperplazisi ve iki hastada lenf nodu metastazı vardı. PD-L1 pozitif hastalardan biri kronik lenfositik tiroidit öyküsüne sahipti. PD-L1 ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki Tabloda gösterildi. Bu serimizde PD-L1 ekspresyonuyla klinikopatolojik ve prognostik bir ilişki yoktu. Medyan takip süresi 54 aydı (en az 15 ay, en çok 127 ay). Veri toplama aşamasında tüm hastalar hayattaydı.

Şekil: Medüller tiroid karsinomunda PD-L1 ekspresyonu. Fokal (<5%) membranöz PD-L1 ekspresyonu. (H&E, PD-L1 boyası, x400).



Tablo: PD-L1 pozitif MTK vakalarında klinikopatolojik özellikler

Vaka No	Tümörde PD-L1 (%)	Yaş	Cinsiyet	Tümör boyutu (mm)	Multi-fokalite	pT evresi	pN evresi	Rekürrens	Ölüm
1	1-5	32	Kadın	32	Yok	T2	N1b	Rekürrens yok	Hayatta
2	1	35	Kadın	30	Yok	T2	NX	Rekürrens yok	Hayatta
3	1-5	36	Kadın	17	Var	T1b	N1b	Rekürrens var	Hayatta
4	1	67	Erkek	18	Yok	T1b	NX	Rekürrens yok	Hayatta
5	1	32	Kadın	25	Yok	T2	NX	Rekürrens yok	Hayatta

4.TARTIŞMA

Foliküler hücrelerden köken alan tiroid kanserlerinde PD-L1 ekspresyonu son zamanlarda yapılan birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda foliküler hücre kaynaklı tiroid karsinomlarında bildirilen PD-L1 pozitiflik yüzdesi %6.1 ile % 82.5 arasında değişmektedir. Araştırmacı, PD-L1 pozitifliğinin anaplastik tiroid karsinomunda papiller tiroid karsinomları ve foliküler tiroid karsinomlarından daha yüksek olduğunu ve daha kötü prognoz ve agresif tümör davranışıyla ilişkili olduğunu bulmuştur. Bazı çalışmalar, yüksek PD-L1 ekspresyonu gösteren tiroid kanserlerinin tedavisinde potansiyel bir hedef olabileceğini göstermiştir (9,21-28). Bununla birlikte, PD-L1 ve MTK arasındaki ilişkiye dair bildiklerimiz, foliküler hücrelerden kaynaklanan tümörlere göre daha azdır. MTK hastalarında PD-L1 pozitifliğini değerlendiren sadece birkaç çalışma vardır.

Bongiovanni ve arkadaşları MTK'da PD-L1 ekspresyonunu ilk olarak araştıranlardır ve 16 MTK hastasından sadece 1'inde (%6,2) PD-L1 ekspresyonu tespit etmişlerdir (10). İkinci çalışmada Bi ve arkadaşları 81 MTK hastası arasında %21,8 oranında pozitiflik bildirmiştir (11). Daha yakın zamanlarda, büyük bir seri, 201 hastadan 29'unda (%14.4) PD-L1 antikoru ile pozitif boyanma göstermiştir (12). Başka bir çalışmada, Ingenwerth ve arkadaşları serilerindeki 38 MTK hastasında ne tümör hücrelerinin ne de lenfositlerin/makrofajların PD-L1 ekspresyonu göstermediğini bildirmişlerdir (29). Çalışmamızda PD-L1 ekspresyon yüzdesi %12,2 idi. Bu beş çalışma arasındaki pozitif boyama oranı %0 ile %21,8 arasında değişmektedir ve bu farklılık, değerlendirme metodlarındaki ve kullanılan antikorlardaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Mevcut çalışmamız da dahil olmak üzere yapılan çalışmaların ikisinde 22C3 klonu ve üçünde SP263 klonu kullanılmıştır. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında, SP263 klonu için, 22C3 klonundan daha yüksek PD-L1 ekspresyonu bildirilmiştir (30). Bu nedenle farklı klonların kullanılması, çalışmalarda tümör hücrelerinin pozitifliğini etkileyebilir. Çalışmalardaki vaka sayılarının farklılığı da çalışmalar arasında değişen boyanma oranlarına yol açabilir.

PD-L1 pozitifliği ile hastaların klinikopatolojik özellikleri arasındaki ilişki ile ilgili olarak önceki çalışmalarda farklılıklar bildirilmiştir. Bizim serimizde, klinikopatolojik özellikler ile PD-L1 ekspresyonu arasında bir ilişki yoktu. Bongiovanni ve arkadaşları mikrokarsinomu (0,8 cm) olan ve son takibinde hayatta olduğu bildirilen sadece bir PD-L1 pozitif hasta bildirmişlerdir (10). Bi ve arkadaşları PD-L1 pozitifliği ile cerrahi anında uzak metastaz varlığı arasında anlamlı ilişkili olduğunu ve PD-1 ve PD-L1'in birlikte ekspresyonunun daha ileri TNM evresi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (11). Benzer şekilde Shi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PD-L1 pozitif

hastalar, daha büyük tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve ileri TNM evresi gibi agresif klinikopatolojik özelliklerle ilişkili bulunmuştur (12). Önceki çalışmalarda MTK hastalarında PD-L1 pozitiflik oranı değişkenlik gösterse de (%0-21,8), bazı çalışmalar bunun lokal olarak ilerlemiş hastalık ve agresif seyir için bir prediktör olabileceğini vurgulamıştır.

PD-1/PD-L1 etkileşimi, immüno-supresif tümör mikroçevresinde kritik bir rol oynar. Bu etkileşim, T hücre aktivasyonunu ve tümör lizisini inhibe eder. Bu durum da agresif hastalık seyrini ve daha yüksek evreyi açıklayabilir. PD-L1'in anti-PD-1/PD-L1 immünoterapisi için prediktif bir belirteç görevi gördüğü düşünülmektedir ve tiroid kanserlerinde klinik umut vadeden çeşitli immünoterapi çalışmaları devam etmektedir. Yakın tarihli bir meta-analize göre, medüller olmayan tiroid kanseri hastalarında PD-L1 pozitifliği kötü prognoz ile ilişkilidir ve bu sonuç diğer birçok kanserle tutarlıdır (14).

İleri evre MTK hastalarında genel sağkalımı uzatan etkili bir tedavi seçeneği yoktur. Sitotoksik kemoterapi düşük yanıt oranlarına ve sürelerine sahiptir. Vandetanib ve cabozantinib, ileri evrelerde hastaların tedavisi için yeni onaylanmış tirozin kinaz inhibitörleridir (1). Anti-PD-1/PD-L1 tedavileri, MTK hastaları için ek tedavi seçenekleri sağlayabilir. Daha yakın zamanlarda, bir faz 1b çalışmasında Menhert ve arkadaşları anti-PD-L1 antikoru olan pembrolizumabın, ileri evre diferansiye tiroid kanseri hastalarının küçük bir yüzdesinde kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip bir anti-tümör aktivitesine sahip olabileceğini bildirmiştir. Diğer birçok kanser türünde olduğu gibi, tiroid kanserlerinde de hangi hastanın kontrol noktası inhibitörlerinden daha fazla fayda sağlayacağını gösteren kesin bir prediktif biyobelirteç yoktur. Ayrıca PD-L1 ekspresyonu, anti-PD-1/PD-L1 antikoru için kesin bir prediktif biyobelirteç değildir, ancak bazı kanser alt tiplerinde faydalı olabilir. Yamamoto ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen faz 1 çalışmasında, nivolumab (anti-PD-1 antikoru) bir MTK hastasında kısmi bir yanıt sağlamıştır. Devam eden başka bir faz II çalışması (NCT03072160), tekrarlayan ve metastatik MTK'da pembrolizumabın etkinliğini araştırmaktadır (13).

Çalışmamız, İngiliz literatüründe MTK hastalarında PD-L1 pozitifliğini değerlendiren beşinci çalışmadır, ancak bu çalışmanın da bazı sınırlılıkları vardır. Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır ve hasta sayısı nispeten azdır. Serimizde PD-L1 pozitif sadece 5 tümör vardı; bu nedenle korelasyon analizinde yorum yapmak için yeterli değildir. Ek olarak, bazı hastaların tanı anında uzak metastaz durumu hakkında yeterli bilgiye sahip değiliz. Bununla birlikte, serimizde medyan takip süresi 54 aydı (en az 15 ay, en çok 127 ay) ve veri toplama aşamasında tüm hastalar hayattaydı.

Sonuç olarak, PD-L1 aşırı ekspresyonu çeşitli kanserlerde nüks ve kötü prognoz ile ilişkilidir, ancak serimizde PD-L1 ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Daha kapsamlı bir analiz yapmak için daha fazla hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

19. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Du-montier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhem I 1998 Prog- nostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine. Clin Endocrinol (Oxf) 48:265–273.
- Aghajani M, Graham S, McCafferty C, Shaheed CA, Roberts T, DeSouza P, Yang T, Niles N. Clinicopathologic and Prognostic Significance of Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Patients with Non-Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid. 2018 Mar;28(3):349-361
- Ahn S, Kim TH, Kim SW, et al. Comprehensive screening for PD-L1 expression in thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2017;24:97-106.
- Angell TE, Lechner MG, Jang JK, Correa AJ, LoPresti JS, Epstein AL. BRAF V600E in papillary thyroid carcinoma is associated with increased programmed death ligand 1 expression and suppressive immune cell infiltration. Thyroid. 2014;24:1385-1393.
- Bastman JJ, Serracino HS, Zhu Y, et al. Tumor-infiltrating T cells and the PD-1 checkpoint pathway in advanced differentiated and anaplastic thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:2863-2873.
- Bi Y, Ren X, Bai X, Meng Y, Luo Y, Cao J, Zhang Y, Liang Z. PD-1/PD-L1 expressions in medullary thyroid carcinoma: Clinicopathologic and prognostic analysis of Chinese population. Eur J Surg Oncol. 2019 Mar;45(3):353-358
- Bongiovanni M, Rebecchini C, Saglietti C, Bulliard JL, Marino L, de Leval L, Sykiotis GP Very low expression of PD-L1 in medullary thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer. 2017 Jun;24(6):L35-L38

- Chintakuntlawar AV, Rumilla KM, Smith CY, et al. Expression of PD-1 and PD-L1 in anaplastic thyroid cancer patients treated with multimodal therapy: results from a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:1943-1950.
- Chowdhury S, Veyhl J, Jessa F, et al. Programmed death-ligand 1 overexpression is a prognostic marker for aggressive papillary thyroid cancer and its variants. *Oncotarget.* 2016;7:32318-32328.
- Constantinidou, A.; Alifieris, C.; Trafalis, D.T. Targeting programmed cell death-1(PD-1) and ligand (PD-L1):A new era in cancer active immunotherapy. *Pharmacol. Ther.* 2018, 194, 84–106
- DeLellis RA, LiVolsi V, Al Ghuzlan A et al. Tumors of the thyroid. Medullary thyroid carcinoma. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J eds. *World Health Organization Classification of Tumors of Endocrine Organs.* IARC Press: Lyon, France, 2017;108–113.
- Dermani FK, Samadi P, Rahmani G, Kohlan AK, Najafi R. PD-1/PD-L1 immune checkpoint: Potential target for cancer therapy. *J Cell Physiol.* 2019 Feb;234(2):1313-1325.
- Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, Agate L, Vivaldi A, Faviana P, Basolo F, Miccoli P, Berti P, Pacini F, Pinchera A 2008 Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 93:682–687.
- Hazard JB, Hawk WA, Crile G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid—a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959. 19-1-152.
- Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH 2000 Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 88:1139–1148.
- Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma: Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000;88(5):1139–48
- Leboulleux S et al (2004) Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61(3):299–310
- Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, Yao Y & Zang X 2015 Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends in Molecular Medicine* 21 24–33.

- Riella, L.V.; Paterson, A.M.; Sharpe, A.H.; Chandraker, A. Role of PD-1 pathway in the immune response. *Am. J. Transplant.* 2012, 12, 2575–2587
- Rosenbaum MW, Gigliotti BJ, Pai SI, et al. PD-L1 and IDO1 are expressed in poorly differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Pathol.* 2018;29:59-67.
- Shi RL, Qu N, Luo TX, et al. Programmed death-ligand 1 expression in papillary thyroid cancer and its correlation with clinico-pathologic factors and recurrence. *Thyroid.* 2017;27:537-545.
- Shi X, Yu PC, Lei BW, Li CW, Zhang Y, Tan LC, Shi RL, Wang J, Ma B, Xu WB, Wang X, Hu JQ, Huang NS, Wei WJ, Wang Y, Chen TZ, Wang YL, Ji QH. Association Between Programmed Death-Ligand 1 Expression and Clinico-pathological Characteristics, Structural Recurrence, and Biochemical Recurrence/Persistent Disease in Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2019 Sep;29(9):1269-1278
- Viola D, Elisei R. Management of Medullary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Mar;48(1):285-301.
- Wells SA Jr et al (2015) Revised American Thyroid Association Guidelines For The Management Of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 25(6):567–610.
- Xiangjiao M, et al. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Treat Rev* 2015;41:868e76.
- Yamamoto N, et al. Phase I study of Nivolumab, an anti-PD-1 antibody, in patients with malignant solid tumors. *Invest N Drugs* 2017;35:207e16
- Zhang GQ, Wei WJ, Song HJ, Sun ZK, Shen CT, Zhang XY, Chen XY, Qiu ZL, Luo QY. Programmed cell death-ligand 1 overexpression in thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2019 Mar;25(3):279-286.
- Zwaenepoel K, Jacobs J, De Meulenaere A, et al. CD70 and PD-L1 in anaplastic thyroid cancer promising targets for immunotherapy. *Histopathology.* 2017;71:357-365.

HEMODİYALİZ HASTALARINDA FOSFOR BİLGİ DÜZEYİ VE FOSFOR KISITLI DİYETE UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Öğr. Üyesi Zelal ADIBELLI
Uşak Üniversitesi

ÖZET: Giriş: Hiperfosfatemi kronik böbrek hastalığına eşlik eden kemik ve mineral bozuklukların gelişmesinde ve kardiyovasküler mortalitenin artması üzerinde etkili bir faktördür. Hiperfosfatemi tedavisinde renal replasman tedavisi ve fosfor bağlayıcıların yanı sıra diyetle fosfor kısıtlaması da önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada hastaların fosfor kısıtlı diyetle uyumlarını etkileyebilecek olan fosfor bilgi düzeyi, yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi gibi demografik özelliklerini araştırmayı planladık.

Metot

Çalışmaya Samsun ilinde en az 3 ay süre ile hemodiyalize giren, 18 yaş ve üzeri 291 hasta dahil edildi. Hastaların fosfor ile ilgili bilgi düzeyleri ve fosfor kısıtlı diyetle uyumlarını anket yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların %46'sında hiperfosfatemi saptandı. Hastaların fosfor bilgi düzeyleri ilgili anketten aldıkları puan ortalaması $8,32 \pm 2,7$ idi. Hastaların %84,2'sinin diyetle hafif ile çok ciddi gibi değişen derecelerde uyumsuz olduğu saptandı. Hastaların fosfor bilgi düzeyleri ve yaşları ile diyetle uyumsuzluk derecesi arasında negatif korelasyon saptandı ($p < 0.01$). Bilgi düzeyi yüksek olan hastaların diyetle daha uyumlu olduğu saptandı. Hastaların eğitim düzeyi ile fosfor bilgi düzeyleri karşılaştırıldığında eğitim seviyesi arttıkça hastaların fosfor ile ilgili bilgi düzeylerinin de arttığı saptandı ($p < 0.01$). Hastaların eğitim durumu ve sigara içimi ile diyetle uyumsuzluk sıklığı karşılaştırıldığında, üniversite mezunlarında diyetle uyumsuzluk sıklığı anlamlı olarak düşüktü ($p = 0.015$), sigara içenlerde diyetle uyumsuzluk sıklığı anlamlı olarak yüksekti ($p = 0.032$). Ayrıca üniversite mezunlarında diyetle uyumsuzluk derecesi de daha düşük saptandı ($p = 0.01$).

Sonuç

Bu çalışmaya katılan hemodiyaliz hasta grubu arasında okur yazar olmayan hasta oranının yüksek olması nedeni ile bu hasta grubuna uygun işitsel ve görsel ağırlıklı eğitim yöntemleri uygulanması ile ilgili çalışmalar düzenlenmesi planlanabilir.

Anahtar sözcükler: fosfor, hemodiyaliz, diyet uyumu

Evaluation of Phosphorus Knowledge Level and Compliance to Phosphorus Restricted Diet in Hemodialysis Patients

ABSTRACT: Purpose: Hyperphosphatemia is an effective factor in the development of bone and mineral disorders in chronic kidney disease and increase the cardiovascular mortality. In addition to renal replacement therapy and phosphorus binders, dietary phosphorus restriction also plays an important role in the treatment of hyperphosphatemia. In this study, we planned to investigate demographic characteristics of the patients, such as phosphorus knowledge level, age, gender and education level, which may affect their compliance with phosphorus-restricted diet.

Method: The study included 291 patients aged 18 years and over who underwent hemodialysis for at least 3 months in Samsun. The knowledge levels of the patients about phosphorus and their compliance with phosphorus-restricted diet were evaluated using a questionnaire method.

Results: Hyperphosphatemia was detected in 46% of the patients participating in the study. The phosphorus knowledge level of the patients was 8.32 ± 2.7 , with a mean score obtained from the relevant questionnaire. It was found that 84.2% of the patients were mild to very severe incompliance with the diet. There was a negative correlation between the phosphorus knowledge and age of the patients and the degree of incompliance with diet ($p < 0.01$). It was found that patients with a high level of knowledge were more compatible with the diet. When the education level of the patients was compared with the phosphorus knowledge level, it was found that the higher the education level, the higher the knowledge level of the patients about phosphorus ($p < 0.01$). When the educational status of the patients, smoking and diet non-compliance were compared, the frequency of non-adherence to diet was significantly lower in university graduates ($p = 0.015$), and the frequency of non-adherence to diet was significantly higher in smokers ($p = 0.032$). In addition, the degree of non-compliance with diet was found to be lower in university graduates ($p = 0.01$).

Conclusion: Due to the high rate of illiterate patients among the hemodialysis patient group participating in this study, it may be planned to organize studies on the application of appropriate audio and visual education methods to this patient group.

Key words: phosphorus, hemodialysis, dietary compliance

2. Giriş

Kronik böbrek hastalıklarına (KBH) bağlı endokrin ve mineral bozuklukları, kemik mineralizasyonu ve yeniden şekillenmesinde ciddi sorunlara neden olabilir. Kemik yapısındaki bozuklukların yanı sıra iskelet dışı kalsifikasyon da görülebilir. Ayrıca bazı çalışmalar endokrin, kemik bozuklukları ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir [1-3]. Bu çalışmalar nedeniyle, kardiyovasküler hastalıkları KBH'ye bağlı kemik mineral bozukluklarının (KMB) bir parçası olarak inceleme eğilimi vardır.

Mineral metabolizması bozukluklarının, özellikle kalsiyum ve fosfor bozukluklarının kardiyovasküler mortalite riskini arttırdığı, kalsiyum (Ca), fosfor (P), CaxP ürünü, paratiroid hormonu (PTH) ve kardiyovasküler mortalite arasında diğer risk faktörlerinden bağımsız bir ilişki bulunmuştur [2]. Diyaliz hastalarında serum kalsiyum, fosfor, PTH düzeylerinin; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDOQI) tarafından önerilen seviyelerin üzerinde olduğu büyük gözlemsel çalışmalarda ölüm riskini artırdığı gösterilmiştir [4,5]. Kronik böbrek hastalığı olan kemik mineral bozukluğu (KBH-KMB) olan hastalarda mortalite riskinin artmasının kardiyovasküler komplikasyonların artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Diyaliz hastalarında yüksek serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri yumuşak doku ve kardiyovasküler kalsifikasyonların artmasına neden olur [3,6]. Artan koroner kalsifikasyonun koroner ateroskleroz oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Koroner kalsifikasyon muhtemelen yüksek seviyelerde fosfor, kalsiyum ve PTH nedeniyle gelişir. KDOQI kılavuzları evre 3-5 olan KBH hastalarında Ca ve P'un normal aralıkta tutulmasını önermektedir [7].

Hiperfosfatemi, KBH olan hastalarda KMB'na yol açan mekanizmalardan biridir. Hiperfosfateminin tedavisi KMB gelişiminin önlenmesinde önemli bir rol oynar. Diyalize giren hastalarda hiperfosfateminin tedavisi için diyetle fosfor kısıtlaması ve fosfat bağlayıcılar yaygın olarak kullanılmaktadır. Hiperfosfatemi tedavisi için diyetle fosfor kısıtlaması diyaliz yeterliliği ve fosfor bağlayıcı ilaçların kullanımını kadar önemlidir. Diyaliz hastaları için günlük fosfor alımının 800-1000 mg/gün olması önerilir. Ancak fosfor kısıtlaması, protein kısıtlamasına neden olabilir. Protein kısıtlaması, kronik böbrek hastalığının hastalığın ilerlemesini önlemek için yararlı olabilir, fakat diyaliz hastalarında yetersiz beslenmeye neden olabilir. Diyaliz hastalarında protein alımı teşvik edilmelidir ve bunu yapmak için aşırı fosfor içeren işlenmiş yiyecekler ve içecekler sınırlandırılmalı ve yüksek biyolojik kalitede; örneğin et ve yumurta gibi yiyecekler ve sebze tüketmeleri desteklenmelidir. Gıdalardaki fosfor miktarının yanı sıra emilim oranları da önemlidir. İşlenmiş gıdalardan emilim

oranı bitkisel kaynaklardan çok daha fazla olmakla birlikte, gıda koruyucuların günde yaklaşık 1000 mg fosfor alımına neden olduğu bildirilmektedir [8,9]. Tedavinin etkinliğini arttırmak için hastanın diyet bilgisinin yanı sıra uyum motivasyonu da geliştirilmelidir.

