



6. Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongresi

*6th International
Medicine and Health Sciences Researches Congress*

-10 – 11 Nisan / April 2021-

(UTSAK)

**ONLINE
ANKARA**

Bildiri Tam Metin Kitabı *Proceeding Book*

Editör / Editor
Uzm. Dr. Münire BABAYİĞİT



Ankara 2021

Yayın Koordinatörü/ BroadcasteCoordinator•
Muhammet ÖZCAN

Yayın Yönetmeni / General Publishing Director •
Uzm. Dr. Münire BABAYİĞİT

Editörs / Editedby •
Uzm. Dr. Münire BABAYİĞİT

Kapak Tasarım / Cover Design
Bekir TURAN

İç Tasarım / Interior
Bekir TURAN

Birinci Basım / First Edition• ©
Nisan 2021 / April 2021-Ankara

ISBN:978-625-7813-66-2

ASOS YAYINEVİ

1st Edition / 1.baskı:Nisan/April 2021

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 / BOARDS

Kongre Onur Kurulu Başkanı / President of The Congress Honorary Board

Prof. Dr. Yavuz DEMİR, Ankara Bilim Üniversitesi Rektörü

Düzenleme Kurulu / Organizing Committee

Doç.Dr. Vazirova Sevda RAUF, Azerbaijan Pedagogical University
Doç. Dr. Vahit Onur GÜL, SBU Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzm. Dr. Münire BABAYİĞİT Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi
Dr. Tuğba GÖRGÜLÜ, Ankara Bilim Üniversitesi
Dr. Çiğdem Topçu GÜLÖKSÜZ, Ankara Bilim Üniversitesi
Uzm. Dr. Mutlu ŞAHİN, Gökçeada Devlet Hastanesi
Uzm. Dr. Veysel Barış TURHAN, Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi

Bilim ve Hakem Kurulu / Science and Referee Board

Doç. Dr. Mehmet Cemal ADIGÜZEL, Atatürk Üniversitesi
Doç.Dr. Sibel AKYOL, İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa
Prof.Dr. Ghassan AZİZ, University of Damascus, Damascus, Syria
Uzm. Dr. Münire BABAYİĞİT, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Doç. Dr. Hülya BALKAYA, Atatürk Üniversitesi
Dr. Ece BAYRAM, University of California
Doç.Dr. Selma Bakar DERTLİOĞLU, Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Prof.Dr. Behiye BOLGÜL, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
Dr. Elkhana ZARGAROV, Armed Forces Main Clinical Hospital Baku, Azerbaijan
Dr. Ahmad Al ESAU, University of Damascus, Damascus, Syria
Doç. Dr. Gülşen GONCAGÜL, Bursa Uludağ Üniversitesi
Dr. Tuğba GÖRGÜLÜ, Ankara Bilim Üniversitesi
Doç. Dr. Pınar GÜL, Atatürk Üniversitesi
Doç. Dr. Vahit Onur GÜL, SBU Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Dr. Çiğdem Topçu GÜLÖKSÜZ, Ankara Bilim Üniversitesi
Prof.Dr. Murat HANCI, İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa
Prof.Dr. Mehtap HONCA, Yozgat Bozok Üniversitesi
Dr. Irshad HUSSAİN, Islamia University of Bahawalpur
Dr. Öğretim Üyesi Elif KÖSE, Sakarya Üniversitesi
Doç.Dr. Ali GÜREL, Fırat Üniversitesi
Prof.Dr. Cemil KAVALCI, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eah
Prof. Dr. Khatira HASANOVA, Moscow State University, Russia
Dr. Natalia KOROLOVA, National Pirogov Memorial Medical University
Dr. Öğretim Üyesi Yüksel KURBAN, Yükses İhtisas Üniversitesi
Prof.Dr. Alireza Nikbakht NASRABADİ, Tehran University of Medical Sciences, Tehran
Prof.Dr. Besim Ben NISSAN, University of Technology Sydney
Doç.Dr. Oya ÖGENLER, Mersin Üniversitesi
Prof.Dr. Sevgiye Kaçar ÖZKARA, Kocaeli Üniversitesi
Dr. Ioannis PAPASOTİRİOU - Reserach Genetic Cancer Center, Switzerland
Doç.Dr. Vazirova Sevda Rauf, Azerbaijan Pedagogical University
Prof.Dr. Liudmila ROMANOVSKA, Khmel'nitsky National University
Prof. Dr. Gryna Sokur - Kherson Regional Oncologic Dispensary, Ukrayna

Doç. Dr. Mutlu ŞAHİN, Gökçeada Devlet Hastanesi
Doç. Dr. Emin ŐENGÜL, Atatürk Üniversitesi
Doç. Dr. Mehmet Özkan TİMURKAN, Atatürk Üniversitesi
Uzm. Dr. Veysel Barış TURHAN, Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi
Dr. Öğretim Üyesi Dilek YILMAZ, Bursa Uludağ Üniversitesi
Doç. Dr. Hüseyin BOZKURT, SBÜ Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi
Dr. Öğretim Üyesi Yüksel KURBAN, Yüksek İhtisas Üniversitesi

Sekreter / Secretary

Zuhal KOÇ

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Önsöz.....	1
Esra Baki- Sosyal Medyanın Psikolojik Etkileri.....	2
Kıvanç Dülger- İki Yüzey Örtücünün Bir Cam İyonomer Simanın Su Emme Ve Suda Çözünürlüğü Üzerindeki Etkinliği.....	9
Hasan Akbaba- Hızlandırılmış Yara Tedavisi İçin Katyonik Lipoplex Aracılı Fibroblast Büyüme Faktörü-2 Kodlayan Plazmid Dna İletimi	13
Nilüfer Aygün Bilecik- Kronik Bel Ağrısında Mezoterapi Etkin Bir Tedavi Yöntemi Olabilir Mi '	17
Ozan Gür, Selda Başar / Erdinç Esen / M. Baybars Ataoğlu / Sacit Turanlı- Osteoartritte Kinezyofobi Ve Ağrı Katastrofinin Ağrı, Eklem Hareket Açıklığı, Kas Kuvveti Ve Fonksiyon İle İlişkisi	21
Fulya Demirhan / Yıldız Analay Akbaba / Emrah Zirek / Nurettin Taştekin- COVID-19 Pandemisi Nedeniyle Evlerinde Sosyal İzolasyon Yaşayan Ve Daha Önceden Fibromyalji Sendromu Tanısı Almış Bireylere Uygulanan Tele-Rehabilitasyonun Etkinliğinin Araştırılması.....	31
Zeynep Acungil- Sağlık Bilimleri Fakültesi Öğrencilerinin Epilepsi Hakkında Bilgi Düzeyi	38
Ali Kalaycıoğlu / Ayşegül Muslu / Işık Sibel Küçükünal / Hakan Tutar / Bülent Gündüz- Çocuklarda Santral İşitsel İşleme Bozukluklarının Değerlendirilmesi: Ölçekler Ve Davranışsal Testler.....	46
Görkem Yiğit- Kronik Alt Ekstremitte İskemisi Nedeniyle Endovasküler İliak Ve Femoral Arter Angioplasti Ve Eş Zamanlı Kontralateral Femoro-Popliteal Bypass Uygulaması	55
Ulvi Mehmet Meral / Nazif Zeybek / Nail Ersöz / Yaşar Subutay Peker / Yusuf Peker / Ali Fuat Çiçek- Doku Yapıştırıcı İle Kaplanan Meşlerin Onlay Yerleştirilen Tavşanlarda Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması	60
İnan Korkmaz / Mehmet Emin Çelikkaya / Ahmet Atıcı- Çocuklarda Splenik Arter Anevrizma Ruptürü: Görüntüleme Bulguları Ve Tedavi Protokolleri	71
Cagdas Pamuk- Ön Diz Ağrısı Tedavisinde Yeni Bir Egzersiz Yöntemi: Elektromiyografik Bir Çalışma... 76	
Serhat Kaya- Bilgisayarlı Tomografide İnferior Konka Boyutunun Nazal Septum Deviasyonu Varlığıyla Ve Maksiller Sinüzitisin Tutulum Tarafıyla Olan İlişkisinin Volumetrik Değerlendirilmesi.....	79
Mert Kaşkal / Selçuk Şen / Yağız Üresin - Hipertansiyon Hastalarında Mobil Aplikasyon Kullanımının Tedavi Başarısı Ve İlaç Uyuncu Üzerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi	84
Mehmet Sait İcen / Ahmet Değirmenci- Ohss Sonrasında Gelişen Adneksiyal Torsiyon Ve Yönetimi: Olgu Sunumu.....	93
İşıl Kalan Sari- Obez Hastalarda Orlistat Tedavisinin Lipid Profili Üzerine Etkisi.....	99
Selim Görgün- Rutin Laboratuvar Ve Gaz Kromatografisi Yöntemleriyle Tanımlanan Mycobacterium Türlerinin Anti-Tüberkülo İlaçlara Ve Ofloksasine İn-Vitro Duyarlılığı.....	102
Cemil Kutsal / Reşit Tokuç- Benign Prostat Hiperplazisi Medikal Tedavisindeki İki Farklı Alfa Bloker İlacın Etkinlik Ve Yan Etki Düzeylerinin Karşılaştırılması	106
Serkan Ünlü - Vaka Örnekleriyle Birlikte Künt Batın Travmalarında Görülebilen Batın İçi Organ Yaralanmalarının Bilgisayarlı Tomografi İle Değerlendirilmesi	111
Buğra Kerget - COVID-19 Hastalarında Laboratuvar Parametrelerinin Solunum Fonksiyon Testleri İle İlişkisinin Değerlendirilmesi	122
İsmail İlter Denizoglu- Adenoid Vegetasyon Ve Tonsilla Palatinanın Yüzey Ve Derin Doku Florasının Efüzyonlu Otitis Media Etiyopatogenezindeki Rolü.....	137

Ülkü Miray Yildirim / Müferet Ergüven- Juvenil İdiyopatik Artrit Tanılı Çocuklarda 25(OH)Vitamin D Düzeylerinin Araştırılması	137
Serdar Nepesov / Aysun Say- Sağlıklı Yenidoğanlarda Ve Annelerinde Vitamin B12 Ve Folik Asit Eksikliği	146
Tekin Yildirim- Statine Bağlı Rabdomiyoliz: Olgu Sunumu	152
Durmuş Ali Çetin- Gaitada Gizli Kan Testi Pozitifliği Nedeni İle Kolonoskopi Yapılan Hastaların Klinik Ve Histopatolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	158
Mustafa Aykut Kural / Fatma Nazli Durmaz Çelik / Oytun Kal, Hatice Tankisi Sándor Beniczky- Türk Sinemasında Nörolojik Hastalıklar.....	162
Tülin Öztaş - Cerrahi Tedavi Gerektiren İnce Barsak İntussusepsiyonlu Çocuk Hastaların Radyolojik Ve Klinik Özellikleri.....	166
Veysel Garani Soylu- Superior Vena Cavada Santral Venöz Katater Malpozisyonu.....	172
Mustafa Kaçmaz - Propofole Bağlı Enjeksiyon Ağrısını Azaltmada 0.5 Mg/Kg Dexmedetomidinin Analjezik Etkisi.....	177
Recep Çağlar- Preoperatif Farklı İnflamatuvar Belirteçlerin Mide Karsinomlarında Prognozla	181
Mehmet Akçimen- Kalabalık Acil Servislerin Sevk Ve İdaresinde Etkin Triyaj Uygulamalarının Önemi	192
Fatma Çakmak Çelik- Ünitimizde İzlediğimiz Yardımcı Üreme Tekniği Ürünü Olan Yenidoğan Bebeklerde Morbidite Ve Mortalite.....	200
Şebnem Yosunkaya / Funda Gök / Alper Yosunkaya / Şerife Torun / Fatih Yücel / Soner Demirbaş- COVID-19 Pnömonili Hastalarda Fonksiyonel Il-6 Gen Polimorfizmlerinin (Rs1800796 ve Rs1800795) Araştırılması.....	209
Afig Gojayev / Salim Demirci- Mide Kanseri Tedavisinde Açık Ve Laparoskopik Distal Subtotal Gastrektominin Kısa Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması	216
Serkan Bilge Koca- Tip 1 Diyabetli Çocuklarda Ağız Ve Diş Sağlığına Yönelik Farkındalık, Bilgi, Tutum Ve Davranışların Değerlendirilmesi.....	226
Ümit Çavdar / Mehmet Sercan Ertürk- Beta Blocker Induced Pheochromocytoma Attack In A Patient With Graves Disease	232
Derya Sema Yaman Kalender / Mehmet Sercan Ertürk- COVID-19 Pandemisinde Endokrinologlar Olarak Neredeyiz'	238
Fatma Nur Akyazıcı / Başak Öney- Pankreas Kanseri Tıbbi Beslenme Tedavisi.....	242
Seher Susam- Doğuştan Kalça Çıkığında Ultrasonografi İle Erken Tanı	248
Büşra Erşan Erdem- Papiller-Kistik Tip Asinik Hücreli Karsinom: İnce İğne Aspirasyonu Değerlendirmesinde Tanıda Düşülebilecek Tuzaklar;Olgu Sunumu Ve Literatür Taraması.....	263
Gülten Çiçek Okuyan- Büyük İnsizyonel Hernilerde Double Mesh Kullanımı	256
Ufuk Turan, Serkan Şenkal- Sağ Pnömonektomi Ve Sol Ana Bronş-Karina Sleeve Rekonstrüksiyonunda Cerrahi Alan Entübasyonu İle Tek Akciğer Ventilasyonu	268
Aylin Öztürk, Ercan Arca- 18-25 Yaş Arası Genç Bireylerdeki Melanositik Nevüslerin Klinik Ve Dermatolojik Özelliklerinin İncelenmesi	273
Aydın Sarıhan- Anormal Yerleşimli Akut Apandisit	277
Selcuk Gulmez- Chemotherapy-Induced Cellulitis İn Patients Undergoing Cytoreductive Surgery And Hipec; Three Case Reports With Review of The Literature	291

Ferit Aydın, Cemil Yüksel / Bülent Aksel- Dev Retroperitoneal Liposarkom: Vaka Sunumu.....	294
Derya Hoşgün- Toplum Kökenli Pnömonide Kısa Dönem Mortalite Tahmininde C-Reaktif Protein, Albumin Ve Procalcitonin Rolü	301
Nermin Gündüz- Maligniteyi Taklit Eden Benign Uterin Neoplazm:Leiomyoadenomatoid Tümör.....	305
Nesrin Gareayaghi / Rahmiye Berkiten - Haemophilus Influenzae Ve Haemophilus Parainfluenzae Bakterilerinin İzolasyonu Beta-Laktamaz Aktivitesi ve Antibiyotik Direnci	310
Abdurrahman Akgün- Hipoglisemi Ve Kas Glikojen Sentaz Eksikliği.....	315
Huri Güvey / Zehra Yılmaz- A Possible Vertical Transmission Case of COVID 19.....	325
Banu Tufan Koçak- Çocuk Kliniğine Gastroenterit Tanısıyla Yatırılan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi	329
Çağdaş Can- St Segment Depresyonu Ve Posterior Miyokard Enfarktüsü: Güneyde Gürültü Çıkarıcı Kuzeyde Olabilir.....	334
Rukiye Bulut- İnfluenzada Risk Grupları Ve Aşılamanın Önemi: Bir Olgu Eşliğinde	344
Aysun Fırat- Nifedipine Tocolysis For Preterm Labor With or Without Sufficient Cervical Effacement .	347
Sefa Aktı / Ertuğrul Akşahin / Ali Biçimoğlu - Kilitli İntramedüller Çivileme Sonrasında Ön Diz Ağrısı Olan Hastaların Patellofemoral Diziliminin, Retrospektif Olarak Dinamik Bilgisayarlı Tomografi İle Analizi	353
Ahmet Cetinkal- A Single Center's Experience Concerning Ventriculoperitoneal Shunt-Related Complications In Newborns.....	362
Cemile Beşik- Üreteropelvik Bileşke Darlığı Nedeni İle Opere Edilen Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi	373
Esra Polat / Rifat Kılıçaslan / Mehmet Cihat Demir- One Of The Rare Causes Of The Long Qt: Fahr's Syndrome.....	378
Alp Karaaslan- Taze Kuzu Kadavrasında Posterior Lomber Pedikül Vidası Uygulamasına Yönelik Laboratuvar Eğitim Modeli	385
Murat Karataş / Hüseyin Esin- Laparoscopic Cholecystectomy In A Patient With Situs Inversus Totalis: A Case Report And Literature Review.....	389
Necmiye Ay / Ahmet Kemalettin Koltka / Ayşen Yücel - Minör Cerrahi Operasyonlardan Sonra Erken Dönem Postoperatif Ağrı Kontrolünde Hasta Kontrollü Analjezi Yöntemi İle Tramadol Ve Metamizolün Etkinlik Ve Yan Etkilerinin Karşılaştırılması	396
Eyüp Kaya- Anterior Üretral Darlık Değerlendirilmesinde Non-İnvaziv Fizyolojik Yöntem Miksiyon Sonoüretrografisi.....	402
İpek Yıldız Özaydın- Triple Negatif Meme Kanserinde Caveolin-1, EGFR, CK5/6 Ekspresyonunun Prognoza Etkisi.....	412
Muhammed Gömeç- Situs İnversus Totalisli Kolelitiazis Hastasında Modifiye Laparoskopik Kolesistektomi: Bir Olgu Sunumu.....	418
Ensar Durmuş / Mehmet Altuntaş- Derin Hiponatremili Hastaların Mortalitesi	425
Ayşe Tunçer Vural / Murat Durdu / Merih Tepeoğlu / Ayşe Canan Yazıcı / Deniz Seçkin- Tzanck Yayma Testinin Bazal Hücreli Karsinomanın Tanısında Ve Alt Tiplerinin Belirlenmesindeki Yeri.....	430
İlknur Fidancı / Medine Aysin Taşar / Eren Yıldız, Rukiye Saç- Özkıyım Girişiminde Bulunan Çocukların Uyku Alışkanlıkları	440

Betül Kurttes Gürsoy / Büşra Öztürk- Psikiyatri Polikliniğine Başvuran ve 19 Yıl Önce Düzce Depremi Yaşamış Olan Hastalarda Devam Eden Travma Sonrası Stres Bozukluğu.....	451
Serdar Aydoğan- Mide Kanseri Hastalarda Sağkalım Uzatılabilir Mi?	458
Oyhan Demirali- Sıçanlarda İntestinal İskemi-Reperfüzyon Hasarının Önlenmesinde Vitamin E Ve Dexametazonun Rolü	466
Levent Uğurlu- Kolorektal Kanselerde Cerrahi Sonrası Kolonoskopik Takibin Önemi.....	469
Öztürk Taşkın- Mounier-Kuhn Sendromu	476
Caner Mutlu, Şahbal Aras / Aylin Özbek / Belgin Ünal- Çocuk Ruh Sağlığı Hizmetlerinde Öncelik Belirleme Yöntemlerinin Değerlendirilmesi	481
Serhat Koran- Kore Akupunktur Tedavi Felsefesi.....	486
Elif Karalı- Endoskopik Sinüs Cerrahisinde Hemorajik Komplikasyonların Önlenmesi Ve Yönetimi	499
Aziz Serkan Senger - Mide Kanseri Nedeniyle Ameliyat Olan Hastalarda Prognoza Etki Eden Faktörler: Tek Merkez Deneyimi	503
Tourkian Chasan / Ayşe Kardelen Kurtdere / Zeynep Banu Doğanlar / Oğuzhan Doğanlar- Uzun Süreli Kronik Pestisit Kontaminasyonu Nöroblastoma Hücrelerinde Kemoterapi Ajanlarına Karşı Çoklu İlaç Direncini İndükler	509
Gamze Güven / Bedia Samancı- Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) 4g/5g Gen Polimorfizminin Alzheimer Hastalığı Riski Üzerine Etkisi	514
Mirkhalig Javadov Md- Pankreas Psödokisti Olarak Sunulan Benign Mezenterik Kistik Lenfanjiyom: Vaka Sunumu.....	526
Doğan Erdoğan / Ediz Altınlı- Kasık Fıtıklarında Kugel Tekniği İle Total Ekstraperitoneal(TEP) Laparoskopik Yaklaşımın Ve Gerilimsiz Hernioplasti (Lichtenstein Freetension Mesh) Onarım Tekniğinin Karşılaştırılması.....	534
Şeyma Babaoğlu / Necdet Poyraz / Pınar Diydem Yılmaz / Demet Aydoğdu- Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)'un Klinik Ve Görüntüleme Bulguları.....	537
Selma Şengiz Erhan- Akılda Tutulması Gereken Bir Antite: İntraabdominal Maligniteler Sebebiyle Yapılan Rezeksiyon Materyallerinde Rastlanılan Senkron Gastrointestinal Stromal Tümör	546
Sefer Üstebay- COVID-19 Pandemisinde Çocukluk Çağı Aşılamalarına Uyum: Bölgesel Bir Değerlendirme	560
Cansu Köseoğlu Toksoy / Gökçe Zeytin Demiral- Pandemide Migren Hastalarında Anksiyetenin Değerlendirilmesi	564
Sıtkı Ün / Mehmet Yoldaş- Potasyum Sitrat Kullanımının Böbrek Taşlarının Tedavisinde ESWL (Extracorporeal Shockwave Lithotripsy) Başarısına Etkisi Varmı'.....	572
İrfan Çınar- Lateral Mass Fiksasyon Tekniğinin Cerrahi Endikasyonları, Komplikasyonları Ve Sonuçları: Retrospektif Çalışma	569
Ayşe Ertekin, Abdülkadir Bilir- Karbonmonoksit Zehirlenmesi İle Acil Servise Başvuran Erişkin Hastaların Analizi	573
Yöntem Yaman- Tam Uyumlu Akraba Dışı Vericiden Allojeneik Kök Hücre Nakil Yapılan Hastalarda Steroid Dirençli Akut Graft Versus Host Hastalığı Etanercept Basiliximab İle Tedavisi.....	578
Yasin Tosun, Ozan Akıncı- İnsidental Paratiroidektomi: İnsidans Ve Risk Faktörleri	582
Halil İbrahim Taşçı- Perihepatic And Abdominal Wall Abscess Mimicking Hydatid Cyst: A Late Complication Of Spilled Gall Stones	584

Talha Sarıgöz- Nadir Bir Vaka: Kolesistokutanöz Fistül	589
Tayfun Vural / Burak Bayraktar / Damla Önal- Retrospective Analysis Of The Maternal And Perinatal Results Of Pregnancies With Thyroid Diseases	592
Emre Özoran / Fadime Didem Can Trabulus / Duygu Erhan / Bahadır Batar / Mehmet Güven- XRCC3, XRCC4, BAX Ve BCI-2 Gen Polimorfizmleri Ve Meme Kanseri İlişkisi	607
Nezih Pişkinpaşa- Skolyoz Ameliyatından Yıllar Sonra Gelişen Sıradışı Bir Özofagus Yaralanması	618
Pınar Diydem Yılmaz - Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Akut Atak Sırasında Bilgisayarlı Tomografi (Bt) Bulguları.....	622
Gülşah Yaşa Öztürk- COVID-19 Sonrası Sırt Ağrısında Lokal % 1 Lik Prokain Enjeksiyon Tedavisinin Etkinliği	628
İsmail İter Denizoglu- Voice Mask: A New Device For Voice Therapy And Vocal Training	634
Mustafa Korkut / Cihan Bedel - Immature Granulocytes: A Novel Biomarker of Acute Pericarditis.....	639
Umut Karaca- The Questionable Diverse Effect Of Agomelatine On Cisplatin Keratotoxicity	646
Gülşah İnal / Ayşe Arduçoğlu Merter / Tangül Pınarcı - Geriatrik Olgularda Paratiroid Adenomunda Yaş, Cinsiyet Ve Çap İlişkisi.....	653
Furkan Ertürk Urfalı- Primer Spontan Pnömotoraks: Sternum Varyasyonları Ve Pectus Excavatum Predispozan Midir'.....	659
Sinan Ömeroğlu / Mert Tanal- Laparoskopik Kolesistektomiden Açık Cerrahiye Geçişte Prediktif Faktörler	665
Abdullah Enes Atas / Şeyma Babaoğlu / Necdet Poyraz- Rigler Triadı: Safra Taşı İleusunun Klasik Radyolojik Bulguları	667
Gülçin Hacıbeyoğlu- Genel Anestezi Sonrası Nadir Görülen Bir Komplikasyon: Pnömomediastinum.....	673
Boran Urfalı, Senem Urfalı- Pediatrik Kranial Ateşli Silah Yaralanması: Olgu Analizi	679
Turgut Anuk- Schwannomanın Nadir Yerleşimi : Lumbosakral Bölge	685
Zeynep Atas / Erkan Atas / İlknur Temel - Pandemi Döneminde Sağlık Çalışanlarında Anksiyete Durumu	689
Gülname Fındık Güvendi- Deri Hastalıklarının Tanısında İmmünfloresan Mikroskopi Yönteminin Önemi	699
Sıdıka Sibel Gülova- Belirli Aralıklarla Değişik Dozlarda Verilen Eksojen Human Koryonik Gonadotropinin Korpus Luteum Fazına Etkisi	709
Serap Cilaker Mıçılı / Defne Engür / Kemal Uğur Tüfekci / Bora Baysal / Bedir İrem Eltutan / Şermin Genç / Abdullah Kumral- Hiperoksi Beyin Enerjisi Metabolizmasında Glikoliz Yolağından Pentoz Fosfat Yolağına Yönelmeye Neden Olabilir Mi?	716
Yüksel Dereli- Endovenöz Siyanoakrilat Glue Ablasyonu İle Varis Tedavisi.....	725
Fethi Gültop / Esra Aktaş Tekin- Eklampsi İle Gelen Hastada İntrakraniyal Kitle; Ayırıcı Tanının Önemi	730
Havva Hande Keser Şahin- Skabies Olgularda Histopatolojik Bulguların İncelenmesi: Beş Yıllık Deneyimin Retrospektif Analizi.....	734
Duygu Can / Şenay Balcı / Cengiz Özcan / Lülüfer Tamer- Baş Ve Boyun Kanserlerinde Enos T786c Polimorfizminin Olası Rolünün Araştırılması.....	741

Murat Sevmiş - Erken Ve Uzun Salınlımlı Takrolimusta Hedefte Olma Oranları Büyük Merkez Deneyimi	750
Salih Topal / Mesut Başara / S. Kadri Açıkgöz / Yakup Alsancak / Burak Sezenöz / Mustafa Ünlü / H. Murat Özdemir - Sağ Ventrikül Apikal Pacing İle Ortaya Çıkan Ventriküler Aktivasyon Sekansı Değişikliğinin, Her İki Ventrikülün Sistolik Ve Diyastolik Fonksiyonları Üzerine Olan Akut Etkisinin Ekokardiyografi Ve Radyonüklid Ventrikülografi İle Değerlendirilmesi.....	754
Yavuz Lima, Nevzat Denerel / Seçkin Şenşık - COVID-19 Enfeksiyonunun Sporcuların Psikolojik Durumları Üzerine Etkisi	766
Burak Aksu / Mehmet Mücahit Güncü - Ozon Gazının Çeşitli Patojen Mikroorganizmalar Üzerindeki Antimikrobiyal Etkiliğinin Saptanması	770
Türkan Gürsu / Hulusi Bülent Zeyneloğlu - Juvenil Ve Adolesan Hastalarda Görülen Menstrüel Bozuklukların İncelemesi.....	776
Betül Gündoğdu - Olgular Eşliğinde Ekinokok Osteomyelit İncelenmesi	780
Çiğdem Arabacı / Kenan Ak - Akut Gastroenteritli Olgularda Rota Virüs Ve Enterik Adenovirüs Antijen Sıklığının İmmünokromotografik Yöntemle Araştırılması: Yedi Yıllık Tek Merkezli Deneyim.....	788
Gülçin Harman Kamalı / Çiğdem Arabacı - Karaciğerin Parazitik Ve Non Parazitik Kistleri Arasında Ender Rastlanan Dört Alveolar Kist Hidatik Olgusu.....	793
Duygu Akın Saygın / Bilge Türkmen / Mehmet Tuğrul Yılmaz / Anıl Didem Aydın Kabakçı - COVID 19 Süresince ve Öncesi Ağız İle İlgili Anatomik ve Klinik Terimlerin İnternette Arama Sıklığı: Google Trend Analizi.....	798
Fatih Kardaş / Gökay Taylan / Çağlar Kaya / İlhan Kurultak - Hemodiyaliz Hastalarında Fragmented Qrs İle Ventriküler Aritmiler Arasındaki İlişki	809
Ramazan Dönmez - Masif Alt Gis Kanama Etiyolojisinde Anjiodisplazi ve Divertikül Birlikteliği : Olgusu.....	822
Emre Bozdağ - Semptomlarla Helikobakter Pylori İlişkisi.....	824
Şahbender Koç -Kalp Dışı Cerrahide Perioperatif Kardiyak Risk Değerlendirmesi	826
Abbas Tokyay - Doğu Anadolu Bölgesinde Görülen Sınıkçı Müdahaleleri ve Gelişen Komplikasyonlar....	838
Sedat Özdemir - Jinokolojik Onkoloji Cerrahilerinde Tümör Markerları.....	843
Yüksel Kurban - Over Kanseri Nedeni İle Opere Edilen ve Postoperatif Oluşan Lenfoselin %90' Lık Etil Alkol Skleroterapi İle Tedavisi ' Case Report'	851
Büşra Erşan Erdem / Çiğdem Vural - Papiller-Kistik Tip Asinik Hücreli Karsinom: İnce İğne Aspirasyonu Değerlendirmesinde Tanıda Düşülebilecek Tuzaklar;Olgusu Sunumu Ve Literatür Taraması.....	853
Özlem Kemer Aycan / Selçuk Yazıcı - Okul Çağı Öncesi (3-6 Yaş) Çocuklarda Serum 25 (OH) Vitamin D3'ün Sosyodemografik Parametreler İle İlişkisi.....	858

ÖNSÖZ / PREFACE

Değerli meslektaşlarım,

Sağlık alanında her gün bir yenilik, bir bilimsel gelişme gerçekleşmektedir. Bu gelişmelerin takibinde kongrelerin yeri büyüktür. Hayatın her noktasını etkileyen pandemiye rağmen bilimsel faaliyetlere ara verilmemekte, bilgi paylaşımının en önemli kaynaklarından biri olan kongrelerin de çevrimiçi gerçekleştirilmesiyle bilim insanlarının buluşması sağlanmaktadır. Bu zorlu süreçte sağlık çalışanlarının katılımlarıyla, akademik çalışmalarıyla değer kattığı 6. UTSAK kongresini 10-11 Nisan 2021 tarihinde büyük bir mutlulukla gerçekleştirmiş bulunmaktayız.