Hemodiyalizde hastaların uyumu, ilaç almak, diyet ve diyaliz seansını tamamlamak gibi önerilen tedavi ile hastaların davranışları arasındaki uyumla değerlendirilir. Hemodiyaliz hastaları tuz, sıvı, potasyum ve fosfor alımını kısıtlamalıdır. Hastalığın ve eşlik eden komorbiditelerin tedavisi için ilaç almalıdırlar. Tedaviye uyulmaması, birincil hastalığın ilerlemesine neden olur ve komplikasyon oranlarını artırır. Uyumsuzluğun erken ölüm de dahil olmak üzere tıbbi riskleri arttırdığı bildirilmiştir [10]. Ciddi sonuçlara rağmen diyaliz hastalarında uyumsuzluk yaygındır. Çalışmalar diyaliz hastalarında en az bir tedavi modalitesine (diyaliz seansı, diyet, ilaç kullanımı) uyumsuzluk oranlarının ortalama % 50 olduğunu ortaya koymuştur [11]. Diyaliz hastalarında ilaç uyumu ile ilgili yapılan çalışmalarda, oral ilaç kullanımına uyumsuzluk oranı ortalama %67 olarak saptanmış [12]. Tedaviye uyum genellikle serum fosfor, albümin, potasyum seviyeleri ve diyaliz seansları arasında sıvı alımı gibi biyokimyasal değerler kullanılarak veya anket ile değerlendirilir. Uyum oranları araştırmaya ve aranan uyum davranışına göre farklılık gösterir. Fosfor bağlayıcı almaya uyum konusundaki çalışmaların analizinde, çalışmaların çoğunda zayıf sosyo-ekonomik koşullar, motivasyon eksikliği, hasta doktor iletişimde sorunlar, hastanın tedavi yararlığını farkındalığı, aile ve sosyal destek yokluğu ve genç yaş ile uyumsuzluk arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir [13]. Hemodiyaliz hastalarının çoğu diyete uyum konusunda zorlanmaktadır çünkü diyete uyum yaşam biçiminde ve yiyecek tercihlerinde değişiklik yapmayı gerektirmektedir [14]. Hastaların diyete uyumunu etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır, hastaların diyet ile ilgili bilgi düzeyi, yaşı, hastalığı kabullenmesi ve diyete uymadığında oluşabilecek komplikasyonları bilmesi diyete uyumu etkilemektedir [15-18]. Hastaların diyet ile ilgili bilgi düzeyi ve diyete uyumunu araştıran önceki çalışmalarda diyet uyum ve bilgi düzeyi arasında bir ilişki bulunmamış [14,19,20]

Bu çalışmada kendi hasta grubumuzun fosfor bilgi düzeyinin, eğitim düzeyi ve demografik özelliklerinin diyetdeki fosfor kısıtlamasına uyum üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

3. Materyal ve Yöntem

Bu çalışmaya Mart ve Mayıs 2009 tarihleri arasında Samsun ilinde 3 farklı diyaliz merkezinde en az 3 ay boyunca, haftada iki veya üç kez hemodiyaliz tedavisi

uygulanan ve anket formunu anlayıp yanıtlayabilecek 291 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, meslek, eğitim düzeyi, çalışma durumu, medeni durum), boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, fosfor bağlayıcı kullanımı, sigara içimi kayıt altına alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların diyete uyumu hemodiyaliz seansı sırasında hemşireler tarafından uygulanan iki aşamalı bir anket (Dialysis Diet and Fluid Nonadherence Questionnaire (DDFQ)) ile değerlendirildi. İlk olarak, son 15 gün içinde kaç gün diyetle uyumlu olmadıkları sorusuyla uyumsuzluk sıklığı sorgulandı, ikinci soruda, diyete ne kadar uyumsuz soruldu. Hastanın fosfor ilgili bilgi düzeyi Pollock ve ark. tarafından geliştirilen ve farklı ülkelerde tüketilen yiyecekler değişebileceği için sorularda değişiklikler yapılan bir test ile değerlendirildi [21]. Yapılan testte yiyeceklerdeki fosfor içeriği, fosfor yüksekliğinin etkileri, fosfor bağlayıcı ilaçların kullanımı ile ilgili sorular vardı. Hasta kayıtlarından son üç aylık ortalama kalsiyum, fosfor düzeyleri ve CaxP ürünleri ve aylık kan üre azotu (BUN), kreatinin, albümin, hemoglobin, hematokrit, PTH ve KT / V seviyeleri elde edildi.

3.1. İstatiksel Analiz

Çalışmaya kayıtlı hastaların demografik özelliklerini tanımlamak için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ve çarpıklık, basıklık değerleri kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasında karşılaştırma için kategorik verilerde t-testi ve ki-kare testi kullanılmıştır. Fosfor bilgisi düzeyi, diyet uyumsuzluğu ve diğer parametreler arasındaki korelasyon için normal dağılım gösteren veriler için Pearson, normal dağılım göstermeyen için Spearman korelasyon yöntemi ile kullanılmıştır. Farklı alt gruplar arasındaki farkı değerlendirmek için Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS programı (Windows 15 sürümü, SPSS, Inc, Chicago, IL) ile yapılmıştır.

4. Bulgular

Çalışmaya kayıtlı 291 hemodiyaliz hastasından 171'i (%58,8) erkek, 120'si (%41,2) kadındı. Hastaların ortalama yaşı ve yaş aralığı 56 yaş ve 18-68'di. Hastaların ortalama fosfor, kalsiyum ve CaxP seviyeleri 5,37 mg / dl, 8,71 mg / dl ve 45,45 mg² / dl² saptandı. Ortalama KT/V düzeyi 1,28±0,23 saptandı. Hastaların fosfor bilgisi düzeyinden aldıkları puanın ortalama değeri 8,32 (0-14) idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve fosfor bilgi düzeyleri

	Ortalama \pm SD
Yaş (yıl)	56.17 \pm 14.8
Cinsiyet (K/E) (%)	120/171 (%41/%49)
Hemodiyaliz süresi (ay)	45.83 \pm 40.69
Kalsiyum (Ca) (mg/dl)	8.71 \pm 4.6
Fosfor (P) (mg/dl)	5.37 \pm 1.44
CaxP (mg ² /dl ²)	45.45 \pm 13.12
Parathormon (PTH) (pg/ml)	132.65
KT/V (Diyaliz yeterliliği)	1.28 \pm 0.23
Fosfor bilgi puanı	8.32 \pm 2.70

Hastaların %27,9'u okuma yazma bilmiyordu, %49,3'ü ilkokul mezunu, %18,3'ü ortaokul mezunu ve %4,5'i üniversite mezunuydu (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların eğitim düzeyleri

Eğitim düzeyi	Hasta sayısı	%
Okur yazar değil	81	27.9
İlkokul	144	49.3
Orta öğretim	53	18.3
Üniversite	13	4.5
Toplam	291	100

Anketten alınan puanlara göre hastaların fosfor bilgisi düzeyi değerlendirildi. Puanların sıklığına göre, en düşük yüzde 50 düşük ve en yüksek %50 yüksek puan olarak derecelendirildi. Hastaların eğitim düzeyleri arttıkça fosfor ile ilgili bilgi düzeyinin arttığı gösterildi ($p<0.001$) (Tablo 3).

Tablo 3. Eğitim düzeyi ve fosfor bilgi düzeyi ilişkisi

Eğitim düzeyi	Yüksek puan	Düşük puan
Okur yazar değil	23 (28.4%)	58 (71.6%)
İlkokul	76 (53.5%)	66 (46.5%)
Orta öğretim	38 (71.7%)	15 (28.3%)
Üniversite	10 (76.9%)	3 (23.1%)

Hastaların %46,4'ünde yüksek fosfor düzeyleri ($P \geq 5.5$ mg / dl) saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların fosfor seviyeleri

Kan fosfor düzeyleri	Hasta sayısı	%
Normofosfatemi ($P < 5$, 5 mg/dl)	156	53.6
Hiperfosfatemi ($P \geq 5,5$ mg/dl)	135	46.4
Toplam	291	100

Hastaların diyetle bağlılığını değerlendirmek için yapılan anketle, hastalara son 15 gün içinde diyetle kaç gün uyumsuz oldukları sorusuna, hastaların ortalama 3,5 gün uyumsuz oldukları şeklinde yanıtlanmıştır.

Tablo 5. Diyetle uyumsuzluk derecesi.

Diyete uyum derecesi	Hasta sayısı	%
Tamamen uyumlu	46	15.8
Hafif uyumsuz	46	15.8
Orta derecede uyumsuz	146	50.2
Ciddi uyumsuz	27	9.3
Tamamen uyumsuz	18	6.2

Hastaların diyetle uyumsuzluğun şiddeti değerlendirildiğinde, %15,8'in tamamen uyumlu, %15,8'inin hafif uyumsuz, %50,2'sinin orta derecede uyumsuz, %9,3'ünün ciddi, %6,2'sinin diyetle tamamen uyumsuz olduğu izlendi (Tablo 5).

Hastaların fosfor seviyeleri ile diyetle uyumsuzluk sıklıkları arasında pozitif korelasyon saptandı ($p < 0.05$), ancak uyumsuzluk derecesi ile korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$). Fosfor seviyesi ile fosfor bilgi düzeyi arasında korelasyon izlenmedi. Fosfor bilgisi düzeyi ile diyetle uyumsuzluk sıklığı ($p < 0.05$) ve diyet uyumsuzluğu derecesi ($p < 0.01$) arasında negatif korelasyon bulundu. Hastaların bilgi düzeyi arttıkça diyetle uyumsuzluk derecesi ve sıklığı azalmaktaydı. Diyet uyumsuzluğunun derecesi ve sıklığı arasında bir pozitif korelasyon izlendi ($p < 0.01$). Hastaların yaşı ile fosfor düzeyleri ve fosfor bilgi düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ($p < 0.01$). İleri yaşta fosfor bilgi düzeyi azalmakta ancak fosfor seviyeleri de azalmaktaydı. Hastaların yaşları ile diyetle uyumsuzluk sıklığı ve derecesi arasında korelasyon saptanmadı. Ayrıca hastaların fosfor düzeyleri ile hemodiyalize girme süreleri (ay) arasında pozitif korelasyon izlendi ($p < 0.05$) (Tablo 6). Uzun süre hemodiyalize giren hastaların fosfor düzeyleri daha yüksek saptandı. Ancak fosfor bilgi seviyesi, diyetle uyumsuzluk sıklığı ve derecesi ile hemodiyaliz süresi arasında korelasyon bulunmadı.

Tablo 6. Hastaların hemodiyaliz süresi, yaş, fosfor seviyesi, bilgi düzeyi ile diyete uyumsuzluk derecesi ve sıklığının karşılaştırılması

	hemodiyaliz süresi	Diyete uyumsuzluk derecesi	Fosfor seviyesi	Bilgi düzeyi	Hasta yaşı	Diyete uyumsuzluk sıklığı
hemodiyaliz süresi	1,000	-,009	,166**	,071	-,145*	,053
Diyete uyumsuzluk derecesi	-,009	1,000	,099	-,192**	,010	,670**
Fosfor seviyesi	,166**	,099	1,000	,103	-,336**	,121*
Bilgi düzeyi	,071	-,192**	,103	1,000	-,212**	-,133*
Hasta yaşı	-,145*	,010	-,336**	-,212**	1,000	-,037
Diyete uyumsuzluk sıklığı	,053	,670**	,121*	-,133*	-,037	1,000

* $p \leq 0,05$ ** $p \leq 0,01$

Diyete uyumsuzluk sıklığı açısından değerlendirildiğinde hastaların cinsiyeti açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p=0.716$) (Tablo 7).

Tablo7. Cinsiyete göre diyete uyumsuzluk sıklığı

	cinsiyet	N	Mean	Std. Deviation
Kaç gün diyete uymadınız	erkek	161	3,8696	5,65368
	kadın	116	3,6552	3,36763

$p=0.716$

Ayrıca sigara içenlerde diyetle uyumsuzluk sıklığı anlamlı olarak yüksekti (Tablo 8).

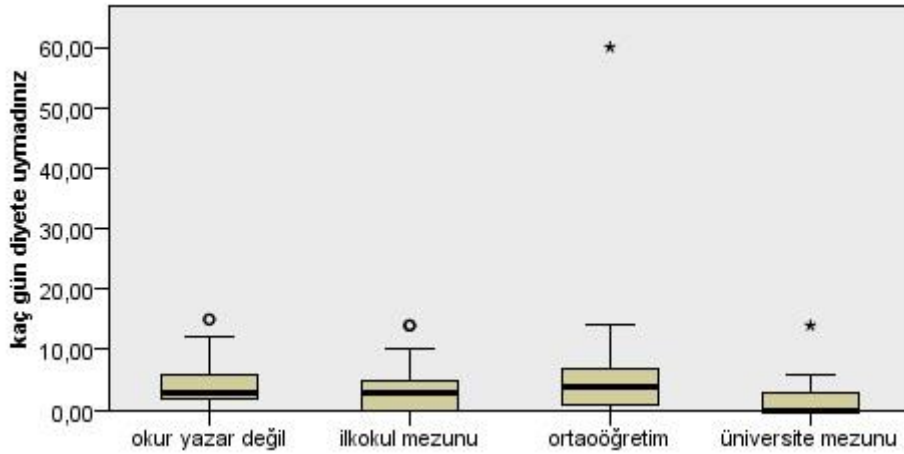
Tablo 8. Sigara içme durumuna göre diyetle uyumsuzluk sıklığının karşılaştırılması

	sigara	N	Mean	Std. Deviation
Kaç gün diyetle uymadınız	çmiyor	230	3,5000	3,39760
	çiyor	47	5,1489	8,93449

P=0.032

Hastaların eğitim düzeyi ve diyetle uyumsuzluk sıklığı karşılaştırıldığında, üniversite mezunlarının daha az sıklıkla uyumsuz olduğu saptandı (p=0.015) (Tablo 9).

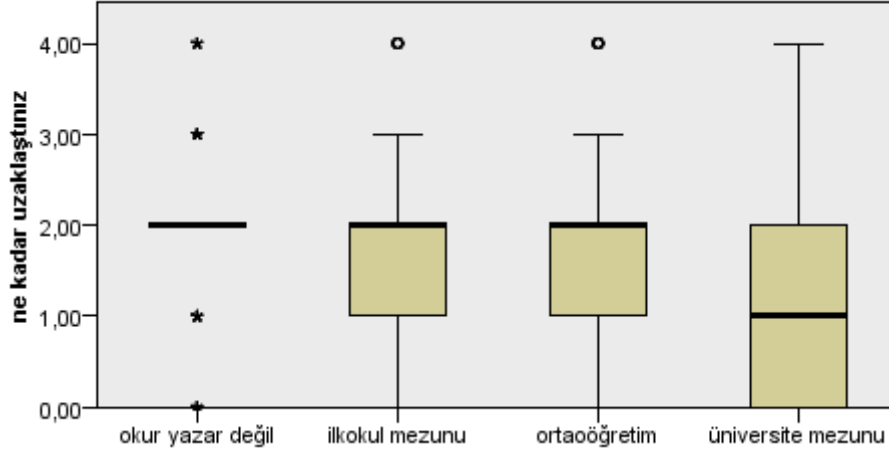
Tablo 9. Hastaların eğitim düzeylerine göre diyetle uyumsuzluk sıklığı



P=0.015

Hastaların diyetle uyum derecesi ile cinsiyetleri ve sigara kullanımı açısından fark saptanmadı (p=0.465, p=0.694) ancak eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, üniversite mezunlarında diyetle uyumsuzluk derecesi anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0.01) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların eğitim düzeyleri ve diyetle uyumsuzluk derecesi



P=0.01

5.Tartışma

Bu çalışmada Samsun ilinde, 3 farklı hemodiyaliz merkezinde, Mart ve Mayıs 2009 tarihleri arasında hemodiyalize girmekte olan 291 hastanın fosfor seviyesi, fosfor bilgi düzeyi ve diyetine uyumunu araştırdık. Bu çalışmaya katılan hastaların %46'sında hiperfosfatemi saptandı. Türk Nefroloji Derneği 2008 kayıt verilerine göre hastaların % 40.9'unun fosfor seviyelerinin > 5.5 mg / dl olduğu saptanmıştır [22]. Çok merkezli Diyaliz Sonuçları ve Uygulama Paterni Çalışmasında (DOPPS) çoğu hastanın fosfor seviyesi kılavuzlarda önerilen düzeyin üzerinde raporlanmıştır (DOPPS I%'de%52 ve DOPPS II'de%40,9) [23]. Japonya'dan yapılan bir çalışmada ise, 369 hastanın sadece %55'inin kılavuzlarda önerildiği gibi fosfor seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir [24]. Block ve arkadaşlarının yaptığı, KMB'nun morbidite ve mortalite ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmada ise, 40,538 hemodiyaliz hastasının %60'ının fosfor seviyelerinin 5,5 mg / dl'den yüksek olduğu bulunmuştur [1]. Tüm bu çalışmalar fosfor seviyelerinin etkili bir şekilde yönetilemediğini ve nedeninin daha iyi anlaşılması gerektiğini göstermektedir. Fosfor düzeyinin kontrol altına alınmasında etkin diyaliz tedavisi, fosfor bağlayıcı ilaç tedavisinin yanı sıra diyetle fosfor kısıtlaması da gerekmektedir. Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında fosfor bilgi düzeyi ve diyetle uyum ilişkisi gibi fosfor düzeylerini etkilediği düşünülen bazı faktörler araştırıldı.

Hastanın fosfor bilgi düzeyini değerlendirmek için yaptığımız çalışmada 15 sorudan oluşan bir anket uyguladık. Hastaların, anketteki sorulara verilen doğru cevap sayısına göre ortalama puanı $8,32 \pm 2,7$ saptandı, eğitim seviyesi düştükçe hastaların aldıkları puanın düştüğü saptandı. Pollock ve arkadaşlarının nispeten daha yüksek eğitim düzeyine sahip, 47 diyaliz hastası ile yaptığı çalışmada fosfor, sodyum, potasyum ve protein hakkında 25 sorudan oluşan anketinde diğer besinler ile karşılaştırıldığında fosfor ile ilgili bilgi düzeyleri düşük bulunmuştur [21]. Benzer bir şekilde Durose ve ark tarafından yapılan bir çalışmada da fosfor kısıtlaması ile ilgili bilgi düzeyleri potasyum ve sodyum ile ilgili bilgi düzeylerine göre daha düşük bulunmuş [20]. Nerbass ve ark yaptığı bir çalışmada eğitim seviyesi ile fosfor bilgi düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır [25], başka bir çalışmada ise üniversite mezunu olmayanların fosfor bilgi düzeyi daha düşük bulunmuştur [16].

Hastaların fosfor bilgi düzeyleri ve kan fosfor seviyeleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş; örneğin bir çalışmada hiperfosfateminin yol açtığı sorunları bilen kişilerin fosfor düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmış [26], ancak bazı çalışmalarda ise fosfor bilgi düzeyleri ile fosfor düzeyleri arasında bir korelasyon saptanamamıştır [25,27]. Başka bir çalışmada ise diyetle fosfor kısıtlaması ile ilgili bilgi düzeyi yüksek olan hastaların diyetle uyumunun daha düşük olduğu saptanmıştır [20].

Hastaların diyetle uyumsuzluğunun sıklığı ve derecesinin değerlendirildiği anket sonucunda ise. Fosfor düzeyleri ile diyetle uyumsuzluk sıklığı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur, ancak uyumsuzluk derecesi ve sıklığının fosfor düzeyleriyle ilişkili olduğu önceki çalışmadan farklı olarak diyetle uyumsuzluk derecesi ile fosfor düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır [28]. Bu soruya verilen cevapların subjektifliğinden kaynaklanabileceği düşünüldü. Hastaların fosfor hakkında bilgi düzeyi ile diyetle uyumsuzluk derecesi ve sıklığı arasında negatif bir korelasyon vardır. Yüksek bilgi puanına sahip hastaların diyetle daha uyumlu olduğu gösterildi. Hastaların uyumu fosfor düzeyi ile değerlendirildiğinde bilgi düzeyi ve diyetle uyumsuzluk arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Durose ve ark tarafından yapılan bir çalışmada hastanın diyetleki fosfor kısıtlamasına uyumun potasyum ve sıvı kısıtlamasına göre daha az ve fosfor düzeyi yüksek olan hastaların daha uyumlu olduğu bulunmuştur [20]. Diğer bir çalışmada da hastaların fosfor ile ilgili bilgi düzeyleri yüksek olmasına rağmen diyetle uyumları zayıf olarak raporlanmıştır [25].

Hastaların yaşları ve diyetle uyumsuzluk derecesi ve sıklığı arasında korelasyon saptanmadı ancak yaş ile bilgi düzeyi ve fosfor seviyeleri arasında negatif bir korelasyon izlendi. Yaş arttıkça hastaların fosfor bilgi düzeyleri ve fosfor seviyeleri

azalmaktaydı. Yaşlı hastaların kognitif fonksiyonlarının kötü olması, eğitim seviyesinin daha düşük olması ve/veya oral alımının azalması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Collinson ve ark tarafından yapılan bir çalışmada da genç hastaların bilgi düzeyleri daha iyi olmasına rağmen fosfor kontrolünün daha kötü olduğu saptanmış [29]. Kore'den yapılan bir çalışmada, gençlerden daha düşük fosfor seviyesine ve fosfor bilgi düzeyine sahip yaşlı hastaların genç hastalardan daha uyumlu olduğu bildirilmiştir [18]. 50 yaşından büyük 276 hastayla yapılan bir başka çalışmada diyetle ilgili bilgi düzeyi yüksek olan hastaların daha uyumlu bulunmuştur [30]. Uyum ile ilgili çalışmaların çoğu, genç hemodiyaliz hastalarının tedaviye daha uyumlu olduğunu göstermektedir [31,32]. Sigara içenlerde içmeyenlere oranla diyete uyumsuzluk sıklığının daha yüksek olduğu saptandı. Sigara daha önceki çalışmalarda da uyumsuzluk davranışı ile ilişkili bulunmuş [28,31].

Hastaların eğitim seviyesi arttıkça fosfor bilgi puanlarının anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Ayrıca hastaların eğitim düzeyleri arttıkça diyete uyumsuzluk sıklığı ve derecesi azalmaktaydı. Pollock ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, yüksek eğitim düzeylerine sahip daha homojen bir gruba sahip olmaları nedeniyle eğitim düzeyi ile bilgi puanları arasında fark bulunmamıştır [21]. Bu çalışmada diğer çalışmalara kıyasla okuma yazma bilmeyen hastaların yüksek bir yüzdesine (%27) sahibiz. Girişimsel bir çalışma yapmadık, ancak okuma yazma bilmeyen çok sayıda hastamız olduğu için diyet hakkında bilgi vermek için etkileşimli görsel ve işitsel eğitim yöntemlerinin kullanımı etkili olabilir.

6.Sonuç

Hiperfosfatemi, kemik mineral hastalığına ve buna bağlı morbidite ve mortaliteye neden olan kronik böbrek hastalığında önemli bir faktördür. Fosfor seviyelerinin başarılı bir şekilde yönetilmesi için diyaliz ve fosfor bağlayıcı ilaçların yanı sıra hiperfosfateminin diyetle fosfor kısıtlaması çok önemlidir. Özellikle okuma yazma bilmeyen ve yaşlı hastalar için fosfor hakkında hasta bilgisini ve farkındalığını arttırmak daha iyi bir fosfor kontrolü için faydalıdır.

Teşekkür: Diyaliz personeline, özellikle de diyaliz merkezlerindeki hemşirelere anketi uygulamalarındaki yardımları ve anketi cevaplamaları için kabul ettikleri için teşekkür ediyoruz.

KAYNAKÇA

- Benini O, D'Alessandro C, Gianfaldoni D, Cupisti A: Extra-phosphate load from food additives in commonly eaten foods: a real and insidious danger for renal patients. *J Ren Nutr* 2011;21:303-308.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-617.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-2218.
- Collinson A, McMullan M, Tse WY, Sadler H: Managing serum phosphate in haemodialysis patients: time for an innovative approach? *Eur J Clin Nutr* 2014;68:392-396.
- Cummings KM, Becker MH, Kirscht JP, Levin NW: Psychosocial factors affecting adherence to medical regimens in a group of hemodialysis patients. *Med Care* 1982;20:567-580.
- Durose CL, Holdsworth M, Watson V, Przygodzka F: Knowledge of dietary restrictions and the medical consequences of noncompliance by patients on hemodialysis are not predictive of dietary compliance. *J Am Diet Assoc* 2004;104:35-41.
- Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK: Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-2138.
- Hoover H: Compliance in hemodialysis patients: a review of the literature. *J Am Diet Assoc* 1989;89:957-959.
- Joson CG, Henry SL, Kim S, Cheung MY, Parab P, Abcar AC, Jacobsen SJ, Morisky DE, Sim JJ: Patient-Reported Factors Associated With Poor Phosphorus Control in a Maintenance Hemodialysis Population. *J Ren Nutr* 2016;26:141-148.
- Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, McAllister CJ, Budoff MJ, Salusky IB, Kopple JD: Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney international* 2006;70:771-780.
- Karamanidou C, Clatworthy J, Weinman J, Horne R: A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol* 2008;9:2.