Kongrede sunulan bilimsel çalışmaların tüm sağlık çalışanlarına faydalı olacağını, yeni bilimsel çalışmalara ışık tutacağını ümit ediyoruz. Kongrenin gerçekleşmesinde, bu bildiri kitabının hazırlanmasında emeği geçen tüm bilim insanlarına, yazı işleri sorumlularına ve UTSAK kongresinde görev alan tüm çalışanlara sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Uzm. Dr. Münire Babayiğit

Kongre Düzenleme Kurulu adına

Presentation ID/Sunum No= 387

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Sosyal Medyanın Psikolojik Etkileri

Arş.Gör. Esra Baki¹

¹*Uluslararası Vizyon Üniversitesi*

Özet

Günümüzde iletişim araçları çok hızlı bir gelişim göstermektedir. Bu gelişim ise bireylerin internet araçlarını daha çok kullanmasına neden olmaktadır. Bunlardan en önemlisi de sosyal medyadır. Son yıllarda hızla çoğalan sosyal medya kullanımı, günümüzde insanların rutinleri arasında bulunan ve kullanan insan sayısının devamlı bir artış gösterdiği gözlemlenmiştir. Araştırmalar insanların, sosyal medya içinde zamanla daha fazla zaman harcadıklarını, bu sanal gerçeklik içinde gerçek yaşam gereksinimlerini karşılamaya çalıştıklarını ve yine bu sanal gerçeklik içinde yeni bir dünya oluşturarak yaşadıklarını da beraberinde göstermektedir.

Sosyal medya, günümüze gelişinden itibaren birçok alanda yaygın ve kolay kullanım alanları sunmasıyla birlikte, kuruluşundan bu yana önemini ve değerini katlayarak arttırmaktadır. Akıllı telefon kullanımı günümüzde çoğaldıkça sosyal medyaya erişim o kadar kolay duruma gelmiştir. Sosyal medyada geçirilen zaman arttıkça bireyler arasındaki iletişim aynı oranda azalmaya neden olmuştur. Sosyal medyanın yoğun olarak kullanılması sadece bireyler arası ilişkileri değil aynı zamanda bireyin kendi içsel dünyasında bazı psikolojik problemleri yaşamasına neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *İnternet, Sosyal Medya, İletişim, Bireyler Arası İlişkiler, Psikolojik problemler.*

Sosyal Medyanın Psikolojik Etkileri

Günümüzde sosyal medya kavramı olarak ele alınıp incelemeye konulduğunda literatürde birden fazla tanıma yer verilmektedir.

Bazı araştırmacılar sosyal medyayı, kişiler arasındaki karşılıklı etkileşimi destekleyen, ortak ilgi alanlarına sahip bireylerin paylaşımını arttıran ve herkesin kendi kişisel profilini ve iletişim kurmak istediği arkadaş listesini oluşturma şansı veren web tabanlı ortamlar olarak tanımlamaktadır.

Preeti'ye göre, sosyal medya kavramı; ortak bir amaç doğrultusunda kişilerin düşüncelerini paylaşmalarını ve birbirleriyle etkileşime girmelerini kolaylaştıran internet üzerinden bir topluluk oluşumunu işaret etmektedir.

Yapılan araştırmalar sonucunda sosyal medya ile ilgili tanımların bazıları, sosyal bir ortamda kendilerini tanıtmak, sosyal ağ ortamı kurmak, diğer kullanıcılarla iletişim kurmak ve devam ettirmek, oluşturdukları içerikte yer alan (fotoğraf, video, blog vb.) paylaşım, kişisel bilgilerini, fotoğraf ve videolarını içeren profil sayfası oluşturma ve tanımadığı insanlarla ilişkiler kurmak, yeni arkadaşlıklar keşfetme gibi olanaklar sunan çevrimiçi platformlardır.

Sosyal medya uygulamaları aracılığıyla bireyler kendi kişisel sayfalarını oluşturabilmekte ve buna dayalı olarak iletişimde bulunabilmekte, diğerleriyle etkileşim kurabilmektedir. Hazar'a göre sosyal medyanın en önemli özelliği bireylerin kendilerini başkalarına açık bir şekilde internet aracılığıyla ifade edebilmesidir.¹

Araştırmalar sonucunda, sosyal medyada paylaştığı gönderilerin altına beğeni veya yorum almadığında üzülen, sırf beğeni almak için paylaşım yapan veya beğeni almayacağı kaygısı ile paylaşım yapmaktan

kendisini alıkoyan insanların, yaşamını olduğundan daha farklı ve ulaşılamaz göstermeye yönelik çabalarının altında yatan temel duyguyu değersizlik duygusu ve özgüven eksikliği olarak değerlendirmek mümkündür. Bireyler paylaşımlarına beğeni almadıklarında kırılıyorlar ve beğeni yapmayan kişilerin de gönderilerini beğenmiyorlar hatta sırf kendisini beğenmiyor diye diğerini takipten çıkaran insanlar bile görebiliyoruz. Sosyal medya kullanımının insanlar üzerinde bu tarz olumsuz etkileri olduğu gözlemlenmiştir.

Bunun dışında sosyal medyadan takip edilen kişilerin hayatlarını merak etmek, sahte veya gerçek ulaşılamaz görünümde albenili gönderilerin akabinde kendi hayatlarıyla onların görünürdeki hayatlarını kıyas etmek de insanlarda mutsuzluğa ve depresyona sebebiyet verebilmektedir. Sosyal medyada insanlar başkaları tarafından değer görmek ve beğenilmek istediklerinden dolayı farkına varmadan gerçek yaşamlarından uzaklaştıkları görülmüştür.

Dolayısıyla insanların daha fazla değer görebilmek için yaptığı paylaşımlardan istediği sonucu alamadığı zaman kişide yetersizlik, değersizlik ve yalnızlık gibi olumsuz duyguları daha fazla hissetmelerine neden olur.

Yapılan araştırmalar sonucunda sosyal medya kullanımı için çocuklara verilen belirli bir yaş sınırı vardır, fakat çocukların ilgisini çeken bir platform olduğu için sahte hesaplar açarak kullanma riskleri mevcuttur bu durumda anne ve babaların gözlem yolunu arttırarak dikkat etmeleri gerekir.

Çocuk sosyal medya kullanırken siber zorbalığa maruz kalabilir, sosyal medya kullanımı sırasında cinsel içerikli paylaşımlarla karşılaşabilir, yaşına uygun olmayan içerikteki reklamlara maruz kalabilir, ayrıca iyi niyetli olmayan kullanıcılar tarafından saldırıya ve tacizlere maruz kalabilir bu gibi durumlar çocuğun psikolojisini etkileyecek çeşitli risk faktörleri içermektedir.

1. Sosyal Medya Kavramı

Sosyal medya, bireylerin tanıdığı ya da tanımadığı kişilerle iletişim kurma, fotoğraf ve video paylaşma şansına sahip olduğu sosyal bir ağ platformu olarak da tanımlanabilir.

Birey, sosyalleşme sürecinde birçok faktörün yanı sıra kitle iletişim araçlarının da etkisi altındadır. Bir çok araştırma sonucunda, sosyalleşme ve toplumdaki egemen ideolojinin bireylere aktarılması süreçlerinde kitle iletişim araçlarının oldukça etkili olduğunu göstermektedir. Birer sosyal etki kaynağı olan gazete, radyo ve televizyon aynı anda çok sayıda insana ulaşarak onların tutum ve davranışlarını, duygu ve düşüncelerini değiştirmeye çalışırlar. Aynı zamanda, siyaset, spor, ekonomi, pazarlama ve sağlık gibi birçok alanda egemen ideoloji kendi fikirlerini topluma aşılama için kitle iletişim araçlarını kullanmaktadır.²

Dolayısıyla kitle iletişim araçlarının birey ve toplum üzerindeki sosyal ve psikolojik etkilerini inceleyen birçok araştırma yapılmıştır.

Yapılan araştırmalar sonucunda, sosyal medya kullanıcıları tarafından kullanılan sosyal medya uygulamaları artık sadece iletişimi sağlamakla kalmayıp oyun, bilgi edinme, arama yapma gibi pek çok aktiviteye de olanak sağlayarak, neredeyse kişilerin hemen hemen bütün ihtiyaçlarını giderir duruma gelmiştir. Bu sayede birey, aradığı hemen her şeyi sosyal medyada bulduğu için başka bir araca ihtiyaç duymayacaktır.

Psikolojik bağlamda sıklıkla vurgusu yapılan “sosyal medya”nın, sadece kitle iletişim araçlarını değil, aynı zamanda “iletişim” kavramının kendisini de kapsadığına özellikle değinmek gerekir. İletişim psikolojisiyle benzerlik taşıyan sosyal medya psikolojisi, kişinin kendisiyle (intra-personal communication) ya da diğer insanlarla iletişimindeki (inter-personal communication) dinamiklerle de ilgilenir.³

Sosyal medya ağlarından biri olan Facebook, aşırı kullanımı sonucunda kişilerin hayatında birtakım problemlere yol açtığı gözlemlenmiştir. İsmi geçen problemler araştırmacılar ve klinisyenlerin de

araştırmaları ile bağımlılık gibi bir patolojiyi gündeme getirmiştir ve Facebook bağımlılığı yeni bir araştırma alanı olarak belli bir araştırma alanı olarak yerini almıştır.

Günümüzde akıllı telefonlardan kaynaklı sosyal medya hesaplarına ulaşım çok daha kolaydır. Hemen bakıp çıkacağım düşüncesi ile bireylerin günün önemli kısmını sosyal medya hesaplarında geçirdiği gözlemlenmiştir. Sosyal medya ile yapılan araştırmalarda, Facebook kullanımı ile yaşam doyumu arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmüştür. Çünkü Facebook ve sosyal çevre arasında kurulan iletişimin artması durumunun, kişilerin algıladıkları yaşam doyumunu yükselttiği gözlemlenmiştir.

Facebook kullanımıyla ilgili yapılan araştırmalar sonucunda, özellikle sosyal anksiyetesi yüksek kişilerin yüz yüze sosyal ilişkilerde ortaya koyamadıkları benliklerini sergileyebilme imkânı verdiği görülmüştür. Sosyal ilişkiler kurmak insan olmanın bir özelliği olsa da kimileri için bu ciddi bir anksiyete kaynağı olduğu gözlemlenmiştir.

Bu kişiler diğerleriyle bir arada olmak isteseler de dışlanma korkusuyla ortama girmekten çekinmektedirler. Birçok araştırma içe kapalı olan kişilerin sosyalleşme, bir gruba ait olma ve yalnızlıklarını giderme ihtiyacı nedeniyle sosyal medyayı daha fazla kullandığını gösteriyor.4

Instagramda yoğun kullanılan bir sosyal medya uygulaması olarak fotoğraf ve video paylaşımlarına izin vermektedir. Instagram'ın Facebook bünyesinde ortaya çıkan diğer bir sosyal medya ağını oluşturmaktadır. Bundan dolayı, ara yüzünün sade ve kullanımının kolay olması açıklık özelliğini ön planda tutmakta olup bu sebeple de her yaştan kesime hitap ettiğinden dolayı daha yaygın biçimde kullanılmaktadır. Instagramın yapılan araştırmalara göre son dönemin popüleritesi ve kullanım oranları katlanarak artış gösteren bir sosyal medya platformudur.5

Aynı zamanda, uygulamayı ilgi çekici yapan en önemli özelliğin ise çekilen fotoğraflara hızlı ve etkileyici filtrelerin uygulanabilmesi olduğu görülmektedir, bu filtreler sayesinde normal hayatta rastladığımız en basit nesneler bile sanki bir sanatçının elinden çıkmış gibi fotoğraflanabilir.6

Yapılan araştırmalar sonucunda, sürü davranışı bireylerin periyodik bir zamanda gerçekleşen bir olgu karşısında, bireysel düşüncelerini göz önüne almaksızın, çoğunlukta yer alan kesim ile aynı yönde benzer ya da aynı davranışları sergilemesidir.

Chen'e göre bireyler istediği davranışı sergileme konusunda özgür kaldıklarında genellikle birbirlerini taklit etmektedir. Bireylerin bu eğilimi ise sürü davranışı ile sonuçlanmaktadır.7

Instagram platformunda aktif olan blogger'lık yapan veya ünlü kesiminde bulunan kişileri takip eden bireyler ise, onların yaptığı paylaşımları özümseyerek benzer hareket ve paylaşımlar yapmaya başlamaları psikolojide sürü davranışını olarak tanımlanan davranış türünü ortaya çıkarmaktadır.

Sosyal medya ağlarından biri olan Foursquare ise, konum temelli çalışan bir sosyal medya uygulamasıdır. Foursquare kullanılarak hem mekân aranabilmekte hem de "check-in" olarak tabir edilen yer bildirimi yapabilme olanağı sağlayan bir sosyal medya platformudur.

Yapılan araştırmalar sonucunda bireylerin bulunduğu yerle ilgili bildirim yapma alışkanlığının hızla büyüdüğü ve bunun belli bir zamandan sonra bağımlılık yapmaya başladığı görülmektedir.

Bireylerin internette bildirim paylaşarak gereğinden fazla zaman harcamaya başlaması durumu sosyalizasyon olarak isimlendirilmektedir. Psikologlar bu durumu "sosyal bildirim bağımlılığı" olarak isimlendirmektedirler. Bu kullanıcılar bildirimlerini paylaşarak sosyalleşeceklerini düşünmelerine rağmen, asosyal olmakta ve beyin o an sosyalizasyona kurulu olduğundan gerçek sosyal ilişkileri reddetmektedir. Çünkü beyin sadece bildirim gördüğü anda sosyalleşiyormuş gibi bir algılama sürecine girmiş olduğu görülmektedir.

Sosyal medya uygulamalarının özellikleri dikkate alındığında, bu ortamları oldukça cazip hale getirecek özelliklerin insanları derinden etkilediği ve hayatlarının bir parçası haline getirerek devamlı orada bulunma isteği yarattığı açıkça görülmektedir. Bu durum, sosyal medyadan olumlu olarak yararlanılmasının yanında bir takım problemlerin doğmasına ve bu problemleri giderme yollarının araştırılmasına neden olmuştur.

1. Kişilik ve Sosyal Medya

Kişilik kavramı ele alındığında her insana özel bir yapı barındıran, birçok kuram ve kişilik üzerine bir çok kuramcı tarafından ayrıntılı bir sınıflandırma yapılabilmektedir. Burger'a göre kişilik iki yapılanmadan oluşur. Kişinin birbiri ile tutarlı davranış örüntüleri ile içsel süreçleri şeklinde sınıflandırılabilir bu iki yapıdan ilki olan tutarlı davranış örüntülerinde, kişinin davranış örüntülerinin her aynı durumda ve ne zaman karşılaşırsa karşılaşsın tahmin edilebilir olması yönündedir. İkinci yapı ise kişinin yaşam olayları, düşünce süreçleri, dürtüsel işlevleri ve duygusal yapılanmasıdır.

Kişilerin sosyal medyayı iletişim ve eğlence ihtiyaçları nedeni ile kullandıkları varsayımından dolayı, sosyal medya kullanımları ve kişilik özellikleri ile ilgili psikolojik çalışmaların varlığı da gündeme gelmektedir. Kişilik özelliklerinin, sosyal ihtiyaçlar nedeni ile oluşan sosyal etkileşime geçme istekleri ve ilişki kurma ihtiyaçları nedeni ile sosyal medya ve interneti kullanımını etkilediği gözlemlenmiştir.⁸

2. Sosyal Medyanın Bireylerin Sosyalleşmelerine Etkileri

Bireylerin sosyalleşmesi sonucunda, içinde bulunduğu toplumun bir üyesi olarak rollerini almalarıyla, toplumun egemen kurallarını benimsemeleriyle ve bunu uygulamalarıyla başlamaktadır. Ancak bu başlangıç ilk olarak aile kurumuyla daha sonraları ise okul, akran grupları, yönetsel birimler, dernekler, komşu kümeleri gibi gruplarla devam etmektedir. Çünkü toplum, bu etmenlerin toplamından oluşan bir yapıdır.

Bir iletişim aracı olarak internet, artık diğer medya araçlarının yerini almış durumdadır. İnsanlar internette mesajlaşma, gazete okuma ve TV izleme gibi imkânlarla sahiptir. Ayrıca yüz yüze görüşme formatından uzak, sanal bir etkileşim olduğu için oldukça esnek bir ortam yaratmaktadır. Bu esneklik ve internetin diğer medya araçlarının işlevlerini kapsayıcı özelliği sayesinde kullanıcılar için çevrimiçi iletişim, daha cazip hale gelmektedir. Bu durum insanların iletişim kurma ve sosyalleşme olgusunda da belirgin bir değişime neden olmuştur.

İnternet erişiminin kolaylığı kitap okuma, dizi izleme ya da herhangi bir bilgiye kolay bir biçimde erişim imkânı sunmaktadır. Günümüzde neredeyse çoğu bilgilere istenilen zamanda rahatlıkla internet aracılığıyla erişim kolaylığı sağlamaktadır. Fakat bu erişim kolaylığı aynı zamanda asosyalleşmeyi de ortaya çıkarmaktadır.

Sosyal medya aracılığı ile kurulan iletişim de yanlış anlamalara açık bir iletişim şeklidir. Çünkü mimik ve beden dili görülmediği için farklı anlaşılmalara çok açıktır. "Sistem insanı insana, yaşama yabancılaştırırken, aynı zamanda onu yalnızlaştırıyor. Tek başına bırakılan insan farkına varmadan ev, apartman, ve kapalı ortam olan iş yerlerinde kalmalarına neden oluyor.

Aslında milyonlar içinde yalnız, yabancı ve sadece tüketen bir insan kişiliği yaratan bu sistem, daha sonra sanal bir dünyayı çözüm yolu olarak insanların önüne koymaktadır. "Sosyal ağ" dedikleri bu sanal dünya, insanı bireyselleştiren, yalnızlaştıran dünyasında bir kurtarıcı yapıymış gibi gösterilmektedir.

Kendini yalnız hisseden bireye, insani değerlere, insan ilişkilerine yabancılaştırılan milyonlarca insan için suni çözümler üretilerek, insanlara sanal bir dünya sunulmaktadır. Günümüzde, bulunduğumuz hayat içinde, apartmanındaki, sokağındaki, işyerindeki, okulundaki insanlardan uzak duran, onları tanımak için çaba harcamayan milyonlarca insan bilgisayar dünyasının beyaz camından "arkadaşlıklar" sürdürmek için çaba gösteriyor.

Dolayısıyla bireyler yüz yüze iletişimi tercih etmek yerine, beyaz ekran ve telefon arkasına saklanarak sanal ortamda insanlarla iletişimi kurmayı tercih etmektedirler.⁹

3. Sosyal Medyanın Gençler Üzerindeki Olumsuz Etkileri

Genel olarak sosyal medyanın bireylerin sosyal refahı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Sosyal medyanın çocuklar ve gençler üzerindeki olumsuz etkileri alt başlıklarda açıklanmıştır.

- **Sosyal Güvensizlik:** Çevrimiçi kullanıcılar şımarık veya saldırgan davranışlar gösterebilmektedir. Gençlerin bu davranışları gerçek hayatta da gerçekleştirdikleri düşünülmektedir. Bu durum tanınmayan kişilere karşı sosyal güvensizliği ortaya çıkarmaktadır.
- **Siber Zorbalık:** Sosyal medyada sık sık bahsedilen tehlikelerden biri de siber zorbalıktır. Facebook tarzı siteleri kullanan bireyler kendilerine karşı bir tehdit hissettiğinde onlara karşı tehdit içeren mesajlar gönderebilmektedirler.
- **Şiddet Görüntüleri:** Sık sık dünyadaki siyasi olayların bir sonucu olarak, açık ve şiddet görüntüleri yayınlanması nedeniyle Facebook gibi sosyal medya sitelerinde çok fazla zaman harcamak tehlikeli olabilmektedir. Bu görüntüler çocukların ve gençlerin düşünceleri üzerinde olumsuz etkiler oluşturmaktadır.
- **Siber İstismar:** Sosyal medyanın en rahatsız edici yönlerinden birisi de küçük çocuklar ya da gençlerle arkadaşlık yapmak için sahte hesapların kullanılmasıdır. Bu bireyler gençlerin güvenini kazanmak için aynı yaştaymış gibi davranır ve bu sayede okulları ve takıldıkları mekânlar gibi hayati kişisel bilgiler edinebilmektedir. Dolayısıyla edinilen bu bilgiler sayesinde kurbanı, yani gençleri cinsel olarak teşhir etmek, taciz etmek ve zorbalık için kullanabilmektedir.
- **Duygusal Etkiler:** Psikologlar ve Psikolojik Danışmanlar, düşük benlik sayısı veya güvenden mustarip gençler için sosyal medyanın duygusal etkileri olabileceği konusunda uyarılmaktadır. Bu tür gençler arkadaşlarının başarısını Facebook'taki arkadaş sayısına ya da sosyal medyada dâhil olduğu gruplara göre değerlendirmektedir. Dolayısıyla gençlerin diğer insanlara karşı güvenlerinin daha da azalmasına neden olmaktadır.¹⁰

4. Sosyal Medyanın Gençler için Olumlu Yanları:

Sosyal medya gibi internet platformlarının, gençlerin çeşitli yollarla kendilerini güçlendirmesi ve geliştirmesi için birden çok fayda sağlamaktadır. Sosyal medya sayesinde, hem daha çok bilgiye ulaşmalarını hemde, çevrimiçi ortamlarda oluşturulan bağlantılar ve sosyal etkileşimler gençlerin özgüveninin ve sosyal becerilerinin gelişmesine olanak sağlamaktadır. Sosyal medya ve sosyal ağların gençler üzerinde olumlu etkileri alt başlıklarda açıklanmıştır.

- **Sosyalleşme ve İletişim:** Sosyal medya siteleri gençlerin aile ve arkadaşları ile bağlantı halinde bulunma, fotoğraf paylaşma ve fikir alışverişinde bulunma gibi birçok eylemi çevrimiçi gerçekleştirme imkânı sağlamaktadır. Sosyal medya hizmetleri yerel, ulusal ve uluslararası bağlamda münazara ve tartışma gerçekleştirmek için kullanılabilir. Bu da kişinin kendini daha iyi ifade edebilme şansı vermektedir.
- **Geliştirilmiş Öğrenme Fırsatı:** Öğrenciler ödev ve grup projeleri yaparken birbirleri ile bağlantı kurmak için sosyal medyayı tercih etmektedirler. Bunlar da öğrencilerin yabancı dil, yazılı anlatım ve yaratıcılık becerilerinin gelişmesine yardımcı olur.
- **Farklı Fikirleri Keşfetme ve Öğrenme:** Sosyal ağlar araştırmayı ve keşfetmeyi teşvik etmektedirler. Eğer bir kişi kitaplara, yemek tariflerine, farklı fikirlere ilgi duyuyorsa, bu ilgi çekici konuları sosyal ağlarda paylaşılan bilgiler bulmak kolaylaşır. Dolayısıyla gençlerin ilgi duydukları konularda yeni şeyler öğrenmelerine imkân sağlamaktadır.
- **Teknolojik Becerileri Artırma:** sosyal medya platformunu yönetmek ve etkili bir şekilde etkileşim halinde olmak iş hayatında önemli bir yer tutmaktadır.

Yeni teknolojilere, servislere ve ortamlara kolay bir şekilde adapte olabilmek ve işverenlerin değer verdiği yeteneklere sahip olmalarına olanak sağlamaktadır.

5. Sosyal Medyanın Avantajları

Yapılan araştırmalar sonucunda, günümüzdeki bilgi teknolojilerine dayalı dünyasında, sosyal medyanın geleneksel medyaya oranla çok daha fazla avantaj taşıdığı gözlemlenmiştir. Geleneksel medya kullanılarak hedef kitleye ulaştırılması planlanan içeriğin hazırlık ve yayın aşaması saatlerce sürebilirken, sosyal medya bu süreyi dakikalara indirebilmektedir. Dolayısıyla sosyal medyanın her şeyden önce hız ve ucuzluk avantajı sağladığı görülmektedir.¹¹

- Sosyal medya güvenilirirdir.
- Sosyal medya iki yönlü ilişki ve konuşma fırsatı sunmaktadır.
- Sosyal medya paylaşımlara imkân sağlamaktadır. İnsanlar sosyal medya yoluyla ilgilerini çeken düşünceler, görüntüler ve ses dosyalarını diğer kullanıcılarla paylaşmaktadırlar.
- Sosyal medya internet kullanıcılarını sadece enformasyon tüketen kişiler olmaktan çıkarıp, aynı anda hem enformasyon üreten, hem enformasyon tüketen kişiler olarak değiştirmektedir.
- Sosyal medya internet kullanıcılarına istedikleri içerikleri seçme imkânı sağlamaktadır.¹²

6. Sosyal Medyanın Dezavantajları:

Günümüzde etkin şekilde kullanılan sosyal medya ile ilgili birçok avantajın olmasının yanı sıra dezavantajları da vardır. Sosyal ağlarda gönüllülük esastır ve birçok insan gönüllü olarak kendisiyle ilgili gizli bilgileri paylaşmaktadır. Bu durum insanların gizliliğini kaybetmesine sebep olur.

- Sosyal medya, medyaya çok hızlı yayılım fırsatı sunmaktadır.
- Olumsuz haberler veya olaylar bu medya yoluyla çok hızlı bir şekilde yayılabilmektedir.
- Sosyal medya yoluyla çeşitli konularda binlerce kişi tarafından içerikler üretilmektedir.İçeriklerle ilgili iyi ve uygun filtreler bulunmadığı takdirde, özel bir konuda bilgi sahibi olmak isteyen insanlar internet ortamında aşırı bilgiyle karşılaşarak hangi kaynaktan ve hangi bilgiden yararlanmaları hakkında sorunlar yaşamaktadırlar.
- İnternet bağlantısı, bilgisayar veya gelişmiş cep telefonlarının bulunduğu her ortamda sosyal medya faaliyetlerinin yapılması mümkündür.
- Bu özellik bir avantaj sayılsa bile çalışmaya çok odaklı olan kişilerin iş ve yaşam dengesini bozduğu için dezavantaj olabilmektedir.¹³

Sonuç

Bilgi teknolojileri bireylerin, düşüncelerini ve eserlerini paylaşacakları imkanlar yaratan, paylaşım ve tartışmanın esas olduğu bir medya ortamı sağlamaktadır.

Sosyal medya olarak adlandırılan bu sanal ortam, kullanıcı tabanlı olmasının yanında kitleleri ve insanları toplaması ve aralarındaki etkileşimi artırması bakımından önemlidir.

Yapılan araştırmalar sonucunda günümüzde, insanları güçlü bir şekilde etkilemekte ve alışkanlıklarını değiştirmektedir. Bu sosyal ağlar arkadaş edinme, bilgi paylaşma, hayattan kaçma, fotoğraf arşivleme gibi çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır.

Bireysel ve toplumsal etkileşimleri bağlamında düşünüldüğünde psikoloji ve sosyal medya arasında ya da ikisinin ürettiği söylem arasında bir paralellik olduğunu ifade etmek gerekir. Her ikisinde de bizi sarmalayan hayatı anlamlandırma çabası ve etrafımızda olup bitenleri açıklama çabası yatmaktadır.

Son yıllarda sosyal medya kullanımı çok hızlı bir artış göstermeye devam ederse, önümüzdeki yıllarda bireyler üzerinde olumsuz psikolojik etkilerin görülmesine neden olacaktır.

Bu ve bu gibi olumsuz etkilerin önüne geçilebilmesi için gerekli önlemlerin alınması, bireylerin sosyal medyadan belirli dönemler uzaklaşıp sosyal medya detoksu yapmaları, olumsuz etkileri engellemek amacıyla psikologlar ve psikolojik danışmanlar tarafından üniversitelerde yüz yüze yada online şekilde konferanslar düzenleyerek bilinçli sosyal medya kullanımı hakkında gerekli bilgilerin verilmesi gereklidir.

Kaynakça

1. GÜLEÇ Vusala, Aile İlişkilerinin Sosyal Medya ile Birlikte Çöküşü, İstanbul Aydın Üniversitesi, Yeni Medya Elektronik Dergisi, Cilt:2, Sayı:1, 2018.
2. ÇAYIRLI Ezgi, Sosyal Medya Kullanım Özelliklerinin Kişilik Yapılanmaları, Yaşam Doyumu ve Depresyon Açısından İncelenmesi, Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi, Işık Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2017.
3. CAN Lutfiye, Sosyal Medya Pazarlaması Kanalı Olarak İnsagram'da Algılanan Sürü Davranışı ve Satın Alma Niyeti, İktisat ve Girişimcilik Üniversitesi, Kırgız - Türk Sosyal Bilimler Enstitüsü, Uluslararası Hakemli Sosyal Bilimler E – Dergisi, Sayı:59, 2017.
4. SAĞBAŞ Ensar Arif , BALLI Serkan , ŞEN Faruk, Sosyal Medya ve Gençler Üzerindeki Etkileri, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Uluslararası Gençlik Araştırmaları Kongresi Bildiri Kitabı, 2016.
5. KILIÇ Çetin , Gündem Belirleme Kuramı Çerçevesinde Siyasal Karar Verme Sürecine Sosyal Medya Etkisinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Ticaret Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul, 2015.
6. ÖZTÜRK Mehmet Fatih, TALAS Mustafa , Sosyal Medya Ve Eğitim Etkileşimi, Türk Dünyası Dergisi, Cilt:7, Sayı:1, 2015.
7. YILDIRIM Erol, Sosyal Medya Psikolojisi Ve Dijital Yerliler, Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi, 2014, Website: <http://www.sdplatform.com/Dergi/804/Sosyal-medya-psikolojisi-ve-dijital-yerliler.aspx> (Çevrimiçi tarih: 10.01.2021)
8. TOSYALI Hikmet, SÜTÇÜ Cem Sefa, Sağlık İletişiminde Sosyal Medya Kullanımının Bireyler Üzerindeki Etkileri, Maltepe Üniversitesi İletişim Fakültesi Dergisi, Sayı:3, 2016.
9. GEÇER Ekmel, Medya İçeriğinin Psikolojisi: Kurumsal Bir Alt Yapı, TRT Akademi Spor Yayıncılığı, Cilt:4, Sayı:8, 2019.

Presentation ID/Sunum No= 300

Oral Presentation / Sözlü Sunum

İki Yüzey Örtücünün Bir Cam İyonomer Simanın Su Emme ve Suda Çözünürlüğü Üzerindeki Etkinliği

Dr. Kıvanç Dülger¹

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Özet

Amaç: Cam iyonomer simanların klinik pratiğinde pekçok avantajı mevcuttur. Diğer yandan nem kontaminasyonu bu materyallerin özelliklerine zarar verebilmektedir. Bu çalışmanın amacı, iki adet yüzey örtücünün cam iyonomer materyalinin su emme ve suda çözünme üzerindeki etkinliğini karşılaştırmaktır.

Materyal metod: Cam iyonomer simandan 30 tane yuvarlak şekiller üretilmiştir. (çap: 10 mm-yükseklik 2 mm). Hacimleri ölçüldükten sonra 3 gruba ayrılmışlardır. Kontrol dışındaki grupların yüzeyleri yüzey örtücüyle kaplanmıştır (Grup 1: kontrol; Grup 2: Riva Coat(SDI, Bayswater, Avustralya); Grup 3: Adper Single Bond 2(3M ESPE, St Paul, USA). Sabit bir ağırlığa ulaşana kadar örnekler 24 saat desikatörde bekletilmiştir (M1). Daha sonra örnekler distile suda 24 saat ve 7 gün bekletilmiştir ve ağırlıkları kaydedilmiştir (M2a ve M2b). Tekrar desikatörde sabit bir ağırlığa ulaşana kadar bekletilmişlerdir (M3). Su emme /çözünme şu şekilde hesaplanmıştır: $Su\ emme = (M2a,b - M3) / V$ $Suda\ çözünme = (M1 - M3) / V$ Veriler Kruskal Wallis, Shapiro Wilk ve Dunn testleri ile analiz edilmiştir.

Sonuç: 1. gün su emme sırasıyla 28.04; 31.89 and 26.73'dir ve istatistiksel fark yoktur. 7. gün su emme değerleri sırasıyla kontrol, Riva Coat and Adper Single Bond 2 58.09; 61.82; 54.84'dir ve istatistiksel fark bulunmamaktadır. Halbuki suda çözünürlük bakımından istatistiksel anlamlı fark mevcuttur. Adper Single Bond 2(-16.87) , kontrol (-20.85) ve Riva Coat grup(-20.74)larına göre daha fazla suda çözünürlük göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Yüzey örtücü, cam iyonomer, su emme, suda çözünme

The Effectiveness Of Two Surface Coatings On Water Sorption and Solubility Of Glass Ionomer Material

Abstract

Aim: Glass ionomer cements have many advantages in clinical practice. However, moisture contamination has negative effects on their characteristics. The aim of this study is to compare the effect of two surface coatings on the water sorption /solubility of a glass ionomer cement.

Materials and Methods: Thirty disc-shaped specimens of a glass ionomer material were produced. After measuring their volumes, they were assigned into 3 groups randomly. (Group 1: Control; Group 2: Riva Coat (SDI, Bayswater, Australia); Group 3: Adper Single Bond 2(3M ESPE, St Paul, USA). The samples were kept in a desiccator 24 h until a constant weight was obtained (M1). They were left in distilled water for 24 h and 7 days and weighted again (M2a and M2b). Then, they were placed in a desiccator to reach a constant weight (M3). Water sorption/solubility were calculated as: $WSorption = (M2a,b - M3) / V$ $Wsolubility = (M1 - M3) / V$.

Data were analyzed by Kruskal Wallis, Shapiro Wilk and Dunn tests.

Results: There was no statistically significant difference for the first day ($p=0.606$) and the seventh day of water sorption results ($p=0.642$). However, there was statistical difference in terms of water solubility ($p=0.003$). Adper Single Bond 2 had more water solubility(-16.87) than the control(-20.85) and Riva Coat group(-20.74).

Conclusion: It can be concluded that Adper Single Bond 2 increased the water solubility of glass-ionomer more than Riva Coat.

Key words: Surface coating, glass ionomer, water sorption, water solubility

1.Giriş

Cam iyonomer simanlar pekçok avantajı nedeniyle klinik pratiğinde sıklıkla kullanılan restoratif materyallerden biridir.¹ Bu avantajlarından bazıları florid salınımları , diş dokusuna adezyonları ve biyoyumlulukları olarak sayılabilir. ^{2,3} Fakat bu materyallerin sıvılardaki çözünürlüğü ve ayrışması ömrünü etkileyen bir faktördür. Su emme ve suda çözünme ayrıca mekanik özelliklerini de etkilemektedir.⁴ Sonuç



olarak materyaldeki bozulmanın etkisiyle mikrosızıntı, restorasyonlarda kırılmalar, arayüzde bozulmalar görülebilmektedir.⁵

Yüzey örtücü ajanların gelişmesiyle birlikte cam iyonomer materyalini nem kontaminasyonundan koruduğu, gingival sızıntıyı önlediği ileri sürülmektedir.⁶ Bu nedenle bu yüzey örtücüler (kopal kavite vernikleri, ışıkla polimerize olan bonding reçineler, cıcalar ve vazelin) cam iyonomer simanların yüzeylerini korumak için kullanılmaktadır.^{7,8} Ayrıca cam iyonomerlerin yüzey pürüzlülüklerini azaltarak estetik ve parlak görüntü sağladıkları ve restorasyon-diş arasındaki marjinal bütünlüğü korudukları belirtilmiştir.⁹

Mekanik özelliklerindeki bozulmayı da önlemek için yüzey koruyucu ajanların uygulanabilir olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu materyallerin cam iyonomerin yüzeyindeki suyun hareketini önleyerek mekanik özelliklerini arttırdığı da vurgulanmıştır.¹⁰ Bu nedenle bu çalışmanın amacı iki farklı yüzey koruyucunun cam iyonomer materyalinin su emme/suda çözünme üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

2. Materyal-Metod:

Cam iyonomer materyali (3M ESPE, Amerika) karıştırılarak teflon kalıplar (çap: 10 mm, yükseklik 2 mm) içerisine kondanse edilmiştir. Toplamda 30 adet üretilmiştir. Kumpas ile çap ve yükseklikleri ölçülerek hacimleri hesaplanmıştır. Daha sonra rastgele 3 gruba ayrılmışlardır (n=10). Kontrol grubu dışındakilere yüzey örtücü uygulanmıştır. (1. Grup: Kontrol, 2. Grup: Riva Coat (SDI, Avustralya), 3. Grup: Adper Single Bond 2 (3M ESPE, Amerika)). Yüzey örtücüler polimerize edilmiştir. Daha sonra örnekler desikatör içine konarak sabit bir ağırlığa ulaşana kadar inkübatörde bekletilmiştir. 24 saatte bir hassas terazi ile ağırlıkları ölçülmüştür. Sabit ağırlıkları kaydedilmiştir (M1). Örnekler 24 saat ve 7 gün süreyle distile su içinde inkübatörde bekletilmiştir. Distile sudan çıkarılıp kurutulan örneklerin 24 saat sonraki ağırlıkları kaydedilmiştir (M2a). Aynı işlem 7 gün sonra da tekrarlanmıştır ve ağırlıkları kaydedilmiştir (M2b). Örnekler tekrar desikatöre konarak inkübatörde sabit bir ağırlığa ulaşana kadar tartılmıştır ve ağırlıkları tekrar kaydedilmiştir (M3). Örneklerin su emme ve suda çözünme değerleri şu formülle hesaplanmıştır:

$$\text{Su emme} = (M2a, b - M3) / V$$

$$\text{Suda çözünme} = (M1 - M3) / V$$

2.1. İstatistiksel Analiz:

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Gruplara göre su emme değerleri ile suda çözünürlük değerlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar ise Dunn testi ile gerçekleştirildi. Önem düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

3.Bulgular

Tablo 1. Gruplara Göre 1 Günlük ve 7 Günlük Su Emme Değerlerinin Karşılaştırılması

	1 Günlük		7 Günlük	
	Ortalama $\pm$ S.Sapma	Ortanca (min:mak)	Ortalama $\pm$ S.Sapma	Ortanca (min:mak)
1.grup	31,34 $\pm$ 13,84	28,04 (18,33: 66,46)	57,70 $\pm$ 16,51	58,09 (26,26: 94,4)
2.grup	31,48 $\pm$ 5,89	31,89 (22,77: 41,35)	59,73 $\pm$ 8,47	61,82 (46,11: 75,92)
3.grup	37,24 $\pm$ 20,31	26,73 (23,63: 79,56)	60,90 $\pm$ 20,57	54,84 (34,44: 100)
Test İst.		1,001	0,885	
P ¹		0,606	0,642	

¹Kruskal Wallis testi

1 günlük ortanca su emme değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir (p=0,606). A grubunda ortanca değer 28,04 iken, B grubunda 31,89 ve C grubunda da 26,73 olarak belirlenmiştir. 7 günlük su emme değerleri de gruplara göre farklılık göstermemektedir (p=0,642). A grubunda ortanca değer 58,09 iken B grubunda 61,82 ve C grubunda da 54,84 olarak elde edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 2. Gruplara Göre Suda Çözünürlük Değerlerinin Karşılaştırılması

	Ortalama $\pm$ S.Sapma	Ortanca (min:mak)	Test İst.	P ¹
1.grup	-20,80 $\pm$ 3,50	-20,85 (-25,30: -13,13) ^a		
2.grup	-20,43 $\pm$ 2,21	-20,74 (-24,30: -17,44) ^a	11,631	0,003
3.grup	-13,81 $\pm$ 7,53	-16,87 (-20,00: 3,22) ^b		

¹Kruskal Wallis testi, ^{a-b}: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur (Dunn Testi)

Gruplara göre suda çözünürlük ortanca değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir (p=0,003). 1.grupta ortanca değer -20,85 iken, 2. grupta -20,74 ve 3. grupta da -16,87 olarak elde edilmiştir. 3. grubun ortanca değeri 1. ve 2. gruplardan daha yüksektir. 1. ve 2. gruplar arasında ise fark yoktur (Tablo 2).

4.Tartışma ve Sonuç:

Cam iyonomer materyali üzerine yüzey örtücü olarak uygulanan ışıkla polimerize olan bonding ajanların ve çeşitli cilaların materyalin su emme ve suda çözünürlüğü ile ilişkili problemleri azalttığı belirtilmiştir.¹¹ Ayrıca çalışmalarda uygulanan yüzey örtücülerin erken nem temasını önleyerek aşırı su emmeyi azalttığı ileri sürülmüştür. Cam iyonomerlere bu materyallerin uygulanmasıyla başarılı restorasyonlar elde edileceği vurgulanmıştır.^{12,13} Yapılan bir çalışmada cam iyonomer, reçine modifiye cam iyonomer ve poliasit modifiye kompozit reçineye uygulanan yüzey koruyucu ajan sayesinde su emmenin azaldığı gözlenmiştir.¹⁴ Materyallerdeki su emmenin fazla olmasının HEMA içeriğinin artışıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir.¹⁵ Çalışmamızda uyguladığımız Adper Single Bond 2 (3M ESPE, Amerika) içeriğinde HEMA bulunsu da, her iki yüzey örtücünün kontrol grubuna göre 1.günlük ve 7. günlük su emme miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Yapılan bir çalışmada üç farklı cam iyonomer materyali üzerine bonding ve cila ajanı uygulanmıştır ve cila ajanının suya karşı direncinin daha iyi olduğu ileri sürülmüştür.¹⁶ Bir diğer çalışmada ise ışıkla polimerize olan rezin bonding ajanların hepsinin materyalleri korumada etkili olmadığı belirtilmiştir. Bu durum materyallerin içeriklerinin, fiziksel ve kimyasal yapılarının farklı olmasına bağlanmıştır.¹⁷ Çalışmamızda da reçine bonding ajan olarak kullanılan Adper Single bond 2 (3M ESPE,Amerika), cam iyonomer materyalinin (3M ESPE,Amerika) suda çözünürlüğünü istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırmıştır.

Yüzey örtücü ajanların farklı restoratif materyallerin özellikleri üzerindeki etkinliği ve restorasyonların performansına etkisinin araştırılması için uzun dönemli invivo ve invitro çalışmaların yapılması önemlidir. Invivo çalışmalardaki bireylerin diyet, diş fırçalama, çiğneme gibi faktörlerinin de göz önünde bulundurulmasıyla yüzey örtücü ajanların etkinliği daha ayrıntılı olarak ortaya çıkarılacaktır.

Kaynaklar

1. Molina GF, Cabral RJ, Frencken JE. The ART approach: clinical aspects reviewed. *J Appl Oral Sci.* 2009; 17:89-98
2. Markovic, DL, Petrovic, BB, Peric, TO. Fluoride content and recharge ability of five glassionomer dental materials. *BMC Oral Health.* 2008; 28(8):21.
3. Tyas MJ. Clinical evaluation of glass-ionomer cement restorations. *J Appl Oral Sci.* 2006; 14(1):10-1.
4. Aliping-McKenzie M, Linden RWA, Nicholson JW. The effect of Coca-Cola and fruit juices on the surface hardness of glass-ionomers and ‘compomers’. *J Oral Rehabil* 2004; 31(11):1046– 52.
5. Carvalho-Júnior JR, Guimarães LFL, Correr-Sobrinho L, Pécora JD, Sousa-Neto M. Evaluation of solubility, disintegration, and dimensional alterations of a glass ionomer root canal sealer. *Brazi Dent J.* 2003;14(2):114-118.
6. M. Earl, G. Mount, W. Humet, The effect of varnishes and other surface treatments on water movement across the glass ionomer cement surface. II, *Aust. Dent. J.* 1989; 34 (4): 326–329.
7. Valera VC, Navarro MF, Taga EM, Pascotto RC. Effect of nail varnishes and petroleum jelly combinations on glass ionomer dye uptake. *Am J Dent.* 1997 Oct;10(5):251-3.
8. Ribeiro AP, Serra MC, Paulillo LA, Rodrigues Júnior AL. Effectiveness of surface protection for resin-modified glass-ionomer materials. *Quintessence Int.* 1999 Jun;30(6):427-31.
9. Jafarpour, D. Mese, A, Ferooz, M., Bagheri, R. The effects of nanofilled resin-based coatings on the physical properties of glass ionomer cement restorative materials. *Journal of Dentistry* (2019); 89:1-7
10. Tiwari S, Nandlal B. Effect of nano-filled surface coating agent on fluoride release from conventional glass ionomer cement: an in vitro trial. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* (2013); 31: 91-5
11. Lohbauer U, Kramer N, Siedeschlag G et al. Strength and wear resistance of a dental glass ionomer cement with a novel nanofilled resin coating. *Am J Dent.* 2011;24:124-8.
12. Frencken JE, Wolke J. Clinical and SEM assessment of ART high-viscosity glass-ionomer sealants after 8-13 years in 4 teeth. *J Dent* 2010;38:59-64.
13. Serra MC, Navarro MF, Freitas SF, Carvalho RM, Cury JA, Retief DH. Glass ionomer cement surface protection. *Am J Dent* 1994;7:203-6.
14. Karaoglanoglu S, Akgül N, Özdebak HN, Akgül HM. Effectiveness of surface protection for glass-ionomer, resin-modified glass-ionomer and polyacid-modified composite resins. *Dent Mater J.* 2009;28:96-101.
15. Anstice HM, Nicholson JW. Studies on the structure of light-cured glass-ionomer cements. *J Mater Sci Mater Med* 1992; 3: 447-451
16. Hotta M, Hirukawa H. Abrasion resistance of restorative glass-ionomer cements with a light-cured surface coating. *Oper Dent* 1994; 19: 42-46.
17. Lutz F, Phillips RW. A classification and evaluation of composite resin systems. *J Prosthet Dent* 1983; 50: 480-488.

Presentation ID/Sunum No= 246

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hızlandırılmış Yara Tedavisi İçin Katyonik Lipoplex Aracılı Fibroblast Büyüme Faktörü-2 Kodlayan Plazmid Dna İletimi

Dr. Öğretim Üyesi Hasan Akbaba¹

¹Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Öz

Kronik yaraların artan prevalansı, yenilikçi tedavi opsiyonlarının ortaya konmasını gerektirmektedir. Bu kapsamda çalışmamızda, yara iyileşmesini hızlandıracak etkili bir sistemin geliştirilmesi ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, FGF-2 kodlayan plazmid DNA'sı (pFGF-2) model olarak seçilmiştir. pFGF-2'nin aktarımının sağlanması ve daha yüksek transfeksiyonla birlikte daha düşük sitotoksikite elde etmek için lipid erime sıcaklığında emülsifikasyon yöntemi ile gen taşıyıcı vektörler olarak katı lipid nanopartiküller (KLN'ler) geliştirilmiştir. Tasarlanan nanopartiküller, pFGF-2 ile elektrostatik olarak etkileşerek KLN:pFGF-2 vektörleri oluşturulmuştur. Yapılan karakterizasyon çalışmaları neticesinde KLN:pFGF-2 vektörlerinin parçacık boyutları 88,53 nm ve zeta potansiyel değerleri 27,8 mV olarak ölçülmüştür. Nanopartiküllerin morfolojik özellikleri de taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak görüntülenmiştir. Sitotoksikite analizlerine göre 225 µg/mL'ye kadar olan konsantrasyonlarda L929 hücrelerinde anlamlı bir toksisite gözlenmemiştir. Ayrıca, in vitro çizik deneyi (scratch assay) ile KLN:pFGF-2 vektörünün 48 saatte L-929 hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu hızlandırdığını gösterilmiştir. FGF-2'nin granülasyon oluşumu, yeniden epitelizasyon, matriks oluşumu ve yeniden şekillenmedeki rolü dikkate alındığında; geliştirilen KLN: pFGF-2 vektör sistemi kronik yara tedavisinde umut vaat edici olabilecek sonuçlar sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fibroblast Büyüme Faktörü-2, katı lipid nanopartikül, pDNA, yara iyileşmesi, gen iletimi

Abstract

The increased prevalence of chronic wounds requires innovative treatment options. In this study, an effective system to accelerate wound healing was aimed to developed and evaluated. For this purpose, FGF-2 encoding plasmid DNA (pFGF-2) selected as a model. In order to achieve the delivery of pFGF-2 and to obtain lower cytotoxicity together with higher transfection, solid lipid nanoparticles (SLNs) were developed as a delivery vector by the melt-emulsification process. The formulated nanoparticles were electrostatically bound to pFGF-2 to form SLN: pFGF-2 vectors. The SLN:pFGF-2 vectors have particle sizes of 88.53 nm, and zeta potential values of 27.8 mV. Their particle characteristics were also visualized using a scanning electron microscopy (SEM). According to cytotoxicity test results, no significant cytotoxicity was observed on L929 cells in the concentration up to 225 µg/mL. Furthermore, in vitro scratch assay demonstrated that SLN:pFGF-2 vector accelerates L-929 cell migration and proliferation in 48h. Considering the role of FGF-2 in granulation formation, re-epithelialization, matrix formation and remodeling; the developed SLN:pFGF-2 vector system may have promises in chronic wound healing therapy.

Keywords: Fibroblast Growth Factor- 2, solid lipid nanoparticle, pDNA, wound healing, gene delivery

Introduction

During the wound healing process, several types of growth factors are secreted, and these growth factors are very effective in wound healing. Among these growth factors, fibroblast growth factor-2 (FGF-2) that signal through FGF receptors regulates a broad spectrum of biological functions, including cellular



proliferation, survival, migration, and differentiation¹. Multiple studies have reported the benefits of delivery of FGF-2 for wound healing. However, administration of the FGF-2 onto the wound area needs multiple application doses and causes high cost. Besides, the delivery of growth factor expressing genes is an attractive and long lasting method for wound therapy. In this approach, cells produce the protein through the delivery of pDNA that encodes the needed protein in the wound area and thus pDNA can be continuous source of the growth factor.

The use of therapeutic naked pDNA is not efficient for several reasons including their hydrophilic structure, high molecular weights, and anionic charges, preventing them from crossing cell membranes to reach the action sites. Various strategies have been explored to develop topical plasmid delivery systems such as chitosan/PVP hydrogels, peptide-based carriers and other^{2,3}. However, pFGF-2 incorporated solid lipid nanoparticles firstly investigated in this study.

In this work, a novel gene therapy based approach proposed to accelerate wound healing. For this purpose, SLN:pDNA vector system for delivery of FGF-2 was developed. The developed formulation characterized in terms of size, zeta potential, and morphology. Cytotoxicity and proliferative effect of the formulation were also evaluated on murine fibroblasts cell line (L929) cell line.

Materials And Methods

pUNO1-mFGF2 (3645 bp) (Invivogen, USA) that encoded mouse FGF-2 was used in this study. The plasmid DNA was amplified in DH5 α strain of *E. coli* and extracted by Gene Jet Endo-free plasmid maxiprep kit (Thermo Sci., USA) according to manufacturer's protocol. The purity and concentration of the isolated plasmid DNA were spectrophotometrically assayed at 260 nm by Nanovette (Beckman Coulter, USA). Purity and verification of the isolated plasmid was also checked by diagnostic SacI enzyme digestion study with agarose gel electrophoresis with ethidium bromide staining (1% agarose in tris-boric acid-EDTA buffer, pH 8.0).

SLNs as gene delivery vectors were prepared by the melt-emulsification process. Firstly, oil in water (o/w) microemulsion system was formed with Witepsol W35, DDAB, Kolliphor HS15, Peceol, ethanol, and water. Following microemulsion formation, obtained o/w microemulsion was dispersed in cold ultra-pure distilled water and SLNs were formed when hot microemulsion droplets were met with cold water⁴. Gel retardation assay was performed to evaluate the complex formation ability of SLNs. Particle size and zeta potential of SLN formulations and SLN:pFGF2 vectors were measured on Zetasizer Nano ZS instrument (Malvern, UK). Scanning electron microscopy (SEM) was also performed to visualize obtained nanoparticles. The viability of cells was determined by Alamar Blue cell proliferation assay prior to scratch assay. Finally, scratch assay was applied to estimate the in vitro wound-healing ability of developed SLN:pFGF2 vector system.

Results And Discussion

The pseudo-ternary phase diagram constructed by titration with UPH₂O into the oil (Witepsol W35 and DDAB), surfactants (Kolliphor HS15 and Peceol) and co-surfactant (Ethanol) mixture is presented in Figure 1a. After the construction of the phase diagram, one point in the w/o micro-emulsion region was selected for the final formulation due to its clear appearance and having good stability.

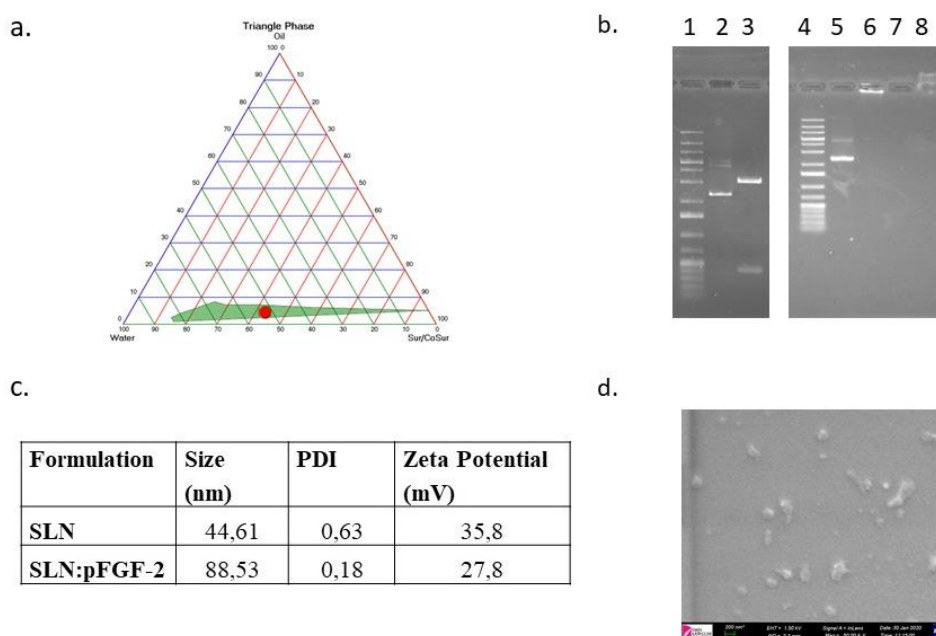
Agarose gel electrophoresis studies were conducted to evaluate complex formation ability of SLNs with pFGF-2. As seen in figure 1b, at 1:1 (v/v) SLN:pFGF-2 ratio (lane 7), migration of plasmid DNA was slightly retarded probably due to an increase in the molecular weight or decrease in the net negative charge of the plasmid DNA as a result of SLN binding.