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDUWG: KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011) 2017;7:1-59.
- Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Boyle DH, Verme D, Umana WO, Veis JH, Alleyne S, Cruz I: Behavioral compliance with dialysis prescription in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1826-1834.
- Kugler C, Vlaminc H, Haverich A, Maes B: Nonadherence with diet and fluid restrictions among adults having hemodialysis. *J Nurs Scholarsh* 2005;37:25-29.
- Leggat JE, Jr., Orzol SM, Hulbert-Shearon TE, Golper TA, Jones CA, Held PJ, Port FK: Noncompliance in hemodialysis: predictors and survival analysis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:139-145.
- Loghman-Adham M: Medication noncompliance in patients with chronic disease: issues in dialysis and renal transplantation. *Am J Manag Care* 2003;9:155-171.
- Lou-Arnal LM, Arnaudas-Casanova L, Caverni-Munoz A, Vercet-Tormo A, Caramelo-Gutierrez R, Munguia-Navarro P, Campos-Gutierrez B, Garcia-Mena M, Moragrera B, Moreno-Lopez R, Bielsa-Gracia S, Cuberes-Izquierdo M, Grupo de Investigacion ERCA: Hidden sources of phosphorus: presence of phosphorus-containing additives in processed foods. *Nefrologia* 2014;34:498-506.
- Nerbass FB, Morais JG, dos Santos RG, Kruger TS, Koene TT, da Luz Filho HA: Adherence and knowledge about hyperphosphatemia treatment in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *J Bras Nefrol* 2010;32:149-155.
- Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT, Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study G: The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:925-932.
- Osawa Y: Calcium and phosphorus control in patients undergoing hemodialysis: from the view-points of activities of daily living. *Ther Apher Dial* 2007;11 Suppl 1:S54-61.
- Park KA, Choi-Kwon S, Sim YM, Kim SB: Comparison of dietary compliance and dietary knowledge between older and younger Korean hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2008;18:415-423.

- Parmenter K, Waller J, Wardle J: Demographic variation in nutrition knowledge in England. *Health Educ Res* 2000;15:163-174.
- Poduval RD, Wolgemuth C, Ferrell J, Hammes MS: Hyperphosphatemia in dialysis patients: is there a role for focused counseling? *J Ren Nutr* 2003;13:219-223.
- Pollock JB, Jaffery JB: Knowledge of phosphorus compared with other nutrients in maintenance dialysis patients. *J Ren Nutr* 2007;17:323-328.
- Registry Of The Nephrology, Dialysis And Transplantation In Turkey Registry 2008. 2008.
- Salusky IB, Goodman WG: Cardiovascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2002;17:336-339.
- Schmid H, Hartmann B, Schiffel H: Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature. *Eur J Med Res* 2009;14:185-190.
- Sensky T, Leger C, Gilmour S: Psychosocial and cognitive factors associated with adherence to dietary and fluid restriction regimens by people on chronic haemodialysis. *Psychother Psychosom* 1996;65:36-42.
- Shepherd R, Shepherd R: Resistance to changes in diet. *Proc Nutr Soc* 2002;61:267-272.
- Stamatikis MK, Gunel E: Factors influencing adherence in chronic dialysis patients with hyperphosphatemia. *J Ren Nutr* 1997;7:144-148.
- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK: Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519-530.
- Thomas LK, Sargent RG, Michels PC, Richter DL, Valois RF, Moore CG: Identification of the factors associated with compliance to therapeutic diets in older adults with end stage renal disease. *J Ren Nutr* 2001;11:80-89.

**FAKTÖR V A4070G, METİLENTETRAHİDROFOLAT
REDÜKTAZ A1298C VE PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR
İNİHİTÖRÜ-1 4G/5G MUTASYONLARININ, SEBEBİ
AÇIKLANAMAYAN GEBELİK
KOMPLİKASYONLARINDAKİ SIKLIĞININ
SAPTANMASI VE YORUMLANMASI**

Uzm. Dr. Rabia DENİZ
Marmara Üniversitesi

Doç. Dr. Bülent KARS
Dragos Tıp Merkezi

Dr. Öğr. Gör. Can ERZİK
Marmara Üniversitesi

ÖZET: Giriş ve Amaç: Trombofili, kalıtsal ya da edinsel olarak ortaya çıkan tromboza yatkınlık durumu olup, endotel hasarı, vazokonstriksiyon, iskemi gelişimi gibi koagülopatiye zemin hazırlayabilecek bir süreç olan gebelik döneminde görülen gebelik hipertansiyonu, preeklampsi, eklampsi, intrauterin gelişme geriliği, anne veya fetus ölümü gibi komplikasyonlarda rolü gösterilmiştir. Bu çalışmada FV, MTHFR ve PAI-1 moleküllerindeki mutasyonların nedeni açıklanamayan komplikasyonlu ve sağlıklı gebeliklerdeki sıklığı incelenmiştir.

Yöntem: 100 komplikasyonlu ve 100 sağlıklı gebeliği olan kadın ardışık olarak çalışmaya alınmıştır. Kronik hipertansiyon, diabetes mellitus, bağ doku hastalığı, kronik böbrek yetmezliği olan, 40 yaşın üzerinde veya çoğul gebeliği olanlar dışlanmıştır. Periferik kandan izole edilen DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltılarak FV5 A4070G, MTHFR A1298C ve PAI-1 4G/5G mutasyonları taranmış, PAI-1 4G/5G allelik diskriminasyonun saptanması için ayrıca bir PZR yürütülmüş, referans olarak ER-1 IVS dizisi kullanılmış ve kantitasyon jel elektroforezde yürütme ile yapılmıştır. Karşılaştırma için, patolojik etkisi iyi bilinen FV leiden, MTHFR C677T ve Prothrombin G20210A mutasyonları da ayrıca çalışılmıştır.

Bulgular: Komplike gebelerin %36'sı ağır preeklampsili olgulardır. Hasta grubunda ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı daha yüksek ve yenidoğan ağırlığı daha düşük (her biri için $p < 0.001$), geçirilmiş gebelik ve doğum sayısı, serum homosistein düzeyi daha fazladır (sırasıyla $p = 0.008$, 0.034 ve 0.002). Hasta grubunda sağlıklılarla kıyasla; FV5 A4070G mutasyonu 2.8 kat,

PAI-1 4G aleli 2.99 kat artmışken, MTHFR A1298C mutasyonu benzer sıklıkta bulunmuştur. Komplikasyon alt grupları ve mutasyonlar arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda daha önce de çeşitli çalışmalarda tromboz ve gebelik komplikasyonlarıyla ilişkisi gösterilen FV A4070G ve PAI-1 4G polimorfizminin olumsuz etkisi doğrulanmıştır. MTHFR A1298C için anlamlı fark gösterilmese de bunun da özellikle bilinen MTHFR C677T ile beraber değerlendirilmesinin ve çalışılan mutasyonların sık kullanılan FV Leiden, Protrombin G20210A ile beraber değerlendirilmesinin riskli öyküsü olan gebelerde yararlı olacağı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Trombofili, Faktör V Leiden, MTHFR, PAI-1, Pre-eklampsi, Komplike Gebelik

**The Incidence and Interpretation of Factor V A4070G,
Methylenetetrahydrofolate Reductase A1298C and Plasminogen
Activator Inhibitor-1 4G/5G Mutation Rates in Complicated
Pregnancies of Unknown Etiology**

ABSTRACT: Background and aim: Thrombophilia is an inherited or acquired tendency for thrombosis and has been associated with pregnancy-related complications such as hypertension, preeclampsia, eclampsia, intrauterine growth retardation, mother or fetal death owing to the vulnerable state for coagulopathy with endothelial damage, vasoconstriction and ischemia during pregnancy. In this study, we determined the incidence of FV, MTHFR, and PAI-1 mutations in healthy and complicated pregnancies.

Method: 100 healthy and 100 complicated pregnant female were included, consecutively. History of chronic hypertension, diabetes mellitus, connective tissue disorders, chronic renal failure, being older than 40 years old and multifetal pregnancies were exclusion criteria. DNA isolated from peripheral blood was amplified with PCR and screened for FV5 A4070G, MTHFR A1298C and PAI-1 4G/5G mutations. Allelic discrimination for PAI-1 4G/5G was investigated with another PCR. Reference sequence was ER-1 IVS and gel electrophoresis was used for quantitation. FV Leiden, MTHFR C677T and Prothrombin G20210A were also investigated as well-studied disease-related mutations for comparison.

Results: Of complicated pregnancies 36% was severe preeclampsia. In patient groups; mean systolic and diastolic blood pressure was higher and weight of newborn was lower (for all, $p < 0.001$). The number of previous pregnancy and birth and level of serum homocysteine were also higher in patient group ($p 0.008$, 0.034 , and 0.002 , respectively). Incidence of FV5 A4070G mutation and PAI-1 4G frequencies were higher in patient groups compared to healthy ones 2.8 and 2.99 folds, respectively, while MTHFR A1298C frequency was similar. No relation between complication subgroup and any mutation was observed.

Conclusion: This study confirmed the weak prognostic effect of FV A4070G and PAI-1 4G polymorphism for thrombosis and pregnancy-related complications. Although no difference was found for MTHFR A1298C between groups, investigation with MTHFR C677T and addition of these mutations to well known FV Leiden, PT G20210A would especially be useful for evaluation of pregnant women with the history of complication.

Keywords: Thrombophilia, Factor V Leiden, MTHFR, PAI-1, Preeclampsia, Complicated Pregnancy

1. GİRİŞ

1.1. Plasenta yapısı

Plasenta ve fetus zarları, fetusu anneden ayıran, ancak bu ikisinin kan dolaşımında madde alışverişine izin veren yapılardır. Plasenta aracılığıyla besinler ve oksijen fetusa aktarılırken, atık ürünler de fetustan uzaklaştırılır. Bu metabolik işlevin yanı sıra, plasentanın önemli endokrin ve immünolojik işlevleri bulunmaktadır. Fetusun sağlığı, uterus ve plasentadan oluşan sistemdeki kan akımının yeterliliğiyle doğrudan bağlantılıdır. Fetus ile anne arasındaki bu birimin hemostatik dengesinin sağlanması için, embriyo kan daman hücrelerinde gerçekleşen pıhtılaşmanın etkinleştirilmesinden ve engellenmesinden sorumlu düzenleyici moleküllerin etkileşimi gereklidir (Shen vd , 2002:33).

Plasenta villuslarındaki farklılaşmayan sitotrofoblastlar gebeliğin sonuna kadar kalır ve daha sonraki farklılaşma için öncülük yapar. Plasenta oluşumu sırasında fetusun sitotrofoblastları hücre sütunları oluşturarak endometriyumu işgal etmeye başlar ve böylece fetusun endometriyuma tutunması ve plasentaya doğru kan akımının oluşmasını kolaylaştırır. Trofoblastların bir kısmı da maternal spiral arterlerin endotel hücrelerinin yerini almaya başlar ve adhezyon reseptörlerini değiştirerek, yerini aldıkları endotele benzer hale gelir (Zhou Y vd., 1997:2139). Gebelikte görülen, preeklampsi, intra-uterin gelişme geriliği gibi komplikasyonların bir kısmında trofoblastların endotel yüzey işaretlerine (marker) sahip olmadıkları gösterilmiştir; bu bulgu adhezyon reseptör fenotipindeki değişikliğin, plasentanın normal gelişimi için gerekli olabileceğini düşündürülebilir (Kupfermanc 2002:235). Endometriyumun invazyonu ve hücrelerin farklılaşması embriyoya yarar sağlarken, desidüadan kanama riskini ve buna bağlı olarak plasentanın erken ayrılması (abruptiyon plasenta) ve düşük (abortus) riskini artırır. Bu yüzden, plasentada hemostazın sağlanması için bölgesel pıhtılaşma kontrolünün sağlanması önemlidir (Gris JC vd. 1999:891).

1.2 Pıhtılaşma

Trombin oluşumunu sağlayan, etkinleştirdiğinde başka bir molekülü etkinleştirerek, bir şelale düzeneğinde ilerleyen pıhtılaşma (koagülasyon) düzeneğidir. Pıhtılaşma iki koldan ilerler. İlki, iç kaynaklı (*intrinsic*) adı verilen, harekete geçmesinde kanın endotel olmayan yüzeyiyle (kollajen proteiniyle) temasının yeterli olduğu mekanizmadır. Dış kaynaklı (*extrinsic*) olarak adlandırılan diğer mekanizmanın başlaması ise damar cidarının hasarı sonucu açığa çıkan doku faktörünün (*tissue factor*, transmembran glikoproteini; 100 kDa) pıhtılaşma faktörlerinden biriyle (faktör VII) etkileşmesi sonucu başlar ve iç kaynaklı kola iki aşamadan itibaren katkı sağlar (Boynes J, 1999:55).

Fibrin oluşum hızını dengelemeye yönelik bu kontrol düzeneklerinin yanında, yukarıda belirtildiği gibi, oluşmuş fibrinin yıkımını sağlayan (fibrinoliz) bir mekanizma da bulunmaktadır. Fibrin yıkımı da, pıhtılaşma gibi, bir şelale düzeneğini andırmaktadır. Plazminojen ve plazminin kendine özgü engelleyici molekülleri bulunmaktadır, a-2 plazmin (a-2 antiplazmin; 70000 Da) inhibitörü doğrudan plazmin üzerinde etkilidir. İlk hemostaz tıkaçının oluşması sırasında, trombosit ve endotel hücrelerinde salgılanan plazminojen aktivatör inhibitörü adlı moleküller (PAİ-1 [48000 Da] ve PAİ-2) doku plazminojen aktivatörünü engelleyerek, fibrin oluşumuna olanak sağlar (Boynes J, 1999:55).

Gebelik sırasında kan pıhtılaşması ve fibrin yıkımında görülen fizyolojik değişikliklerin pıhtılaşmaya daha yatkın bir duruma yol açtığı kabul edilmektedir. Olasılıkla hormonlara bağlı değişikliklerden kaynaklanan bu durum anneyi tromboza ve tromboemboliye daha yatkın, ancak, doğum sırasında görülebilecek yoğun ve ölümlü sonuçlanabilecek kanamalara karşı da korunaklı kılmaktadır (Bonnar J, 1987:570-84). Aşırı pıhtılaşma yatkınlığı ya da hiperkoagülasyon durumu trombosit birikiminin ve pıhtılaşma faktörlerinin artışından, pıhtılaşma inhibitörlerinin ve fibrin yıkım kapasitesinin azalmasından ileri gelebilir.

Antitrombin III, protein C ve S önemli pıhtılaşma inhibitörleridir. Antitrombin III trombin, pıhtılaşma faktörleri Xa, IXa ve XIIa'yı ve plazmini inhibe etmekte; protein C etkinleştirildiğinde, faktör Va ve VIIIa'yı yıkarak antikoagülasyon etkisi göstermektedir. Protein C antikoagülasyon etkisi göstermek için serbest protein S'ye kofaktör olarak gereksinim duymaktadır (Dahlbaeck B, 1991:49-61, Boynes J, 1999:55). Gebelik sırasında, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve -2'nin (PAİ-1 ve PAİ-2) plazmadaki yoğunlukları yükselmektedir (Kruithof E vd., 1987:460-6).

1.3 Gebelik komplikasyonları ve pıhtılaşma

Gebelik sırasında pıhtılaşma faktörleri V, VII, VIII, IX, X, von Willebrand (vWF) ve özellikle plazma fibrinojen düzeyinde belirgin artış olduğu bildirilmiştir (21). Plazma fibrinojen düzeyi üçüncü trimesterde artmış üretim nedeniyle, gebelik öncesi normal düzeyinin 2,5-3 katına ulaşmaktadır. Diğer pıhtılaşma faktörlerinin düzeylerindeki ve etkinliklerindeki artış farklılık göstermektedir. Faktör II ve V'in düzeylerinin gebelik sırasında herhangi bir değişikliğe uğramadığı bilinmektedir (Greer LA 1994:987-1015).

Preeklampsi, plasenta dekolmanı, intrauterin gelişme geriliği (İUGG) ve intrauterin fetus ölümü (İUMF); anne ve fetusun morbidite ve mortalite risk oranını arttıran durumlardır. Nedenleri her zaman tam olarak bilinmemektedir; ancak her biri, plasenta damar yapısı ve hemostazdaki bozukluklardan kaynaklanan ve anne ile fetus arasındaki alışverişi yetersiz kılan etkenlere bağlı olabilir (Cunningham FG vd., 1997:1-13; Dekker GA ve Sibai BM, 1998:1063-6; Roberts RM, 1999:833-73). Preeklampsi üzerine yakın geçmişte yapılmış çalışmalarda endotel işlev bozukluğu, vazokonstriksiyon, plasenta iskemisi ve pıhtılaşma artışının anormal plasenta gelişimiyle ilişkili olabileceği ve bunun plasentadaki perfüzyonu bozabileceği öne sürülmüştür (Salafia CM vd., 1995: 1079-105; Roberts RM, 1999:833-73). Normal bir gebelikte trofoblast hücreleri uterus spiral arterlerinin duvarına göç eder. Bu şekilde damar kas duvarını yitirir ve daha gevşek bir duruma geçer ve plasentayı, olası en fazla miktardaki kanın beslemesine izin verir. Sorunlu gebeliklerde annenin fetus arasındaki trofoblast göçündeki yetersizlik arterlerin çapının dar kalmasına yol açar. Bunu izleyen, aşırı pıhtılaşmadan kaynaklanan tromboz, intervillöz aralığın yetersiz kanlanması, preeklampsi, plasentada enfarkt, İUGG dekolman ve intrauterin fetal ölüme neden olabilir (Dekker GA ve Sibai BM, 1998:1063-6; Roberts RM, 1999:833-73). Plasentanın vasküler lezyonlarının trombozla ilişkili olan nitelikleri ve trombofililerin yol açtığı tromboz riski artışı, yukarıda anılan ciddi gebelik komplikasyonlarıyla, edinilmiş ya da kalıtsal trombofililer arasında bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir (Roberts RM, 1999:833-73).

Bertina ve arkadaşları tarafından, yaklaşık bir yıl önce tanımlanan EPC direncinin, faktör V geninde, 506. amino asidinin kodonuna denk gelen 1691. nükleotidde gerçekleşen guanin-adenin baz değişikliğine bağlı olduğu ortaya konmuştur. Bu nokta mutasyonu 506'daki arjininin yerine bir glutaminin kodlanmasına yol açmakta ve Leiden mutasyonu olarak anılmaktadır (13). İlk kez 1996 yılında tanımlanmış olan A4070G (His299Arg) mutasyonunun, mutant faktör V molekülünün B domen kar-

boksi terminalinde glikolizasyonu kısmen bozduğu ortaya konmuş, Ayrıca, bu mutasyonun, faktör V Leiden taşıyıcılarında da EPC antikoagülasyon yanıtını etkilediği ortaya konmuştur (de Visser vd., 2000:577-82). Yayınlanan bir çalışmada verilerin, cinsiyet, faktör V Leiden ve protrombin G20210A mutasyonuna göre düzeltildikten sonra, R2 alelinin derin ven trombozu için bağımsız bir risk etkeni olduğu sonucuna varıldığı bildirilmiştir (Dekker GA ve Sibai BM, 1998:1063-6).

Hiperhomosisteinemi, yani kanda homosistein düzeyinin normalin üzerinde bulunmasının, toplum genelindeki sıklığı %5-7 olarak bildirilmiştir (Gupta A, Robinson K, 1997:77-84). Bu oranın aterosklerozlu hastalar arasında %20-30 oranında olduğu görülmektedir. Homosisteinin normal plazma aralığı 5-15 mikromol/L olarak verilmektedir. Homosistein yüksekliğinin nedenleri arasında kalıtsal enzim yetersizlikleri (sistatyon sentaz, MTHFR), sistemik hastalıklar (pernisyöz anemi, kronik böbrek yetmezliği, akut lenfoblastik lösemi, hipotiroidi, meme ve over kanserleri, sistemik lupus eritematozus), ilaç kullanımı (metotreksat, fenitoin, teofilin), diyete bağlı alım yetersizlikleri (B6, B12, folik asit) sayılabilir. Homosistein plazma düzeyinin saptanması için kan örneğinin sabah erken alınması önerilmektedir. MTHFR enzimi 5.10 metilentetrahidrofolatın 5-metiltetrahidrofolat'a (5-MTHF) dönüştürülmesini sağlamaktadır (Föding M vd., 2000:20-33).

MTHFR enziminin etkinlik düzeyini düşüren iki ayrı polimorfizm saptanmıştır. Bunların ilki, enzimin folat bağlanma bölgesinin kodlanmasında görevli bir dizide, 1995 yılında saptanmıştır. 677. nükleotiddeki bu nokta mutasyonunda bir timin bazı, bir sitozinin yerini almaktadır (C677T). Bu transisyon mutasyonu gen ürününde bir alanin amino asidi, yerini bir valine bırakmaktadır. Homozigot bireylerde enzimin, sıcaklığa bağlı işlev kaybıyla, normal kişilerdeki etkinlik düzeyinin %35'ine dek gerileyebileceği, bunun da etkin 5-MTHF yapımını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Heterozigot taşıyıcı bireylerde de enzim etkinliğinin azaldığı, buna bağlı olarak homosistein plazma düzeyinin yükseldiği ortaya konmuştur (Frosst P, 1995:111-3).

Van der Put ve arkadaşları, 1998 yılında MTHFR geninin başka bir polimorfizmini bulmuşlardır: 1298. nükleotid sırasında, bir adenin-sitozin dönüşümü. Bu değişiklik 429. amino asit olan glutaminin yerine alanin gelmesine yol açmaktadır. Aynı çalışmada bu mutasyonun alel sıklığı %33 olarak belirtilmiştir. Mutasyonun olduğu bölgenin, proteinin düzenleyici domen bölgesini kodlayan dizi olduğu düşünülmektedir. Homozigot mutant bireylerde, MTHFR'nin aktivitesinin %60'ına gerilediği, plazma homosistein ya da folik asit düzeylerinde ise bir değişiklik oluşmadığı gösterilmiştir. Ancak, C677T ve A1298C mutasyonlarının, heterozigot olarak birlikte bulunduğu durumlarda, enzim aktivitesinin ve homosistein plazma düzeyinin,

C677T homozigot mutant durumdakine benzerlik gösterdiği belirlenmiştir. Bu nedenle, A1298C polimorfizminin C677T polimorfizminin etkisini arttırdığı düşünülmüştür (van der Put NM vd., 1998:1004-51).