Once the optimal SLN and SLN:pFGF-2 complex formation ratio was determined, the physiochemical characterization studies were performed. According to DLS measurements, particle size was measured as 44.61 nm for SLNs and 88.53 nm for SLN:pFGF-2 (1:1, v/v) vectors (Figure 1c). SEM images also support the particle size measurement data obtained through DLS method (Figure 1d). Furthermore, SLN formulations have a positive electrical charge in order to be used for pDNA complexation and by addition of pFGF-2, the surface charge values changed into negative direction due to the negative charge of plasmid, as expected.

Figure 1. Construction and characterization of SLN:pFGF-2 for wound therapy. **(a)** Pseudo-ternary phase diagram for the system. Gray area represents transparent w/o microemulsion formation region. **(b)** Agarose gel electrophoresis of SLN:pFGF-2 complexes. Lane 1 and 4: 1 kb DNA ladder, Lane 2 and 5: Naked pFGF-2, Lane 3: Sac I digested pFGF-2, Lane 6-8: SLN:pFGF-2 complexes for the ratio 0,5:1, 1:1, 2:1(v/v), respectively. **(c)** Particle size and zeta potential measurement of SLN and SLN:pFGF-2 complex (n=3). **(d)** Scanning electron micrograph of SLN:pFGF-2 complex; scale bar, 200 nm.

All excipients used in this study were selected due to their low cytotoxic properties. The results obtained from Alamar Blue assay support this fact. No significant cytotoxicity was observed on L929 cells up to up to 225 µg/mL concentration (data is not shown).

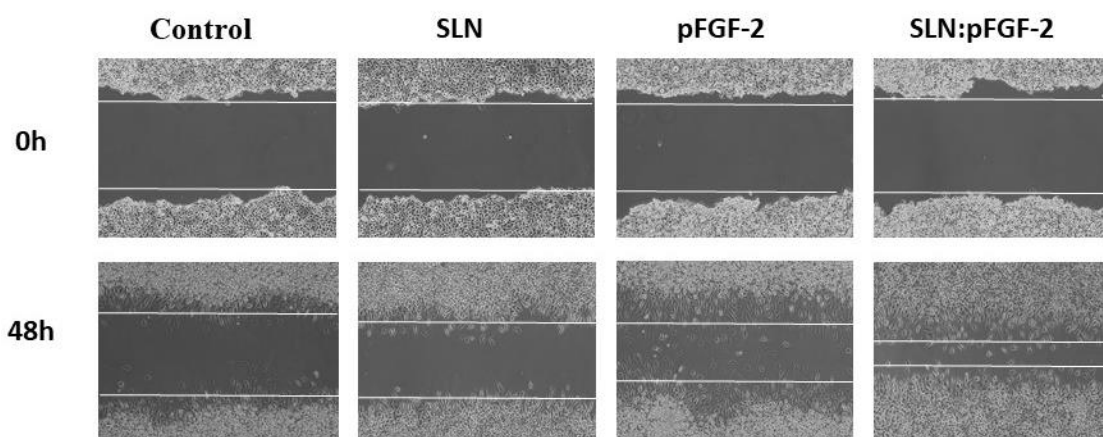


Z

Figure 2. Micrographs of in vitro scratch closure assay of control, SLN, pFGF-2, SLN:pFGF-2 at 0 and 48 hours.

One of the easiest and most convenient methods of monitoring cell migration and proliferation is the scratch assay. To determine the proliferative ability of developed SLN:pFGF-2 system, the scratch closure rate of L929 fibroblast cells was investigated in the culture media with or without SLN:pFGF-2 application. The microscopic images showed that SLN:pFGF-2 accelerate cells migration and proliferation and increased

the scratch closure rate in 48 h (Figure 2).



Conclusion

According to the results, the obtained formulation is promising and encouraging in the field of wound therapy due to its potential to transform into a product in the market and the ability to be used in different superficial wounds.

Acknowledgments: This work was supported by Izmir Katip Celebi University Research Fund [2019-ÖNAP-ECZF-0002].

References

1. Veith AP, Henderson K, Spencer A, Sligar AD, Baker AB. Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018; 146:97-125.
2. Şalva E, Akbuğa J. The Effects to GM-CSF Expression and Fibroblast Proliferation of pGMCSF Containing Chitosan/PVP Hydrogels. *Marmara Pharm J.* 2016;21(2):228–234.
3. Vij M, Natarajan P, Pattnaik BR, Alam S, Gupta N, Santhiya D, et al. Non-invasive topical delivery of plasmid DNA to the skin using a peptide carrier. *J Control Release.* 2016; 222:159–68.
4. Erel-Akbaba G, Carvalho LA, Tian T, Zinter M, Akbaba H, Obeid PJ, et al. Radiation-Induced Targeted Nanoparticle-Based Gene Delivery for Brain Tumor Therapy. *ACS Nano.* 2019; 13(4):4028–40.
5. Büyükköroğlu G, Şenel B, Başaran E, Yenilmez E, Yazan Y. Preparation and in vitro evaluation of vaginal formulations including siRNA and paclitaxel-loaded SLNs for cervical cancer. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016;109:174–83.

Presentation ID/Sunum No= 181

Oral Presentation / Sözlü Sunum

**Kronik Bel Ağrısında Mezoterapi Etkin Bir Tedavi
Yöntemi Olabilir Mi ?**

Uzman Dr. Nilüfer Aygün Bilecik¹

¹SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Mezoterapi, cildin altındaki yağ ve bağ dokusu katmanına küçük miktarlarda çeşitli ilaçların enjeksiyonunu içeren bir enjeksiyon tekniğidir. Bu yöntemin diğer klasik ilaç tedavilerine üstünlüğü, ilaçların küçük dozlarda bölgesel kullanılması, yan etki riskinin önemsiz sayılabilecek kadar az olması ve sonuçların hızlı ve etkili olmasıdır. Bu çalışmada biz kronik bel ağrısı nedeni ile polklineğe başvuran hastalarda mezoterapi uygulamasının etkinliğini göstermeyi amaçladık Çalışmaya Temmuz 2019-Temmuz 2020 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik tedavi polklineğine kronik bel ağrısı ile başvuran 100 hasta dahil edilmiştir. 1-2 ve 4.haftalarda mezoterapi uygulamalarının VAS skoru üzerine olan etkiniği değerlendirildi. İstatistiksel yöntem amacıyla SPSS 27.0 kullanıldı.

Sonuçlar analiz edildiğinde tedavi öncesine kıyasla 1. hafta, 2. hafta, 4.hafta VAS skoru tedavi sonrası anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Bu yöntemin kas-iskelet sistemi ağrılarının yönetiminde klinik etkinlik ve maliyet tasarrufu açısından potansiyel faydalar sağlayabileceğine inanıyoruz. Az sayıda randomize kontrollü çalışmanın sınırlı sayıda deneği var, ancak bunun genel olarak ve özellikle de tolere edilebilirliğini doğrulamak için daha geniş ölçekli ve randomize klinik çalışmaların gerekli olduğu görüşündeyiz.

Anahtar Kelime: Mezoterapi, Bel ağrısı, Kas-İskelet Sistemi

In the mesotherapy injection technique, small amounts of various medications are injected into the fat and connective tissue layer under the skin. This method is better than other conventional medication treatments because the drugs are used locally in small doses, the risk of side effects is negligible, and the results are fast and effective. Our aim in this study is to show mesotherapy application in patients who applied to the outpatient clinic with chronic low back pain. 100 patients who applied to Adana City Training and Research Hospital physical therapy outpatient clinic with chronic low back pain between July 2019 and July 2020 were included in the study. The effects of mesotherapy applications on the VAS score at weeks 1-2 and 4 were evaluated. We used SPSS 27.0 for statistical method. According to the analysis of the results, the VAS score decreased significantly ($p < 0.05$) after the treatment at the 1st week, 2nd week and 4th week compared to the pre-treatment. We believe that this method can provide potential benefits in terms of clinical efficacy and cost savings in managing musculoskeletal pain. There are a limited number of experimental subjects in a small number of randomized controlled studies, but we think that larger scale and randomized clinical studies are needed to confirm it in general and particularly its tolerability.

Keywords: Mesotherapy, Low Back Pain, Musculoskeletal System



Giriş

Mezoterapi uygulama tekniği ile embriyolojik dönemde mezodermden köken alan deri, kıkırdak, kas veya yağ dokularının patolojilerinin tedavilerinde tamamlayıcı olarak kullanılabilir.(1) Mezoterapi, derinin orta tabakasına ilaç enjeksiyonu yöntemidir. Amaca uygun olarak seçilen ilaç karışımları, bölgesel olarak küçük dozlarda özel iğneler ve özel bir teknikle verilir. Derinin orta tabakasında bulunan kılcal damar uçlarına ulaşan ilaç, süratle etkisini gösterir (2-4). Bu yöntemin diğer klasik ilaç tedavilerine üstünlüğü, ilaçların küçük dozlarda bölgesel kullanılması, yan etki riskinin önemsiz sayılabilecek kadar az olması ve sonuçların hızlı ve etkili olmasıdır.

Mezoterapi uygulama tekniğinde amaç intradermal enjeksiyonlar ile 4 mm derinliğe kadar ürünlerin bir havuz olacak şekilde bırakılmasıdır (5) . Mezoterapi uygulamalarında 4, 6, 8, 13 mm'lik ince (27, 30, 32 G) iğne uçları tercih edilir. Kullanılan ürünler, tedavi endikasyonları çerçevesinde gerekli ise seyreltilerek patolojinin olduğu bölgeye çoklu enjeksiyonların belirli aralıklarla tekrarlanması planlanır. Uygulama sıklığı bu kriterlere göre saptanır. Genellikle ağrı mezoterapisinde üç seansın sonunda sonuçlar değerlendirilerek tedaviye devam, tamam veya ürün değişikliği planlanır(6).

Bu çalışmada biz kronik bel ağrısı nedeni ile polikliniğe başvuran hastalarda mezoterapi uygulamasının etkinliğini göstermeyi amaçladık

Materyal Method

Bu çalışmaya Temmuz 2019-Temmuz 2020 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma hastanesi Fizik tedavi polikliniğine kronik bel ağrısı ile başvuran 19-94 yaş arası 100 (26 Erkek, 64 Kadın) hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, 1.2. ve 4. Haftadaki VAS skorları analiz edildi. Veriler retrospektif olarak toplanmıştır. Çalışmanın dışlama kriterleri; inflamatuvar romatizmal hastalıklar, akut travmalar, gebelik ve antikoagülan ilaç kullanımıydı. Mezoterapi uygulaması tek bir hekim tarafından yapıldı. Tüm hastalara intradermal 13 mm'lik 30 G iğne uçları ile %2lik lidokain + meloksikam+tiyokolşikosid+tirentalin karışımı intradermal olarak 1., 2. Ve 4. Haftalarda uygulandı.

İstatistiksel Yöntemler

Tanımlayıcı istatistikler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değer sıklığı Ve yüzde kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov-simirnov testi ile kontrol edildi. Tekrarlanan ölçüm analizlerinde Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 27.0 kullanıldı.

Sonuç

Çalışmaya 19-94 yaş arası 100 hasta dahil edildi. Hastaların 26'sı Erkek, 64'ü Kadındı. Çalışmaya katılan hastaların median VAS değeri 6. idi. (Tablo 1). Tedavi sonrası 1. hafta, 2. hafta, 4.hafta VAS skoru tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 2. hafta VAS skoru tedavi sonrası 1.haftaya göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 4. hafta VAS skoru tedavi sonrası 3.haftaya göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo2)

Tablo-1

	Min-Max	Median	Mean±sd/n-%
Age	19.0 - 94.0	48.0	49.91 ± 17.60
Gender	Male		26 28.9%
	Female		64 71.1%
Visual Analog Scale	3.0 - 10.0	6.0	6.26 ± 1.80

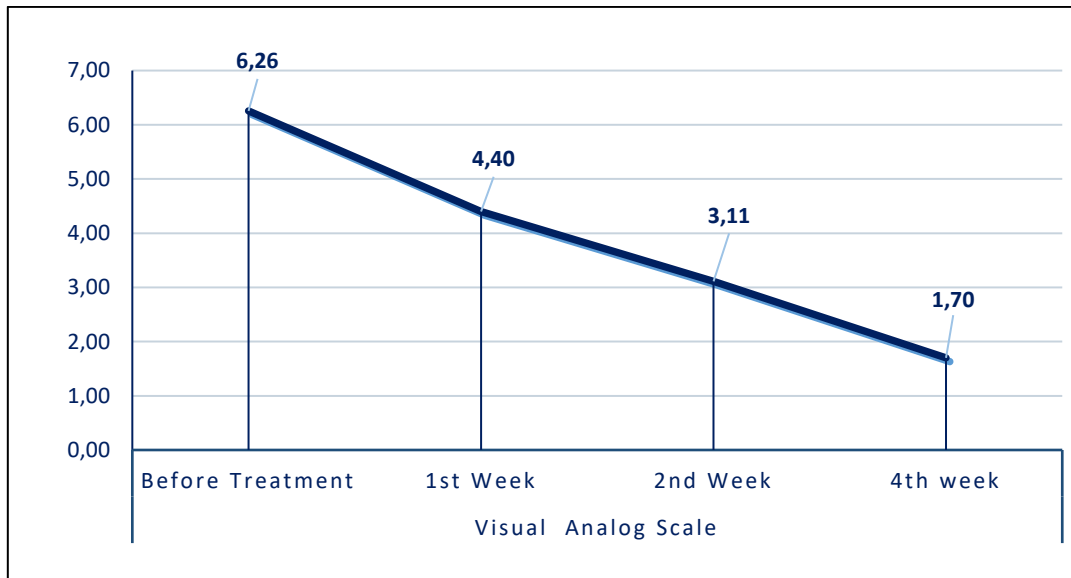
Tedavi sonrası 1. hafta, 2. hafta, 4.hafta VAS skoru tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 2. hafta VAS skoru tedavi sonrası 1.haftaya göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Tedavi sonrası 4. hafta VAS skoru tedavi sonrası 3.haftaya göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 2)

Tablo-2

	Min-Max	Median	Mean±sd	p*	p‡
Visual Analog Scale					
Before Treatment	3.0 - 10.0	6.0	6.26 ± 1.80		
1st Week	0.0 - 9.0	4.0	4.40 ± 1.95	0.000^w	
2nd Week	0.0 - 8.0	3.0	3.11 ± 1.65	0.000^w	0.000^w
4th week	0.0 - 8.0	1.0	1.70 ± 1.75	0.000^w	0.000^w

^w Wilcoxon test

p* Diffence with preop / p‡ Difference with previous measurement



Tartışma

Uzun yıllardır mezoterapi hekimler tarafından “kişisel” bir farmakolojik yaklaşım olarak görülmüştür, tedavi uygulamaları kişisel gözlemlere ve deneyime dayanmaktadır, ancak kanıta dayalı tıp çağında bu yaklaşım artık yeterli değildir ve standart tedavi algoritmaları gereklidir. Çeşitli kas-iskelet sistemi ağrılarının tedavisinde mezoterapi uygulamalarının kullanımı literatürde mevcut olup, randomize kontrollü çalışmaların sayısı hala yeterli sayıda değildir. Genel sonuçlar bu tekniğin klinik faydalar sağladığını ve daha da önemlisi iyi tolere edildiğini göstermektedir. Mezoterapi, ilacın enjeksiyon yerindeki dokulara yavaşça yayılmasını ve düşük dozlarda uzun süreli etki etmesini sağlar. Mikro enjeksiyonlar, nosiseptif reseptörleri, nosiseptif merkezi geribildirim mekanizmalarını ve bağışıklık sistemini içeren bir dizi karmaşık ve henüz iyi anlaşılmamış yerel eylemler yoluyla nosiseptif sistemin yeniden dengelenmesini kolaylaştırır.

Bu çalışmada da kronik bel ağrılı hastalarda 1. 2. Ve 4. Haftalarda uygulanan mezoterapi uygulamasının VAS skoru üzerindeki etkisini değerlendirdik. Sonuçlar analiz edildiğinde tedavi öncesine kıyasla mezoterapi uygulamasının bütün senaslarında bir önceki seansa göre ağrı skalasında istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğunu saptadık.

Bu yöntemin kas-iskelet sistemi ağrılarının yönetiminde klinik etkinlik ve maliyet tasarrufu açısından potansiyel faydalar sağlayabileceğine inanıyoruz. Az sayıda randomize kontrollü çalışmanın sınırlı sayıda deneği var, ancak bunun genel olarak ve özellikle de tolere edilebilirliğini doğrulamak için daha geniş ölçekli ve randomize klinik çalışmaların gerekli olduğu görüşündeyiz.

Kaynaklar

1. İstanbul Medipol Üniversitesi Mezoterapi Ders Notları, 2017
2. Pistor M. What is mesotherapy? Chir Dent Fr 1976; 46(288): 59-60.
3. Ignacio O. Traité de Mésothérapie. In edit: KRK, 1997.
4. Silva JF, Picon RB. Trato de farmacologia mesoterapica. In Press: Argentina, 2000.
5. Pistor M. Mésothérapie pratique. 1st ed. Paris: Masson; 1998
6. Le Coz J. Mesotherapy&Lipolysis, Estetic Medic Pre Ltd,Singapore 2008.

Presentation ID/Sunum No= 188

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Osteoartritte Kinezyofobi ve Ağrı Katastrofisinin Ağrı, Eklem Hareket Açıklığı, Kas Kuvveti ve Fonksiyon İle İlişkisi

**Arş.Gör. Ozan Gür¹, Doç.Dr. Selda Başar², Prof.Dr. Erdinç Esen²,
Doç.Dr. M. Baybars Ataoğlu²,
Prof.Dr. Sacit Turanlı²**

¹Kırklareli Üniversitesi

²Gazi Üniversitesi

*Corresponding author: Ozan Gür

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı diz osteoartriti olan hastalarda kinezyofobi ve ağrı katastrofisinin ağrı, eklem hareket açıklığı, kas kuvveti ve fonksiyon ile ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 50-70 yaş aralığında kinezyofobi ve ağrı katastrofisi olduğu tespit edilen 18 kadın diz osteoartrit hastası dahil edildi. Çalışma kapsamında kinezyofobi, ağrı katastrofisi, ağrı, eklem hareket açıklığı, kas kuvveti ve fonksiyonel durum değerlendirildi.

Bulgular: Kinezyofobi ile yürüme sırasındaki ağrı şiddeti arasında aynı yönlü, yüksek kuvvette ($r=0.80$, $p<0.001$); aktif diz fleksiyon açısı arasında ters yönde, orta kuvvette ($r=-0.48$, $p<0.05$); merdiven inip çıkma testi ve beş defa oturup kalkma testi süreleri arasında aynı yönde, orta kuvvette (sırasıyla $r=0.67$, $p<0.05$; $r=0.51$, $p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Kinezyofobi ile istirahat ağrı şiddeti, gece ağrı şiddeti, aktif diz ekstensiyon açısı, zamanlı kalk ve yürü testi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Ağrı katastrofisi ile istirahat ağrı şiddeti, gece ağrı şiddeti, yürüme sırasındaki ağrı şiddeti ve pasif diz ekstensiyon açısı arasında aynı yönde, orta kuvvette (sırasıyla $r=0.66$, $p<0.01$; $r=0.61$, $p<0.01$; $r=0.47$, $p<0.05$; $r=0.48$, $p<0.05$); aktif diz fleksiyon açısı arasında ters yönde, orta kuvvette ($r=-0.49$, $p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Ağrı katastrofisi ile zamanlı kalk ve yürü testi, merdiven inip çıkma testi ve beş defa oturup kalkma testi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Diz osteoartriti olan hastalarda kinezyofobi ve ağrı katastrofisi arttıkça ağrı, eklem hareket açıklığı, kas kuvveti ve fonksiyonel durumun kötüleştiği tespit edildi. Bu nedenle fonksiyonel açıdan kısıtlılık yaşayan diz osteoartritli hastalarda ağrı şiddeti, kinezyofobi ve ağrı katastrofisinin azaltılmasının fonksiyonları iyileştirmeye katkıda bulunacağına karar verildi.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, Kinezyofobi, Ağrı Katastrofisi, Ağrı, Fonksiyon

Abstract

Objective: The aim of this study is to investigate the relationship between kinesiophobia and pain catastrophizing with pain, range of motion, muscle strength and function in patients with knee osteoarthritis. Methods: 18 female knee osteoarthritis patients between the ages of 50-70 who were found to have kinesiophobia and pain catastrophizing were included in the study. Kinesiophobia, pain catastrophizing, pain, range of motion, muscle strength and functional status were evaluated within the scope of the study. Results: A statistically significant strong positive correlation between kinesiophobia and pain intensity during walking ($r=0.80$, $p<0.001$); a statistically significant moderate negative correlation between kinesiophobia and active knee flexion degree ($r=-0.48$, $p<0.05$); a statistically significant moderate positive correlation between kinesiophobia and stair climb test and 5-times sit-to-stand test times ($r=0.67$, $p<0.05$; $r=0.51$, $p<0.05$, respectively) was found. There was no statistically significant correlation between kinesiophobia and resting pain intensity, pain intensity at night, active knee extension degree and timed up and go test time ($p>0.05$). A statistically significant moderate positive correlation between pain catastrophizing and resting pain intensity, pain intensity at night, pain intensity during walking and passive knee extension degree ($r=0.66$, $p<0.01$; $r=0.61$, $p<0.01$; $r=0.47$, $p<0.05$; $r=0.48$, $p<0.05$, respectively); a statistically significant moderate negative correlation between pain catastrophizing and active knee flexion degree ($r=-0.49$, $p<0.05$) was found. There was no statistically significant

correlation between pain catastrophizing and timed up and go test, stair climb test and 5-times sit-to-stand test times ($p>0.05$).

Conclusions: It was determined that in patients with knee osteoarthritis, pain, range of motion, muscle strength and functional status deteriorated as kinesiophobia and pain catastrophizing increased. Therefore, it was concluded that reducing pain intensity, kinesiophobia and pain catastrophizing in patients with knee osteoarthritis who had functional limitations would contribute to improve functions.

Keywords: Osteoarthritis, Kinesiophobia, Pain Catastrophizing, Pain, Function

Giriş

Osteoartrit kıkırdak, subkondral kemik, sinoviyum, ligamentler, eklem kapsülü ve kaslar dahil bütün eklem yapılarının etkilendiği dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Artritin en sık görülen formu olan osteoartrit ciddi hareket kısıtlılığına ve ağrıya neden olan önemli sağlık sorunlarından1-3. Osteoartrit yaşla birlikte artar ve sıklıkla yaşlılarda görülür4. Dünyada 300 milyon civarında osteoartrit hastası olduğu düşünülmektedir5. Türkiye’de semptomatik diz osteoartriti prevalansının 50 yaş üstündeki erkeklerde %8, kadınlarda %22,5, toplamda ise %14,8 olduğu tespit edilmiştir6.

Osteoartriti inflamatuvar, metabolik ve mekanik faktörlerin oluşturduğu çoklu etiyolojiye sahip bir hastalıktır2. Diz osteoartritinde risk faktörleri yaş, cinsiyet, soygeçmiş, obezite, travma, dizilimsel bozukluklar gibi değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak sınıflandırılmaktadır7-10.

Diz osteoartritli hastalarda ağrı, ödem, kemik büyümesi, krepitasyon, kilitlenme hissi, tutukluk, kas zayıflığı, eklem hareket açıklığında azalma ve deformite oluşumu sıklıkla ortaya çıkan semptomlardır. Diz osteoartriti neden olduğu semptomlarla kişilerin fonksiyonel durumlarında ve yaşam kalitelerinde kötüleşmeye neden olarak günlük yaşamı olumsuz yönde etkiler9,11.

Osteoartrit gibi uzun süreli ağrı durumlarında ağrıya karşı hassasiyet ve kronik ağrı gelişebilmektedir. Bu hassasiyet ve kronik ağrı oluşumu nöroplastisite sonucunda ortaya çıkmaktadır12. Vücutta meydana gelen yaralanmalar sonrası inflamasyonun gerçekleştiği sakatlık alanında periferik sensitizasyon sonucunda primer hiperaljezi; inflamasyonun olmadığı vücut bölgelerinde santral sensitizasyon sonucunda ise sekonder hiperaljezi ortaya çıkar13. Doku iyileşmesi gerçekleştikten sonra periferik ve sekonder hiperaljezi ortadan kalkar. Ancak inflamasyon ve ağrı osteoartritte olduğu gibi sürekli yapım ve yıkım faaliyetleri sonrası uzun süre devam ederse sensitizasyon ve aşırı hassasiyet de devam eder. Bu durum ağrı şiddetinin artmasına ve kronik ağrı oluşumuna neden olur14. Ağrıya karşı geliştirilen korku durumlarında da sensitizasyon ve aşırı hassasiyet devam etmektedir15,16. Ağrıya karşı tutarsız ve şiddetli tepki veren kişilerde ise yaralanma/tekrar yaralanmaya karşı kaçınma davranışları ortaya çıkar. Bu nedenle kinezyofobi ve ağrı katastrofisi ağrı oluşumuna ve fonksiyonda kötüleşmeye neden olan önemli psikolojik faktörlerdir15.

Kinezyofobi17 ve ağrı katastrofisi18 ağrı ve fonksiyon üzerine olumsuz etkileri nedeniyle uzun süreli ağrı görülen durumlarda tedavi sonuçlarının yetersiz kalmasına ve hasta tatmininin azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle kinezyofobi ve ağrı katastrofisinin osteoartrit hastalarında etkileri tespit edilmelidir. Çalışmamızda osteoartritte kinezyofobi ve ağrı katastrofisinin ağrı, eklem hareket açıklığı, kas kuvveti ve fonksiyon ile ilişkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

2.1. Bireyler

Çalışma Aralık 2019-Mart 2021 tarihleri arasında, 50-70 yaş aralığında total diz artroplastisi ameliyatı planlanarak Gazi Üniversitesi Hastanesi Ortopedi Servisi'ne yatışları gerçekleştirilen 18 kadın diz osteoartrit hastası ile gerçekleştirildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri: 50-70 yaş arasında kadın olmak, Kellgren-Lawrence Osteoartrit Sınıflandırmasına göre evre 3-4 osteoartrite sahip olmak, kinezyofobiye sahip olmak, ağrı katastrofisine sahip olmak

Çalışmadan Dışlama Kriterleri: Ek nörolojik, romatolojik veya onkolojik hastalık tanısı almış olmak, uzman hekim tarafından anksiyete tanısı almış olmak, Mini Mental Test skorunun 24'ün altında olması

2.2. Değerlendirme

Mini mental durum, kinezyofobi ve ağrı katastrofisi değerlendirmeleri çalışmaya katılım uygunluğunu belirlemek amacıyla yapıldı. Değerlendirme formu ile hastaların yaş, boy, kilo, dominant ekstremit, daha önce geçirilmiş operasyonları, osteoartrit evresi, eğitim durumları, ilaç kullanımları, etkilenmiş alt ekstremit ile alakalı şikayetleri ve düzenli egzersiz alışkanlıklarını içeren bilgileri sorgulandı. Hastalara ağrı, eklem hareket açıklığı ve fonksiyonel durum değerlendirmeleri yapıldı ve değerlendirme formuna kaydedildi.

2.2.1. Çalışmaya Katılım Uygunluğu Belirleme Değerlendirmeleri

Mini Mental Durum Değerlendirmesi

Mini mental durum, eğitilmiş hastalar ve eğitimsiz hastalar için ayrı olarak değerlendirildi. Standardize Mini Mental Test eğitilmiş hastaların, Modifiye Edilen Mini Mental Test ise eğitimsiz hastaların değerlendirilmesinde kullanıldı¹⁹. Her iki testin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır^{20,21}. Mini Mental Test, kognitif durumun sayısal olarak değerlendirilmesini sağlar. Yönelim (zaman ve mekân yönelimi), kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve dil olmak üzere toplam 5 bölümden oluşmaktadır. 5 bölümde bulunan 11 maddenin skorlarının hesaplanmasıyla toplam puan 0-30 arasında değişmektedir¹⁹.