PAİ-1, molekül ağırlığı yaklaşık 50 kDa olan bir glikoproteindir. Serin proteaz inhibitörleri (SERPİN) ailesine aittir (31). PAİ-1 geni 7. kromozom üzerinde (q21.3-q22) yer almaktadır; dokuz ekzon ve sekiz intron içermektedir. Gen dizisinin büyüklüğü yaklaşık olarak 12,3 kilobazdır (114). Genin transkripsiyon başlangıç bölgesinden 675 baz daha yukarda, promotor bölge içinde yer almaktadır ve bir guanin inseriyon/delesyon değişikliğiyle tanımlanmıştır (4G/5G) (27). 4G alelini homozigot olarak taşıyan bireylerin plazma PAİ-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. 4G alelinin yalnızca bir aktivatör transkripsiyon proteinine bağlandığı, 5G alelinin ise aktivatörün yanısıra baskılayıcı (represör) bir proteine de bağlandığı gösterilmiş, buna bağlı olarak da 5G alelinin, 4G'ye oranla daha düşük düzeyde PAİ-1 transkripsiyonuna yol açtığı belirtilmiştir (35). 4G alelinin prevalansı genç miyokard enfarktüsü hastalarında ve derin ven trombozu olgularında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Faik G vd, 1995:170-4).

Gebelikte VTE öyküsü olan kadınlarda, geriye dönük olarak yapılan bir çalışmada, Leiden mutasyon sıklığı %8, protrombin G20210A mutasyonu ise %9 oranında bulunmuştur. Diğer pıhtılaşma etkenlerinin düzeylerinin belirlenmesinden sonra yapılan risk hesaplamasına dayanılarak, araştırmacılar tarafından erken gebelikte, rutin trombofili taramasının yapılması gerekli bulunmadığı bildirilmiştir (82). Bir vaka-kontrol çalışmasında (49) Leiden mutasyonu hasta grubunda %23,8, kontrol grubundaysa %1,9 oranında saptanmıştır. Ayrıca protrombin ve MTHFR C677T sıklıkları da hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (protrombin: %31-%4,2; MTHFR: %28,6-%16). Bu sonuçlara dayanılarak, bu mutasyonların, venöz tromboz öyküsü olan kadınlarda gebelik döneminde taranması gerektiği öne sürülmektedir. Faktör V Leiden ve MTHFR C677T mutasyonlarının yanı sıra, plazminojen aktivatörü inhibitörü (PAI)-1 geninde görülen 4G/5G inseriyon/delesyon mutasyonunun da preeklampsi gelişiminde rol oynadığına ilişkin bulgular yayınlanmıştır. Gebelik sırasında ya da sonrasında tromboz geçiren kadınlarda trombofiliye sık oranda rastlandığı bildirilen kadınlarda trombofili taraması önerilmektedir (49). Ancak bu durum her gebelik için geçerli gibi gözükmemektedir. Bir çalışmada, 13 tane intrauterin gelişme geriliği (İUGG) olan gebede hiperhomosisteinemi protein S eksikliği ve faktör V Leiden mutasyonu sırasıyla %38, %23 ve %12,5 oranlarında tespit edilmiştir. Çalışmada kontrol grubu kullanılmadığından istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır (de Vries JJ vd, 1997:1248-54).

Grandone ve arkadaşları faktör V Leiden mutasyonun, tekrarlayan düşük olgularında %16 oranında, aynı çalışmanın sağlıklı gebe kontrollerinde ise , oranın %4 olduğunu bildirmişlerdir. Tekrarlayan düşük olguları ile faktör V Leiden ilişkisini destekleyen başka bir çalışma Ridker tarafından yayınlanmıştır (Ridker.PM vd., 1995:2800-2; Grandone E vd., 1997:1052-4).

Bu bilgilere dayanılarak, tromboz yatkınlığını arttırdığına ilişkin bulgular bildirilmiş olan, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 geni 4G/5G polimorfizmi, faktör V A4070G nokta mutasyonu ve MTHFR enziminin etkinliğini düşürdüğü gösterilmiş olan A1298C polimorfizmi sıklıklarının, sağlıklı ve komplikasyonlu gebelerde belirlenip karşılaştırılması, klinik gidiş ve biyokimyasal değerlerle ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır.

2. GEREÇ-YÖNTEM:

Bu çalışma için gerekli olan etik onay, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından verilmiştir (B.30.2.MAR.0.70.00.03/ 11U). Çalışmaya alınacak hastaların kan örnekleri, Ocak 2003- Haziran 2003 dönemi içinde, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde konulmuştur. Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde takip edilen, sağlıklı gebeler arasından, yaş ve gebelik haftası verileri, hasta grubuyla eşleştirilen 100 gebeyle kontrol grubu oluşturulmuştur. Hasta grupları, aşağıdaki tanıları alan gebe kadınlar arasından, ardışık olarak 100 kişinin seçilmesiyle oluşturulmuştur:

- Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Okulu {*American College of Obstetrics and Gynecology; ACOG*} (30) ölçütlerine uyan ağır preeklampsi ve eklampsi olguları,
- Plasenta dekolmanı olguları,
- Hemoliz, karaciğer işlev bozukluğu ve trombositopeninin görüldüğü HELLP sendromlu olgular,
- Gebelik haftasına göre , fetus ağırlığı yüzde 3'lük dilimin / -2 standart sapmanın altında kalan ve nedeni belli olmayan intrauterin gelişme geriliği olguları,
- 28. gebelik haftasından sonraki, nedeni açıklanamayan intrauterin fetus ölümü olguları,
- En az 3 tane , nedeni açıklanamayan, gebeliğin ilk 6 ayında görülmüş, spontan (tekrarlayan) düşük olguları.

- Derin Ven Trombozu (DVT) olguları

Kronik hipertansiyon, herhangi bir tip diyabet mellitus, bağ doku hastalığı, kronik böbrek hastalığı bulunan olgular ve 40 yaş üzerindeki gebeler ile çoğul gebeliği olan olgular çalışma dışında bırakılmışlardır. Çalışmaya alınan tüm gebelerin obstetrik öyküleri ve değerlendirmeleri tamamlanmıştır. Gebelik süresince vitamin, sigara, alkol kullanımı kaydedilmiştir. Kan basıncı, kalp tepe atımı, vücut ağırlığı değişimi ve ultrasonografik ölçümlere göre fetus gelişimi izlenmiştir. Rutin biyokimya tetkiklerinin yanı sıra, tanılarına göre gerekli ek tetkikleri yaptırılmıştır.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm gebelerden faktör V A4070G, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) A1298C ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)-1 4G/5G mutasyonlarının taranması amacıyla kan örneği alınmıştır. Örnek, hastanın bulunduğu poliklinik ya da serviste, periferik bir venden, steril teknikle, pıhtılaşmasını engellemek amacıyla, 0,5 mmol/L etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüpe, 5mL olarak alınmıştır. Standart hızlı izolasyon yöntemiyle periferik kan örneklerinden elde edilen DNA (109) yoğunluk ve saflık belirlenmesinin ardından polimeraz zincir reaksiyonu+ restriksiyon enzim kesimi/alele özgül PZR polimorfizm belirleme yöntemleriyle mutasyon/polimorfizm analizine tabi tutulmuştur.

3. BULGULAR:

Tablo 1: Hasta ve Kontrol Grubu Özellikleri-1

	Hasta	Kontrol	t	p
Yaş	27,93±6,51	27,86±4,86	0,08	0,935
Gestasyonel Hafta	34,77±4,72	33,83±4,34	1,45	0,148
Gravida	2,88±2,32	2,19±1,12	2,68	0,008
Parite	1,28±1,97	0,83±0,78	2,14	0,034
Abortus	0,38±0,97	0,2±0,53	1,61	0,109
C/S	0,36±1,51	0,14±0,38	1,43	0,155
Doğum Kilosu	2178,25±863,04	3232±534,45	-10,34	0,0001
SAB	166,46±82,07	113,65±9,92	6,39	0,0001

DAB	99,69±23,42	75,65±9,39	9,50	0,0001
Homosistein	7,27±3,26	5,35±1,05	5,01	0,0001
B12	323,84±333,71	200,46±120,7	1,86	0,067
Folik Asit	8,86±4,3	11,79±5,27	-2,46	0,017

Tablo 2: Hasta ve Kontrol Grubu Özellikleri-2

	Hasta		Kontrol		
Doğum Şekli	NSD	60 62,5%	55 55%	$\chi^2:1,13$	
	CS	36 37,5%	45 45%	p=0,286	
TPENİ	Var	36 36,4%	0 0%	$\chi^2:44,33$	
	Yok	63 63,6%	100 100%	p=0,0001	
Albüminüri	Var	83 83,0%	0 0%	$\chi^2:141,8$	
	Yok	17 17,0%	100 100%	p=0,0001	
KCFT	Patolojik	33 34,4%	0 0%	$\chi^2:41,33$	
	Normal	63 65,6%	100 100%	p=0,0001	
BFT	Artmış	6 6,4%	0 0%	$\chi^2:6,58$	
	Normal	88 93,6%	100 100%	p=0,01	
Vitamin	Evet	51 51,0%	78 78%	$\chi^2:15,91$	
	Hayır	49 49,0%	22 22%	p=0,0001	

Tablo 3: Gebelik Komplikasyonlarının Olgulara Göre Dağılımı

Tanı	Olgu sayısı (%)
Ağır preeklampsi	36
HELLP	13
İUMF	12
Eklampsi	9
İUGG	8
Dekolman	6
Preeklampsi+İUMF	6
Gebelik hipertansiyonu	2
Tekrarlayan abortus	2
Preeklampsi+dekolman	2
Bilateral DVT	1
HELLP+İUGG	1
HELLP+İUMF	
Dekolman+İUMF	1

Tablo 4: Mutasyon Sıklıklarının Genel Hasta ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol			OR (%95 CI)	MLR OR (%95 CI)
fV4070	Mutasyon (+)	8	8%	3	3%	$\chi^2:2,40$	2,81	0,35
	Mutasyon (-)	9	92	9	97	$p=0,12$	0,72-	0,09-1,52
		2	%	7	%	1	10,92	
MTHFR129 8	Mutasyon (+)	5	54	5	54	-		
	Mutasyon (-)	4	46	4	46	-		
		4	%	6	%			
PAI	Mutasyon (+)	7	72	7	76	$\chi^2:0,41$	0,81	1,23
	Mutasyon (-)	2	28	2	24	$p=0,51$	0,43-1,53	0,63-2,32
		8	%	4	%	9		

Tablo 5: Mutasyon Sıklıklarının Dekolman Ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması

		Dekolman		Kontrol			OR (%95 CI)
fV4070	Mutasyon (+)	2	28,6%	3	3,0%		12,93
	Mutasyon (-)	5	71,4%	97	97,0%	p=0,03	1,74-95,83
MTHFR1298	Mutasyon (+)	4	57,1%	54	54,0%		1,13
	Mutasyon (-)	3	42,9%	46	46,0%	$p=0,998$	0,24-5,34
PAI	Mutasyon (+)	3	42,9%	76	76,0%		0,23
	Mutasyon (-)	4	57,1%	24	24,0%	$p=0,07$	0,04-1,13

Hasta grubunda sağlıklılara kıyasla FV5 A4070G mutasyonu 2.8 kat, PAI-1 4G aleli 2.99 kat artmış olarak bulunmuş; MTHFR A1298C mutasyonu benzer sıklıkta izlenmiştir. Komplikasyon alt grupları ve mutasyonlar arasında bir ilişki saptanmamıştır.

4. TARTIŞMA:

Gebelik komplikasyonlarında, tromboz yatkınlığını arttıran mutasyonlardan biri olarak, faktör V A4070G'nin bu hastalarda ve sağlıklı gebelerde taranması hedeflenmiştir. Bu şekilde kurgulanmış, 2001 yılına ait bir çalışmada, A4070G sıklığının sağlıklı gebe ve komplikasyondaki gebeler arasında fark göstermediği bildirilmiştir (Pecheniuk NM vd., 2001:201-6). Burada sunulan çalışmada, A4070G sıklığı hasta ve kontrol grupları arasında, yaklaşık 2,5 kat (hasta %8, kontrol %5) farklı bulunmuştur. Bu oranlar istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır; ancak olasılık oranının 2,8 (%95 güvenirlilik aralığı: 1,1-3,9) olması, gebelik komplikasyonlarıyla 4070G alelinin ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. A4070G genotiplerinin hasta grubundaki olgulara dağılımına bakıldığında 4070AG heterozigotluğunun ağır preeklampsilerdeki oranı (%11,2) kontroller arasındaki oranın (%3) yaklaşık 3,6 katıdır.

Dekolman, preeklampsi+dekolman ve gebeliğe bağlı hipertansiyon olgularının örnek sayısı çok az olduğu için, bu hastalardaki, sırasıyla %33, %50 ve %50'lik AG heterozigotluk oranları istatistiksel yoruma katkı yapmamaktadır. On üç ve 12 hastadan oluşan HELLP (hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış, trombositopeni) sendromu ve intrauterin fetus ölümü olgu serilerinde A4070G mutasyonuna rastlanmamış olması da, bu mutasyonun faktör V etkinliğini tromboza yardımcı yönde değiştirse bile, genelde bu tür olguların patofizyolojisinde, Leiden mutasyonu kadar etkin olmadığını düşündürülebilir.

Tamamlanmış olan bu çalışmanın kapsamının genişletilmesi sırasında, olgularda faktör V Leiden mutasyonu taramasının yapılması ve iki mutasyonun birlikte heterozigot oldukları olguların sıklığının belirlenmesi önemlidir. Homosistein düzeyinin, preeklampside, sağlıklı gebeliklere oranla yaklaşık iki kat arttığı bildirilmiştir (101). Çalışmamızda, homosistein düzeyi ortalaması, komplikasyonlu gebelerde sağlıklı gebelere göre, anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (hasta $7,445 \pm 5,64$; kontrol $5,012 \pm 1,428$; $p=0,002$). Olgular kendi içinde, hipertansif ve normotansif gebeler olarak gruplandıktan sonra, homosisteinin dağılımı incelenmiş ve anlamlı düzeyde, hipertansif komplikasyon grubunda yüksek bulunmuştur ($p=0,006$).

Damar hastalığı oluşumunda rol oynadığı düşünülen homosisteinin düzeyi, MTHFR enzim polimorfizmlerinin dışında, folik asidin serumdaki düzeyinden de etkilenmektedir. Folik asidin yetersiz alınmasının homosistein yüksekliğine katkı yapabildiği bildirilmiştir (Födinger M vd., 2001:238-42). Sunulan çalışmada vitamin kullanan, dolayısıyla folik asit desteği verilmekte olan gebelerle kullanmayanların homosistein düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. MTHFR 1298C alelini taşıyanlarla taşımayanların homosistein düzeyleri de anlamlı fark göstermemektedir. Komplikeasyonlu ve sağlıklı gebe grupları arasında, MTHFR 1298 genotip dağılımı çok benzer bulunmuştur. Bunun yanı sıra, alellerin olgu grupları içindeki dağılımında da istatistiksel fark bulunmamıştır; bu nedenle komplikasyon olgularıyla MTHFR 1298C aleli arasında ilişki olduğu söylenemez.

PAI-1 düzeylerinin 4G/4G genotipi taşıyıcılarında 5G/5G genotipi taşıyıcılarından yaklaşık %25 oranında daha fazla olduğu (Dawson SJ vd., 1993:10739-45) ve 4G/4G genotipinin ven trombozuyla ilişkili olduğu bilinmektedir (Glueck vd., 1999:133-46, Glueck J vd., 2000:845-52). Ağır preeklampsili gebelerin, sağlıklı gebeler ve gebe olmayan, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, 4G sıklığı preeklampsili gebelerde 0,76, sağlıklı gebelerde 0,68, sağlıklı kontrollerde 0,67 bulunmuştur (Yamada N vd., 2000:138b-141b). Sunulan çalışmada, yalnız ağır preeklampsisi grubu ele alındığında, 4G sıklığı, komplikasyonlu gebe grubundakinin yakın, ancak biraz üzerinde (0,61) bulunmuştur. Komplikeasyonlu gebe grubunu oluşturan olgulara göre PAI-1 genotip dağılımının, grupları arasında fark göstermediği saptanmıştır. Grupları hipertansif komplikasyonlu ve normotansif komplikasyonlu olanlar şeklinde kendi arasında ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da, dağılımın anlamlı farklılığı yoktur. 4G/4G genotipinin hasta grubunda homojen dağıldığı düşünülebilir, ancak her grubun olgu sayısı eşit olmadığından, bu değerlendirme kesin değildir. PAI-1 4G/5G genotip dağılımıyla, çalışmada sorgulanan klinik özellikler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tartışma Özeti:

Çalışmamızda da, mutasyonu olanlarda gebelik komplikasyonlarının genel hasta grubunda 2.5 kat, ağır pre-eklampsilerde 3.6 kat arttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda homosistein hasta grubunda kontrole göre 2 kat yüksek ve yine hipertansif vakalarda normotansif hastalara göre anlamlı olarak yüksektir.

MTHFR C677T ile preeklampsisi, IUGG ve plasenta dekolmanı ilişkilendirilmiş olsa da benzer ilişki 1298C için literatürde ve çalışmamızda gösterilememiştir.

Ancak, iki MTHFR mutasyonun beraber bulunması spontan düşük ve plasenta dekolmanıyla ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda da Avrupa kıtasına benzer alel frekansı ve 4G/5G mutasyonları ile gebelik komplikasyonu ilişkisi doğrulanmıştır.

Çeşitli çalışmalarda tromboz ve gebelik komplikasyonlarıyla ilişkisi gösterilen FV A4070G ve PAI-1 4G polimorfizminin olumsuz etkisi doğrulanmıştır. MTHFR A1298C için anlamlı fark gösterilmese de bunun da özellikle bilinen MTHFR C677T ile beraber değerlendirilmesinin ve çalışılan mutasyonların sık kullanılan FV leiden, Protrombin G20210A ile beraber değerlendirilmesinin riskli öyküsü olan gebelerde yararlı olacağı düşünülmüştür.

KAYNAKÇA

- BONNAR J (1987): “Haemostasis And Coagulation Disorders in Pregnancy”, S:570-584, (Ed.): Bloom AL, Thomas DP. Haemostasis and Thrombosis, , Churchill Livingstone, Edinburgh
- BOYNES J, DOMINICZHAK MH (1999): “Hemostasis and Thrombosis”. S:55-67, (Ed.): Boynes J, Dominiczhak MH, Medical Biochemistry., Harcourt Brace and Company Limited, London
- British Journal Obstetrics and Gynecology, 104:1248-1254
- CUNNINGHAM FG, MAC DONALD PC, GANT NF, LEVENO KJ, GILSTRAP LC, HANKINS GDV, CLARK SL: Williams Obstetrics. 20th edition, s:1-13, Appleton & Lange, Connecticut, 1997
- DAHLBAECK B (1991): “Protein S And C4b-Binding Protein: Components Involved in the Regulation of The Protein C Anticoagulation System”. Thrombosis and Hemostasis, 66:49-61
- DAWSON SJ, WIMAN B, HAMSTEN A, GREEN F, HUMPHRIES S, HENNEY AM (1993). “The Two Allele Sequences Of A Common Polymorphism in the Promoter Of The Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Gene Respond Differently To Interleukin-1 In Hepg2 Cells. Journal of Biological Chemistry, 268(15):10739-10745

- de VISSER MCH, GUASCH JF, KAMPHUISEN PW, VOS HL, ROSENDAAL FR, BERTINA
- de VRIES JI, DEKKER GA, HUIJGENS PC, JAKOBS C, BLOMBERG BM, VAN GEJIN HP (1997): “Hyperhomocysteinemia and Protein S Deficiency in Complicated Pregnancies.
- DEKKER GA, SIBAI BM: “Etiology And Pathophysiology Of Pre -Eclampsia: Current Concepts”. *New England Journal of Medicine* , 325:1063-1066, 1998
- FAIK G, ALMQVIST A, NORDENHEM A, SVENSSON H, WIMAN B (1995): “Allele-Specific-PCR For Detection Of A Sequence Polymorphism in The Promoter Region of The Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1) Gene. *Fibrinolysis*, 9:170-174
- FÖDINGER M, HÖRL WH, SUNDER-PLASSMANN G (2000): “Molecular Biology of 5,10-Methylenetetrahydrofolatereductase”. *Journal of Nephrology*, 13(1):20-33
- FÖDINGER M, WAGNER OF, HÖRL WH, SUNDER-PLASMANN G (2001): “Recent Insights Into The Molecular Genetics of the Homocysteine Metabolism”. *Kidney International*, 59 Spp:78: 38-242
- FROSST P, BLOM HJ, MILOS R, GOYETTE P, SHEPPARD CA, MATTHEWS RG, BOERS GJ, DEN HEIJER M, KLUIJTMANS LA, van den HEUVEL LP (1995).: “A Candidate Genetic Risk Factor For Vascular Disease: A Common Mutation in Methylenetetrahydrofolate Reductase”. *Nature Genetics*, 10:111-113
- GLUECK CJ, FONTAINE RN, GRUPPO R, STROOP D, SIEVE -SMITH L, TRACY T, WANG P (1999): “The Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene , Hypofibrinolysis, Osteonecrosis”. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 366:133-146
- GLUECK CJ, PHILIPS H, CAMERON D, WANG P, FONTAINE RN, MOORE SK, SIEVE-SMITH, TRACY T (2000): “The 4g/4g Polymorphism Of The Hypofibrinolytic Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 Gene : An Independent Risk Factor For Serious Pregnancy Complications”. *Metabolism*, 49(7):845-852
- GRANDONE E, MARGAGLIONE M, COLAIZZO D (1997): “Factor V Leiden, C>T MTHFR Polymorphism and Genetic Susceptibility to Pre-Eclampsia. *Thrombosis and Hemostasis*, 77:1052-1054, 1997

- GREER LA (1994): “Haemostasis and Thrombosis in Pregnancy”. S:987-1015 (Ed.): Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD. Haemostasis and Thrombosis, 3rd edition, Churchill Livingstone, Edinburgh
- GRIS JC, QUERE I, MONPEYROUX F (1999): “Case Control Study Of The Frequency Of Thrombophilic Disorders İn Couples With Late Fetal Loss And No Thrombotic Antecedent”. Thrombosis and Haemostasis, 81:891-899,
- GUPTA A, ROBINSON K (1997): “Hyperhomocysteinaemia and End Stage Renal Disease” Journal of Nephrology, 10(2):77-84
- KRUTHOF EKO, TRAN-THANG C, GUDİNCHE (1987): “Fibrinolysis in Pregnancy. A study of plasminogen activators and inhibitors”. Blood, 69:460-466
- KUPFERMİNC MJ (2002): “Thrombophilia and Gestational Vascular Complications”, S:235-247. (Ed): Brenner B, Marder VJ, Conard J, Women’s Issues in Thrombosis and Hemostasis., Martin Dunitz, London
- PECHENIUK NM, MORRIS CP, WALSH IP, MARSH MA (2001): “A Factor V Hr2 Haplotype: Prevalence and Association of the A4070G and A6755G Polymorphisms. Blood Coagulation and Fibrinolysis, 12(3):201-206
- RIDKER PM, MILETICH JP, STAMPFER MJ, GOLDBERGER SZ, LINDPINTER K, HENNEKENS C.H (1995): “Factor V Leiden and Risks of Recurrent Idiopathic Venous Thromboembolism”. Circulation, 92:2800-2802
- RM (2000): “The Hr2 Haplotype Of Factor V: Effects On Factor V Levels, Normalized Activated Protein C Sensitivity Ratios And The Risk Of Venous Thrombosis”, Thrombosis and Hemostasis, 83:577-582
- ROBERTS RM (1999): “Pregnancy-Related Hypertension”. (Ed.): Creasy RK, Resnik R. Maternal-fetal medicine . 4th edition, s:833-73, Philadelphia, W.B. Saunders Company,
- SALAFIA CM, PEZZULO JC, LOPEZ-ZENO JA, MINIOR VK, VINTZILEOS AM (1995): “Placental Pathological Features Of Preterm Pre –Eclampsia”. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 173:1079-1105
- SHEN O, YOUNIS JS, SAMUELOFF A (2002). “Human Gestation and Pregnancy Complications”, S:33-43 (Ed.): Brenner B, Marder VJ, Conard J, Women’s Issues in Thrombosis and Hemostasis, Martin Dunitz, London
- van der PUT NM, GABREEL F, STEVENS EMB, SMEİTİNK JAM, TRIJBELS FJM, ESKES TKAB, van den HEUVEL LP, BLOM HJ (1998): “A Second

Common Mutation in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene : An Additional Risk Factor For Neural Tube Defects?” American Journal of Human Genetics, 62(5):1044-1051

YAMADA N, ARINAMI T, YAMAKAWA-KOBAYASHI T, WATANABE H, SOHDA S, HAMADA H, KUBO T, HAMAGUCHI H. (2000): “The 4G/5G Polymorphism Of The Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene is Associated With Severe Preeclampsia”. Journal of Human Genetics, 45:138b-141b

ZHOU Y, FISHER SJ, JANATPOUR M (1997): “Human Cytotrophoblasts Adopt a Vascular Phenotype as They Differentiate: A Strategy for Successful Endovascular Invasion”. Journal of Clinical Investigation, 99:2139-2151

İSKEMİK İNME HASTALARINDA HASTANEYE BAŞVURU ANINDAKİ KAN BASINCI DEĞERLERİ İLE BAĞIMLILIK VE FONKSİYONEL İYİLEŞME ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nazlı Gamze BÜLBÜL

Haydarpaşa Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi

GİRİŞ

İnme ani gelişen, 24 saatten fazla süren, vasküler nedenden başka bir neden ortaya konulamayan ve fokal veya jeneralize nörolojik defisittir (1). İnmelerin yaklaşık %80'ini iskemik inme oluştururken, %20'sinin hemorajik inme olduğu bilinmektedir. Ülkemizde de inme sıklığı ve etiyolojileri batı toplumları ile benzer şekilde olup önemli kısmı iskemik tiptedir (2-4). Altmış yaş üstü nüfusta kardiyovasküler hastalıklardan sonra serebrovasküler hastalıklar, dünyada ikinci sırada ölüm nedenidir. Sakatlık ve işgücü kaybının ise birinci nedenidir. Türkiye'de de en sık ölüm nedeni, iskemik kalp hastalıklardan sonra serebrovasküler hastalıklara bağlıdır ve Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2016'da toplam ölüm sayısı 38395 olarak beyan edilmiştir (5-7). Yaş, cinsiyet, düşük doğum ağırlığı, ırk ve genetik faktörler; inmede değiştirilemeyen risk faktörleridir. Kesinleşmiş risk faktörleri ise hipertansiyon, sigara kullanımı, diabetes mellitus, dislipidemi, atrial fibrilasyon, karotis arter stenozu, orak hücreli anemi, oral kontraseptif kullanımı ve postmenopozal hormon tedavileri, diyet, ve fiziksel inaktivitedir (8).

İskemik inmede prognoz, lezyonun büyüklüğü, yaş, nörolojik muayene bulguları, inme alt tipi ve eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar gibi faktörlere bağlıdır (9). Mevcut literatürdeki bazı çalışmalarda, yüksek başvuru kan basıncının inme sonrasındaki fonksiyonel iyileşmeyi kötüleştirdiği, bazı çalışmalarda da düşük kan basıncı değerlerinin fonksiyonel kötüleşmeye yol açtığı bildirilmektedir (10).

Modifiye Rankin Skoru (MRS), inme hastalarında en sık kullanılan fonksiyonel özürülük ölçөгüdür ve hastanın klinik sonlanımı ile ilgili bilgi vermektedir (11). Biz de bu çalışmada, başvuru anındaki sistolik (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) değerleri ile, hastanın taburculuk esnasındaki MRS skoru arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2016-Temmuz 2017 tarihleri arasında Muş Devlet Hastanesinde akut iskemik inme nedeniyle Nöroloji Servisine yatırılan 91 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların başvuru kan basıncı değerleri JNC-7 (Birleşik Ulusal Komite) sınıflamasına göre; normotansif, prehipertansif, evre 1 hipertansiyon, evre 2 hipertansiyon ve hipertansif kriz olmak üzere gruplara ayrıldı (**Tablo -1**). Modifiye Rankin Skoru 0-6 arasında derecelendirildi. MRS'ye göre '0: Hiç semptom yok; 1: Belirgin sakatlık yok, semptomlara rağmen hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor; 2: Hafif sakatlık; geçmişte yaptığı bütün olağan görev ve aktiviteleri yapamıyor ama yardım olmaksızın kendi işlerini yapabiliyor; 3: Orta derecede sakatlık; kendi işlerini görmek için kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yardımsız yürüyebiliyor; 4: Ağır sakatlık; yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor; 5: Çok ağır sakatlık; yatağa bağımlı, inkontinan ve devamlı bakıma ve dikkate muhtaç; 6: Ölüm'' olacak şekilde kaydedildi (**Tablo-2**). MRS skoru 0 ve 1 olan hastalar 'iyi sonlanım'; 2-6 arasında olan diğer hastalar da 'kötü sonlanım' olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, yatış süresi, acil servise başvuru anındaki kan basıncı değerleri ve taburculuk esnasındaki modifiye Rankin Skoru hasta dosyalarından retrospektif olarak taranarak kaydedildi.

SONUÇLAR

Hastaların 45'i kadın (%49,5) ve 46'sı erkekti (%50,5). Yaşları ortalama 70,14±11,6 idi. Yatış süresi 8,03±3,95 gün (1-29) idi. Hastaların 38'inde (%41,8) iyi sonlanım görülürken, 53'ünde (%58,2) kötü sonlanım görüldü. Sistolik kan basıncı daha yüksek olan hastaların sonlanımı, anlamlı olarak daha kötü idi (p=0,006). Ancak diastolik kan basıncı olanların da sonlanımı daha kötü, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,066) (**Tablo -3**). Tansiyonlarına göre hastaları 5 grupta sınıflandırırsak, sonlanım açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p=0,026) (**Tablo-4**).

TARTIŞMA

Hipertansiyon inme için en önemli risk faktörlerinden biridir ve özenle tedavi edilmesi gerekmektedir. İskemik inme tanısı olan hastalar, genellikle yüksek kan basıncı ile hastaneye başvururlar. (12). Mevcut literatürdeki bazı çalışmalarda yüksek başvuru kan basıncının inmeden sonraki fonksiyonel iyileşmeyi kötüleştirdiği, bazı çalışmalarda da düşük kan basıncı değerlerinin fonksiyonel kötüleşmeye yol açtığı

bildirilmektedir. Düşük kan basıncının kötüleşmeye neden olduğu çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmaktadır. Akut dönemdeki yüksek kan basıncı, iyileşmeden sorumlu penumbra dokusunun beslenmesini yeterli düzeyde tutabiliyor ve kan basıncı düşük olan hastalarda infarkt hacmi genişleyerek fonksiyonel ve klinik iyileşmenin yetersiz olmasına yol açıyor olabilir (10).

Başvuru anındaki kan basıncı yüksekliği değişik mekanizmalarla açıklanmıştır. Akut inmede hastaneye yatış esnasındaki kan basıncı yüksekliğinin altında yatan mekanizmalar; hastaneye yatışın oluşturduğu mental stres, artmış sempatik aktiviteye bağlı otonomik fonksiyonların aktivasyonu, hastanın önceden hipertansiyon tanılı olması, beyin iskemisine bağlı olarak görülen fizyolojik yanıt ile açıklanmaya çalışılmaktadır. İnmede yüksek kan basıncı ile ilgili çelişkili bazı çalışmalar da mevcuttur. Bazı çalışmalar, yüksek başvuru kan basıncının kötü sonlanım ile ilişkili olduğunu savunmakta ve daha çok sistolik hipertansiyonla ilişkili olduğunu vurgulamaktadır. Bazı çalışmalarda ise, bütün bunlardan farklı olarak sadece bilinç bulanıklığı olan ve hipertansif kriz durumundaki hastalarda bu durumun öne sürülebileceği belirtilmektedir (13). Bizim çalışmamızda da başvuru kan basıncı yüksek olan hastalarda anlamlı şekilde klinik sonlanımın kötü olduğu, ve bu durumun özellikle sistolik kan basıncı yüksekliği olan hastalarda daha anlamlı olduğu görülmektedir.

İNmeden sonra cevaplanması gereken en önemli sorular hastanın hayatta kalıp kalamayacağı, yaşarsa iyileşip iyileşemeyeceği, kendi hayatını idame ettirecek düzeyde olup olamayacağıdır. Bu bilgi ideal olarak; içinde hastalık şiddeti, komorbid durumlar ve iyi tanımlanmış sosyodemografik özellikler ile ilgili verileri de bulunduran standart kriterler ve ölçekler ile mümkün olabilir. Modifiye Rankin Skoru bu anlamda, inme sonrası fonksiyonelliği gösteren önemli bir ölçektir (10,11). Çalışmamızda, hastaneye başvurudaki yüksek kan basıncı değerleri ile yüksek MRS değerleri ve dolayısıyla hastanın klinik kötü sonlanımı arasında anlamlı ilişki olduğu görülmektedir. Bu yüzden, acil servise başvuran inme hastalarında kan basıncı yönetimi büyük önem taşımaktadır. Bu anlamda, başvuru anındaki kan basıncı değerlerini etkin bir şekilde tedavi etmek ve serebral otonoregülasyonu en başarılı şekilde sağlayabilmek, hastanın hastalık sonrası fonksiyonelliğini ve inmenin klinik sonlanımını da anlamlı ölçüde etkileyebilir.

REFERANSLAR

- Adriana Pérez, Barbara C. Tilley. Stroke (2016) (Sixth Edition).
- Ahmed N, Wahlgren N.G. High initial blood pressure after acute stroke is associated with poor functional outcome. *Journal of Internal Medicine* 2001; 249: 467-473.
- Caplan LR. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*, 4th ed., Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009:22.
- Carlsberg Bo, Asplund Kjell, Hagg Erik. The Prognostic Value of Admission Blood Pressure in Patients With Acute Stroke. *Stroke*. 1993;24:1372-1375.
- Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, Sirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:278-88.
- Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg* 2011;76:85-90.
- Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg* 2011;76:85-90.
- Rundek T, Sacco LR. Outcome following stroke. In: Mohr JP, Choi D, Grotta JC, Weir B, Wolf PA (eds). *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 4th ed. Philadelphia:Churchill Livingstone, 2004:35-57.
- Şahin AD, Üstü Y, Işık D. Serebrovasküler Hastalıklarda Önlenebilen Risk Faktörlerinin Yönetimi. *Ankara Med J*, 2015, 15(2):106-113.
- Türkel Y, Göngör L, Onar MK. Prognostic Factors in Ischemic Cerebrovascular Disease. *Turk Norol Derg* 2010;16:177-186.
- Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014 <http://www.tuik.gov.tr/>.
- Valery L Feigin, Bo Norrving, George A Mensah. Global Burden of Stroke. *Circ Res*, 120 (3),439-448.
- WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organisation MONICA Project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases):A .major colloboration. *J Clin Epidemiol* 1988;41:105-14.

Tablo-1: JNC-7 'ye göre KB sınıflaması

KB	JNC-7
<120/80	Normal KB
120-129/<80	Prehipertansiyon
130-139/80-89	Prehipertansiyon
140-159/90-99	Evre 1 HT
≥160/≥100	Evre 2 HT
Hipertansif kriz	>180

Tablo-2: Modifiye Rankin Skoru

0-----Hiç semptom yok
1 ----Belirgin sakatlık yok, semptomlara rağmen hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor
2-----Hafif sakatlık; geçmişte yaptığı bütün olağan görev ve aktiviteleri yapamıyor ama yardım olmaksızın kendi işlerini yapabiliyor
3 -----Orta derecede sakatlık; kendi işlerini görmek için kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yardımsız yürüyebiliyor
4 -----Ağır sakatlık; yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor
5 ----Çok ağır sakatlık; yatağa bağımlı, inkontinan ve devamlı bakıma ve dikkate muhtaç
6 ----Ölüm

Tablo-3: Hastaların klinik sonuçları ile SKB ve DKB arasındaki ilişki

Sonlanım		n	Ortalama	SD	p değeri
Hastanın geliş kan basıncı değeri (mmHg) sistolik	iyi	38	145,1316	25,69275	p=0,006
	kötü	53	160,0000	25,11512	
Hastanın geliş kan basıncı değeri (mmHg) diastolik	iyi	38	86,8421	10,42483	p=0,066
	kötü	53	91,3208	11,44178	

Tablo-4: Hastaların kan basıncı değerleri ile klinik sonuçlarının değerlendirilmesi

		sonlanım		Total
		iyi	kötü	
HT	normotansif	6	1	7
	prehipertansif	8	11	19
	evre1	16	16	32
	evre2	2	10	12
	hipertansifkriz	6	15	21
Total		38	53	91

RADYOKONTRAST MADDENİN SANTRAL KAN BASINCI, VASKULER YATAK, KALP RİTMİ VE RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Burcu YAZICI ELMAS

Yeditepe University

Dr. Öğr. Üyesi Ayça TÜRER CABBAR

Yeditepe University

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Aytek ŞİMŞEK

Yeditepe University

Prof. Dr. Gülçin KANTARCI

Yeditepe University

ÖZET: Amaç: Bu çalışmada intraarteriyel uygulanan kontrast maddelerin (KM) vasküler yatakta, renal parametrelerde ve kalbin elektrofizyolojik aktivitesindeki etkilerinin gözlemlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Mart 2016 - Haziran 2016 tarihleri arasında anjiyografi ve/veya perkutan koroner girişim uygulanan 121 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların KM öncesi serum kreatinin (Kre), Kan üre azotu (BUN), sodyum, potasyum ve hemogram tetkikleri, elektrokardiyografileri (EKG) ve arteriograph cihazı ile brakiyel arterden tansiyon ölçümleri alınmıştır. Hastalara KM uygulanmadan önce IV 500 cc %0,9 NaCl 150-200 cc/saat verilmiştir. KM verildikten sonra EKG kayıtları ve tansiyon ölçümleri tekrarlanmıştır. KM uygulandıktan 48-72 saat sonra da serum Kre, BUN, sodyum, potasyum ve idrar tetkikleri görülmüştür.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşları $62 \pm 10,48$ yıl, 45'i kadın (%37,19) ve 76'sı erkekti (%62,81). KM sonrası sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç, nabız dalga hızı, augmentasyon indeksinde anlamlı düşüş saptandı (sırasıyla $p < 0,000$; $p < 0,000$; $p < 0,000$; $p < 0,000$; $p: 0,013$). KM sonrası serum potasyum değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p: 0,003$). Nabıza göre düzeltilmiş QT dispersiyonunda anlamlı bir değişiklik saptanmadı. İki hastada kontrast ilişkili akut böbrek hasarı gelişti. KM dozu arttıkça serum Kre değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p: 0,008$). Ayrıca yüksek doz KM verilen hastalarda serum sodyumunda belirgin düşüş saptandı ($p: 0,024$). KM sonrası nabız dalga hızı (NDH) ve aug-

mentasyon indeksi artışı ile Kre artışı arasında da anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p:0,002$; $p:0,001$).

Sonuç: KM'nin yan etkileri doza bağlıdır. NDH ve ugmentasyon indeksinde artış gözlenen hastaların Kre değerler de artmaktadır. Risk gruplarında KM öncesi verilen IV 500 cc sıvı komplikasyon riskini azaltabilir.

Anahtar kelimeler: Kontrast madde; nabız hızı; akut böbrek hasarı; ilaç ilişkili yan etkiler ve istenmeyen reaksiyonlar.

Effect of Radiocontrast Agent on Central Blood Pressure, Vascular Bed, Heart Rhythm and Renal Functions

ABSRACT: Objective: This study aimed to investigate hemodynamic, renal and electrocardiographic effects of iodinated contrast media (CM).

Materials and Methods: Total of 121 patients, who had angiography and/or PCI were involved. Serum creatinine, BUN, sodium, potassium and hemogram tests, ECGs and blood pressure measurements were taken from the brachial artery with and arteriograph device before KM administration. The patients were given IV 500 cc 0.9% NaCl 150-200 cc/hour before applying KM. After giving KM, ECG recordings and blood pressure measurements were repeated. Serum creatinine, blood urea nitrogen (BUN), sodium, potassium and urine tests were observed 48-72 hours after KM application.

Results: Of the patients 45 were female (%37.2) and 76 were male (%62.8) whom mean age was 62 ± 10.48 . After CM administration systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure and pulse wave velocity significantly decreased (resp. $p<0.000$; $p<0.000$; $p<0.000$; $p<0.000$; $p:0.013$) and serum potassium increased ($p:0.003$). Corrected QT dispersion (dQTC) didn't change. Contrast-induced acute renal syndrome was reported in 2 patients. High serum creatinine levels after CM injection was related to volume of CM ($p:0.008$). High amounts of CM caused significant decrease in sodium levels ($p:0.024$). Increase in pulse wave velocity (PWV) and augmentation index was statistically related to increase in creatinine levels (resp. $p:0.002$; $p:0.001$).

Conclusion: Adverse effects of CM were dose dependent. Increase in PWV, augmentation index; was associated with increase in serum creatinine levels. In patients with risk factors IV hydration with 500 cc %0.9 NaCl before CM administration decreases complications.

Keywords: Contrast media; pulse rate; acute kidney injury; drug-related side effects and adverse reactions.

GİRİŞ

Son 20 yılda tanı ve tedavi amaçlı yapılan kardiyak kateterizasyon sayısının arttığı rapor edilmektedir. Bu artış ile birlikte intravasküler kontrast madde (KM) kullanımına bağlı hastanede kalış süresinde, mortalitede, morbiditede ve sağlık harcamalarında artışa sebep olan kontrast ilişkili akut böbrek hasarının da (KI-ABH) içinde bulunduğu yan etkiler artmaktadır.^{1,2} Kontrast maddeler daha güvenilir hale getirilmiş olmakla birlikte, %5 ile %8 arasında değişen sıklıkta yan etkileri görülmektedir.³ Bu etkilerin çoğu minör olup, ilaç tedavisi gerektirmezken %1 ile %2 oranında hayatı tehdit etmeyen ancak ilaç tedavisi gerektiren; %0.05 ile %0.1 oranında da hayatı tehdit edecek ciddi tepkimeler gelişebilmektedir. KI-ABH gelişen hastaların ufak bir yüzdesi (<1%) renal fonksiyonları geri dönene kadar diyalize ihtiyaç duyabilmektedir.⁴ Ölüm oranı ise 1/75000 olarak bildirilmektedir.³

Nefrotoksisite intravenöz (IV) kontrast madde enjeksiyonu sonrası ortaya çıkabilecek majör komplikasyonlardan biridir. Enjeksiyondan sonraki 3 gün içinde, böbrek fonksiyonlarında ani bozulma ile kendini gösterir. KI-ABH, böbrek yetmezliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin ekarte edildiği ve intravasküler kontrast madde kullanımını takiben kısa süre içinde gelişen akut böbrek hasarı (AKH) olarak tanımlanmaktadır.^{5,6} KI-ABH'ni ifade etmek için en sık kullanılan tanım; kontrast maddeye maruz kalımdan 48-72 saat sonra gözlemlenen, serum bazal Kre seviyesinde %25 veya 0.5 mg/dl (44 µmol/l)'den fazla artış olmasıdır.⁶

Hastane kaynaklı renal fonksiyon kayıpları arasında KI-ABH en sık üçüncü sebeptir. KI-ABH için tanımlanmış risk faktörlerin içinde en önemlileri; önceden var olan böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus (DM) ve yüksek miktarda kontrast madde kullanımınıdır.⁷ Bunlarla birlikte KI-ABH vakalarının büyük çoğunluğunu ise koroner anjiyografi ve perkütanöz koroner girişim (PKG) nedeniyle KM uygulanan hastalar oluşturmaktadır.⁴ PKG sonrası kreatininde (KRE) ılımlı bir artış dahi kötü klinik seyir göstergesidir. Yapılan bir çalışmada bazal Kre seviyesi normal olan bireylerde PKG sonrası Kre düzeyinin 1,3 mg/dl saptanması böbrek fonksiyonlarında ortalama %50'lik bir bozulmaya, total mortalitede iki kat artışa ve 3 yıllık takipte %10'luk bir azalmaya sebep olmaktadır.⁸

Bu nedenlerle de KM'lerin hemodinamik, elektrofizyolojik ve renal etkilerinin araştırılması önem kazanmaktadır. Bu çalışmada da kardiyak amaçlı tanı ve tedavi amaçlı intraarteriyel KM (iopromide) alan hastalarda KM'nin hemodinamik, aritmojenik ve renal etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. İkincil olarak çalışmada KM sonrası akut dönemde oluşan inflamasyon ve hemodinamik değişiklikler ile arteriyel

sertlik parametreleri olan nabız dalga hızı (NDH) ve augmentasyon indeksi parametrelerinin ve miyokardiyal repolarizasyon heterojenitesinin direk ölçütü olan QT dispersiyonu (dQT) ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.^{9,10}

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tek merkezli kesitsel çalışma prospektif olarak dizayn edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyon kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışma Yeditepe Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (tarih: 04.05.2016 no: 608). Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine Mart 2016 ve Haziran 2016 tarihleri arasında başvuran anamnez, fizik muayene ve noninvaziv testler sonucu koroner arter hastalığı (KAH)/periferik arter hastalığı ön tanısıyla konvansiyonel anjiyografi veya PKG uygulanan hastalar dahil edildi. Son 30 gün içerisinde herhangi bir sebeple damar içi kontrast madde almış, AF ritminde olan, hemodiyaliz ya da periton diyalizi gibi bir renal replasman tedavisi alan, konjenital kalp kapak hastalığı olan ve kontrast madde alerjisi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Kontrast madde olarak iopromid kullanıldı. Çalışmaya bu kriterlere uyan 121 hasta dahil edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalıkları, kullandıkları nefrotoksik ilaçlar ve son 1 ay içinde kontrast madde kullanım öyküleri kaydedildi. İşlem öncesi serum sodyum (NA), potasyum (K), kan üre azotu (BUN), Kre, GFR, HDL, LDL, Total kolesterol ve tam kan sayımı ölçümleri yapıldı. Tüm hastalara anjiyografi veya PKG öncesi toplamda 500ml %0,9 NACL sıvı (100-120 ml/saat) periferik IV yolla verildi. Tüm hastalar infüzyona başladıktan sonraki ikinci-üçüncü saatler arasında işleme alındı. İşlem sonrasında 48-72 saatler arasında hastalardan kontrol BUN, Kre, Na, K değerleri ile tam idrar tetkiki alındı.