Kinezyofobi Değerlendirmesi

Tampa Kinezyofobi Ölçeği, kinezyofobinin değerlendirilmesinde kullanıldı²². Tampa Kinezyofobi Ölçeği'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yılmaz ve ark. tarafından yapılmıştır²³. Tampa Kinezyofobi Ölçeği, yaralanma/tekrar yaralanma ve hareket korkusu alt parametrelerini içeren toplam 17 sorudan oluşmaktadır. Sorular 4 puanlık Likert skalası (1= kesinlikle katılmıyorum, 4= tamamen katılıyorum) ile değerlendirilir. 4, 8, 12 ve 16. soruların puanları ters çevrildikten sonra toplam skor hesaplanır. Yüksek bulunan skorlar kinezyofobinin seviyesinin arttığını gösterir^{22,24}. Tampa Kinezyofobi Ölçeği'nde kesme puanı 37 olarak belirlenmiştir²⁴.

Ağrı Katastrofisi Değerlendirmesi

Ağrı katastrofisi, Ağrı Felaketleştirme Ölçeği ile değerlendirildi²⁵. 2017 yılında Uğurlu ve ark. tarafından Ağrı Felaketleştirme Ölçeği'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır²⁶. Ağrı Felaketleştirme Ölçeği ağrıyı büyütme, ağrı hakkında endişelenme ve ağrıyla başa çıkma durumlarını içeren 13 maddeden oluşmaktadır. Her madde 0-4 puan arasında (0=hiç yok, 4=her zaman) değerlendirilir. Böylece toplam skor 0 ile 52 puan arasında değişmektedir. Daha yüksek seviyedeki puanlar yine daha yüksek seviyede ağrı katastrofisine işaret eder^{25,27}. Ağrı Felaketleştirme Ölçeği'nde kesme puan 30 olarak belirlenmiştir²⁸.

2.2.2. Ağrı Değerlendirmesi

Ağrı değerlendirilmesi Numerik Ağrı Skalası kullanılarak istirahat, gece ve yürüyüş sırasında ayrı ayrı değerlendirildi. Hastadan ağrısı yok ise sıfır, dayanılamayacak kadar şiddetli ağrısı var ise on puan olarak belirlenen puanlamada, kendi ağrısını yansıtacak ağrı şiddetini sayıyla belirtmesi istendi^{29,30}.

2.2.3. Eklem Hareket Açıklığı Değerlendirmesi

Eklem hareket açıklığı, diz eklemine fleksiyon ve ekstensiyon hareketlerinin sırtüstü pozisyonda geçerlik ve güvenilirliği kanıtlanmış universal gonyometre kullanılarak değerlendirilmesi ile yapıldı ve derece cinsinden kaydedildi³¹.

Diz fleksiyon ve ekstensiyon: Hasta sırtüstü pozisyona yerleştirilir ve gonyometrenin pivot noktası femur lateral kondilinin orta noktasına yerleştirilir, gonyometrenin bir kolu femura diğer kolu fibulaya paralel olacak şekilde yapılabilen en yüksek diz fleksiyon ve ekstensiyon açısı belirlenir³².

2.2.4. Fonksiyonel Durum Değerlendirmesi

Hastaların fonksiyonel durumları Zamanlı kalk ve yürü testi, Merdiven inip-çıkma testi, 5 defa oturup kalkma testi kullanılarak değerlendirildi.

Zamanlı Kalk ve Yürü Testi

Zamanlı Kalk ve Yürü Testinde hastadan dengesini bozmayacak şekilde olabildiği kadar hızlı oturduğu sandalyeden kalkması, 3 metrelik mesafeyi yürümesi, geri dönmesi ve aynı yolu tekrar yürüyerek sandalyeye oturması istenir. Test sırasında hasta ihtiyaç duyarsa yardımcı cihazlardan yararlanabilir. Test süresi kronometre ile saniye cinsinden ölçülerek kaydedildi³³.

Merdiven İnip-Çıkma Testi

Merdiven İnip Çıkma Testinde hastadan basamak yüksekliği yaklaşık 20 cm. olan 9 basamak merdiveni çıkması, daha sonra geri dönüp merdivenleri inmesi istenir. Değerlendirme sırasında hasta yardımcı cihazlardan yararlanabilir. Testin tamamlandığı süre kronometre ile saniye cinsinden ölçülerek kaydedildi³³.

5 Defa Oturup Kalkma Testi

5 Defa Oturup Kalkma Testi oturma ve ayağa kalkma hareketlerindeki fiziksel performansı değerlendirmek amacıyla kullanılır. Katılımcılar başlangıç pozisyonunu standart yükseklikteki (46 cm.) bir sandalyede sırtları sandalyeye yaslanmış, elleri göğüslerinde çaprazlanmış ve ayakları yere temas edecek şekilde yerleştirilirler. Katılımcılardan güvenli bir şekilde yapabildikleri kadar hızlı 5 defa oturup kalkmaları istenir. Katılımcılar arka arkaya 5 defa oturup kalkar ve harekete başlanılan ilk an ile sırtın son kez sandalyeye yaslandığı an arasındaki süre kronometre ile saniye cinsinden kaydedilir. Test sırasında katılımcılardan sandalyenin kollarından ya da alt ekstremitelerinden destek almamaları istenir^{34,35}.

2.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 22.0 istatistiksel paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı (n) - yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ ss), ortanca ve minimum maksimum (min-maks) değerleri kullanıldı. Çalışmada verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simironov testi ile değerlendirildi. Verilerin korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Çalışmada yapılan tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 18 kadın diz osteoartrit hastası dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 63 ± 6 , vücut kitle indeksleri $31,2 \pm 4,03$ olarak bulundu. Hastaların hastalık sürelerine ait ortanca değer 6 (2-30) olarak belirlendi. 17 hasta ilköğretim terk (%27.8) veya ilköğretim mezunu (%66.7) iken sadece 1 (%5.5) hasta lise mezunuydu. Hiçbir hastanın düzenli egzersiz alışkanlığı yoktu ve 2 (%11.1) hasta sigara kullanıyordu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların Demografik Verileri

DEMOGRAFİK BİLGİLER		OSTEOARTRİT (n=18)
Yaş (yıl) (ort $\pm$ ss)		63 $\pm$ 6
VKİ (kg/m ²) (ort $\pm$ ss)		31.2 $\pm$ 4.03
Hastalık Süresi (yıl) [med (min-maks)]		6 (2-30)
Eğitim Durumu (%)	İlkokul terk	5 (%27.8)
	İlkokul mezunu	12 (%66.7)
	Lise mezunu	1 (%5.5)
Düzenli Egzersiz Alışkanlığı (%)	Var	0 (%0)
	Yok	18 (%100)
Sigara (%)	Kullanıyor	2 (%11.1)
	Kullanmıyor	16 (%88.9)

Hastaların istirahat sırasındaki ağrı değerlerinin ortancası 5 (0-9), gece ağrı değerlerinin ortancası 6 (0-10), yürüme sırasında ağrı değerlerinin ortancası ise 7 (2-10) olarak bulundu. Eklem hareket açıklığı ölçümlerinde hastaların pasif fleksiyon dereceleri 98 (20-115), pasif ekstensiyon dereceleri 1 (-5-8), aktif fleksiyon dereceleri 81 (55-109), aktif ekstensiyon dereceleri 5 (0-10) olarak tespit edildi. Hastaların fonksiyonel değerlendirmelerinde Merdiven İnip Çıkma Test süresinin ortancası 30.7 (20,60-43.84) saniye, Beş Defa Oturup Kalkma Test süresinin ortancası 23.85 (12.40-51,20) saniye, Zamanlı Kalk ve Yürü Test süresinin ortancası 15.4 (8,80-37.90) saniye bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların Değerlendirme Parametrelerinin Sonuçları

DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ	OSTEOARTRİT (n=18) Medyan (min.-maks.)
Ağrı (istirahat) (NAS)	5 (0-9)
Ağrı (gece) (NAS)	6 (0-10)
Ağrı (yürüme) (NAS)	7 (2-10)
Pasif Fleksiyon (derece)	98 (20-115)
Pasif Ekstensiyon (derece)	1 (-5-8)
Aktif Fleksiyon (derece)	81 (55-109)
Aktif Ekstensiyon (derece)	5 (0-10)
Merdiven İnip Çıkma Testi (saniye)	30.7 (20.60-43.84)
Beş Defa Oturup Kalkma Testi (saniye)	23.85 (12.40-51.20)
Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (saniye)	15.4 (8.80-37.90)

Hastaların kinezyofobi seviyeleri ile yürüme sırasındaki ağrı şiddeti arasında aynı yönlü, yüksek kuvvette ($r=0.80$, $p<0.001$); aktif diz fleksiyon açısı arasında ters yönde, orta kuvvette ($r=-0.48$, $p<0.05$); merdiven inip

çıkma testi ve beş defa oturup kalkma testi süreleri arasında aynı yönde, orta kuvvette (sırasıyla $r=0.67$, $p<0.05$; $r=0.51$, $p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Kinezyofobi ile istirahat ağrı şiddeti, gece ağrı şiddeti, aktif diz ekstensiyon açısı, zamanlı kalk ve yürü testi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların Kinezyofobi Seviyeleri ile Ağrı, Eklem Hareket Açıklığı ve Fonksiyon Arasındaki Korelasyon

	KİNEZYOFOBİ	p DEĞERİ
Ağrı (istirahat) (NAS)	0.40	0.093
Ağrı (gece) (NAS)	0.34	0.161
Ağrı (yürüme) (NAS)	0.80	0.000*
Pasif Fleksiyon (derece)	0.23	0.350
Pasif Ekstensiyon (derece)	0.22	0.368
Aktif Fleksiyon (derece)	-0.48	0.044*
Aktif Ekstensiyon (derece)	0.18	0.471
Merdiven İnip Çıkma Testi (saniye)	0.67	0.022*
Beş Defa Oturup Kalkma Testi (saniye)	0.51	0.030*
Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (saniye)	-0.23	0.341

Hastaların ağrı katastrofisi seviyeleri ile istirahat ağrı şiddeti, gece ağrı şiddeti, yürüme sırasındaki ağrı şiddeti ve pasif diz ekstensiyon açısı arasında aynı yönde, orta kuvvette (sırasıyla $r=0.66$, $p<0.01$; $r=0.61$, $p<0.01$; $r=0.47$, $p<0.05$; $r=0.48$, $p<0.05$); aktif diz fleksiyon açısı arasında ters yönde, orta kuvvette ($r=-0.49$, $p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Ağrı katastrofisi ile zamanlı kalk ve yürü testi, merdiven inip çıkma testi ve beş defa oturup kalkma testi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların Ağrı Katastrofisi Seviyeleri ile Ağrı, Eklem Hareket Açıklığı ve Fonksiyon Arasındaki Korelasyon

	AĞRI KATASTROFİSİ	p DEĞERİ
Ağrı (istirahat) (NAS)	0.66	0.003*
Ağrı (gece) (NAS)	0.61	0.007*
Ağrı (yürüme) (NAS)	0.47	0.047*
Pasif Fleksiyon (derece)	-0.31	0.902
Pasif Ekstensiyon (derece)	0.48	0.041*
Aktif Fleksiyon (derece)	-0.49	0.039*
Aktif Ekstensiyon (derece)	0.29	0.233
Merdiven İnip Çıkma Testi (saniye)	0.28	0.397
Beş Defa Oturup Kalkma Testi (saniye)	0.38	0.112
Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (saniye)	0.10	0.694

Tartışma

Bu çalışmada diz osteoartrit hastalarında kinezyofobi ve ağrı katastrofisinin ağrı, eklem hareket açıklığı, kas kuvveti ve fonksiyon ile ilişkisi incelendi. Kinezyofobi ile yürüme sırasındaki ağrı şiddeti, aktif diz fleksiyon açısı, merdiven inip çıkma testi ve beş defa oturup kalkma testi süreleri arasında ilişki olduğu tespit edildi. Ağrı katastrofisinin ise istirahat ağrı şiddeti, gece ağrı şiddeti, yürüme sırasındaki ağrı şiddeti, pasif diz ekstensiyon açısı ve aktif diz fleksiyon açısı ile ilişkili olarak bulundu.

Çalışmamızda hastaların istirahat sırasındaki ağrı seviyesi 5 (0-9), gece ağrı seviyesi 6 (0-10) ve yürüme sırasındaki ağrı seviyesi 7 (2-10) olarak bulundu. Selçuk ve ark.'nın yaptığı çalışmada yüksek kinezyofobi seviyesindeki hastaların istirahat sırasındaki ağrı seviyesi 5 (4), gece ağrı seviyesi 6 (4) ve aktivite sırasındaki ağrı seviyesi 8 (1.75) olarak bulunmuştur³⁶. Çalışmamızın sonuçları diz osteoartrit hastalarının ağrı seviyelerinin literatür ile benzer olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızdaki pasif diz fleksiyon açısı 98 (20-115) derece ve pasif diz ekstensiyon açısı 1 (-5-8) derece olarak tespit edildi. Steultjens ve ark.'nın yaptığı çalışmada pasif diz fleksiyon açısı 136.3 (90-153) derece, pasif diz ekstensiyon açısı 0.2 (-19-12) derece olarak bulunmuştur³⁷. Çalışmamızda hastaların diz fleksiyon ve ekstensiyon açıları literatür ile karşılaştırıldığında daha kısıtlıdır. Bu durumun nedeni çalışmamıza dahil edilen hastaların Kellgren-Lawrence Osteoartrit Sınıflandırmasına göre evre 3 veya 4 osteoartrit seviyesine sahip olmaları ve total diz artroplastisi planlanacak seviyede hareket kısıtlılığı yaşamaları olarak gösterilebilir. Çalışmamızda hastaların aktif diz fleksiyon açıları 81 (5-109) derece, aktif diz ekstensiyon dereceleri ise 5 (0-10) derece olarak bulundu. Yapılan literatür taramasında ise osteoartrit hastalarında aktif diz eklem hareket açıklığı ölçümleri bulunamadı.

Çalışmamızda yapılan zamanlı kalk ve yürü testi süresi 15.40 (8.80-37.90) saniye olarak bulundu. Paula Gomes ve ark.'nın yaptığı çalışmada zamanlı kalk ve yürü testi süresi 21.07 (14.22-31.37) saniye olarak tespit edilmiştir³⁸. Zamanlı kalk ve yürü testinde alınan 14 saniye üzerindeki skorlar düşme riskini gösterdiği için çalışmamızdaki hastaların literatüre benzer şekilde düşme riski altında oldukları belirlenmiştir³⁹. Çalışmamızdaki hastaların merdiven inip çıkma testi süresi 30.70 (20.60-43.84) saniye, beş defa oturup kalkma testi süresi 23.85 (12.40-51.20) saniye olarak tespit edildi. Literatür taramamız sonucunda osteoartrit hastalarında merdiven inip çıkma testi ve beş defa oturup kalkma testi değerlendirmelerine rastlanmadı.

Çalışmamızdaki kinezyofobi ile yürüme sırasındaki ağrı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Bu konuda literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Alaca tarafından yapılan çalışmada aktivite kinezyofobi ile aktivite sırasındaki ağrı arasında ilişki bulunurken⁴⁰, Selçuk ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ilişki tespit edilmemiştir³⁶. Toplam 10726 katılımcının bulunduğu 63 çalışmanın dahil edildiği sistematik derlemede ise daha yüksek seviyelerdeki kinezyofobi yine daha yüksek seviyelerdeki ağrı seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur⁴¹. Çalışmamızda kinezyofobi seviyeleri arttıkça diz aktif fleksiyon açılarının azaldığı belirlenmiştir. Literatür taramamız sonucunda kinezyofobi ile diz eklem hareket açıklığı değerleri arasında yapılan bir korelasyon analizine rastlanmadı. Çalışmamızda kinezyofobi seviyeleri arttıkça merdiven inip çıkma testi ve beş defa oturup kalkma testi sürelerinin korele bir şekilde arttığı görülmektedir. Alaca tarafından yapılan çalışmada fonksiyonel durum değerlendirmesi Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) ile değerlendirilmiş ve kinezyofobi ile WOMAC skoru arasında ilişki tespit edilmiştir. Benzer şekilde Selçuk ve ark. tarafından yapılan çalışmada kadın hastalarda kinezyofobi ile WOMAC skoru arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Bu durum kinezyofobi seviyeleri arttıkça fonksiyonel durumun kötüleştiğini göstermektedir.

Çalışmamızda ağrı katastrofisi ile istirahat sırasında, gece ve yürüme sırasındaki ağrı seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu belirlendi. Bu sonuçlar literatür ile benzerlik göstermektedir. Odole ve ark.'nın yaptığı çalışmada ağrı katastrofisi seviyeleri arttıkça ağrı şiddetinin de arttığı görülmüştür⁴². Çalışmamızda ağrı katastrofisi seviyeleri arttıkça pasif diz ekstensiyon ve aktif diz fleksiyon açılarının azaldığı tespit edilmiştir. Yaptığımız literatür taramasında ağrı katastrofisi ile diz eklem hareket açıklığı değerleri arasındaki korelasyonu inceleyen bir çalışma bulunamadı. Çalışmamızda ağrı katastrofisi ile fonksiyonel durum testleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Ong ve ark. tarafından yapılan çalışmada fonksiyonel durum WOMAC ile değerlendirilmiş ve ağrı katastrofisi seviyelerindeki artışın fonksiyonel durumdaki kötüleşme ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir⁴³. Bu farklılığın sebebi WOMAC'ta hastalar tarafından

subjektif olarak bildirilen fonksiyonel durum seviyesi ile fonksiyonel durum testlerinin objektif ölçümleri arasındaki farktan ortaya çıkmış olabilir.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamız diz osteoartriti olan hastalarda kinezyofobi ve ağrı katastrofisi arttıkça ağrı, eklem hareket açıklığı ve fonksiyonel durumun kötüleştiği tespit edildi. Bu nedenle diz osteoartritli hastalarda kinezyofobi ve ağrı katastrofisi seviyelerinin tespit edilmesi önemlidir. Ağrı şiddeti, kinezyofobi ve ağrı katastrofisinin azaltılmasının fonksiyonel açıdan kısıtlılık yaşayan diz osteoartritli hastalarda fonksiyonları iyileştirmeye katkıda bulunacağı sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *The Lancet*. 2011;377(9783):2115-2126.
2. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Annals of internal medicine*. 2000;133(8):635-646.
3. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the world health organization*. 2003;81:646-656.
4. Loeser Jr RF. Aging and the etiopathogenesis and treatment of osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2000;26(3):547-567.
5. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858.
6. Kacar C, Gilgil E, Urhan S, et al. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. *Rheumatology international*. 2005;25(3):201-204.
7. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clinics in geriatric medicine*. 2010;26(3):355-369.
8. Lespasio MJ, Piuze NS, Husni ME, Muschler GF, Guarino A, Mont MA. Knee osteoarthritis: a primer. *The Permanente Journal*. 2017;21.
9. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Medical Clinics*. 2020;104(2):293-311.
10. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly, the framingham osteoarthritis study. *Arthritis & Rheumatism*. 1995;38(10):1500-1505.
11. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra SM. Osteoarthritis. *The Lancet*. 2019;393:1745-1759.
12. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *science*. 2000;288(5472):1765-1768.
- 13.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*. 1993;52(3):259-285.
14. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The lancet*. 2006;367(9522):1618-1625.
15. Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JW. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *Journal of behavioral medicine*. 2007;30(1):77-94.
16. Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*. 2000;85(3):317-332.
17. Perrot S, Trouvin A-P, Rondeau V, et al. Kinesiophobia and physical therapy-related pain in musculoskeletal pain: A national multicenter cohort study on patients and their general physicians. *Joint Bone Spine*. 2018;85(1):101-107.
18. Sullivan M, Tanzer M, Stanish W, et al. Psychological determinants of problematic outcomes following total knee arthroplasty. *Pain*. 2009;143(1-2):123-129.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12(3):189-198.
20. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tan›s›nda geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13(4):273-281.

21. AYHAN Y, KARADAĞ ÇAMAN Ö, KARAHAN S, et al. Modifiye-Mini-Mental Test (3MS) Türkçe Formu'nun Standardizasyonu ve Demansla İlişkili Bazı Çevresel Risk Etmenlerinin Tespiti için Toplum Temelli bir Çalışma: Metodoloji ve Örneklem Özellikleri. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2018;29(4).
22. Kori S. Kinisophobia: a new view of chronic pain behavior. *Pain Manage*. 1990;35-43.
23. Yılmaz ÖT, Yakut Y, Uygur F, Uluğ N. Tampa Kinezyofobi Ölçeği'nin Türkçe versiyonu ve test-tekrar test güvenirliği. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*. 2011;22(1):44-49.
24. Vlaeyen JW, Kole-Snijders AM, Boeren RG, Van Eek H. Fear of movement/(re) injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain*. 1995;62(3):363-372.
25. Sullivan MJ, Bishop SR, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychological assessment*. 1995;7(4):524.
26. Ugurlu M, Karakas Ugurlu G, Erten S, Caykoylu A. Validity of Turkish form of Pain Catastrophizing Scale and modeling of the relationship between pain-related disability with pain intensity, cognitive, and emotional factors. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2017;27(2):189-196.
27. Domenech J, Sanchis-Alfonso V, López L, Espejo B. Influence of kinesiophobia and catastrophizing on pain and disability in anterior knee pain patients. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2013;21(7):1562-1568.
28. Sullivan MJ. The pain catastrophizing scale: user manual. *Montreal: McGill University*. 2009:1-36.
29. Briggs M, Closs JS. A descriptive study of the use of visual analogue scales and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients. *Journal of pain and symptom management*. 1999;18(6):438-446.
30. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesthesia & Analgesia*. 1998;86(1):102-106.
31. Watkins MA, Riddle DL, Lamb RL, Personius WJ. Reliability of goniometric measurements and visual estimates of knee range of motion obtained in a clinical setting. *Physical therapy*. 1991;71(2):90-96.
32. Clarkson HM. *Musculoskeletal Assessment: Joint Motion and Muscle Testing*. 3 ed. China: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
33. Bennell K, Dobson F, Hinman R. Measures of physical performance assessments: Self-Paced walk test (SPWT), stair climb test (SCT), Six-Minute walk test (6MWT), chair stand test (CST), timed up & go (TUG), sock test, lift and carry test (LCT), and car task. *Arthritis care & research*. 2011;63(S11):S350-S370.
34. Christiansen CL, Bade MJ, Judd DL, Stevens-Lapsley JE. Weight-bearing asymmetry during sit-stand transitions related to impairment and functional mobility after total knee arthroplasty. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2011;92(10):1624-1629.
35. Whitney SL, Wrisley DM, Marchetti GF, Gee MA, Redfern MS, Furman JM. Clinical measurement of sit-to-stand performance in people with balance disorders: validity of data for the Five-Times-Sit-to-Stand Test. *Physical therapy*. 2005;85(10):1034-1045.
36. Aykut Selçuk M, Karakoyun A. Is There a Relationship Between Kinesiophobia and Physical Activity Level in Patients with Knee Osteoarthritis? *Pain Medicine*. 2020;21(12):3458-3469.
37. Steultjens M, Dekker Jv, Van Baar M, Oostendorp R, Bijlsma J. Range of joint motion and disability in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Rheumatology*. 2000;39(9):955-961.
38. de Paula Gomes CAF, Dibai-Filho AV, Biasotto-Gonzalez DA, Politti F, de Carvalho PdTC. Association of pain catastrophizing with static balance, mobility, or functional capacity in patients with knee osteoarthritis: a blind cross-sectional study. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. 2018;41(1):42-46.
39. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Physical therapy*. 2000;80(9):896-903.
40. Alaca N. The relationships between pain beliefs and kinesiophobia and clinical parameters in Turkish patients with chronic knee osteoarthritis: A cross-sectional study. *J Pak Med Assoc*. 2019;69(6):823-827.
41. Luque-Suarez A, Martinez-Calderon J, Falla D. Role of kinesiophobia on pain, disability and quality of life in people suffering from chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *British journal of sports medicine*. 2019;53(9):554-559.
42. Odole A, Ekediegwu E, Ekechukwu E, Uchenwoke C. Correlates and predictors of pain intensity and physical function among individuals with chronic knee osteoarthritis in Nigeria. *Musculoskeletal Science and Practice*. 2019;39:150-156.

43. Ong WJ, Kwan YH, Lim ZY, et al. Measurement properties of Pain Catastrophizing Scale in patients with knee osteoarthritis. *Clinical Rheumatology*. 2020:1-7.

Presentation ID/Sunum No= 189

Oral Presentation / Sözlü Sunum

COVID-19 Pandemisi Nedeniyle Evlerinde Sosyal İzolasyon Yaşayan ve Daha Önceden Fibromyalji Sendromu Tanısı Almış Bireylere Uygulanan Tele-Rehabilitasyonun Etkinliğinin Araştırılması

**Araştırmacı Fulya Demirhan¹, Doç.Dr. Yıldız Analay Akbaba²,
Arş.Gör. Emrak Zirek²,
Prof.Dr. Nurettin Taştekin³**

¹*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı*

²*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Sağlık Bilimleri Fakültesi
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü*

³*Trakya Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı*

Özet

Salgın sebebiyle sosyal izolasyon sürecinde Tele-rehabilitasyon yönteminin Fibromyalji tanılı olguların hastalık semptomlarına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Hastalar kuvvetlendirme (n=20), germe-gevşeme (n=20) ve kontrolden (n=20) oluşan üç grup olarak randomize edildi. 4 haftalık Tele-rehabilitasyon uygulamasının sonunda araştırma 55 kişi ile tamamlandı. Hastalarda değerlendirme amaçlı; Fibromyalji Etki Sorgulama Ölçeği (FIQ), Görsel Analog Skala (VAS), Beck Depresyon Envanteri (BDE), Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) ve Pozitif-Negatif Duygu Durumu Ölçeği (PANAS) ölçekleri kullanıldı. Fiziksel performans değerlendirmesinde 5 Defa Otur-Kalk Testi (5-DOKT), Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (TUG) ve V-Otur-Uzan Testi (VOUT) uygulandı. Gruplar arası değerlendirmelerde, BDE (p=0,03) ve VOUT (p=0,006) skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Fibromyaljide farklı egzersiz içeriklerine sahip Tele-rehabilitasyonun; sağlık durumu, ağrı, uyku kalitesi, depresyon, duygu-durum ve fiziksel performansta etkili olduğu görülmüştür. Kas kuvvetlendirme egzersizleri uygulanan grupta diğer gruplara göre depresyon açısından; germe- gevşeme egzersizi uygulanan grupta ise esneklik açısından daha fazla iyileşme olduğu saptanmıştır. Özellikle pandemi gibi kliniğe ulaşımın güç olduğu dönemlerde Tele-rehabilitasyon yöntemi fayda sağlayan ve aynı zamanda izolasyon sürecinde güvenlik açısından avantajlı bir seçenek olması sebebiyle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, Tele-rehabilitasyon, Fiziksel Aktivite, Egzersiz

Abstract

It was aimed to investigate the effect of the tele-rehabilitation method on the disease symptoms of patients with fibromyalgia during the social isolation process due to the pandemic. Patients were randomized into three groups of strengthening (n = 20), stretch-relaxation (n = 20), and control (n = 20). At the end of 4 weeks of tele-rehabilitation, the research was completed with 55 For evaluation purposes in patients; Fibromyalgia Impact Inquiry Scale (FIQ), Visual Analogue Scale (VAS), Beck Depression Inventory (BDI), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and Positive-Negative Affect Inventory (PANAS) scales were used. In physical performance evaluation, 5 Times Sit-and-Go Test (5-DOCT), Timed Up and Go Test (TUG) and V-Sit-Reach Test (VOUT) were applied. In the intergroup evaluations, a statistically significant difference was found in the BDE (p = 0.03) and VOUT (p = 0.006) scores.. Tele-rehabilitation with different exercise contents in fibromyalgia; It has been found to be effective in health status, pain, sleep quality, depression, mood and physical performance. In terms of depression in the group in which muscle strengthening exercises were applied compared to the other groups; It was found that there was more improvement in flexibility in the group that was applied



stretching-relaxation exercise. Especially in times when access to the clinic is difficult, such as a pandemic, the Tele-rehabilitation method can be used because it is beneficial and at the same time an advantageous option in terms of safety in the isolation process.