İşlem öncesi ve sonrası hastaların 12 derivasyonlu EKG'leri kaydedildi. İki farklı kardiyoloji hekimi tarafından KM uygulanmadan önceki ve sonraki EKG'ler değerlendirildi. Kardiyologlar fikir birliği ile karar verdi. Fikir ayrılığı olan durumlarda üçüncü bir kardiyologla konsülte edilerek karar verildi. Bazett formülü ile nabza göre dQTc ve dQT hesaplandı.

Ölçüm için güvenilirliği kanıtlanmış kullanıcıdan bağımsız, osilometrik metotla ölçüm yapan tek manşonlu arteriograph cihazı (İ.E.M. GmbH marka Mobil-OGraph PWA model nabız dalga analizi cihazı) kullanıldı. Ölçümden önce hastalar

10 dakika dinlendirildi. Ölçüme başlamadan önceki 30 dakika içerisinde hastalar sigara ya da kafeinli içecek almadı. Her birey için doğum tarihi, boy, kilo, sigara içimi bilgileri cihazın programına girildikten sonra bireyin kol çevresine uygun olan cihaza ait manşon fistül olmayan tarafta üst kola brakial arter trasesine yerleştirildi. Takılan manşon kalp hizasında olacak şekilde anjiyografi veya PKG işlemi öncesi ve sonrası cihaz ile otomatik olarak 15 dakika arayla ardışık 3 ölçüm alındı.

Ölçüm prensibi

Cihaz tarafından manşon güncel olarak tespit edilen sistolik basınç değerinin üstünde şişirildi (en az 35 mmHg). Böylece brakial arter oklüzyonu gerçekleştirildi ve ölçüm süresi boyunca (yaklaşık 8-20 sn) işlem gereği olarak kan akımı durduruldu. Bu yöntem ile kan akımının durduğu durumda (stop-flow condition), şişirilmiş manşonun üst sınırında brakial arterde bir membran oluşmaktadır. Manşondaki hava indirilirken arterin hareketi manşon içinde basınç değişikliklerine neden olur. Santral basınç değişiklikleri ile erken (direkt, P1) ve geç (geriye yansıyan (P2) sistol dalgaları ile diyastolik dalga, oklüzyon olan bölgeye ulaştıklarında tıpkı atan kanın bir zara çarpmasını andıran basınç dalgası diyaframda sezilir hale gelmektedir. Üst kol dokusu aktarıcı bir ortam gibi davranarak akan sıvının bası etkisiyle oluşan küçük fakat sezilebilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca manşona aktarır jenerale hale gelmelerini sağlar. Bu küçük, zayıf basınç değişikliklerini arteriyografin yüksek çözünürlükteki basınç sensörleri sezebilecek güçtedir ve bunu takiben de özel bir tonometre ile bunlar güçlendirilip taranmaktadır. Oluşan bu değişiklikler bir bilgisayar tarafından değerlendirilir, Sistolik basınç; osilasyonların hızla arttığı nokta, ortalama basınç; osilasyonların en şiddetli olduğu nokta ve diyastolik basınç; osilasyonların hızla kaybolduğu noktayı gösterir. Bu şekilde çevresel kan basınçları olan çevresel sistolik kan basıncı (ÇSKB), çevresel diyastolik kan basıncı (ÇDKB), çevresel ana arteriyel basınç (ÇAAB), çevresel nabız basıncı (ÇNB) ve santral aortik basınçlar olan merkezi sistolik kan basıncı (MSKB), merkezi diyastolik kan basıncı (MDKB), merkezi nabız basıncı (MNB), kardiyak output (CO), periferik direnç, artırma basıncı, augmentasyon indeksi ve NDH ölçüldü. Ölçüm santral basınç kateteri ile yapılan incelemelerdekine benzer şekilde yapılmaktadır ve subklavian, aksiller ve brakial arterler kanül gibi davranarak oluşan santral basınç değişikliklerini sensöre ulaştırmaktadırlar. Osilometre aracılığıyla elde edilen sinyaller kızıl ötesi, kablosuz iletişim ağı ile bilgisayara aktarıldı. Bilgilerin işlenmesi bu amaçla geliştirilen cihaza özel program ile kişiden bağımsız olarak yapıldı.

İstatistiksel analiz

Veriler bilgisayarda SPSS 23.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Açıklayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde; kategorik değişkenler için frekans ve yüzde şeklinde gösterilmiştir. Bağımsız iki grubun normal dağılıma uyan verilerinin karşılaştırılmasında iki bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma uymayan verilerinin karşılaştırılmasında Mann-whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenlerin kontrast madde uygulanmadan öncesi ve sonrası düzeyleri arasında farklılık olup olmadığının karşılaştırılmasında ise bağımlı örneklem t testi kullanılmıştır. Kontrast sonucunda değerlerde oluşan farkların karşılaştırılmasında McNemar testi kullanılmıştır. İki değişken arasında ilişki olup olmadığını belirlemek için Pearson korelasyon katsayısı hesaplanıp; $p < 0,05$ olması durumunda aradaki fark anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya konvansiyonel anjiyografi ya da PKG uygulanan 121 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşları $62 \pm 10,48$ yıl, 45'i kadın (%37,19) ve 76'sı erkekti (%62,81). Hastalara ait demografik bilgiler tablo 1'de gösterilmiştir.

KM öncesi ve sonrası KB ve arteriyel sertlik parametreleri, böbrek fonksiyonları ve elektrolit değerleri tablo 2'de gösterilmektedir. KM öncesi ve sonrası kan basıncı ve arteriyel sertlik parametreleri vakaların sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç (OAB), augmentasyon indeksinde kontrast madde sonrası anlamlı düşüş saptanırken, toplam periferik dirençte KM sonrası anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p:0,368$).

Çalışmaya dahil edilen 121 hastanın 8 tanesi 48-72. saatlerde böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için venöz kan örneği vermeye gelmemiştir; bu sebeple 113 hastanın KM sonrası BUN, Kre, GFR, serum sodyum, potasyum ve tam idrar tetkikleri toplanmıştır. Hastalarda KM sonrası Kre, BUN, GFR, serum sodyum değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (sırasıyla $p:0,528$, $p:0,434$, $p:0,854$, $p:0,181$). Potasyum değerlerinde ise KM sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p:0,003$).

KM sonrası alt gruplara göre hemodinamik parametrelerin ve böbrek fonksiyonlarının ortalama değişimi tablo 3'te gösterilmiştir. Bilinen diyabetes mellitus ta-

nısı bulunan 54 hastada kontrast verilmeden önce ve sonra bakılan sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, nabız, ortalama arteriyel basınç, total vasküler direnç, NDH parametreleri ve augmentasyon indeksi değerlendirildi. KM sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan 8 hastada augmentasyon indeksinde anlamlı artış saptanırken ($p:0,031$), diğer parametrelerde anlamlı değişiklik saptanmadı. Öyküsünde sigara içtiği öğrenilen 20 hastanın da KM sonrası NDH anlamlı artış saptanırken ($p:0,45$), diğer parametrelerde anlamlı değişiklik olmadı. Bilinen koroner arter hastalığı ve işlem öncesinde bakılan hemogram tetkikinde anemisi saptanan hastalarda ise kontrast madde öncesi ve sonrası kan basıncı ve arteriyel sertlik parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bulgu gözlenmedi. KM öncesi değerleri hipertansif bulunan hastalarda KM sonrası OAB, 75 atım/dk nabza göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi (Aix@75), NDH, total periferik direnç (TPD) parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Alt gruplara bakıldığında ise bilinen DM, KAH, KBY tanısı olanlarda, anemiklerde ve sigara içenlerde KM öncesi ve sonrası BUN, Kre, eGFR, sodyum ve potasyum değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.

Opak miktarı ve cinsiyete göre KM sonrası hemodinamik parametrelerin ve böbrek fonksiyonlarının ortalama değişimi tablo 4'te gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 121 hastanın 24'üne 130 cc ve üzerinde intraarteriyel kontrast madde verildi. KM miktarı yüksek olan bu hastalarda NDH'da anlamlı yükseliş saptandı ($p:0,020$). Hastaların sistolik kan basıncında, diastolik kan basınca, nabızlarında, ortalama arteriyel basınçlarında, augmentasyon indeksinde ve total vasküler dirençte anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. 45 kadın, 76 erkek hastanın dahil edildiği çalışmada kadınlarda KM sonrasında sistolik basınç ve NDH'da erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (sırasıyla $p:0,008$; $p<0,0001$). KM 130 cc ve üzeri olan grupta KM sonrası venöz kan tetkiki yapılan 22 hastada KM sonrası sodyum değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p:0,024$). Bu 22 hastada işlem sonrası Kre değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş ve eGFR değerinde ise artış saptandı (sırasıyla $p:0,08$, $p:0,004$). Kadın ve erkekler arasında ise bu değerler açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Tüm hastalarda sadece 2 kişide KI-ABH gelişti. Bu hastaların ikisi de kadındı. KI-ABH gelişen ve KAH ve HT tanılarının bulunan 66 yaşındaki hastaya 280 cc KM verildi. İşlem öncesi 0.62 mg/dl olan Kre değeri işlem sonrası 0,82 mg/dl olarak saptandı. Diğer hasta ise; 60 yaşında ve KAH, KBY tanılarının bulunan, bazal Kre değeri 1,42 mg/dl olan ve 70 cc KM verildikten sonra 48. saatte bakılan Kre değeri 2,41 mg/dl olarak saptanan olguydu. KM sonrası tam idrar tetkiki olan 113 hastanın 13'ünde proteinüri (%10,7), 8 tanesinde glukozüri (%6,6) ve 31 (%25,6) tanesinde

hematüri saptandı. Kre artışı olan 7 hastada proteinüri, 2 hastada glukozüri ve 1 hastada da hematüri saptandı.

KM verildikten sonra OAB, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncında düşüş olan hastalar ile serum Kre değerinde artış olanlar arasındaki ilişki değerlendirildi. KM sonrası 23 hastada NDH artışı ile Kre artışı birlikte gözlenmiş ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,002$). Bununla birlikte 25 hastada Aix75’de artış ile Kre artışının birlikte saptandığı ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p:0,001$).

KM Sonrası Aritmojenik Etki

KM Öncesi ve sonrası dQT ve dQTc verileri tablo 5’te gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda KM’nin aritmojenik etkisini araştırmak için hastaların KM öncesi ve sonrası alınan 12 derivasyonlu EKG’lerinde dQT ve nabız hızına göre dQTc hesaplandı. 121 hastanın 112’sinin EKG’si ölçümlere dahil edildi. Bu 112 vakanın dQT ve dQTc değerlerinde KM sonrası anlamlı değişiklik saptanmadı (sırasıyla $p:0,156$, $p:0,332$) (Tablo 5).

Alt gruplardan anemik saptanan hastalarda KM sonrası dQTc’de istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p:0,038$). Hastaların cinsiyetine, önceden var olan DM, KAH, KBY tanılarına, anemi olup olmamasına göre ve sigara öyküsüne göre yapılan alt gruplarda KM sonrası dQT ve dQTc değerlerinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

KM sonrası sodyum ve potasyum değişikliği ile KM sonrası dQTc artışı arasında ilişki olup olmadığı McNemar testi ile değerlendirildi. Sodyum artışı ile arasında anlamlı ilişki bulunmazken ($p:0,153$); KM sonrası potasyum değerinde artış olan 30 hastanın aynı zamanda dQTc değerinde de artış olduğu saptandı ($p:0,008$, $r:0,220$) (Şekil 1).

TARTIŞMA

Son yıllarda artan tanı ve tedavi amaçlı kardiyak kateterizasyon sayısı ve bu işlemlerde kullanılan intravasküler KM miktarının da artmasına bağlı olarak hastanede kalış süresinde, mortalitede, morbiditede ve sağlık harcamalarında da artışa sebep olan KI-ABH’nin de içinde bulunduğu yan etkilerin arttığı bildirilmektedir.^{1,2} Bu sebeple de KM’lerin hemodinamik, elektrofizyolojik ve renal etkilerinin araştırılması önem kazanmaktadır. Bu çalışmada da primer olarak kardiyak kateterizasyon laboratuvarında tanı ve tedavi amaçlı intraarteriyel KM (iopromide) alan hastalarda KM’nin hemodinamik, aritmojenik ve renal etkileri araştırılmıştır.

İyotlu KM'lerin damara verilir verilmez hemodinamik ve elektrokardiyografik değişikliklere sebep olabilecek geçici bir vazodilatasyona sebep olduğu bilinmektedir. Ancak bu etkinin klinik olarak anlamsız olduğu ve hastaların güvenliği ya da görüntü kalitesi açısından sorun teşkil etmediği gösterilmiştir. Schmid ve ark. düşük-osmolar monomerik ve iso-osmolar dimerik KM'nin kardiyak anjiyografi yapılan hastalarda kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basıncı üzerindeki etkilerini karşılaştırdığı çalışmalarında her iki grupta da KM sonrası hastaların ortalama kalp hızlarında, sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı değişiklik saptamamıştır.¹¹ Chen ve ark. iopromide kullanarak kardiyak kateterizasyon yapılan 17513 hastayı dahil ettiği çalışmada KM sonrası hastaların %4'ünde hipotansiyon gözlenmiştir.¹² Bu çalışmada ise KM sonrası bakılan sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve ortalama arteriyel basıncında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır ve sistolik kan basıncındaki düşüş kadın hastalarda daha belirgin gözlenmiştir.

KM ilişkili en önemli yan etkilerden biri hastane kaynaklı akut böbrek hasarının en önemli üçüncü sebebi olarak kabul edilen KI-ABH. KI-ABH insidansı hastalarda risk faktörü varlığına göre değişmekle birlikte %2 ile %25 arasında bildirilmektedir.⁷ Bu çalışmada KM sonrası serum Kre değerleri bulunan 113 hastanın sadece 2 tanesinde KI-ABH saptandı. KI-ABH için en önemli risk faktörlerinin bilinen böbrek yetmezliği ve kullanılan KM miktarı olduğu rapor edilmiştir.⁷ Çalışmamızda da KI-ABH saptanan hastalardan birine 230 cc KM uygulanmış diğerinin ise bilinen kronik böbrek yetmezliği tespit edilmiştir. Bu bulgular işlem öncesi hastaların risk faktörlerinin iyi değerlendirilmesi ve kullanılan KM dozunun mümkün olduğunca düşük tutulmasının önemini göstermektedir.

Medüller hipoksi ve KM'nin direk sitotoksik etkisinin KI-ABH için önemli patofizyolojik parametreler olduğu bildirilmektedir. KM uygulanan hastalarda ekstraselüler sıvı hacminin arttırılmasının bu etkileri azalttığı düşünülmektedir. Sıvı replasmanın medüller hipoksiye katkıda bulunan vasopressin ve renin-anjiotensin aksını inhibe ettiği ve vasodilatör renal prostaglandinlerin sentezinde artışa sebep olduğu ileri sürülmektedir.¹³⁻¹⁶ Günümüzde de en güvenilir farmakolojik profilaksi yönteminin IV sıvı tedavisi olduğu yayımlanmaktadır. Çalışmalarda öneriler izotonik sodyum klorür ya da sodyum bikarbonatlı mailerin KM verilmeden 12 saat önce başlanıp saatte 1 ml/kg hızından KM sonrası 12 saat daha devam edilmesi şeklindedir.¹⁷ Bu çalışmada ise hastalara KM uygulanmadan önce sadece 500 cc % 0.9 NaCl solüsyonu IV olarak verilmiştir ve sadece 2 hastada KI-ABH gözlenmiş ve 130 cc ve üzerinde KM verilen hastalarda ise Kre değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır.

NDH primer hipertansif ve tip II DM hastalarında kardiyoasküler morbiditenin, hipertansif ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda ise tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir ön görücüsüdür. Augmentasyon indeksi de 60 yaş altı erkeklerde koroner arter hastalığı ve son dönem böbrek hastalarında kötü prognozla ilişkilidir.¹⁸ Hatta sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda NDH artışının hipertansiyon tanısı için prediktif önem taşıdığı rapor edilmektedir. Arteriyel sertlik parametreleri olan NDH ve augmentasyon indeks değerlerinin 20 yıl takip edildiği bir çalışmada da NDH artışı sadece CRP, serum glikozu ve bel çevresi artışı ile ilişkili saptanmıştır.¹⁹⁻²¹

hsCRP düşük dereceli sistemik inflamasyonun göstergesi olarak oldukça sık kullanılmaktadır. Bir çok çalışmada hsCRP yüksekliği kötü kardiyovasküler prognozla ilişkili bulunmuştur ve sistemik inflamasyonun vasküler remodeling patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Laskey ve ark. KM'nin inflamatuvar etkilerini araştırmak için 37 hastayı dahil ettiği 3 farklı KM'nin uygulandığı çift-kör çalışmalarında KM uygulandıktan sonraki 24 saat içinde serum IL-6, sTNFRa1 ve sTNFRa2 düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır.²² Yapılan bazı çalışmalarda da KM kullanımı sonrası high sensitif CRP (hsCRP) yüksekliği ile KI-ABH arasında ilişki saptanmıştır.⁹ Uçar ve ark. Perkütan koroner girişim yapılan 440 hastada KM verilmeden önce tespit edilen yüksek NDH ve A1x yüksekliği ile KI-ABH arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.²³ Bu çalışmalardan yola çıkarak mevcut çalışmada da daha önce literatürde bulunmayan uygulandıktan sonra hafif dereceli bir inflamasyona sebep olan KM'nin akut dönemde NDH ve A1x@75 değerinde değişikliğe sebep olup olmadığını araştırıldı. Tüm hastalara bakıldığında KM sonrası NDH'de anlamlı bir düşüş ve A1x@75'te istatistiksel olmayan bir düşüş saptanmıştır. 130 cc ve üzerinde KM verilen hastalara bakıldığında ise NDH'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Ayrıca alt gruplara bakıldığında sigara içen hastalarda da KM sonrası NDH'de anlamlı artış saptanmıştır. Sigara içmenin akut ve kronik dönemde NDH ve augmentasyon indeksinde artışa sebep olduğu bilinmektedir.²⁴ KM sonrası NDH ve A1x@75 artışı ile serum Kre artışı arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan McNemar testinde de bu veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Eski çalışmalar KI-ABH insidansının erkeklerde daha sık olduğunu gösterse de son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda kadın cinsiyette KI-ABH insidansı daha sıktır. Diğer bir çalışmada 8628 hastada kadın cinsiyet KI-ABH için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır.^{25,26} Mevcut çalışmamada da KI-ABH gelişen iki vaka da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kadındır. Bu çalışmada bu durum vaka sayısının diğer çalışmalara göre az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca kadın hastalarda KM sonrası NDH ve sistolik kan basıncında erkek hastalara göre istatistiksel

olarak anlamlı artış saptanmıştır. Literatürde yaşla birlikte NDH ve AIX@75 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandığı bildirilmiştir.²⁷⁻²⁹ Mevcut çalışmada da literatürle uyumlu olarak yaş ile benzer veriler elde edilmiştir.

KM'nin ciddi sistemik ve renal hemodinamik etkilerinin yanında ciddi renal tübüler etkileri söz konusudur. Proksimal tübül ise en çok etkilenen bölümdür. Vasokonstrüksiyonun sebep olduğu hipoksi ve KM'nin direk sitotoksik etkisi birlikte tübüler toksisiteden sorumlu tutulmaktadır. Hipoksiye sekonder artan reaktif oksijen ürünleri de tübüler ve vasküler endotelial hasara katkıda bulunmaktadır. Klinik çalışmalarda KM'nin tübüler hasarını göstermek üzere üriner enzim ekspresyonları çalışılmıştır. Bir çok çalışmada lipokalin KM'nin iskemik/toksik etkilerini saptamada erken bir belirteç olarak saptanmıştır. Bu çalışmada da KM'ye ait tübüler etkileri görmek için 48. saatte serum Kre, BUN değerleriyle birlikte serum sodyum, potasyum ve tam idrar tetkikinde dipstick yöntemi ile proteinüri, hematüri ve glukozüri değerleri çalışıldı. Tüm hastalara bakıldığında KM sonrası 48. saatte serum potasyum değerinde anlamlı artış saptanırken, 130 cc ve üzerinde KM verilen hastalarda da serum sodyum değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Sirken ve ark. evre IV ve evre V KBY tanısı bulunan 5 hastalık vaka sunumlarında non-iyonik düşük osmolar kontrast madde sonrası hastaların serum sodyum değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş, potasyum değerlerinde ise yükseliş saptamışlardır.³⁰ Bu çalışmada 8 KBY hastasının KM sonrası serum sodyum değerlerinde bir artış gözlenmekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

KM sonrası proteinüri 13, glukozüri 3 ve hematüri de 31 hastada saptanmıştır. KM injeksiyonu sonrası glomerüler sızma ve tübüler geri emilimde azalma sebebiyle geçici proteinüri daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir.³¹

Fischer ve ark. 1978'de yayınladıkları derlemede KM injeksiyonundan sonra QRS kompleksinin 0,12 saniyeye kadar uzayabileceği, QRS kompleksinin amplitüdünün artabileceği, QT intervalinde uzama ve AV blokların görülebileceği vurgulanmıştır. Bu değişikliklerin KM'nin uygulanmasından 2-3 dakika sonra başladığı ve 30-90 dakikada normale döndüğü bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada ventriküler fibrilasyon KM'ye bağlı en önemli aritmojenik yan etki olarak bildirilmiş ve VF'nin uzamış QT intervali ile ilişkisi vurgulanmıştır.³² Bu yan etkiler yüksek osmolar KM'ler ile daha sık görülürken non-iyonik düşük osmolar KM kullanımıyla QT intervalinde, T-dalga amplitündeki değişiklikler azalmıştır.^{12,33,34}

Bu çalışmanın hedeflerinden biri de, radyokontrast madde ilişkili aritmi olasılığını en basit, noninvazif değerlendirme aracı olan EKG'de QT parametrelerinin analizini yaparak değerlendirmektir. Çalışmamızda tüm hastalara non-iyonik düşük

osmolariteli iopromide uygulanmıştır ve KM sonrası nabza göre dQTc’de anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Alt gruplarda ise anemik olan hastalarda dQTc’de KM sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Mozos ve ark. daha önce yaptıkları çalışmalarında anemi ile uzamış dQT arasında ilişki saptamışlardır ve aneminin KI-ABH için de bir risk faktörü olduğu bilinmektedir ancak literatürde anemik hastalarda KM sonrası dQT değişimi ile bir bilgiye rastlanmamıştır.³⁵

Sonuç olarak kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda KM sonrası augmentasyon indexinde anlamlı artış saptanmıştır. Ayrıca son zamanlarda damar sertliği, inflamasyonun damar duvarı üzerine etkilerini araştırmak konusunda oldukça güvenilir ve yenilenebilir bir yöntem olan NDH ve augmentasyon indeksi artışının da KM sonrası Kre artışı ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Bu konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Tüm çalışma popülasyonumuzda KM sonrası serum potasyum değerinde anlamlı bir yükselme ve uygulanan KM miktarının 130 cc ve üzerine çıktığı hastalarda KM sonrası serum sodyum değerlerinde belirgin düşüş saptanmıştır. Bu verilere ek olarak serum potasyum değerleri artışı ile dQTc artışı arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Tüm bu verilerden yola çıkarak klinik pratikte komorbid hastalık prevalansının da oldukça yüksek olduğu koroner anjiyografi veya perkutan koroner girişim uygulanan hastalarda KM uygulandıktan sonra serum elektrolit değerlerinin takibi önem kazanmaktadır.