Keywords: Fibromyalgia, Tele-rehabilitation, Physical Activity, Exercise

1. Giriş

COVID-19 virüsü ilk olarak Aralık 2019'da Wuhan'da ortaya çıkan, insanlarda ciddi solunum yolu hastalığına ve zatürre benzeri enfeksiyona neden olan yeni tip bir virüstür¹ ABD, İtalya, Fransa Almanya başta olmak üzere tüm dünya ülkeleri pandemiden etkilenmiştir². Kronik hastalığa sahip bireylerin pandemi sebebiyle sağlık hizmetine ulaşımında yaşadıkları sıkıntı, tedavilerini olumsuz etkilemiştir.³

Salgının fiziksel ve biyopsikososyal tedavi sürecini olumsuz etkilediği düşünülen hastalıklardan biri de "Fibromiyalji (FM)"dir.⁴ Önceki salgınlarda (EBOLA, SARS, vb) etkinliği ispatlanmış, hastaların tedavi sürecinin uzaktan yapıldığı "Tele-rehabilitasyon" uygulaması Fibromiyalji gibi kronik hastalığa sahip hastaların aksayan tedavisinde etkili olabilecek uygulamalardan birisidir.⁵ Tele-rehabilitasyon, 'Tele-sağlık' teknolojileri içerisinde yer almaktadır. Bilgi ve iletişim teknolojileriyle rehabilitasyon hizmetlerinin sağlanması anlamına gelmektedir. Tele-rehabilitasyon hizmetleri içerisinde; değerlendirme, takip, önleme, müdahale, denetim, eğitim, danışmanlık bulunmaktadır.⁶ Tele-rehabilitasyonun, hem klinisyenlere kolaylık sağlamak hem de maliyet ve zaman tasarrufu da sağlamaktadır.⁷ Hastalıkların değerlendirme ve tedavisinde tele-rehabilitasyonun etkinliğine yönelik kanıta dayalı sonuçlara ihtiyaç duyulmaktadır.^{5,6}

Bu amaçla çalışmamızda, fibromiyalji tanılı hastalarda Tele-rehabilitasyon yoluyla yaptırılacak egzersizlerin; ağrı, fonksiyonel kapasite, depresyon ve uyku kalitesi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. Gereç Ve Yöntemler

Çalışma, randomize kontrollü olarak tasarlanmış olup Trakya Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim dalında yürütülmüştür. Çalışmamıza Amerikan Romatizma Birliği⁸ kriterlerine uygun olarak FM tanısı almış olan kadın olgular dahil edildi. Yaşları 18-55 arasında olan, COVID-19 virüs salgını nedeni ile tedaviye online egzersiz eğitimi ile katılacak olgular dahil edildi. İnflamatuvar ağrısı olmak, Diabetes Mellitus, kollojen doku hastalıkları gibi sekonder fibromiyaljiye sebep olabilecek hastalıklara, fiziksel aktivite yapmasına engel ortopedik, nörolojik bir hastalığa, denge bozukluğuna sahip olmak, daha önce depresyon tanısına yönelik ilaç tedavisi almış olmak ise dışlanma kriterleri olarak belirlenmiştir. Araştırma "Helsinki Deklarasyonu" ilkelerine bağlı yürütülmüştür. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Araştırma Etik Kurulu'ndan 24.08.2020 tarihinde alınan kararla etik kurul onayı alınmıştır (No: TÜTF-BAEK 2020/305). Çalışmaya katılan tüm bireylerden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ve yazılı izinleri alındı. Çalışma için, Trakya Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda fibromiyalji teşhisi ile kayıtlı 326 kadın hastanın 285'ine telefonla ulaşıldı ve Tele-rehabilitasyon hakkında bilgi verildi. Dahil edilme kriterlere uyan ve çalışmaya katılmaya gönüllü 60 olgu ile araştırmaya başlanıldı. Tedavi seanslarına katılamayan ve değerlendirmeye katılmayan toplam 5 olgu çalışma dışı bırakıldı ve çalışma 55 kişi ile tamamlandı.

2.1. Değerlendirme Yöntemleri

Çalışmaya katılacak olguların demografik ve klinik özellikleri "olgu takip formu" ile değerlendirildi. Fibromiyaljinin kişiyi ne ölçüde etkilediği; Fibromiyalji Etki Sorgulama Ölçeği (FIQ)⁹, ağrı; Görsel Analog Skala (VAS)¹⁰, depresyon durumu; Beck Depresyon Envanteri (BDE)¹¹, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)¹² ve bireylerin duygu durumu değişiklikleri; Pozitif -Negatif Duygu Durumu Ölçeği (PANAS) ile değerlendirildi.^{13,14} Ayrıca olguların fonksiyonel kapasitesinin değerlendirmesinde Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (TUG)¹⁵, 5 Defa Otur Kalk Testi (5-DOKT)¹⁶ ve V-Otur-Uzan Esneklik Testi (VOUT)¹⁷ kullanıldı.

Değerlendirmelerin tümü tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez, video konferans yöntemiyle birebir, fizyoterapist kontrolünde yapıldı.

2.2. Tedavi Protokolü

Fibromiyalji tanısı almış hastalar üç gruba ayrıldı. Birinci gruptaki olgulara kuvvetlendirme egzersizleri (Grup 1), ikinci gruptaki olgulara germe-gevşeme egzersizleri (Grup 2) uygulandı. Üçüncü gruptaki olgular ise kontrol grubu (Grup 3) olarak ayrıldı ve herhangi bir egzersiz verilmedi. Egzersizler; global postural reedikasyon yönteminin kas zincirlerindeki rolleri için büyük kaslara yönelik seçildi. Kuvvetlendirme Egzersiz Grubundaki katılımcılar; FM için ACSM kılavuzunda yer alan orta şiddette kuvvetlendirme egzersiz önerileriyle uyumlu olacak şekilde online uygulanan bir programa alındı.¹⁸ Germe-Gevşeme Egzersiz Grubundaki katılımcılara; ACSM'nin önerdiği fleksibilite egzersizleri uygulandı.¹⁹ Egzersiz programı 4 hafta boyunca haftanın 3 günü ve her egzersiz seansı 45-60 dakika olacak şekilde planlandı.

2.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi, tanımlayıcı ve çıkarımsal istatistikler olarak gerçekleştirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Veriler, SPSS programında anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Değişkenler, Shapiro-Wilk testi kullanılarak normallik açısından test edildi. Başlangıçta, gruplar arasındaki değişkenlerdeki farklılıkları test etmek için tek yönlü varyans analizi x2 testleri yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri kullanılarak gerçekleştirildi; post-hoc analizi Tukey HSD ve Benferroni testleri kullanılarak gerçekleştirildi.

Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında Harvard Üniversitesi güç analiz programı kullanılmıştır.²⁰ Her grup için hastanın örneklem büyüklüğü 'Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ)' sonuç ölçütü olarak kullanılmasıyla elde edilen tahminlere dayandırılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrasında FIQ toplam skorunda 15 puanlık bir değişim skorunun 0,95 puanlık etki büyüklüğü, 0,05 tip I hata ve %93 güç ile anlamlı olarak belirlenebilmesi için çalışmaya dahil edilecek olgu sayısı toplam 50 olarak bulunmuştur.²¹

3. Bulgular

Araştırma gruplarında yer alan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin benzer olduğu ve gruplar istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı belirlendi ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışma Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri				
Karakteristik özellik	Grup 1 (n=18) Ort. (%)	Grup 2 (n=18) Ort. (%)	Grup 3 (n=19) Ort. (%)	p*
Yaş	49 (35-57)	43,5 (27-53)	46 (27-58)	0,172
Boy(m)	1,60 (1,57-1,70)	1,60 (1,55-1,68)	1,61 (1,56-1,70)	0,109
Kilo(kg)	71,5 (52-100)	65,5 (51-93)	63,5 (50-107)	0,092
VKİ (kg/m²)	27,84 (20,31-35,55)	24,4 (21,23-36,33)	24,2 (18,37-41,28)	0,391
Egzersiz alışkanlığı	Hiç 12(%66,7) Hf 1-2 gün 5(%27,8) Hf 3-4 gün(0) Hf 5-7 gün 1(%5,6)	Hiç 9(%50) Hf 1-2 gün 9(%50) Hf 3-4 gün(0) Hf 5-7 gün (0)	Hiç 8(44,4%) Hf 1-2 gün 7(38,9%) Hf 3-4 gün(0) Hf 5-7 gün 3(%16,7)	0,328
Evden çalışılan bu süreçte	Evet 7(%38,9)	Evet 2(%11,1)	Evet 6(%33,3)	0,149

kendini motive hissetme				
Kısaltmalar: VKİ, Vücut Kitle İndeksi; Hf, Haftada; p*: Ki-Kare				

Gruplar arası değerlendirmede; BDE skorunda kuvvetlendirme grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,01) (Tablo 2).

Tablo 2: Olguların Fibromyalji Etki Skoru, Ağrı, Uyku Kalitesi, Depresyon ve Duygu Durum Skorlarının Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

Parametreler	Grup	Tedavi Öncesi M(min-maks) Ort ± SS	Tedavi Sonrası M(min-maks) Ort ± SS	Gruplar Arası Fark
Fibromyalji Etki Skoru (FIQ)	Grup 1	57,41±20,06	42,04±20,97	0,10
	Grup 2	55,46±15,60	51,39±15,58	
	Grup 3	52,58±18,52	54,80±17,22	
Vizüel Ağrı Skoru (VAS)	Grup 1	6(3-10)	4,0(2,0-9,0)	0,393
	Grup 2	5,5(3-9)	5(0-10,0)	
	Grup 3	5(2-8)	5(2-10)	
Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)	Grup 1	8,28±4,59	4,67±3,10	0,113
	Grup 2	7,55±3,58	5,11±2,45	
	Grup 3	7,22±4,15	6,61±2,99	
Beck Depresyon Envanteri (BDE)	Grup 1	14,39±5,66	9,67±5,58	0,03 ^a
	Grup 2	15,05±5,28	13,78±4,49	
	Grup 3	13,67±6,94	14,27±6,40	
Pozitif ve Negatif Duygu Durum Ölçeği (PANAS) (Pozitif)	Grup 1	24,94±6,31	29,55±4,79	0,127
	Grup 2	25,78±4,54	28,39±3,63	
	Grup 3	27,05±6,40	26,33±5,53	
Pozitif ve Negatif Duygu Durum Ölçeği (PANAS) (Negatif)	Grup 1	23(12-36)	22,5(10-33)	0,755
	Grup 2	23(13-36)	23(13-32)	
	Grup 3	22(13-33)	23(14-35)	

Kısaltmalar: Ort. ± SS; Ortalama±Standart Sapma

M (min-maks); Medyan (Minimum-Maksimum)

^a; p<0.05 Gruplararası karşılaştırma ANOVA,

^{kw}; p<0.05 Gruplararası karşılaştırma Kruskal Wallis

Gruplar arası değerlendirmede sadece VOUT'de germe-gevşeme egzersizleri uygulanan grup lehine anlamlı fark bulundu ($p=0,00$) (Tablo 3).

Tablo 3:Olguların Fiziksel Performanslarının Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması				
	Grup	Tedavi Öncesi Ort ± SS M (min-maks)	Tedavi Sonrası Ort ± SS M (min-maks)	Gruplar Arası Fark
5 Defa Otur-Kalk Testi (5 – DOKT)	Grup 1	8,87(6,60-14,96)	7,28(5,86-12,11)	0,176
	Grup 2	8,52(6,56-10,16)	7,82(6,15-9,76)	
	Grup 3	7,70(6,45-10,78)	7,44(6,40-9,99)	
Zamanlı Kalk Yürü Testi (TUG)	Grup 1	7,35(6,45-9,85)	6,14(5,16-8,,59)	0,05
	Grup 2	7,41(5,69-10,35)	6,70(5,68-10,29)	
	Grup 3	7,44(6,75-9,56)	7,42(6,39-10,33)	
V Otur-Uzan Testi (VOUT)	Grup 1	5,33±6,61	8,72±5,33	0,006 ^a
	Grup 2	2,89±5,55	7,22±4,58	
	Grup 3	3,50±5,27	3,50±5,05	
Kısaltmalar: Ort. ± SS; Ortalama±Standart Sapma M (min-maks); Medyan (Minimum-Maksimum) ^a ; p<0.05 Gruplararası karşılaştırma ANOVA, ^{kw} ; p<0.05 Gruplararası karşılaştırma Kruskall Wallis				

4. Tartışma

Fibromiyalji tanıli hastalarımıza; dört hafta, haftada 3 gün, fizyoterapist eşliğinde video konferans tabanlı kuvvetlendirme ve germe-gevşeme egzersizleri verilmiş ve sonuçlar kontrol grubu ile de karşılaştırılmıştır. Kas kuvvetlendirme egzersizleri verilen grupta diğer gruplara göre depresyon yönünden; germe- gevşeme egzersizi verilen grupta ise esneklik yönünden daha fazla iyileşme olduğu gözlenmiştir.

Kombine ya da tek başına bir tedavi yöntemi olarak uygulanan Tele-rehabilitasyonun etkinliği birçok kas-iskelet sistemi ağrısında araştırılmıştır.²² Assumpcao ve ark.; çalışmamıza benzer şekilde fibromiyalji hastalarında kuvvetlendirme ve germe-gevşeme egzersizlerinin etkinliğini kontrol grubu ile kıyaslamıştır.²² Çalışma sonuçlarımız, kuvvetlendirme egzersiz grubunun lehine ve germe-gevşeme grubu ise bazı parametrelerde kontrol grubundan üstün sonuçlara sahip olması yönüyle benzerdir. Jones ve ark. güçlendirme ve germe egzersizlerini karşılaştırmıştır.²³ Çalışmamızla paralel olarak; germe egzersizleri verilen grupta esneklikte; kuvvetlendirme egzersizleri verilen grupta ise VAS ve FIQ skorlarında istatistiksel ve klinik olarak düzelme gözlenmiştir.²³ Gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, değişimin büyüklüğü genellikle güçlendirme grubu lehinedir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmalarda değerlendirme ve tedaviler klinik ortamında yapılmasına rağmen benzer sonuçlar gözlenmesini tele-rehabilitasyonun etkin sonucuna bağlamaktayız. Assumpcao ve ark. kuvvetlendirme ve germe egzersizlerinin kontrol grubuna karşı etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarının klinik analizinde; germe egzersizleri ağrı, yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon yönünden; kuvvetlendirme egzersizleri ise depresyonu azaltma yönünden

daha etkili bulunmuştur.²² Montoro ve ark., FM'li hastaların %47,2'sinde, sağlıklı olgularda ise yalnızca %7,9 oranında depresyon semptomlarının gözlemlendiğini bildirmişlerdir.²⁴ FM hastalarında depresyon gelişme olasılığı yüksek olduğundan, fiziksel aktivite bu hastalardaki klinik tabloyu iyileştirmek için kaçınılmaz bir araçtır. Jones ve ark. BDE puanında germe grubuna göre kuvvetlendirme grubunda anlamlı değişiklikler meydana geldiğini; gruplar arası analizlerde ise farklılık gözlenmediğini bildirmişlerdir.²⁵ Çalışmamızda literatürle benzer şekilde kuvvetlendirme grubu lehine depresyondaki azalmayı hastalık semptomlarındaki azalmaya bağlamaktayız. Fibromyalji olgularının uyku bozuklukları prevalansının %92.9 olduğu bildirilmektedir.²⁶ Bu nedenle FM'li olgularda uyku bozukluğunun değerlendirilmesi önemlidir. Bircan ve ark., FM'li olgularda 8 hafta süresince uyguladıkları aerobik ve dirençli egzersizlerin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada, iki grupta da önemli ölçüde uyku bozukluğunda düzelme olduğunu bildirdiler.²⁴ Özellikle salgın sürecinde duygu-durum bozukluğu yaşanması beklediğimizden diğer çalışmalardan farklı olarak FM'li olgularda pozitif ve negatif duygu durumu değerlendirmesini de çalışmamıza dahil ettik. Ancak gruplar arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Video konferans yöntemi ile yapılan tedavi ve değerlendirmelerin önemli bir artışı da olguların kendi ev ortamlarında sağlık hizmetlerine ulaşabilmeleri olmuştur. Çalışmamızın sonuçlarının; FM tanılı olgularda Tele-rehabilitasyon uygulamalarına olan ilgiyi arttıracak ve bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz. Çalışmamız zorunlu olarak evde kalınan COVID-19 salgını döneminde FM hastalarında Tele-rehabilitasyon yöntemiyle farklı egzersiz programlarının etkinliğinin araştırıldığı ilk çalışma olması özelliğiyle de literatüre katkı sağlayacağını düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda egzersiz programının 4 hafta ile kısıtlı kalması ve uzun dönem takiplerimizin olmaması limitasyonlarımız arasındadır. Tedavi programı bittikten sonra ev programı verilerek, uzun takiplerin yapıldığı; ayrıca ileri teknolojik imkanlar kullanıldığı çalışmaların planlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

5. Sonuç

Tele-rehabilitasyon yöntemi Fibromyalji tanısına sahip bireylerde fiziksel performans, ve depresyon başta olmak üzere hastalık durumu, ağrı, uyku kalitesi ve duygu durum üzerine etkilidir. Kuvvetlendirme eğitim programı alan hastalar depresyon durumları, germe-gevşeme eğitimi alan hastalar esneklik durumları olumlu yönde iyileşme göstermiştir. Küresel boyutta tehdit oluşturan ve izolasyonu mecburi bir uygulama haline getiren pandemi sürecinde teknolojik imkanların sağlamış olduğu güvenli Tele-rehabilitasyon uygulamalarının yaygınlaştırılması ve geliştirilmesi, özellikle kronik rahatsızlığı bulunan bireylerin sağlık hizmetine ulaşımının sürekliliği bakımından oldukça önemlidir.

Kaynakça

1. Shanmugaraj B, Malla A, Phoolcharoen W. Emergence of novel coronavirus 2019-nCoV: need for rapid vaccine and biologics development. *Pathogens*. 2020; 9: 148.
2. <https://covid19.who.int/>; Erişim tarihi: 06.01.2021
3. Pope JE. What Does the COVID-19 Pandemic Mean for Rheumatology Patients? *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2020;30:1-4.
4. Kharko AY, Hansford KJ, Furlong PL, Hall SD, Roser ME. The Anxiety and Pain of Fibromyalgia Patients during the COVID-19 Pandemic. *medRxiv*,2020.
5. Contreras CM, Metzger GA, Beane JD, Dedhia PH, Ejaz A, Pawlik TM. Telemedicine: Patient-Provider Clinical Engagement During the COVID-19 Pandemic and Beyond. *J Gastrointest Surg*. 2020;24:1692-97.
6. Brennan D, Tindall L, Theodoros D et al. A blueprint for telerehabilitation guidelines. *Int J Telerehabilitation*. 2010;2:31.
7. Özden F, Lembarki Y. The Ethical Necessities and Principles in Telerehabilitation. *Sağlık Hizmetleri ve Eğitimi Dergisi*. 2020; 3: 35-37
8. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *ArthritisCare&Research* 2010;62:600-10.

9. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int.* 2000;20:9-12.
10. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health.* 1990 ;13:227-36.
11. Beck AT, Guth D, Steer RA, Ball R. Screening for major depression disorders in medical inpatients with the Beck Depression Inventory for Primary Care. *Behav Res Ther* 1997; 35: 785-91
12. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996; 7: 107-15
13. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of
14. positive and negative affect: The PANAS scales. *J Personality and Social Psychology*, 1988; 54: 1063.
15. Gençöz, T. Pozitif-Negatif Duygu Ölçeği: Geçerlik ve Güvenirlik Araştırması. *Türk Psikoloji Dergisi*, 2000; 15:19-26
16. Arreghini M, Manzoni GM, Castelnuovo G, Santovito C, Capodaglio P. Impact of fibromyalgia on functioning in obese patients undergoing comprehensive rehabilitation. *PLoS One.* 2014;9(3):e91392.
17. Lusardi MM, Pellecchia GL, Schulman M. Functional performance in community living older adults. *J Geriatr Phys Ther.* 2003;26: 14-2.
18. Hui SS, Yuen PY. Validity of the modified back-saver sit-and-reach test: a comparison with other protocols. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:1655-9.
19. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 ;41:687-708.
20. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and science in sports and exercise.* 2011;43: 1334.
21. http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/size.html.
22. Sañudo B, Galiano D, Carrasco L, Blagojevic M, de Hoyo M, Saxton J. Aerobic exercise versus combined exercise therapy in women with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91:1838-43.
23. Assumpção A, Matsutani LA, Yuan SL et al. Muscle stretching exercises and resistance training in fibromyalgia: which is better? A three-arm randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018 ;54:663-70.
24. Jones KD, Burckhardt CS, Clark SR., Bennett RM, Potempa KM. A randomized controlled trial of muscle strengthening versus flexibility training in fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*, 2002; 29:1041-48.
25. Bircan C, Karasel SA, Akgün B, El O, Alper S. Effects of muscle strengthening versus aerobic exercise program in fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2008;28:527-32.
26. Montoro CI, Del Paso, GAR. Personality and fibromyalgia: Relationships with clinical, emotional, and functional variables. *Pers. Individ. Dif.* 2015;85:236-44
27. Andrade A, Sieczkowska SM, Vilarino GT. Resistance Training Improves Quality of Life and Associated Factors in Patients With Fibromyalgia Syndrome. *PM R.* 2019;11:703-9.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Sağlık Bilimleri Fakültesi Öğrencilerinin Epilepsi Hakkında Bilgi Düzeyi****Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Acungil¹**¹ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü**Özet**

Amaç: Çalışma Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencilerinin epilepsi ve epileptik nöbete ilişkin bilgi düzeyini belirlemek amacıyla yapıldı.

Gereç-Yöntem: Çalışma 15-26 Ocak 2019 tarihleri arasında çalışmaya katılmayı kabul eden 486 ebek ve hemşirelik bölümü öğrencisiyle tanımlayıcı olarak yapıldı. Verilerin toplanmasında araştırmacı tarafından literatür taranarak hazırlanan 31 sorudan oluşan anket formu kullanıldı. Verilerin analizinde yüzdelik değer ve ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 20.1 ± 2.2 olup 147'si ebek 339'u hemşirelik öğrencisidir. Çalışmada öğrencilerin cinsiyeti ve sınıfı ile epilepsi, epileptik nöbete ilişkin bilgi düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığına bakılmıştır Epileptik nöbete müdahaleye ilişkin bilgi düzeyini belirlemek amacıyla sorulan 12 sorunun 3'üne kadınlar erkeklere oranla daha fazla doğru cevap vermiştir. Bu 3 ifadede cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Epilepsi hakkında bilgi düzeyi değerlendirmek amacıyla sorulan 11 sorunun 4'üne 4.sınıflar 1.sınıflara oranla daha fazla doğru cevap vermiştir. Bu 4 ifadede sınıflar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Katılımcıların sınıfı arttıkça epilepsi bilgi düzeyi de artmıştır.

Sonuç: Ebek ve hemşirelik öğrencilerinin epilepsi ve epileptik nöbete müdahaleye ilişkin soruların çoğunluğuna doğru cevap vermiştir sınıf arttıkça bilgi düzeyi de artmaktadır. Nöbete müdahaleye ilişkin eksik kalan bilgiler için hem teorik hem de uygulamalı olarak derslerde tekrarlı şekilde öğretilmesi yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: bilgi düzeyi, ebek, epilepsi, hemşirelik, öğrenci

Abstract

Aim: This study was conducted to determine the knowledge of, the students of the Faculty of Health Sciences about epilepsy and epileptic seizures.

Methods: This study was conducted descriptively with 486 midwifery and nursing students who agreed to participate in the study between 15-26 January 2019. A questionnaire form consisting of 31 questions prepared by the researcher by scanning the literature was used in collecting the data. Percentage value and chi-square test were used in the analysis of the data.

Results: The average age of the participants is 20.1 ± 2.2 . In this study, it was examined whether there is a relationship between the gender and class of the students and knowledge about epilepsy and epileptic seizures. In order to determine knowledge about epileptic seizure intervention, women gave more correct answers to 3 of the 12 questions than men. A statistically significant difference was found between the genders in these 3 expressions ($p < 0.05$). 4th graders gave more correct answers to 4 of the 11 questions asked to evaluate knowledge about epilepsy compared to 1st graders. A statistically significant difference was found between the classes in these 4 expressions ($p < 0.05$). As the class of the participants increased, the level of knowledge about epilepsy increased.

Conclusion: The students answered most of the questions about epilepsy and intervention to epileptic seizures correctly and the level of knowledge increases as the grade increases. For the incomplete information about seizure intervention, it will be useful to be taught both theoretically and practically in lessons.

Key Words: epilepsy, midwifery, knowledge, nursing, student



1. Giriş

Epilepsi, dünya çapında yaklaşık 65 milyon insanı etkileyen spontan tekrarlayan nöbetlerle karakterize, kronik nörolojik bir hastalıktır.^{1,2} Nöbet, aşırı nöronal ateşleme veya depolarizasyon nedeniyle hastanın klinik durumunda geçici bir değişiklik olarak tanımlanır. Bir nöbet motor, duyuşsal, psişik veya otonomik bulgulara ya da bunların hepsine sahip olabilir.³ Epilepsinin insidansı endüstrileşmiş ülkelerde 20-70/100.000 arasında değişiklik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çalışmalarında, ortalama epilepsi prevalansını gelişmiş ülkeler için 6/1000 oranında ve gelişmekte olan ülkelere bakıldığında ise oranın ortalama 18.5/1000 olduğunu bildirilmektedir.⁴ Avrupa'da tek başına 6 milyon epilepsi hasta vardır.⁵ Nöbet, beyindeki aşırı ve düzensiz nöronal deşarjlardan kaynaklanan bir durumdur. Epilepsi ise beyinde çeşitli patolojik süreçlerin yol açtığı düşünülen, herhangi bir tetikleyici etmen olmaksızın iki ya da daha fazla nöbetle karakterize bir hastalıktır.⁶ Epilepside nöbetler, beyinde aşırı nöronal deşarj bir bölgede sınırlı olduğuna parsiyel, tüm vücudu etkilediğinde jeneralize nöbetler olarak isimlendirilir.⁷ Epilepside süregelen nöbet tehdidi ve nöbet esnasında kontrolünü kaybetme gibi olumsuz deneyimler nedeniyle kronik hastalıklar arasında epilepsi özel bir yer teşkil etmektedir. Bu nedenle epilepsi tanısı alan bir hastada, nöbet gelişimi durumunda bilinçli yapılacak ilk müdahalenin bilinmesi özellikle gereklidir.⁸ Sağlık çalışanlarının epilepsili hastalara yönelik bilgi ve tutumları, profesyonel bakımın kapsamını ve sağladıkları sosyal desteği değiştirecektir.⁹ Bu sebeple, hasta ve ailesinin eğitim sürecinde hastalarla sürekli iletişim içerisinde olan ebe ve hemşirelerin epilepsi ve epileptik nöbete müdahaleye ilişkin yeterli bilgiye sahip olması yanlış uygulamaların ve travmaların önlenmesi açısından önemlidir.¹⁰ Hastalara en iyi bakımı sağlamak ve doğru müdahaleyi yapabilmek için sağlık çalışanlarının yeterli bilgi ve tutumu oldukça önemlidir, bu sebeple ebeklik ve hemşirelik öğrencilerinin eğitim yılları içerisinde bu bilgiye sahip olmaları gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı ebeklik ve hemşirelik öğrencilerinin epilepsi ve epileptik nöbete müdahaleye ilişkin bilgi, tutum ve davranışlarını değerlendirmektir.

2. Gereç-Yöntem

2.1. Araştırmanın Şekli

Çalışma ebeklik ve hemşirelik öğrencilerinin epilepsi ve epileptik nöbete müdahaleye ilişkin bilgi, tutum ve davranışlarını değerlendirmek amacıyla tanımlayıcı ve kesitsel olarak tasarlandı.

2.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmaya 15-26 Ocak 2019 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde öğrenim gören çalışmaya katılmayı kabul eden, soruları cevaplamaya engel bir durumu olmayan 18 yaş üstündeki Ebeklik ve Hemşirelik Bölümü öğrencileri katıldı. Çalışmanın evrenini 288 ebeklik öğrencisi 477 hemşirelik öğrencisi olmak üzere toplamda 765 öğrenci oluşturdu. Çalışmada örneklem seçimine gidilmeyip evrenin tamamına ulaşılması hedeflendi. Araştırmaya katılmayı kabul eden 486 öğrenci ile çalışma tamamlandı.

2.3. Anket Formu

Araştırmanın verileri anket formu ile yüz yüze görüşülerek toplanmıştır. Anket formu iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölüm katılımcıların sosyo-demografik özelliklerini sorgulayan 5 soru, ikinci bölüm epilepsi hakkında 11 soru ve epileptik nöbete müdahaleye yönelik 15 sorudan oluşmaktadır. Anket soruları literatür taranarak araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.^{9,10,12}

2.4. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizinde SPSS 20.0 istatistik programı kullanılmıştır. Sonuçlar kategorik veriler için frekans ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Değişkenler arasındaki farklılıkları belirlemek için ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

3. BULGULAR

Katılımcıların yaş ortalaması 20.1 ± 2.2 olup 147'si ebelik 339'u hemşirelik öğrencisidir. Katılımcıların 396'sı kadın olup %31,7'si 1.sınıf, %31,3'ü 2.sınıf, %22,8'i 3.sınıf, %14,2'si 4.sınıf ve artık yıl öğrencileridir (Tablo 1).

Tablo 1. Öğrencilerin Sosyo-demografik özellikleri

Değişken	n	%
Bölüm		
Ebelik	147	30,2
Hemşirelik	339	69,8
Cinsiyet		
Kadın	396	81,5
Erkek	90	18,5
Sınıf		
1.sınıf	154	31,7
2.sınıf	152	31,3
3.sınıf	111	22,8
4.sınıf ve artık yıl	69	14,2
Medeni Durum		
Bekar	482	99,2
Evli	4	0,8
Çalışma Durumu		
Evet	16	3,3
Hayır	470	96,7

3.1. Epilepsi hakkında bilgi düzeyi

Tablo 2 epilepsi hakkında bilgi düzeyini değerlendirildiği sorulardan oluşmaktadır. Cinsiyet ile epilepsi bilgi düzeyi değerlendirmek amacıyla sorulan birkaç soru arasında anlamlı fark vardır. “Epilepsi hastalığının her yaşta görülebilir” ifadesine kadınlarda verilen doğrudur cevabı sayısı erkeklere göre anlamlıdır ($p=0,011<0,05$). “Epilepsi hastaları ilaçlarını mutlaka düzenli kullanmalıdır” ifadesine kadınların verdiği doğrudur cevabı sayısı erkeklere göre anlamlıdır ($p=0,007<0,05$). “Epilepsi hastalarının ilaçlarını aksatması nöbetin ortaya çıkmasına neden olabilir” ifadesine kadınların verdiği doğrudur cevabı sayısı erkeklere göre anlamlıdır ($p=0,006<0,05$). “Epilepsi hastalığı bulaşıcıdır” ifadesine kadınların verdiği yanlıştır cevabı sayısı erkeklere göre anlamlıdır ($p=0,001<0,05$). “Özellikle nöbetleri sık olan epilepsi hastaları pilotluk, dalgıçlık, cerrahlık, kesici alet ve makinelerle ilgili işler gibi bazı meslekleri yapmaları uygun değildir” ifadesine kadınların verdiği doğrudur cevabı sayısı erkeklere göre anlamlıdır ($p=0,006<0,05$). Katılımcılar arasında kadınların epilepsi hakkındaki ifadelerle verdiği doğru cevap oranı erkeklere göre daha fazladır, bu sebeple kadınların epilepsi bilgi düzeyi erkeklere göre yüksektir diyebiliriz.

Katılımcıların okuduğu sınıf ile epilepsi bilgi düzeyi değerlendirmek amacıyla sorulan birkaç soru arasında anlamlı fark vardır. Öğrencilerin sınıfları arttıkça sorulara verdiği doğru cevap oranları da artmıştır. “Epilepsili biri evlenebilir ve doktor takibi ile çocuk sahibi olabilir” ifadesine 4.sınıfların doğrudur cevabı sayısı birinci sınıf öğrencilerine göre anlamlıdır ($p=0,001<0,05$). “Epilepsi hastalarının ilaçlarını mutlaka düzenli kullanmalıdır” ifadesine 4.sınıfların doğrudur cevabı sayısı birinci sınıf öğrencilerine göre anlamlıdır ($p=0,010<0,05$). “Epilepsi hastalığı bulaşıcıdır” ifadesine 4.sınıfların yanlıştır cevabı sayısı birinci sınıf öğrencilerine göre anlamlıdır ($p=0,000<0,05$). “Epilepsi hastası araba kullanmamalı ve spor yapmamalıdır” ifadesine 4.sınıfların yanlıştır cevabı sayısı birinci sınıf öğrencilerine göre anlamlıdır ($p=0,009<0,05$). Katılımcıların sınıfları arttıkça epilepsi hakkında sorulara verdiği doğru cevap oranı artmaktadır, bu sebeple beklendiği gibi 4.sınıfların epilepsi bilgi düzeyi 1.sınıflara göre yüksektir diyebiliriz.

Tablo 2. Epilepsi hakkında bilgi düzeyi

Soru	Toplam	Kadın	Erkek	p	1.sınıf	2.sınıf	3.sınıf	4.sınıf	p
Epilepsi nöbeti sadece çocuklarda değil her yaşta görülebilir (doğru)	462 %95,1	382 %96,5	80 %88,9	0,01 1	142 %92,2	145 %95,4	109 %98,2	66 %95,7	
Epilepsi hastasının alkol almasında ve uykusuz kalmasında hiçbir sakınca yoktur (yanlış)	146 %91,3	114 %92,7	32 %86,5		57 %86,4	49 %98,0	7 %10,0	33 %98,2	
Epilepsili biri evlenebilir ve doktor takibi ile çocuk sahibi olabilir (doğru)	213 %85,2	169 %84,9	44 %86,3		64 %72,7	57 %90,5	55 %93,2	37 %92,5	0,0 01
Epilepsi hastaları ilaçlarını mutlaka düzenli olarak kullanması gerekir (doğru)	466 %95,9	385 %97,2	81 %90,0	0,00 7	142 %92,2	148 %97,4	108 %97,3	68 %98,6	0,0 10
Epilepsi hastalarının ilaçlarını aksatması nöbetin ortaya çıkmasına neden olabilir (doğru)	463 %95,3	383 %96,7	80 %88,9	0,00 6	144 %93,5	146 %96,1	105 %95,5	67 %97,1	
Epilepsi hastalığı bulaşıcıdır (yanlış)	442 %90,9	368 %92,9	74 %82,2	0,00 1	123 %79,9	145 %95,4	107 %96,4	67 %97,1	0,0 00
Epilepsi hastalarının zekâ seviyeleri diğer insanlardan düşüktür (yanlış)	383 %78,8	311 %78,5	72 %80,0		118 %76,6	117 %77,3	88 %79,3	60 %87,0	
Özellikle nöbetleri sık olan epilepsi hastaları pilotluk, dalgıçlık, cerrahlik, kesici alet ve makinalarla ilgili işler gibi bazı meslekleri yapmaları uygun değildir (doğru)	436 %89,7	362 %91,4	74 %82,2	0,00 6	136 %88,3	133 %87,5	104 %93,7	63 %91,3	
Epilepsi hastası araba kullanmamalı ve spor yapmamalıdır (yanlış)	224 %46,1	185 %46,7	39 %43,3		60 %39,0	84 %55,3	43 %38,7	37 %53,6	0,0 09
Nöbetleri sık olan epilepsi hastaları jimnastik, ata binme, dağcılık, dalgıçlık, sörf gibi tehlikeli sporları yapmaları uygun değildir (doğru)	399 %82,1	332 %83,8	67 %74,4		122 %79,2	127 %83,6	95 %85,6	55 %79,7	
Epilepsi hastası mümkün olduğunca kalabalık mekânlardan uzak durmalıdır (yanlış)	252 %51,9	206 %52,0	46 %51,1		68 %44,2	84 %55,3	59 %53,2	41 %59,4	

3.2. Epileptik nöbete müdahaleye ilişkin bilgi düzeyi

“Ailenizde (birinci derece yakını) epilepsi hastası olan var mı?” sorusuna katılımcıların %9,3’ü evet %1,2’si bilmiyorum %89,5’i hayır cevabı vermiştir. “Epileptik nöbet geçiren biriyle karşılaştınız mı?” sorusuna katılımcıların %39,9’u evet %1,2’si bilmiyorum %58,8’i hayır vermiştir. “Eğer nöbet geçiren biriyle karşılaştıysanız nerede karşılaştınız?” sorusuna katılımcıların %8,2’si evde, %7,4’ü okulda/işyerinde, %8,6’sı hastanede, %14,8’i dışarıda cevabı vermiştir.

Tablo 3 epileptik nöbete müdahaleye ilişkin bilgi düzeyinin değerlendirildiği sorulardan oluşmaktadır. Cinsiyet ile epileptik nöbete müdahaleye ilişkin bilgi düzeyini değerlendirmek amacıyla sorulan birkaç soru arasında anlamlı fark vardır. “Epilepsi nöbeti geçiren hastanın kol ve bacaklarını tutarak veya bastırarak kasılmasını durdurmaya çalışırım” ifadesine erkeklerin verdiği yanlıştır cevabı sayısı kadınlara göre anlamlıdır ($p=0,006<0,05$). “Epilepsi nöbeti geçiren hastanın etrafında hastaya zarar verebilecek keskin bir obje veya sert bir cisim varsa onları uzaklaştırırım” ifadesine kadınların verdiği doğrudur cevabı sayısı erkeklere göre anlamlıdır ($p=0,013<0,05$). “Epilepsi nöbeti geçiren hastanın boğazını sıkı, sıkı bağlanmış kravat, kemer, eşarp gibi giysileri varsa gevşetirim, gözlüğü varsa çıkarırım” ifadesine kadınların doğrudur cevabı sayısı erkeklere göre anlamlıdır ($p=0,000<0,05$). “Epilepsi nöbeti geçiren hasta eğer dişlerini sıkıyorsa ağzını açmaya çalışırım” ifadesine kadınların verdiği yanlıştır cevabı sayısı erkeklere göre anlamlıdır ($p=0,035<0,05$). Katılımcılar arasında kadınların epileptik nöbete ilişkin sorulara verdiği doğru cevap oranı erkeklere göre daha fazladır, bu sebeple kadınların epileptik nöbete ilişkin bilgi düzeyi erkeklere göre yüksektir diyebiliriz.

“Epilepsi nöbeti geçiren hastanın kol ve bacaklarını tutarak veya bastırarak kasılmasını durdurmaya çalışırım” ifadesine 4.sınıfların yanlıştır cevabı sayısı birinci sınıf öğrencilerine göre anlamlıdır ($p=0,000<0,05$). “Epilepsi nöbeti geçiren hastayı sabit ve rahat olacak bir şekilde bir tarafa doğru yatırıp, tükürüğünün dışarı akmasını sağlarım” ifadesine 4.sınıfların doğrudur cevabı sayısı birinci sınıf öğrencilerine göre anlamlıdır ($p=0,000<0,05$). “Epilepsi nöbeti geçiren hasta eğer dişlerini sıkıyorsa ağzını açmaya çalışırım” ifadesine 4.sınıfların yanlıştır cevabı sayısı birinci sınıf öğrencilerine göre anlamlıdır ($p=0,000<0,05$). “Epilepsi nöbeti geçiren hastanın ağzından bir şey vermeye çalışırım” ifadesine 4.sınıfların yanlıştır cevabı sayısı birinci sınıf öğrencilerine göre anlamlıdır ($p=0,000<0,05$). “Epilepsi nöbeti geçiren hastanın eğer ağızdan kullandığı ilacı varsa onu vermeye çalışırım” ifadesine 4.sınıfların yanlıştır cevabı sayısı birinci sınıf öğrencilerine göre anlamlıdır ($p=0,000<0,05$). “Epilepsi nöbeti geçiren hastaya kolonya, soğan, sarımsak koklatmaya çalışırım” ifadesine 4.sınıfların yanlıştır cevabı sayısı birinci sınıf öğrencilerine göre anlamlıdır ($p=0,000<0,05$). “Epilepsi nöbeti geçiren hastaya kalp masajı ve suni solunum yaparım” ifadesine 4.sınıfların yanlıştır cevabı sayısı birinci sınıf öğrencilerine göre anlamlıdır ($p=0,000<0,05$). “Hastanın üzerinde epilepsi hastası olduğunu gösteren bir kartın olup olmadığına bakarım” ifadesine 4.sınıfların doğrudur cevabı sayısı birinci sınıf öğrencilerine göre anlamlıdır ($p=0,000<0,05$). Katılımcıların sınıfları arttıkça epileptik nöbete ilişkin ifadelerle verdiği doğru cevap oranı artmaktadır, bu sebeple beklendiği gibi 4.sınıfların epileptik nöbete ilişkin bilgi düzeyi 1.sınıflara göre yüksektir diyebiliriz.

Tablo 3. Epileptik nöbete müdahaleye ilişkin bilgi düzeyi

Soru	Toplam	Kadın	Erkek	p	1.sınıf	2.sınıf	3.sınıf	4.sınıf	p
Epilepsi nöbeti geçiren hastanın kol ve bacaklarını tutarak veya bastırarak kasılmasını durdurmaya çalışırım (yanlış)	292 %60, 1	225 %56, 8	67 %74, 4	0,00 6	39 %25, 3	94 %61, 8	93 %83, 8	66 %95, 7	0,00 0
Epilepsi nöbeti geçiren hastanın etrafında hastaya zarar verebilecek keskin bir obje	463 %95, 3	382 %96, 5	81 %90	0,01 3	146 %94, 8	145 %95, 4	105 %94, 6	67 %97, 1	

veya sert bir cisim varsa onları uzaklaştırırım (doğru)									
Epilepsi nöbeti geçiren hastanın boğazını sıkarak, sıkı bağlanmış kravat, kemer, eşarp gibi giysileri varsa gevşetirim, gözlüğü varsa çıkarırım (doğru)	460 %94,7	383 %96,7	77 %85,6	0,00 0	143 %92,9	143 %94,1	108 %97,3	66 %95,7	
Epilepsi nöbeti geçiren hastayı sabit ve rahat olacak bir şekilde bir tarafa doğru yatırıp, tükürüğünün dışarı akmasını sağlarım (doğru)	435 %89,5	359 %90,7	76 %84,4		124 %80,5	141 %92,5	102 %91,5	68 %98,6	0,00 0
Epilepsi nöbeti geçiren hasta eğer dişlerini sıkıyorsa elimle ağzını açmaya çalışırım (yanlış)	210 %43,2	182 %46	28 %31,1	0,03 4	31 %20,1	56 %36,8	67 %60,4	59 %85,5	0,00 0
Epilepsi nöbeti geçiren hastanın ağzından bir şey vermeye çalışırım (yanlış)	408 %84	339 %85,6	69 %76,7		109 %70,8	133 %87,5	101 %91	65 %94,2	0,00 0
Epilepsi nöbeti geçiren hastanın eğer ağızdan kullandığı ilacı varsa onu vermeye çalışırım (yanlış)	272 %56	216 %54,5	56 %62,2		50 %32,5	89 %58,6	73 %65,8	80 %87	0,00 0
Epilepsi nöbeti geçiren hastaya kolonya, soğan, sarımsak koklatmaya çalışırım (yanlış)	316 %65	257 %64,9	59 %65,6		72 %46,8	92 %60,5	87 %78,4	65 %94,2	0,00 0
Epilepsi nöbeti geçiren hastaya kalp masajı ve suni solunum yaparım (yanlış)	371 %76,3	302 %76,3	69 %76,7		94 %61	116 %76,3	96 %86,5	65 %94,2	0,00 0
Hastanın üzerinde epilepsi hastası olduğunu gösteren bir kartın olup olmadığına bakarım (doğru)	385 %79,2	316 %79,8	69 %76,7		97 %63	125 %82,2	98 %88,3	65 %94,2	0,00 0
Epilepsi nöbeti sona erene kadar hastanın yanında beklerim (doğru)	451 %92,8	369 %93,2	82 %91,1		136 %88,3	142 %93,4	106 %95,5	67 %97,1	
Epilepsi nöbeti geçiren hastanın kasılmaları sona erdiğinde onu hemen ayağa kaldırmaya çalışırım (yanlış)	381 %78,4	310 %78,3	71 %78,9		104 %67,5	118 %77,6	98 %88,3	61 %88,4	0,00 0

4. Tartışma

Epilepsi sıklıkla yaralanma ya da yaşamı tehdit eden durumlara yol açabilen ve acil müdahale edilmesini gerektiren bir hastalıktır. Epileptik nöbet sırasında hastanın yanında bulunan kişilerin bilgi düzeyi hastaya yapılacak müdahalede önemlidir.^{10,11} Sağlık alanındaki profesyonellerin eğitimi, bilgi ve eylemlerinin oluşturduğu olumlu tutumların çoğaltıcı etkisi nedeniyle, epileptik bireylere karşı tutumu özellikle önemlidir.¹² Nöbet esnasında oluşabilecek sorunların, travmaların en aza indirilmesi doğru ve bilinçli bir müdahale ile

mümkündür.⁸ Bu sebeple geleceğin sağlık profesyonellerinin de epileptik nöbete ilişkin müdahale becerileri ve hastaların ihtiyaçlarını gözetken iletişim kurma becerisine sahip olmaları son derece önemlidir.

Türkiye’de Sağlık bilimleri alanında öğrenim gören öğrencilere epilepsi bilgi düzeyini değerlendirmek amacıyla birden fazla çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda bu benzer çalışmalarda^{9-11,13,14} olduğu gibi öğrenciler, epilepsi hastalığı ve epileptik nöbete müdahaleye yönelik soruların çoğunluğuna doğru cevap vermişlerdir. Katılımcıların 45’i (%9,3) ailesinde (birinci derece yakın) epilepsi hastası olduğunu, 194’ü (%39) en az bir kez nöbet geçiren birini gördüğünü belirtmiştir. Bu durum çalışmaya katılanların üçte birinden fazlasının epileptik nöbetle karşılaştığını göstermektedir, çalışmamızdaki bulgular diğer çalışmalara benzer niteliktedir (%34-50).^{9-11,13,14}

Çalışmada öğrencilerin cinsiyeti ile epilepsi ve epileptik nöbete ilişkin bilgi düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığına bakılmıştır. Epilepsi hakkında bilgi düzeyi değerlendirmek amacıyla sorulan 11 sorunun 5’ine kadınlar erkeklere oranla daha fazla doğru cevap vermiştir. Bu 5 ifadede cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$; Tablo 2). Epileptik nöbete müdahaleye ilişkin bilgi düzeyini belirlemek amacıyla sorulan 12 sorunun 3’üne kadınlar erkeklere oranla daha fazla doğru cevap vermiştir. Bu 3 ifadede cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$; Tablo 3). Bu sebeple kadınların erkeklere oranla epilepsi ve epileptik nöbete ilişkin bilgi düzeyi daha yüksektir diyebiliriz. Benzer çalışmalarda cinsiyetle epilepsi bilgi düzeyi/puamı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiştir.

Çalışmada öğrencilerin sınıfı ile epilepsi ve epileptik nöbete ilişkin bilgi düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığına bakılmıştır. Epilepsi hakkında bilgi düzeyi değerlendirmek amacıyla sorulan 11 sorunun 4’üne 4.sınıflar 1.sınıflara oranla daha fazla doğru cevap vermiştir. Bu 4 ifadede sınıflar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$; Tablo 2). Epileptik nöbete müdahaleye ilişkin bilgi düzeyini belirlemek amacıyla sorulan 12 sorunun 8’ine 4.sınıflar 1.sınıflara oranla daha fazla doğru cevap vermiştir. Bu 8 ifadede sınıflar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$, Tablo 3). Bu ifadelerden birisi olan “Epilepsi nöbeti geçiren hastanın kol ve bacaklarını tutarak veya bastırarak durdurmaya çalışırım” ifadesine 1.sınıf öğrencilerinin %25,3’ü ($n=39$) yanlıştır %37’si ($n=57$) bilmiyorum cevabı verirken aynı soruya 4.sınıf öğrencilerinin %95,7’si yanlıştır ($n=66$) %1,4’ü ($n=1$) bilmiyorum cevabı vermiştir. Buna benzer şekilde diğer sorularda da sınıf arttıkça epilepsi ve epileptik nöbete ilişkin bilgi düzeyi de artmaktadır, çalışmamızdaki bulgular diğer çalışmalara benzer niteliktedir.^{11,13,14} Bu durum ebeklik ve hemşirelik öğrencilerin lisans eğitiminde aldığı teorik ve uygulamalı derslerin öğretici olduğunu göstermektedir.

Çalışmada öğrencilerin bilgi düzeyi sınıfla birlikte artış göstermesine rağmen epileptik nöbete temel ilkyardım müdahalesi olan ifadelere verilen yanlış ya da bilmiyorum cevabı toplamda fazladır. “Epilepsi nöbeti geçiren hastanın kol ve bacaklarını tutarak veya bastırarak durdurmaya çalışırım” ifadesine öğrencilerin %23’ü ($n=112$) doğru %16,9’u ($n=82$) bilmiyorum cevabı vermiştir. “Epilepsi nöbeti geçiren hasta eğer dişlerini sıkıyorsa elimle ağzını açmaya çalışırım” ifadesine öğrencilerin %43,2’si ($n=210$) doğru %13’ü ($n=63$) bilmiyorum cevabı vermiştir. “Epilepsi nöbeti geçiren hastanın eğer ağızdan kullandığı ilacı varsa onu vermeye çalışırım” ifadesine öğrencilerin %24,9’u ($n=121$) doğru %19,1’i ($n=93$) bilmiyorum cevabı vermiştir. “Epilepsi nöbeti geçiren hastaya kolonya, soğan, sarımsak koklatmaya çalışırım” ifadesine öğrencileri %13,2’si ($n=64$) doğru %21,8’i ($n=106$) bilmiyorum cevabı vermiştir. Sağlık bilimleri dışında öğrenim gören öğrenciler ya da diğer meslek gruplarında epilepsi ve epileptik nöbete ilkyardıma ilişkin bilgi düzeyine bakılan çalışmalarda bilgi eksikliği vurgusu yapılmıştır.^{8,15-18} Bu sebeple epilepsi gibi sık görülen kronik hastalıklara müdahalede önemli olan ilk yardım dersleri lise ve üniversite eğitiminde yer almalı; çocuk, aile, okul ve toplum epilepsi ve ilkyardım hakkında bilgilendirilerek olumsuz tutumların önüne geçilmelidir. Çalışmada öğrencilerin bölümü ve yaşı ile epilepsi ve epileptik nöbete ilişkin bilgi düzeyi arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

Çalışmamızda ebeklik ve hemşirelik öğrencilerinin epilepsi ve epileptik nöbete müdahaleye ilişkin bilgi düzeylerinin iyi olduğu, sınıfları arttıkça bilgi düzeyinin de arttığı görülmektedir. Özellikle epileptik nöbete müdahalede önemli birkaç uygulamada bilmediklerini ifade etmişlerdir. Eksik bilgi epileptik nöbete müdahalede gecikmeye ya da yanlış uygulamaya sebep olabilir. Bu nedenle; ilkyardım dersi lisans müfredatının ilk sınıflarına koyulmalı ve nöbete müdahaleye yaklaşımın hem teorik hem de uygulamalı olarak derslerde tekrarlı şekilde vurgulanması yararlı olacaktır. Aynı zamanda toplumda hem eğitimle hem de kitle

iletişim araçları ile epilepsiye karşı farkındalık oluşturulmalı ve toplumda temel ilk yardım eēitimlerinin yaygınlaştırılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

1. Brennan GP, Henshall DC. microRNAs in the pathophysiology of epilepsy. *Neurosci Lett*. 2018;667:47-52.
2. Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Updated evidence and narrative review. *Epilepsy Behav*. 2021;116 (107785):1-9.
3. Singh A, Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurol Clin*. 2016;34(4):837-847.
4. Yeni SN. Epilepsi Epidemiyolojisi. *Türk Klinikleri Nöroloji Epilepsi Özel Sayısı*. 2008;1(2):9-16.
5. Walker LE, Mirza N, Yip VLM et all. Personalized medicine approaches in epilepsy. *J Intern Med*. 2015;277(2):218-234.
6. Turan GFD, Dalgıç Aİ. Çocuklarda Epilepsi Nöbetlerinin Hastane Dışında Yönetilmesine Yönelik Verilen Eēitimlerin Etkinliēinin Deēerlendirilmesi: Randomize Kontrollü alışmaların Sistemati Derlemesi. *J Turkish Epilepsi Soc*. 2020;26(2):94-102.
7. Kutlutürk S, Fesci H . Epilepside İlk Yardım Nasıl Olmalı? *J Anatolia Nurs Heal Sci*. 2010; 9(3): 98-104.
8. Sivri BB, Ozpulat F. Knowledge, Attitudes and Behaviors of The Teachers Teaching at Primary Schools About Epilepsy. *J Turkish Epilepsi Soc*. 2013;19(2):71-78.
9. Yeni K, Tülek Z, Bebek N et all. Knowledge and Attitudes Towards Epilepsy Among Students of Health Occupations in a University. *J Turkish Epilepsi Soc*. 2019;25(1):13-20.
10. Sert H, etinkaya S, Seven A et all. Knowledge levels of senior nursing students about epilepsy. *J Hum Sci*. 2017;14(2):1966-74.
11. Göktaş SB, Yıldız T, Köse S. First Aid Knowledge of Nursing Students in Epileptic Cases *Int J Basic Clin Med*. 2015;3(2):71-77.
12. Tedrus GMAS, Fonseca LC, Vieira ALDC. Knowledge and attitudes toward epilepsy amongst students in the health area: Intervention aimed at enlightenment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(4-B):1181-1185.
13. Kartal A. Knowledge of, perceptions of, attitudes and practices regarding epilepsy among medical students in Turkey. *Epilepsy Behav*. 2016;58:115-8.
14. Özdemir Ö. Öğrenci hemşirelerin epilepsiye ilişkin bilgi ve tutumlarının deēerlendirmesi [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul: İstanbul Bilim Üniversitesi; 2012.
15. Üçer H, Sucaklı M, elik M ve diē. İlkokul Öğretmenlerinin Epilepsi Konusunda Bilgi, Tutum Ve Davranışları. *Cukurova Med J*. 2016;41(3):491-495.
16. Yeşilyurt F. Investigating the Knowledge and Behavior of the Guidance Teachers about Epilepsy. *J Turkish Epilepsi Soc*. 2019;25(3):141-146.
17. Soslu R, Elçi G, Özkan A. Beden Eēitimi ve Spor Yüksekokulu Öğrencilerinin Epilepsiye İlişkin Bilgi Düzeylerinin İncelenmesi. *CBÜ Beden Eēitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*. 2018;13(1):106-114.
18. Boēaz ME. Eēitim Fakültesi ve İlahiyat Fakültesi Öğrencilerinin Epilepsi Hastalıēı Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin ve Tutumlarının Deēerlendirilmesi. [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi; 2018.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Çocuklarda Santral İşitsel İşleme Bozukluklarının Değerlendirilmesi:
Ölçekler ve Davranışsal Testler**

**Ali Kalaycıoğlu¹, Ayşegül Muslu¹, Dr. Öğretim Üyesi Işık Sibel Küçükünal¹,
Doç.Dr. Hakan Tutar¹,
Prof.Dr. Bülent Gündüz¹**

¹Gazi Üniversitesi

*Corresponding author: Ali Kalaycıoğlu

Özet

Santral işitsel işleme bozuklukları akademik becerilerde bozukluk, dil öğrenim güçlüğü, iletişim problemleri gibi pek çok belirti gösterebilir. Özellikle çocuklarda diğer çocukluk çağı bozukluklarıyla karışabilir veya birlikte görülebilir olması nedeniyle fark edilmesi ve tanınması zordur. Bu nedenle uygun tedavi yaklaşımlarının uygulanabilmesi için çocuğun mevcut bozukluğunun doğru tanınması önemlidir. Literatürde ölçekler, elektrofizyolojik testler ve davranışsal testler gibi birçok değerlendirme aracı bulunmaktadır. Bu araçlardan ölçekler daha çok tarama amaçlı kullanılır ve çeşitli durumlarda işitsel işlevle ilgili değerli bilgiler sağlayabilirler. Davranışsal testler santral işitsel fonksiyonlara yönelik tanısal değerlendirme amacıyla kullanılmaktadır. Elektrofizyolojik testler ise santral işitsel işleme bozukluğunu olduğunu doğrulayabilir ancak fonksiyonel bilgi vermez. Bu araçlardan her biri santral işitsel işleme becerilerinin farklı bir alt basamağını incelemektedir. Santral işitsel işleme bozukluğunun tanınması için değerlendirmek istenen alt basamaklara uygun yöntemlerin seçilerek değerlendirme prosedürü oluşturmak gereklidir. Ancak ulusal ya da uluslararası düzeyde standart bir prosedür bulunmamaktadır. Bu nedenle bu derlemenin amacı mevcut yöntemlerden çocuklarda santral işitsel işleme değerlendirmesinde en çok tercih edilenlerin içerikleri ve uygulama yöntemleri hakkında bilgi vermektir. Bu bilgilerle mevcut çalışmaların daha iyi anlaşılması ve gelecek çalışmalarda veya klinikte tarama / tanısal değerlendirme bataryaları oluşturulması hususunda başta odyologlar olmak üzere alanda çalışan araştırmacı ve klinisyenlere yardımcı olması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: santral işitsel işleme, davranışsal testler, anketler, ölçekler

Evaluation of Central Auditory Processing Disorders in Children: Scales and Behavioral Tests**Abstract**

Central auditory processing disorders can show many symptoms such as impairment in academic skills, language learning difficulties, and communication problems. It is difficult to recognize and diagnose, especially in children, because it can be confused or coexisting with other childhood disorders. For this reason, it is important to correctly diagnose the child's current disorder in order to apply appropriate treatment approaches. There are many assessment tools in the literature such as scales, electrophysiological tests and behavioral tests. Of these tools, scales are mostly used for scanning purposes and can provide valuable information about auditory function in various situations. Behavioral tests are used for diagnostic evaluation of central auditory functions. Electrophysiological tests can confirm that there is a central auditory processing disorder, but they do not provide functional information. Each of these tools examines a different sub-level of central auditory processing skills. In order to diagnose central auditory processing disorder, it is necessary to create an evaluation procedure by selecting appropriate methods for the sub-steps to be evaluated. However, there is no standard procedure at national or international level. Therefore, the purpose of this review is to provide information about the contents and application methods of the most preferred methods in the assessment of central auditory processing in children. With this information, it is aimed to help researchers and clinicians working in the field, especially audiologists, in understanding the current studies better and in creating screening / diagnostic evaluation batteries in future studies or in the clinic.