Etik Onay:

Bu çalışma Yeditepe Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (tarih: 04.05.2016 no:608).

Çıkar ilişkisi: Herhangi bir çıkar ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

Bader BD, Berger ED, Heede MB, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clinical nephrology* 2004;62:1-7.

Chen J-Y, Liu Y, Zhou Y-L, et al. Safety and tolerability of iopromide in patients undergoing cardiac catheterization: real-world multicenter experience with 17,513 patients from the TRUST trial. *The international journal of cardiovascular imaging* 2015;31:1281-91.

Collaboration RVfAS. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *European heart journal* 2010;31:2338-50.

Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *British heart journal* 1990;63:342-4.

De Francesco M, Ronco C, Wacinski PJ, Wessely R, Hernandez F, Lamotte M. Economic impact of contrast-induced acute kidney injury associated with invasive cardiology: role of iso-osmolar contrast media in Germany, Italy, Poland, and Spain. *J Med Econ* 2016;19:158-68.

Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005;20:1542-50.

FISCHER HW, THOMSON KR. Contrast media in coronary arteriography: a review. *Investigative radiology* 1978;13:450-9.

Gami AS, Garovic VD. Contrast Nephropathy After Coronary Angiography. *Mayo Clinic Proceedings*;79:211-9.

Gülsoy UK OO. Radyolojide kullanılan kontrast maddeler 2003.

Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003;15:18-22.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter, Suppl* 2012;1-138.

Laskey W, Gellman J. Inflammatory markers increase following exposure to radiographic contrast media. *Acta Radiologica* 2003;44:498-503.

Liu Y, Tan N, Zhou Y-L, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention. *Journal of nephrology* 2012;25:332.

Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005;46:1118-22.

Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003;41:183-7.

Mancini GJ, Bloomquist JN, Bhargava V, et al. Hemodynamic and electrocardiographic effects in man of a new nonionic contrast agent (iohexol): advantages over standard ionic agents. *The American journal of cardiology* 1983;51:1218-22.

McEniery CM, Spratt M, Munnery M, et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men 20-year follow-up from the caerphilly prospective study. *Hypertension* 2010;56:36-43.

McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension* 2006;48:602-8.

Mozos I, Serban C, Mihaescu R. Anemia and the QT interval in hypertensive patients. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health* 2012;4:2084-91.

Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Archives of internal medicine* 2002;162:329-36.

Park S, Lakatta EG. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei medical journal* 2012;53:258-61.

Reinecke H, Trey T, Matzkies F, Fobker M, Breithardt G, Schaefer RM. Grade of chronic renal failure, and acute and long-term outcome after percutaneous coronary interventions. *Kidney international* 2003;63:696-701.

Schmid I, Didier D, Pfammatter T, et al. Effects of non-ionic iodinated contrast media on patient heart rate and pressures during intra-cardiac or intra-arterial injection. *International journal of cardiology* 2007;118:389-96.

Sirken G, Raja R, Garces J, Bloom E. Contrast-induced translocational hyponatremia and hyperkalemia in advanced kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2004;43:e9. 1-e9. 5.

Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *The New England journal of medicine* 1994;331:1416-20.

Sutton AG, Finn P, Grech ED, et al. Early and late reactions after the use of iopamidol 340, ioxaglate 320, and iodixanol 320 in cardiac catheterization. *American heart journal* 2001;141:677-83.

Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998;114:1570-4.

Tehrani S, Laing C, Yellon DM, Hausenloy DJ. Contrast-induced acute kidney injury following PCI. *Eur J Clin Invest* 2013;43:483-90.

Thomsen H, Morcos S. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *The British journal of radiology* 2014.

Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *The British journal of radiology* 2003;76:513-8.

Toprak O. Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. *The Journal of urology* 2007;178:2277-83.

Uçar H, Gür M, Yıldırım A, et al. Increased aortic stiffness predicts contrast-induced nephropathy in patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2014;65:806-11.

Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184-9.

Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:273-80.

Yasmin Y, McEniery C, Wallace S, Mackenzie I, Cockcroft J, Wilkinson I. C-REACTIVE PROTEIN IS ASSOCIATED WITH ARTERIAL STIFFNESS IN APPARENTLY HEALTHY INDIVIDUALS: P3. 14. *Journal of hypertension* 2004;22:S298.

KARDİOVASKÜLER TRAVMADA MONİTÖRİZASYON VE ARİTMİLER

Dr. Öğr. Üyesi Ali Ahmet ARIKAN
Kocaeli Üniversitesi

ÖZET: Giriş: Kalp ve damar yaralanmaları sonucunda lokal ve sistemik etkiler oluşmaktadır. Hipovolemik şok, tüketim koagulopatisi, iskemi reperfüzyon hasarı, sistemik inflamatuvar yanıt, multiorgan yetmezliği bu yaralanmalarda nadir değildir.

Materyal ve Metod: Muş Devlet Hastanesinde Ocak 2016 – Ocak 2018 arasında tedavi edilmiş olguların kayıtları incelenerek bu hastaların demografik verileri, hastaneye başvurusundaki tetkikleri, yapılan cerrahi müdahaleler, kullanılan inotropik ilaçlar, gözlenen kardiyak ritm retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Yirmi üç olgu (17 erkek 6 kadın) çalışmaya dahil edildi, median yaş 24 (10-56) yıl olarak bulundu. Bir hastada hipertansiyon, bir hastada şizofreni teşhisi mevcuttu. 22 olgu penetran bir olguda künt yaralanma mevcuttu. Bu hastalarda üç kalp yaralanması, dört intratorasik büyük damar yaralanması, dört intraabdominal büyük damar yaralanması, yedi Alt ekstremitvasküler yaralanması, dört üst ekstremitvasküler yaralanması, iki boyun bölgesinde vasküler yaralanma görüldü, bir hastada kardiyak kontüzyon teşhisi ile takip edildi. Üç hastanın birden fazla bölgesinde kardiyovasküler yaralanma mevcuttu. Transport esnasında resüsitasyona başlanmış olan üç hastaya ve acil serviste arrest olan iki hastaya resüsitatif torakotomi uygulandı. Resüsitatif torakotomi uygulanan hastalarda kanama kontrol altına alınarak resüsitasyona cevap beklendi. İki hastada yanıt alınamadı. Bu hastaların üçünde resüsitasyona yanıt görülürken bir hastada bradikardi, bir hastada tekrarlayan ventriküler fibrilasyon görüldü. Resüsitatif torakotomi uygulanan hastaların sadece birinde 24 saatten uzun sürvi sağlandı. Kardiyak yaralanma ve intraabdominal büyükdamar yaralanması olan birer hastada mortalite oluştu. İlk 24 saatte hastalarda hemoglobin > 10 g/dl sağlanması hedeflenmiştir. Hastaların %65inde (n=15) sinüs taşikardisi (>120/dk) görülmüştür. İlk cerrahi müdahaleden 24 saat sonrasında övolemi sağlanmasına ve normotermik olmasına rağmen taşikardik seyreden 3 hastaya diltizem, 1 hastaya metoprolol başlanmıştır. Kardiyak kontüzyonu olan hasada seyrek ventriküler ekstrasistoller için metoprolol başlanmıştır. Diltizem başlanana hastalardan tedavi ilk 1 ay içerisinde kesilmiştir.

Sonuç: Kardiak ve vasküler sistem bir bütün olarak değerlendirildiğinde kardiak yaralanmalar kadar vasküler yaralanmaların da kardiak monitörizasyonda anomaliler yapabileceği akılda bulundurulmalıdır. Bu durumun çoğu zaman inflamatuvar yanıt ile ilişkili ve geçici olduğu akılda bulundurulmalıdır.

Monitoring and Arrhythmias in Cardiovascular Trauma

ABSTRACT: Introduction: Local and systemic effects occur as a result of cardiovascular injuries. Hypovolemic shock, consumption coagulopathy, ischemia reperfusion injury, systemic inflammatory response, and multiorgan failure are not uncommon in these injuries.

Materials and Methods: The records of the patients treated in Muş State Hospital between January 2016 and January 2018 were examined, and the demographic data of these patients, the examinations at the hospital admission, the surgical interventions used, the inotropic drugs used, and the cardiac rhythm were evaluated retrospectively.

Results: Twenty-three cases (17 males and 6 females) were included in the study, and the median age was 24 (10-56) years. One patient was diagnosed with hypertension and one patient with schizophrenia. There were 22 blunt injuries in one penetrating case. In these patients, three cardiac injuries, four intrathoracic large vessel injuries, four intra-abdominal large vessel injuries, seven lower extremity vascular injuries, four upper extremity vascular injuries, two neck vascular injuries were seen, one patient was followed up with a diagnosis of cardiac contusion. 3 patients had cardiovascular injury in more than one area. Resuscitative thoracotomy was applied to three patients who started resuscitation during transport and two patients who were arrested in the emergency department. In patients who underwent resuscitative thoracotomy, bleeding was controlled and a response to resuscitation was expected. Two patients did not respond. Three of these patients responded to resuscitation, one patient had bradycardia, and one patient had recurrent ventricular fibrillation. Survival of more than 24 hours was achieved in only one of the patients who underwent resuscitative thoracotomy. Mortality occurred in one patient each with cardiac injury and intra-abdominal large vessel injury. It is aimed to provide hemoglobin > 10 g / dl in patients in the first 24 hours. Sinus tachycardia (> 120 / min) was observed in 65% (n = 15) of the patients. Twenty-four hours after the first surgery, although euvolemia was achieved and was normothermic, 3 patients with tachycardia were treated with diltizem and 1 patient with metoprolol. Metoprolol was started for infrequent ventricular extrasystoles in the patient with cardiac contusion. Treatment was discontinued within the first month for patients who started diltizem.

Conclusion: When the cardiac and vascular systems are evaluated as a whole system, it should be kept in mind that vascular injuries as well as cardiac injuries can cause anomalies in cardiac monitoring. It should be kept in mind that this condition is often associated with inflammatory response and is temporary.

Giriş

Kalp ve damar yaralanmaları sonucunda lokal ve sistemik etkiler oluşmaktadır

Hipovolemik şok, tüketim koagulopatisi ,iskemi reperfüzyon hasarı, sistemik inflamatuvar yanıt, multiorgan yetmezliği

Uç organ hasarı, eşlik eden ciddi yaralanmalar kardiovasküler travmayı komplike hale getirmektedir.

Eşlik eden yaralanmalar –intraabdominal, intratorasik, intrakranial- olabilir

Materyal ve Metod:

Ocak 2016 – Ocak 2018 arasında Muş Devlet Hastanesi verileri gerekli izinler alınarak retrospektif olarak incelendi, hastaların demografik verileri, hastaneye başvurusundaki tetkikleri, yapılan cerrahi müdahaleler, kullanılan inotropik ilaçlar, gözlenen kardiyak ritm ayrıntılı olarak not edilmiş vakalar çalışmaya alındı.

Sonuçlar

22 olgu penetran (11 ateşli silah, 9 delici kesici alet, 2 diğer)

1 olgu künt yaralanma (araç içi trafik kazası)

Uygulanan Tedaviler

Müdahale edilen 23 olgudan, 7'si kaybedildi.

Olgular kardak, büyük damar ve vasküler yaralanma olarak gruplanarak ,

Ağır olgulardan hafif olanlara göre şöyledir;

5 hastaya resüsitatif torakotomi yapıldı

Bu hastaların 3'ü 112 ambulansında arrest olmuştu

2 hasta acil serviste arrest oldu

Resüsitatif Torakotomi Endikasyonu;

Sağlık ekibi geldiğinde yaşamsal belirtileri olmak

Kardiyak tamponad, Hiler büyük damar yaralanması öntanısı idi.

Teknik olarak; Desendan aort klemlenerek intraperikardial kalp masajı yapıldı. Hiler Klemp uygulaması yapıldı(Bu teknik ile daha etkin SSS korunması sağlanmaktadır)

Bu hastaların 3ünde Resüsitatif Torakotomi ile Kardiak kontraksiyon sağlandı.

1 kardiak, 1 torasik büyük damar ve akciğer yaralanması, 1 intraabdominal büyükdamar ve dalak-mide yaralanması mevcut.

2 hasta CPRa yanıtı olarak acil serviste , Kontraksiyon sağlanan 2 hasta Tamir sonrası Ybü’de, kaybedildi. 1 sürvi.

Bu hastalar arasında 1 hastada (intratorasik damar) tekrarlayan VF atakları görüldü. Bu hasta Postop 12. saatte inatçı asidoz MODS kaybedildi. Ritm sağlanan diğer iki hastada terminal döneme kadar sinüs taşikardisi izlendi.

2 Hastada Kardiak penetran yaralanma primer onarıldı

1 hastada geniş defekt nedeni ile primer onarım dışında epikardial patch kullanıldı.

Bu hastalardan hiçbirinde sinüs taşikardisi dışında aritmi gözlenmedi.

Tek Künt Yaralanma ; Kardiak kontüzyon sonucunda oluştu

aritmi-blok,ves,vsd,triküspit yetmezliği izlenmedi

Troponin düşüşü izlenerek 48 saatte taburcu edildi.

En sık motorlu araç kazalarında- sternum fraktürü mekanik veya ani basınç değişimlerinden – preload artışı – diyastolik gerginlik ile oluşur.

Miyokardial kontüzyon – blok –T dalgası pikinden 15-30 ms öncesi düşük enerji nedeni ile ani aritmi ile ölüm olabilir(1) Ciddi mekanik hasarda da olay yerinde ölüm sıktır

Demografik Veriler	
Cinsiyet	17 erkek ,7 kadın
Yaş (median)	24 (10-56)
<u>Ek Hastalık</u>	
Şizofreni	1
Hipertansyon	1

Yaralanan bölge Sayısı	
Kalbe nafiz	3
İntratorasik büyük damar	4
İntraabdominal büyükdamar	4
Alt ekstremit vasküler	7
Üst ekstremit vasküler	4
Boyun bölgesi	2
Kardiyak kontüzyon	1
	23 olguda/ 25 bölgede vasküler yaralanma
Üç Hastada	
Her iki 2 alt ekstremit	1
Toraks+batın	1
Kalp+batın	1

Oluşan Aritmiler	
VF	1
Aralıklı VES	1
Bradikardi	1
AF	0
Sinüs Taşikardisi	15
>24. Saatte Persiste eden sinüs Taşikardisi	4

Tartışma:

Kardiak kontüzyon için: İntrakardiak hematoma 4-12 haftada rezorbe olur

Bu hastalarda tanıda aritmi troponin için eski- Kronik sebeplerin dışlanması önem arz etmektedir. Görüntüleme yetersizdir

En sık persistan taşikardi olmakla beraber aritmiler açısından dikkat edilmesi gereken bir gruptur.

Biz de bu gruptaki hastaya seyrek VESler nedeni ile Metoprolol başladık 50mg/gün

Periferik damar yaralanması nedeni ile başvuran 2 hastaya acil servise başvuruda mekanik CPR yapıldı.

Stabilizasyon sonrası operasyona alındı

1 hasta taburcu olabildi- aritmi gözlenmedi

1 hasta nb<60/dk olarak seyretti MODS nedeni ile kaybedildi.

Tüm hastaların arteryel onarımı sağlandı /ampütasyon yok

Tedavi edilen 2 boyun yaralanması vakası, eksternal karotid arter ve eksternal juguler ven seviyesinde idi. (Bulbus caroticum ile ilişkisiz)

Kardiovasküler yaralanmalarda

Hipovolemik Şok – hipotansiyon

Akciğer Hasarı – Hipoksi

Torakotomi

Baroreseptör refleksi (Aortik ve carotis baskın, sepsis ve travmada baroreseptör disfonksiyonu(2))

Genel olarak vasküler cerrahi olgularında %20'ye kadar yeni gelişen aritmiler gözlenmektedir.(AF, SVT,VT,VF)(3)

Travma olguları Kardiovasküler yönden sağlıklı olmaları sebebi ile daha nadir olarak aritmi yaşar.

Reperfüzyon Hasarı-inflamasyon aritmiler için predispozandır.

Hastalarımızda gözlenen Aritmiler

Persistan taşikardi

Sinüs taşikardisi için TFT, Anemi, Ağrı ,Organ Disfonksyonu araştırıldı

Etyolojide başka sebep yok ise >120/dk olan olgularda tedavi başlandı

Diltizem 30 mg3x1

Beloc 50 1x1 (eşlik eden HT olan olgu)

Diltizem tedavisi yatış süresinde kesildi

VES-KONTÜZYON- METOPROLOL 3ay sonrasında kardioloji kontrolü önerildi

İntrakardiyak hematoma 4-12 haftada rezorbe olur

Altta yatan aritmi?

AF 2,7-6,1 milyon ABD

>40 yaş kişilerin ¼'ü

Travmaya uğrayan kişilerin AF tanısı yoktu, yeni gelişen AF de oluşmadı

Eskiden AF olanlarda ile ölüm riski 1.5-1.9 kat artıyor

Yeni AF gelişimi torasik ve kardiyak cerrahide sık olmasına rağmen gözlenmedi.

Sonuç:

Kardiyak ve vasküler sistem bir bütün olarak değerlendirildiğinde kardiyak yaralanmalar kadar vasküler yaralanmaların da kardiyak monitörizasyonda anomaliler yapabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Bu durumun çoğu zaman inflamatuvar yanıt ile ilişkili ve geçici olduğu akılda bulundurulmalıdır.

REFERANSLAR

- Robert, E., Jean, E., Aya, A. G., Bertinchant, J. P., Polge, A., Fabbro-Pèray, P., ... & Eledjam, J. J. (2000). Mechanisms of Ventricular Arrhythmias Induced by Myocardial ContusionA High-resolution Mapping Study in Left Ventricular Rabbit Heart. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 92(4), 1132-1143.
- Toner, A., Jenkins, N., Ackland, G. L., Pom-O Study Investigators, Iqbal, S., Gallego Paredes, L., ... & Whittle, J. (2016). Baroreflex impairment and morbidity after major surgery. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 117(3), 324-331.
- Winkel, T. A., Schouten, O., Hoeks, S. E., Flu, W. J., Hampton, D., Kirchhof, P., ... & Poldermans, D. (2010). Risk factors and outcome of new-onset cardiac arrhythmias in vascular surgery patients. *American Heart Journal*, 159(6), 1108-1115.

MASAL TERAPİSİ: METOD TÜRLERİ VE ARAÇLARI KAVRAMSAL BİR DEĞERLENDİRME

Arş. Gör. Ayşenur DURSUN
Uluslararası Vizyon Üniversitesi

ÖZET: Masal ve hikayeler aracılığı ile bireylerin kendilerini ve gereksinimlerini ifade edebilmelerine yoğunlaşan özel terapi türüne “masal terapi” adı verilmektedir. Masal terapi ile birlikte bilhassa çocukların bilişsel ve sosyal becerilerini, duygu ve düşüncelerini gösterdikleri ile ortaya koymaları amaçlanmaktadır. Lakin pratikte oldukça yaygınlanmış ve popüler bir alan haline gelmiş olan Masal Terapi kavramı ile oldukça fazla bilgi kirliliği bulunmaktadır.

Çalışmanın konusunu oluşturan Masal Terapi teriminin; psikologların, psikoterapistlerin, psikiyatristlerin ve hatta psikolojik olarak gelişmiş sıradan insanların bile kelime dağarcığına sağlam bir şekilde yerleşmiş olmasına rağmen, bu terimin içeriği belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmayla birlikte Masal Terapi hakkında kavramsal bir çalışma hedeflenmiş ve ülkemizde konu kapsamında ki akademik yetersizliğe bir katkı sağlanmak istenmiştir. Sonuç olarak Masal Terapi'nin kendi başına özgün bir alan olduğu ve kendine has yöntemlerinin olduğu neticesine ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Masal, Masal Terapi, Bibliyo Terapi, Sanat Terapi.

ABSTRACT: The special type of therapy that focuses on individuals expressing themselves and their needs through fairy tales and stories is called "fairy tale therapy." With fairy tale therapy, it is aimed to reveal the cognitive and social skills, feelings and thoughts of children especially. However, with the concept of Fairy Tale Therapy, which has become quite common and popular in practice, there is a lot of information pollution

The term Fairy Tale Therapy, which is the subject of the study; Although it is firmly embedded in the vocabulary of psychologists, psychotherapists, psychiatrists, and even ordinary psychologically advanced people, the content of this term remains unclear. With this study, a conceptual study on Fairy Tale Therapy was aimed and it

was aimed to contribute to the academic inadequacy in our country within the scope of the subject. As a result, it has been concluded that Fairy Tale Therapy is a unique field on its own and has its own unique methods

Keyowrds: Fairytale, Fairy Tale Therapy, Bibliotherapy, Sanat Therapy

GİRİŞ

İnsanların ruhsal problemlerinin tedavi edilmesinde yazılı metinlerin kullanılması yöntemi Helen dönemine kadar uzanmaktadır. Eski Helende kütüphaneler okuma, dinlenme ve düşünme yeri olarak tasarlanmış ve o doğrultuda kullanılmıştır. Bizim kültürümüzde de benzer uygulamalara rastlanmaktadır. Kaynaklarda “ferecba’de’ş-şidde” denilen ve “sıkıntıdan sonraki sevinç” anlamına gelen bir bibliyoterapi uygulaması şeklinde yer edinmiştir. Türk dilindeki ilk “ferec” kitabı Kasım İbn Mehmed tarafından Farsçadan tercüme edilmiştir. Burada sözlü geleneğin de etkisiyle destanlar, masallar ve gerçek olaylar karışık bir halde işlenmektedir. Okuyucunun, hoşça vakit geçirmesinin dışında bir şeyler öğrenmesi ve düşünmesi de amaçlanmaktadır. Bu hikayelerin kahramanlarını temiz karakterli ve yüksek statüdeki bireyler oluşturmaktadır. Anlatılan olaylarda daima iyilik kötülüğe, hak haksızlığa, dürüstlük ahlaksızlığa galip gelmektedir. Kahramanlar yaşadıkları pek çok sıkıntıdan sonra mutluluğa ulaşmaktadırlar. Masallar her zaman mutlu son ile bitmekte ve okuyucu ve dinleyicileri düşünmeye sevk etmektedirler. Buralarda anlatılan masallar gerçek veya tarihi kişilerin yaşam öykülerine dayanmaktadır (Pala, 2004).

Masallar genel olarak fantastik bir evrenin betimlendiği gerçek hayattan uzak yaratımlar şeklinde bilinmelerine rağmen gerçekte, toplumun düşüncelerine ayna tutan yapıtlardır. Masalların içinde günlük hayata dair olaylar, topluma ait gelenekler ve görenekler, toplumu oluşturan insanların dünyaya bakış açısı ve değer yargıları yer almaktadır.

İnsanların neden masal anlattığı sorusunun cevabı, insanın doğasında ve tarih boyunca masal anlatımının kökenlerinde bulunabilir. Lule (1990) insanların “dünyaya bir anlam vermek” için hikâyeleri kullandıklarını, Tannen (1988) insanların masal anlatımı yoluyla olayları bir sıraya dizebildiğini ve anlayabildiğini, böylece kendisi, diğerleri ve dünya arasında bağ kurabildiklerini; McAdams (1990) ise insanların başka başka olayları hikâyeler yoluyla birbirleriyle mantık düzleminde ilişkilendirip bir araya getirebildiklerini ileri sürerler (akt. Bosticco&Thompson, 2005, 3). İnsanların birbirlerini eğlendirmek, keyifli vakit geçirmek, yeni yetişen nesile hayat tecrübelerini aktarmak, dinin ve kültürün aktarımını sağlamak maksadıyla masal anlatma

sanatının oluştuğu da bu görüşlere eklenebilir (akt. Karatay, 2007, 465). İnsanların hikâyeleri neden anlattığına dair yapılan açıklamaların; insan zihninin, yaşamının ve içinde yaşadığı toplumun nasıl işleyiş gösterdiğinin derinliklerine kadar ulaştığı görülmektedir.

Masal Terapi kelime olarak psikoloji ile biraz ilgisi olan herkesin dile getirdiği bir kavram olmasına karşın kavramın derinliği yeteri kadar bilinmemektedir. Sanat Terapisi ve Bibliyoterapi ile benzer yönleri bulunan Masal Terapi genellikle bu terapi türlerinin alt dalı olarak kabul görse de aslında kendine has bağımsız bir terapi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu çalışmayla birlikte; bilhassa ülkemizde konu hakkında yeteri derecede akademik metin meydana getirilmemesinden ötürü üzerinde oldukça fazla bilgi kirliliği bulunan Masal Terapi hakkında kavramsal bir makale yazılmaya çalışılacaktır.

1. BİBLİYOTERAPİ

Masal Terapi her ne kadar kendi başına özgün bir terapi yöntemi olsa da yoğun benzerliklerinden ve ikisini ayrı ayrı ele almanın kavramsal açıdan eksikliğe yol açmaması için Bibliyoterapi'den kısaca bahsetmekte fayda olacaktır.

Bibliyoterapi, kişisel gelişime yardımcı olmada yararlı olan ve okuyucu ile belirli literatür arasında bir etkileşim olarak tanımlanmaktadır. Bibliyoterapi gelişimsel ihtiyaçların sağlanmasında hem ergenler hem de yetişkinler için kullanılmaktadır (Bal, 2018).

Bibliyoterapi terimi literatürde bibliyo-psikolojik danışma, bibliyopsikoloji, kütüphane terapisi, rehberli okuma ve bibliyo-rehberlik terimleri ile de yer alabilmektedir (Pardeck ve Pardeck, 1998)

Bibliyoterapi, basılan kelimeyi hayata geçirmektedir. Bireysel kişilik üzerindeki iyileştirici bir etkiye sahip olabilmektedir. Psikolojik alanında da bibliyoterapide profesyonelce seçilmiş kitaplar, romanlar, dergiler, makalelerin danışana okutulması olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir hastanın bilgisini artırması, kendi çıkarlarını geliştirmesi ve kendine özgü problemini anlamasına yardımcı olmak için kullanılan bibliyoterapi de eser seçilirken danışanın ihtiyaçlarına göre dikkatli değerlendirilmesi ve seçilmesi önem arz etmektedir. Bibliyoterapi bir hastanın tedavisinde hekim tarafından yönlendirilerek bir eserin tedavi amaçlı kullanılması okutulması olarak tanımlanabilmektedir. Rehabilitasyon amaçlı bibliyoterapinin uygulanabileceği hasta grubu neredeyse sınırsız olmaktadır. Bibliyoterapi okuma materyallerinin bilinçli ve

kasıtlı kullanımı hastanın programını terapötik bir bütün olarak ilerletmek veya desteklemek amacıyla okuma materyallerini kullanmasına rehberlik etmektedir. Bibliyoterapi okumayı içeren seçilmiş bir aktivite programıdır. Hekimin rehberliği altında seçilen okuma materyaller çerçevesinde hastanın duygusal ve diğer problemlerini tedavi amacıyla planlanan, yürütülen ve kontrol edilen bir süreç olmaktadır. Bibliyoterapi de önemli ve dinamik faktörler; hasta ile kurulan ilişkiler, hastanın tepkileri cevaplarını izleyen yorumlama, değerlendirme için doktora geri bildirimde bulunulması olmaktadır (Tews, 1962).

2. MASALLARIN PSİKOTERAPİDEKİ İŞLEVİ

Masallar, bireysel (örneğin Dieckmann, 1997), grup (örneğin Brown, 2008) ve aile terapilerinde (örneğin Whitaker, 1992) araç olarak kullanılmaktadır. Psikoterapide masallar danışan için özdeşim zemini oluşturmanın yanında aynı zamanda koruyucudur. (Peseschkian, 1998, xiii). Psikoterapi sürecinde masalların aracı olarak kullanımı danışandaki psikolojik direncin kırılmasına ve şu veya bu sebepten söylemeye hazır hissedilmeyen problemlerle çalışılmasına izin verir. Peseschkian (1998) masalların terapide bir filtre işlevi gördüğünü, terapist ile danışan arasındaki yüzleşmenin hikayelerin varlığıyla yumuşadığını ifade etmiştir. Burada bahsedilen aktarım sürecindeki direncin kırılmasıdır. Pasca (2015) da benzer şekilde masalların terapi sürecinde; danışanın terapiye direnci ile bilişsel çarpıtmalarıyla yüzleşmesi ve savunma mekanizmaları arasındaki aracı (mediator) rolünü vurgular.

Masalların yaşamdaki sorunlar ile mücadelede nasıl kullanıldığına yani en geniş anlamıyla terapötik olarak nasıl kullanıldığına dair örneklerden en bilineni Binbir Gece Masallarıdır. Kitabın ana çerçevesinde “akıl hastası” bir hükümdarın nasıl tedavi edildiği gösterilmektedir (Peseschkian, 1998, 10). Bu ana çerçeve; öykülerin içeriklerini özümseyen, onlardan sonuçlar çıkarıp içselleştiren dinleyiciler ve okuyucular için masalların tedavi işlevi gösterdiğini ileri sürmektedir. Bu işlevin sadece binbir gece masalları için geçerli olmadığını; doğudan ya da batıdan diğer masalların da ortak köklere sahip olması nedeniyle aynı şekilde işlev gördüğünü belirtmektedir.

Peseschkian (1998) danışanın, masal ile ilgili ifadeleri ve yorumlarında hikâyelerin aracılığı olmadan açığa çıkması çok zor olan bilgileri verdiğini öne sürerek, “masalların kendi kendine yardım etmede ve çatışmaların çözümlenmesinde/tehdavisinde bilinçli ve amaçlı olarak kullanılabilceği” fikrine yönelmiştir (Peseschkian, 1998, 10). Peseschkian, (1979 yılında Almanca, 1982 yılında İngilizce yayınladığı, 1986 İngilizce basımından 1998 yılında Türkçe’ye çevrildiği) “Oriental stories as tools in psychotherapy” kitabında doğu menşeli masalların psikoterapide araç

olarak nasıl kullanıldığını anlatmıştır. Yakın zamanlı olarak Bruno Bettelheim da, 1985 yılında yayınladığı 'Cudowne i pożyteczne. O'znaczeniach i wartości baśni' (Wonderful and Useful. On Meaning and Value of Fairy Tales) kitabında batı menşeli masalların terapötik kullanımını anlatmıştır.

Joseph Gold (2001) şiir ve masalların terapötik ortamda kullanımıyla ortaya çıkabilecek on psikolojik sonuç tespit etmiştir. Bunlar; dil gelişimi, yaşam hakkında öğrenmeler, özdeşim ve model alma, bilişsel değişim, problem çözme, kendi olumsuz duygularından kendini koruma/bağımsızlık kazanma, duyguları öğrenme, normalleştirme ve paylaşmayı içermektedir (akt. Killick&Bowkett, 2015, 587). Tolkien (1964) peri masallarının kaçış, teselli, iyileşme ve fantezi olmak üzere dört temel kullanımının olduğunu söyler. StevensGruille ve Boersma (1992) da masalların yetişkinlerdeki varoluş problemlerini yeniden düzenleyebilmesinde terapötik olarak kullanılabileceğini ileri sürmektedir (akt. Brown, 2008, 91). Kiernan (2005) masallarda zayıf ve güçsüz olan masal kahramanının -psikanalitik perspektiften gelişmekte olan ego masallarda sıklıkla zayıf ya da saf çocuk ile sembolize edilir (Robinson, 1986)- sonunda güçlü ve kuvvetli biri haline gelmesinin, psikoterapideki danışan için kötü dönemlerin geçtiğini hatırlatan bir özellik olduğunu ileri sürer. Pasca (2015) terapötik masalların kaygı, korku, tutku, suçluluk, kıskançlık gibi duyguları ortaya çıkaran eşsiz araçlar olduğunu ileri sürmektedir (s.83). Masalların metaforlar aracılığıyla kişideki dürtü ve arzular ile dış dünyanın istekleri ve toplum kuralları arasında bir denge kurmasına yardımcı olduğunu belirtmektedir (Pasca, 2015, 83).

2.1. Masal Terapi

Masal Terapisi teriminin psikologların, psikoterapistlerin, psikiyatristlerin ve hatta psikolojik olarak gelişmiş sıradan insanların bile kelime dağarcığına sağlam bir şekilde yerleşmiş olmasına rağmen, bu terimin içeriği belirsizliğini korumaktadır. Masal Terapinin uygulama alanının çok geniş olmasından ötürü kavramın tamamen yanlış bir dönüşüm geçirme riski bulunmaktadır. Öte yandan birçok insan, masal terapisinin tamamen çocuklara yüksek sesle masal okumaktan ibaret olduğuna ve tüm yöntemlerinin buna bağlı olduğunu düşünmektedir. Buna ek olarak konu üzerinde birçok popüler ama kavramsal olarak sığ olan kitapların yazılması konu ile ilgilenen okuyucuların kafasını daha da karıştırmaktadır.

Masal Terapi; pratik olarak yeni ortaya çıkmış bir alana nazaran oldukça gelişmiş olan yöntem olmasına rağmen yukarıda bahsedilen durumlar akademik olarak büyük bir sıkıntı teşkil etmektedir.

Zinkevich-Evstigneev (2000) masal terapiyi; bir insanın ruhsal doğasına uygun bir eğitim sistemi olarak, ruhun ruhsal yolculuğu ve insanın sosyal gerçekleşmesi hakkındaki bilgileri aktarmanın bir dizi yolu olarak ifade etmektedir.

Ucko'ya (1991) göre Masal Terapi; tedavi edici bir araç olarak kullanıldığında hayal gücünü harekete geçirebilmekte ve bilinç altında yatan endişeleri belirleyerek, ilişkisel bağlantılar doğrultusunda bir bağlam sağlamaktadır.

Ucko'nun (1991) belirttiği gibi, masallardaki metaforlar danışma sürecine çok uygundur. Hem Freud hem de Jung, halk masallarını “yaşamın çatışmalarının, mücadelelerinin ve çözümlerinin sembolik temsilleri” olarak tanımlamaktadır. Masal Terapinin esas amacı bilinç altında yatan düşünceleri açığa çıkarmak olarak ifade edilmektedir (Ucko, 1991).

Masal terapi, insan zihnine katkıda bulunan bir anlatıya dayanmaktadır. Zihinde sorunlara yol açan bir olayı, belirli bir deneyimi, bazı özel durumları vurgulamak ve bu doğrultuda çözümler bulmayı amaçlamaktadır.

2.2. Masal Terapi: Metot ve Araçları Üzerine Kavramsal Bir Değerlendirme

Lebedava'ya (2006) göre masal terapinin uygulanması beraberinde, bireyin kendi masalını oluşturmasıyla veya oluşum esnasında ortaya çıkan yaratıcı fikirler kapsamında, yine bireyin zihinsel ve düşsel duygularını etkin bir biçimde ifade edebilmesini getirmektedir. Şüphesiz, böyle olumlu etkenlerin peri masalı-terapötik çalışmalarını oldukça önemli bir konuma getirmektedir. Öte yandan: masalarda bulunan karakterler ve görüntüler ile meydana gelen etkileşim, etkin entelektüel süreçleri ve düşünmeyi başlatmak suretiyle, bireyin hayatını ve hayatını birlikte geçirdiği insanları yeniden değerlendirmesine olanak sağlamaktadır.

Masal Terapi hakkında en çok tartışılmakta olan olan hususların başında masal terapinin kendi başına bir alan mı yoksa sanat terapinin alt dallarından biri olan anlatı terapisinin bir unsuru olup olmadığı mevzuu gelmektedir. Anlatı yaklaşımli terapi ile masalı terapinin birçok ortak yönleri olduğu şüphesizdir. Bibliyoterapi, sanat terapisi ve masal terapi birbirleriyle ortak ilkeler paylaşmaktadır. Ancak, aralarında oldukça önemli farklarda bulunmaktadır. Örnek vermek gerekirse bibliyoterapi ve sanat terapide terapi için bir masal seçilse bile bu masal hazır bir masal olmakta ve masalın orjinaline sadık kalınmaktadır. Masal terapisinde ise terapiye konu olan masalın kutsallığağlayıcı değildir, aksine, danışanın kişisel durumuna göre hikâye çizgisini değiştirmek ve farklı sonuçlara ulaşmak, masal terapinin önemli unsurlarını

oluşturmaktadır. Bu nedenle, masal terapisinin ve anlatı yaklaşımının özümsemesi ve dahası, masal terapisinin bir parçası olarak anlatı terapisine dahil edilmesi doğru bir yaklaşım olmamaktadır.

Genellikle, insanlar, okudukları kitaplar arasından kendileriyle iletişime giren, onların duygularını yakalayabilen kitapları hiç unutmazlar. Bu tür kitaplar, yaşamlarında derin izler bırakmaktadır (Pasca, 2004).

İnsanın yaşamında, izleri bir ömür boyu süren, belleğinden hiç silinmeyen, yaşamın biçimlendirmede önemli rolü olan birçok masal bulunmaktadır. Masal Terapi’de seçilecek masalın son derece dikkatle seçimle terapinin uygulanacağı insan ya da grup üzerinde özel olarak düşünülerek seçilmesi gerekmektedir (Pasca, 2004).

Masal Terapi’de masalın orjinaline bağlı kalınması gereksinimi bulunmasa da seçilecek masalın belirlenmesinden evvel öncelikle, bireyin ya da bireylerin ilgileri ve sorunları saptanmalıdır. Daha sonra okuma düzeyleri belirlenmelidir. Bundan sonraki adımda ise, bu durumlara uygun konuları ele alan masallar araştırılıp bulunmalı ve içlerinden en uygun olanları seçilmelidir. Masal ile okuyucunun, ilgisi, sorunu, okuma düzeyi denkleştirilmelidir (Pasca, 2004).

Masalın tasvir ettiği alegorilerin içeriğinin mutlaka estetik olması gerekmez. Ancak, eğer aynı zamanda hem sevilir hem de kabul edilirse, terapötik çabaya çok daha büyük katkı sağlamaktadır. Bu nedenle, terapinin konusu, masalın anlatısı ile bireyin kendi sorunları arasında bağlantı kurabilirse terapinin başarıya ulaşması daha kolay olacaktır (Pasca, 2004).

Her yaş gruba uygun olan masal terapisinde, terapistin üstlenmesi gereken birçok rol bulunmaktadır. Masalı anlatırken doğru mimik ve jestleri kullanması terapist açısından oldukça ehemmiyet taşımaktadır. Zira, masal anlatıcılığın sanatsal yönü terapistler açısından da vazgeçilmez bir durumdur (Pasca, 2004).

Masalın mesajını tespit etmek ve etkin bir şekilde iletebilmek için bazı temel bileşenler bulunmaktadır. Öncelikle terapistin masala tam olarak hakim olması gerekmektedir. Masalın altında yatan algoritma kaçırılırsa veya terapist tarafından bilinmiyorsa ve terapist dinleyicinin sorgularını yanıtlamaya ve hikâyeyi ikincisine çevirmeye hapsolmuşsa, masalın dinleyicinin bilinçsizliği üzerindeki etkileri dramatik bir şekilde düşebilir. Üstelik hikâyeye gönüllü direniş ve itirazlar oluşturabilir ve başlangıçta hedeflenen sonuca asla ulaşamaz. Bu nedenle, bir psikoterapist tarafından seçilen herhangi bir alegori, belirli bir değere (yani ahlaki, sosyal, vb.) bağlanmalıdır (Pasca, 2004).

Masal Terapistinin etkin ve nitelikli bir terapi verebilmesi için dikkat etmesi gereken önemli hususlar bulunmaktadır. Bu hususlardan bahsetmek gerekirse;

- 1) Terapistin masalı anlatırken keyif aldığı danışan ya da danışanlara verebilmesi bu sayede terapiye olan ilginin daha çok artması sağlanmalıdır.
- 2) Danışanın bizzat olay örgüsüne doğrudan dahil edilmesi bu sayede sürekli masalın dolayısıyla terapinin içinde kalması sağlanmalıdır.
- 3) Masalın esas mesajını, sulandırmamak için açıklamalar öz, açık ve kapsamlı olmalıdır (Pasca, 2004).

Masal terapileri, bir dizi işlev üstlenmektedir; Bir ayna olarak, terapötik bir masal duygusal ihtiyaçları yansıtır, böylece çok sayıda görüntü tetiklenir. Aynaya yansıyan bir görüntüye benzer şekilde, danışılan kişinin kendisini çatışma durumlarından ve kendi yaşam deneyiminden ayırmasına ve uzaklaştırmasına ve böylece artık bir mağdur olmamayı başarmasına izin verir (Pasca, 2004).

Masal Terapi aynı zamanda deneklerin terapiye direnişi ile yanlış anlamaları ve kendini savunma mekanizmalarının yüzleşmesi arasında bir arabulucu görevi üstlenmektedir. Böylelikle anlatının kahramanının hasta değil özne olduğunun altını çizer ve bu bakımdan danışma psikoloğunun masal anlatısını duruma göre değiştirirken yaratıcılık göstermesi gerektiğini vurgular. Beklenen sonucu elde etmek için, masalın psikolojik danışmada kullanılması doğru zamanlama ve uyarlanmış bir anlatı gerektirir (Pasca, 2004).

Masal Terapi yöntemleri açısından verilebilecek en iyi örneklerden biri; Brown (2006) tarafından yürütülen bir grup çalışmasıdır. Bu çalışma sanat terapisini sıradan masalların kullanımıyla birleştirerek masal terapi açısından önemli rol üstlenmektedir. Çalışmanın ilk etabında gruba bir masal anlatılmış ve arından gruptan masalda öne çıkan bir veya iki sahne çizimleri talep edilmiştir Daha sonra, gruptaki her bireyden çizdikleri sahneleri gruba anlatmaları istenmiştir

Bu çalışmayla birlikte hedeflenen amaç hem sanat hem de masal kullanımı yoluyla, danışanların daha derin bir anlayış ve farkındalık seviyesi deneyimlemesiydi. Grup içindeki sorunları ve endişeleri sunmak için yararlanılan masal sayesinde; grup, sorunlar etrafında ortak ve evrensellik deneyimlerini gösterebildi (Brown, 2006)

SONUÇ

Çeşitli psikoterapötik kliniklerde masalları kullanmanın çeşitli tekniklerinin uygulanmasının masal terapisini ayrı bir alan olarak “yok etmediği” unutulmamalıdır. Dahası, bu gerçek, yöntemleri "bitişik terapötik alana" nüfuz eden peri masalı terapisinin gücü ve popüleritesini kanıtlamaktadır. Sanat Terapisi, Bibliyoterapi ve Popüler Psikiyatri kitapları arasında sıkışıp kalan Masal Terapi hakkında kavramsal bir derleme niteliği olan bu çalışmada, Masalın psikoterapideki yeri ve yeni bir alan olmasına karşın uygulamada oldukça ileri seviyelere ulaşan Masal Terapi'nin yöntemleri ve işlevleri akademik olarak yazılmaya çalışılmıştır.

Ülkemizde Masal Terapi seansları, Masal Terapisi Eğitimleri ve Masal Terapi hakkında yazılan popüler romanlar oldukça fazla olmasına karşın, Masal Terapi hakkında Türkçe olarak kaleme alınmış bilimsel yazı yok denecek kadar azdır.

Sürekli gelişen bu alan hakkında bilimsel metin yetersizliği büyük bir bilgi kirliliğine sebep olmakta ve Masal Terapi kavramının yeterince anlaşılmasına sebebiyet vermektedir.

Bu çalışma ileride konu hakkında meydana getirilebilecek bilimsel tez, makale ve bildirimler için bir ışık niteliğindedir.

KAYNAKÇA

- Bal, F. (2018). Bibliyoterapi uygulamasının depresyon üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi. *Journal of Social And Humanities Sciences Research (JSHSR)*, 5(24), 1630-164
- Brown, N. B. (2008). The therapeutic use of fairy tales with adults in group therapy. *Journal of Creativity in Mental Health*, 2006-2007
- Cohen, L. (1994). The experience of therapeutic reading. *Western Journal of Nursing Research*, 16(4), 426-437.
- Dieckmann, H. (1997). Fairy-tales in psychotherapy. *Journal of Analytical Psychology*

- Kaplan, O. (2012). Eflatun Cem Güney'in derleyip yazdığı masalların çocuklarda karakter eğitimi açısından incelenmesi. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Fatih Üniversitesi, İstanbul
- Neydim, N. (2000). Çocuğun hayata dokunmasında edebiyatın işlevi. 1. İstanbul Çocukları Kurultayı, (Hazırlayanlar: Mustafa Ruhi Şirin ve Sevgi Usta Sayıta), İstanbul: Çocuk Vakfı Yayınları.
- Pala, I. (2004). Ansiklopedik divan şiiri sözlüğü. Ferec-ba'de'ş-şidde. Sayfa 151-152. İstanbul: Kapı Yayınları.
- Pardeck, J.T. ve Pardeck, J.A. (1998). An exploration of the uses of children's books as an approach for enhancing cultural diversity. *Early Child Development and Care*, 147, 25-31
- Pasca, D. M. (2015). The therapeutic fairytale. A strategic choice for a psychological counselor. *Journal of Defense Resources Management*, S. 6 (2), s. 83-86.
- Peseschkian, N. (1998). Doğu hikâyeleriyle psikoterapi. (Hürol Fışılıoğlu, Çev.). İstanbul: Beyaz Yayınları (8).
- Riarden, R. J., & Wilson, L. S. (1989). Bibliotherapy: Does it work?. *Journal of Counseling and Development*, 67, 506-508.
- Smith, A. (1989). Will the real bibliotherapist please stand up? *Journal of Youth Services in Libraries*, 2, 241-249.
- Stepherd, T., & Iles, L. (1976). What is bibliotherapy? *Language Arts*, 53, 569-571
- Tews, R.M. (1962). Bibliotherapy. *Library Trends*, 11(2), 97-105
- Whitaker, L. (1992) Healing the mother-daughter relationship through the therapeutic use of fairy tales, poetry, and stories. *Journal of Poetry Therapy*, S. 6(1), s. 35-44.