Keywords: *central auditory processing, behavioral tests, surveys, scales*

Giriş

Santral işitsel işleme (Sİİ), santral işitsel sinir sistemindeki işitsel bilginin algısal olarak işlenmesi ve bu işlemenin altında yatan ve elektrofizyolojik işitsel potansiyellere yol açan nörobiyolojik aktivitedir.¹ Sİİ, işitsel çevreden gelen bilgileri koruyan, rafine eden, analiz eden, değiştiren, düzenleyen ve yorumlayan mekanizmalardan oluşur.

Santral işitsel işleme bozukluğu (SİİB) ise; periferik işitme ve zekânın normal olmasına rağmen işitsel sistemde işleme fonksiyonundaki bozukluk olarak tanımlanır.^{2, 3}

Amerikan Odyoloji Akademisi 2010 yılında yayınladığı klinik rehberinde, santral işitsel işleme bozukluğunda bildirilen/gözlemlenen semptomlardan bazılarını bildirmiştir.^{4:}

- Gürültülü varlığında konuşmayı anlamada zorluk
- Uzun konuşmaları takip etmekte zorluk
- Ses kaynağının lokalizasyonunda problemler
- Telefon konuşmalarında zorluk
- Yabancı dil öğreniminde zorlanma
- Okuma, heceleme, öğrenme güçlüğü dahil akademik problemler
- Şarkı söyleme ve müzikal becerilerde zayıflık
- Dikkati sürdürmede zayıflık
- Talimatları takip etmede zorluk
- Sık tekrar ettirme veya yeniden ifade edilmesini talep etme.

Çocuklarda işitsel işleme bozukluğu tanısı diğer çocukluk çağı bozukluklarıyla benzer semptomlar sergilediğinden zordur. Örneğin dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, dil bozukluğu, okuma güçlüğü, öğrenme güçlüğü, otistik spektrum bozuklukları ve azalmış zihinsel işlevlerdir.^{5, 6} Ancak unutulmamalıdır ki bunlar, hem birbirine karıştırılabilen hem de birlikte görülebilen sorunlardır.^{2, 7} Bu nedenle SİİB değerlendirmesinde kullanılacak yöntemlerin santral işitsel işleme bozukluğunu teşhis etmeye ve bozukluğun kapsamını belirleyerek etkilenen bireyin tedavi sürecine yönelik müdahale programının hazırlanmasına uygun seçilmesi gerekmektedir.

ASHA(2005), İİB tanılanmasının odyologların görevi olduğunu belirtilerek, değerlendirilme aşamasında multidisipliner bir çalışmanın gerekliliğini vurgulamış ve ekibin içerisinde dil-konuşma patoloğu, psikiyatrist, sosyal hizmet uzmanı, aile, eğitimci-öğretmen ve hekimin önemini belirtmiştir.⁸ SİİB değerlendirmesinde ölçekler, davranışsal testler ve elektrofizyolojik ölçümlerden faydalanılır. Ancak ulusal yada uluslararası tek bir prosedür yoktur.

Değerlendirme Yöntemleri

Detaylı anamnez SİİB değerlendirmesinin en önemli parçasıdır. Anamnez, çocuğun işitsel/iletişim problemlerini, ailede işitme kaybı öyküsünü, ailede SİİB öyküsünü, ek problemler olup olmadığını, prenatal dönemde annenin kullandığı ilaçlar, geçirdiği hastalıklar, alkol/sigara kullanımı gibi bilgileri barındıran detaylı hikayeyi, doğum sırasında travma olup olmadığını, doğum sonrasında çocuğun geçirdiği hastalıkları, kullandığı ilaçları, nörolojik, genetik ya da otolojik takibi olup olmadığını detaylıca içermelidir, dil ve konuşma gelişimi hakkında bilgi vermelidir.⁹

Ölçekler

Davranış anketleri, kontrol listeleri, envanterler genellikle ön değerlendirme/tarama formları olarak kullanılmakta ve tanılama aşamasında kolaylık sağlamaktadır. Dünyanın pek çok ülkesinde yaygın olarak kullanılan ve en çok bilinen envanterler şunlardır:

Auditory Processing Domains Questionnaire (APDQ)

Dört puanlık Likert benzeri bir ölçek kullanan 52 maddelik bir ankettir. İşitsel işleme becerilerinin dikkat kontrolü ve dil gibi sesli olmayan dinleme faktörleriyle birlikte derecelendirildiği SİİB'ye geniş, farklı bir yaklaşım benimser. Çocuğun dinleme güçlüğü açısından risk altında veya risk altında değil olarak sınıflandırılmasında kullanılabilecek dört ölçek puanı (ayarlanmış işitsel işleme, dikkat kontrolü, dil ve hedef işitsel işleme) sağlar. APDQ / TLQ, ebeveynler tarafından 7-17 yaş arası çocuklar için kullanılmak üzere tasarlanmıştır.¹⁰ AOA'da (2010, s. 13) SİİB tarama aracı olarak önerilenler listesindedir.⁴ Türkçe uyarlaması yoktur.

Checklist of Auditory Perceptual Subskills

Checklist of Auditory Perceptual Subskills (Kelly, 1995), bir çocuğun dinleme davranışını derecelendirmek için “işitsel algısal beceri alanı gelişimi için temel araçlardan” oluştuğu düşünülen 3 puanlı Likert tipi bir ölçek kullanan 20 maddelik bir ankettir. Her öge ayrı ayrı analiz edilir. Checklist of Auditory Perceptual Subskills, öğretmenler ve ebeveynlerin bebekler ve yeni yürümeye başlayan çocuklar için tamamlamaları için tasarlanmıştır.¹¹ AOA'da SİİB tarama aracı olarak önerilenler listesindedir.⁴ Türkçe uyarlaması yoktur.

Children's Home Inventory of Listening Difficulties (CHILD)

CHILD (Anderson & Smaldino, 2000), çocuğun ev içinde ve çevresinde çeşitli dinleme ortamlarında duyma yeteneğini derecelendirmek için 8 puanlı Likert tipi bir ölçek kullanan aile merkezli 15 maddelik bir anket çiftidir. CHILD'da bir anket bir aile üyesi tarafından doldurulurken, ikincisi çocuk tarafından ebeveyn ve/veya odyolog yardımıyla doldurulur. Aile üyesinin değerlendirmesi ile çocuğun kendi değerlendirmesi arasında doğrudan karşılaştırmalara izin vermek için her madde anketler arasında eşleştirilir. Ön test-son test karşılaştırmaları için kullanılabilecek bir toplam puan da elde edilir. CHILD, ebeveyn tarafından doldurulan anket için 3 ile 12 yaşındaki çocuklarla ve çocuk tarafından doldurulan anket için 7 ile 12 yaşındaki çocuklarla evde kullanılmak üzere tasarlanmıştır.¹² AOA'da (2010, s. 13) SİİB tarama aracı olarak önerilenler listesindedir.⁴ Türkçe uyarlaması yoktur.

Fisher's Auditory Problems Checklist (FAPC)

FAPC (Fisher, 1976) kaygı duyulan işitsel davranışları tanımlamak için basit bir kontrol veya kontrolsüz sistem kullanan 25 maddelik bir ankettir. Daha fazla değerlendirme ihtiyacı önerilir veya önerilmez olarak sınıflandırılabilen tek bir puan sağlar. FAPC, öğretmenler ve ebeveynler için 5 yaş ile 11 yaş arası çocuklar için tasarlanmıştır.¹³ AOA'da SİİB tarama aracı olarak önerilenler listesindedir.⁴ Türkçe uyarlaması yoktur.

Scale of Auditory Behaviors (SAB)

SAB (Schow, Seikel, Brockett ve Whitaker, 2007), arka plan gürültüsünde işitme veya anlama güçlüğü, işitsel bilgilere tutarsız tepkiler ve kısa dikkat süresi dahil işitsel davranışların sıklığını derecelendirmek için 5

puanlık Likert benzeri bir ölçek kullanan 12 maddelik bir ankettir. Multiple Auditory Processing Assessment (MAPA) bataryası bulgularını desteklemek için kullanılır. Yaş için beklenen puanlarla karşılaştırılabilecek bir toplam puan sağlar. SAB, ebeveynlerin ve/veya öğretmenlerin 8 ile 11 yaş arası çocuklar için tamamlaması için tasarlanmıştır.¹⁴ MAPA, SİİB için bir tarama aracı olarak önerilen bir araç olarak AOA'da (2010, s. 13) listelenmiştir.⁴ Türkçe uyarlaması yoktur.

Screening Instrument for Targeting Educational Risk (SIFTER)

Okul Öncesi SIFTER (Anderson ve Matkin, 1996), SIFTER (Anderson, 1989) ve Secondary SIFTER (Anderson, 2004) bir çocuğun sınıf ortamında akademik, dikkat, iletişim, derse katılım ve okul davranışları açısından performansını derecelendirmek için 5 puanlık Likert tipi bir ölçek kullanan 15 maddelik bir anketin üç versiyonudur. Her üç versiyon da her performans alanı için puanlar sağlar.¹⁵⁻¹⁷ Okul Öncesi SIFTER, her bir performans alanı için bir geçiş veya risk altında performansın bir göstergesinin yanı sıra anlamlı iletişimi ve sosyal açıdan uygun davranışı gösteren türetilmiş puanlar sağlar.¹⁵ Okul Öncesi SIFTER, SIFTER ve Secondary SIFTER, sırasıyla 3 yaşından anaokuluna, ilkökul çağına ve ortaokul çağına kadar olan çocuklar için öğretmenler ve ebeveynler için tasarlanmıştır.¹⁵⁻¹⁷ AOA'da (2010, s. 13) SİİB tarama aracı olarak önerilenler listesindedir.⁴ Türkçe uyarlaması yoktur.

The Listening Inventory

The Listening Inventory (Geffner ve Ross-Swain, 2010), dil organizasyonu, kod çözme-dil mekaniği, dikkat-organizasyon, duyuşal-motor, sosyal-davranışsal ve işitsel süreçler alanlarındaki belirli davranışları derecelendirmek için 5 puanlık Likert benzeri bir ölçek kullanan 103 maddelik bir ankettir. Dinleme envanteri, ebeveynlerin ve öğretmenlerin 4 ile 17 yaş arası çocuklar için doldurması için tasarlanmıştır.¹⁸ AOA'da (2010, s. 13) SİİB tarama aracı olarak önerilenler listesindedir.⁴ Türkçe uyarlaması yoktur.

Evaluation of Children's Listening and Processing Skills (ECLIPS)

ECLIPS şu anda Birleşik Krallık'ta, bir çocuğun şüpheli SİİB için önemli semptomlar gösterip göstermediğine ilişkin ifadelerle uyuma düzeyini değerlendirmek için 5 puanlık Likert benzeri bir ölçek kullanan 37 maddelik bir anket olarak geliştirilmiştir. ECLIPSE, 6-11 yaş arası çocuklar için ebeveynler ve öğretmenler tarafından tamamlanacaktır.¹⁹

Listening Inventory For Education-Revised (LIFE-R)

LIFE-R anketleri, bir öğrencinin sınıftaki farklı dinleme ortamlarında ne kadar iyi duyduğunu veya işittiğini ölçmek için tasarlanmıştır. LIFE-R (Student Appraisal of Listening Difficulty/LIFE-R SALD) (Anderson, Smaldino ve Spangler, 2011a), öğrencinin sınıftaki farklı dinleme ortamlarında zorluklarda algıladığı düzeyin değerlendirdiği 5 puanlık Likert tipi bir ölçek kullanan 15 maddelik bir ankettir.²⁰ After LIFE-R (Anderson, Smaldino ve Spangler, 2011b) öğrencinin sınıftaki altı zor dinleme ortamıyla karşı karşıya kaldığında nasıl tepki verdiğini en iyi tanımlayan öğeleri işaretlemesini gerektiren altı soru içerir. Bu anketlerin her biri ayrı ayrı analiz edilir. Her biri öğrenci tarafından öz bildirim gerektirdiğinden, yaklaşık 8 yaş veya daha büyük öğrenciler için birlikte uygun kabul edilirler.²⁰

LIFE-R anketleri, öğrencilerin dinleme becerilerini derecelendirmek için öğretmenler için de mevcuttur. LIFE-R (Teacher Appraisal of Listening Difficulty/LIFE-R TALD) öğretmenin öğrencinin sınıfta farklı dinleme ortamlarında dinlerken ve öğrenirken zorluk seviyesini değerlendirdiği 5 puanlık Likert tipi bir ölçek kullanan 15 maddelik bir ankettir.²⁰ LIFE-R anketleri AOA'da (2010, s. 13) SİİB için tarayıcı olarak önerilen

araçlar olarak listelenmiştir.⁴

‘Eğitim Ortamında Dinleme Becerileri Envanteri (EODBE) adı ile Göv Aktan tarafından 2015 yılında Türkçe ’ye çevrilmiş, adaptasyonu, normalizasyonu ve geçerliliği, güvenilirliği yapılmıştır. Elde edilen istatistiki veriler envanterin Türk toplumu için geçerli ve güvenilir olduğu göstermektedir. Tarama envanteri olan bu ölçek ile ilköğretimden itibaren (9 yaş ve üzeri) tüm çocukların taranması ile riskli gruplara ulaşmayı ve bu grupları tanılamaya yardımcı olmayı hedeflemiştir.²¹ Ülkemizde bu ölçeğin kullanıldığı yayınlanmış bir çalışma yoktur.

Children Auditory Performance Scale (CHAPS)

CHAPS (Smoski, Brunt ve Tannahill, 1998), bir çocuğun dinleme davranışını karşılaştırmak için 7 puanlı Likert tipi bir ölçek kullanan 36 maddelik bir ankettir. Çocuğun sınıf arkadaşlarının oluşturduğu gürültülü, sessiz, ideal ve çoklu girdilerin olduğu ortamda dinleme becerilerinin yanı sıra çocuğun işitsel bellek sıralaması ve işitsel dikkat süresini değerlendirir. Her koşul ve bütün koşullar olarak anket için "normal" veya "riskli" olarak sınıflandırılabilir puanlar sağlar. CHAPS, öğretmenlerin ve ebeveynlerin 7 yaş ve üstü çocuklar için tamamlaması için tasarlanmıştır.²² ASHA (2005) ve AOA'da (2010, s. 13) SİİB için bir tarama aracı olarak önerilen bir araç olarak listelenmiştir.^{4, 8}

CHAPS-TR'nin Türkçe'ye uyarlanarak geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Baydan ve ark. tarafından 2020 yılında yapılmıştır. CHAPS'in Türkçe versiyonu klinik ve araştırma amaçlı kullanım için güvenilir ve geçerli bir araç olarak kabul edilmiştir.²³ Ülkemizde henüz bu ölçeğin kullanıldığı yayınlanmış bir çalışma yoktur.

Elektrofizyolojik Tanı Testleri

İşitsel uyarılmış potansiyellerden, İşitsel Beyinsapı Yanıtları(ABR), Orta Latans Potansiyeller, Geç Latans Potansiyeller gibi geleneksel elektrofizyolojik yöntemler, SİİB’de tanı sürecinde nöral anormallikleri saptamak için kullanılmaktadır. Sİİ sistemi boyunca sesin anormal nörofizyolojik boyutunu nesnel bir şekilde göstermede önemli rol oynar çünkü davranışsal tepkiye bağlı değildir. Elektrofizyolojik anormallik, SİİB varlığını doğrulayabilir ancak işitsel bozukluğun işlevsel problemleri ile ilgili fonksiyonel değildir. Bu nedenle davranışsal test verileriyle beraber tanı testi bataryasının bir parçası olarak kullanıldığında efektif sonuçlar vermektedir.²⁴

Davranışsal Testler

SİİB değerlendirmesinde kullanılan davranışsal testlerde genel amaç santral işitsel fonksiyonları değerlendirmektir. Santral işitsel fonksiyonlar altı alt başlıkta tanımlanabilir:

- Ses lokalizasyonu ve sesin kaynağını bulma (lokalizasyon ve lateralizasyon)
- İşitsel ayırt etme (diskriminasyon)
- İşitsel patern tanıma: sesin süresi pitch (tını), sesin şiddeti ve sesler arası aralık (interval) işlemlenmesi
- İşitmenin temporal (süre) özelliği: akustik sinyalin zamanla ilgili ipuçlarının işlemlenmesi
- Geri plan gürültüde konuşma seslerini ayıklama
- Net işitilen seslerden, bulanık işitilenleri tahmin etme

Bu fonksiyonları değerlendirmek amacıyla çeşitli pure tone, kompleks ve konuşma uyarılarının kullanıldığı, uyarının süre frekans gibi özelliklerinin değiştirildiği, çeşitli filtrelerin uygulandığı yada arka plan gürültülerin eklendiği pek çok test geliştirilmiştir.

Farklı otör gruplar ve kliniklerde önerilen tanısal ve tarama test bataryaları olsa da standart bir uygulama yoktur. Dünya’da ve Türkiye’de çocuklarda SIİB değerlendirmesinde kullanımı sıklıkla tercih edilen davranışsal tanı testleri şunlardır:

Frekans Paternleri Testi (FPT)

880 Hz ve 1122 Hz frekansa sahip iki sestten oluşturulan üçlüler katılımcıya verilir ve duyduğu sırayla sesleri kalınlık/ incelik bakımından (kalın-ince-kalın/KİK, KKİ, Kİİ, İKİ, İKK, İİK) sıralaması istenir. Test, frekans ayırt etmeyi, zamansal sıralamayı ve sözel etiketleme becerisini ölçer.^{25, 26}

Süre Paternleri Testi (SPT)

1000 Hz frekansa sahip 250 ms ve 500 ms süreye sahip iki sestten oluşturulan üçlüler katılımcıya verilir ve duyduğu sesleri duyduğu sırayla uzunluk/kısalık bakımından (uzun-uzun-kısa/UUK, UKK, UKU, KUU, KUK, KUU) sıralaması istenir. FPT’ye benzer olarak zamansal sıralamayı, sözel etiketleme becerisini, farklı olarak da süre ayırt etme becerisini ölçer.^{25, 26}

Rastgele Aralık Tespiti Tespit Etme Testi (RATET)

Zaman içerisinde belli aralıklarla gelen seslerin arasındaki sessiz boşlukları fark etmeyi, zamansal çözünürlüğü değerlendirir. Katılımcı sesler arasındaki boşluk fark ederse 2 ses, fark edemezse tek ses duyar. Böylelikle kişinin fark edebildiği en kısa aralık süresi tespit edilir. Konuşmayı oluşturan akustik sinyaller zaman temelinde oluşurlar bu nedenle bu akustik sinyalleri tanımak, işitme sisteminin en küçük zamansal parçayı fark edebilmesini gerektirir.²⁷

Şaşırtmacalı Kelime Testi (ŞKT)

Test Aktaş tarafından Türkçe’ye adapte edilmiştir.²⁸ 2002 yılında çocuklarda uygulanabilirliği saptanmıştır.²⁹ The Staggered Spondaic Word (SSW) Testi çocukların santral işitsel işleme fonksiyonunu değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.³⁰ Birleşik kelimelerin kısmen üst üste sunulduğu dikotik dinleme testidir. ŞKT’nde dört alıştırma ve 40 test maddesi vardır. Testin orijinalindeki birleşik kelimeler tek heceli kelimelerden oluşan, İngilizce’de yaygın olarak kullanılan tanıdık ve anlamlı birleşik kelimelerdir. Türkçe’de yaygın olarak kullanılan tek heceli, anlamlı 80 adet birleşik kelime bulunmaması nedeniyle birleşik kelimeler iki heceli sıfat ve isim tamlamaları ile uyarlanmıştır (kara-kedi, mavi-deniz gibi). Kelimelerin hece sayısı dışında orijinal test ile aynıdır. Her bir test maddesinde birinci birleşik kelimenin birinci kelimesi ile, ikinci birleşik kelimenin ikinci kelimesi arasında anlam bütünlüğü bulunmaktadır. Örneğin, kara-kedi, mavi-deniz maddesinde karadeniz gibi. Birleşik kelimeler sağ kulak (right noncompeting, RNC), dikotik sağ kulak (right competing, RC), dikotik sol kulak (left competing, LC) ve sol kulak (left non-competing, LNC) pozisyonlarına sunulmaktadır. Testte 20 uyarı sağ kulaktan 20 uyarı sol kulaktan başlayacak şekilde sunulmaktadır.

Matriks Test

Matrix test Hagerman tarafından 1982 yılında İsveççe’de 10 isim, 10 fiil, 10 sayı, 10 sıfat ve 10 nesneden oluşan toplam 50 kelime kullanılarak matris yapısıyla geliştirilmiştir. Matriks test adaptif metot, psikofiziksel metot ve kelime skorlaması kullanarak gürültüde konuşma anlaşılabilirliği tanınması yapar ve konuşmayı alma eşliğini (KAE) ve sinyal gürültü oranını (SGO) bulmaktadır. Türkçe Matriks Testi 2015 yılında uyarlanmıştır. Her biri aynı cümle yapısına sahip 5 kelimeli oluşan 10 cümlelik listelerden oluşmaktadır. Rastgele seçilen kelimelerden “isim-rakam-sıfat-nesne-fiil” yapısında cümleler oluşmaktadır. Soyut kelimeler ve fonem olmadığı için “ğ” harfi kullanılmamıştır. Matriks testte 65 dBA sabit gürültüde 0 dB SGO ile teste

başlanarak adaptif olarak eşik elde edilmektedir. Test genellikle adaptif bir prosedürle gürültüde %20 ile % 80 arasında KAE değerini tespit etmek için uygulanmaktadır.³¹

Scan-c

SCAN-3 işitsel işleme test bataryası, Jack Willeford tarafından 1974 yılında geliştirilmiştir. Sonraki revizyonlarda SCAN-A (Test for Auditory Processing Disorders in Adolescents and Adults, Keith, 1994) ve SCAN-C (Test for Auditory Processing Disorders in Children-Revised Keith, 2000) isimleri ile çocuk-yetişkin versiyonlarıyla tanılama testi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yalçınkaya (2015) tarafından Türkçeye uyarlanarak literatüre kazandırılmıştır.³² Dört alt testi mevcuttur.

Auditory Figure-Ground

Arkaplan gürültüsü varlığında +8 dB S/N oranında konuşmayı anlama becerisini değerlendirmektedir. Arka plan gürültüsü alt mesaj içermeyen çoklu konuşma gürültülerinden oluşmaktadır. Hem tarama hem tanılama testi olarak kullanılabilir.^{32, 33}

Filtered Words

1000 Hz'de low-pass filtre ile bozulmuş konuşma uyararı olan tek heceli kelimeleri anlama becerisini değerlendirmektedir.^{32, 33}

Competing Words

Çocuğun, sol ve sağ kulağına sunulan simultan (tek heceli kelime çifti) konuşma uyarılarını anlama becerisi değerlendirilir. Her iki kelime de stereo olarak eşit şiddette kaydedilir. Çocuktan duyduğu her iki kelimeyi, söylenen sırayla tekrarlaması istenir ya da binaural integration testinde söylenen kulağından duyduğu kelimeyi söylemesi istenir.^{32, 33}

Competing Sentences

Sağ ve sol kulağa birbiriyle anlamsız çiftler halinde sunulan cümleleri anlama becerisini değerlendirir. Cümleler aynı şiddette eşzamanlı olarak sunulur. Binaural integration ya da binaural separation test şeklinde yapılabilir.^{32, 33} Uyarılar sunulmadan önce taşıyıcı cümle olarak “Söyle”, “Söyleyeceğin kelime...” kullanılmıştır. FW, AFG ve CW alt testlerinde kelimeler arası 4 saniye zaman aralığı ve CS alt testinde cümleler arasında 5 sn zaman aralığı verilmiştir. Bu interval, 5-11 yaş aralığındaki çocukların cevap vermesi için yeterli süreyi tanımakta ve dikkat süresini, testin süresini uzatmayarak korumaya çalışmaktadır.^{32, 33}

Sonuç

Santral işitsel işleme bozukluklarını tespit etmek amacıyla pek çok tarama ve tanılama yöntemi mevcuttur. Literatürde ölçekler, elektrofizyolojik testler ve davranışsal testler gibi birçok değerlendirme aracı bulunmaktadır. Ancak ulusal ya da uluslararası düzeyde standart bir prosedür bulunmamaktadır. Geliştirilen değerlendirme yöntemlerinden en çok tercih edilen ve değerlendirmede etkin olduğu düşünülenler ülkemizdeki araştırmacılar tarafından Türkçeye uyarlanarak geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapıldıktan sonra literatüre kazandırılmıştır. Ancak bu yöntemlerden her biri santral işitsel işlemlenin farklı bir düzeyini veya fonksiyonunu değerlendirmektedir. Bu yöntemlerden biri olan anket ve ölçekler; çocuğun gerçek dünyadaki çeşitli durumlarda işitsel işlevine (örneğin, arka plan gürültüsünde dinleme) ilişkin önemli bilgiler sağlayabilirler. Bununla birlikte, anket ve ölçeklerde ele alınan faktörlerin çoğu SİİB'yi spesifik olarak değerlendirmede yetersiz kalabilmektedir. Dolayısıyla bu yöntemlerden biri tek başına SİİB'yi değerlendirmede yeterli olmayıp, santral işitsel işlemlenin birçok basamağını değerlendirecek testlerin bir arada kullanılması gerekmektedir. Hangi yöntem ve kombinasyonlar kullanılırsa kullanılsın, bir çocuğun işitsel davranışları, dinleme becerileri ve santral işitsel işlemeyle yönelik becerileri hakkında bilgi edinmek

önemlidir. Bu noktada mevcut değerlendirme yöntemlerinin ve bu yöntemler ile oluşturulan bataryaların etkinliğinin belirlenmesi ve alanda altın standart bir prosedürün oluşturulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynakça

1. Association AS-L-H. (Central) auditory processing disorders. 2005;
2. Dawes P, Bishop DV, Sirimanna T, Bamiou D-E. Profile and aetiology of children diagnosed with auditory processing disorder (APD). *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2008;72(4):483-489.
3. Şahlı AS. Temel Odoloji. In: Belgin E, Şahlı AS, eds. *İşitsel işleme bozuklukları: Değerlendirme, ayırıcı tanı ve rehabilitasyon yaklaşımları*. Güneş Tıp Kitapevi; 2015:407-427.
4. AAA. *American Academy of Audiology Clinical Practice Guidelines: Diagnosis, Treatment, and Management of Children and Adults with Central Auditory Processing Disorder*. 2010:13.
5. Jerger J, Musiek F. Report of the consensus conference on the diagnosis of auditory processing. *Journal of the American Academy of Audiology*. 2000;11(9):467-474.
6. Yalçınkaya F, Keith R. Understanding auditory processing disorders. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2008;50(2):101-5.
7. Musiek FE, Gollegly KM, Ross MK. Profiles of types of central auditory processing disorders in children with learning disabilities. *Journal of Childhood Communication Disorders*. 1985;9(1):43-63.
8. ASHA. (Central) auditory processing disorders—the role of the audiologist Position Statement. American Speech-Language-Hearing Association. <https://www.asha.org/policy/ps2005-00114/>
9. Bellis TJ, Bellis JD. Central auditory processing disorders in children and adults. *Handbook of clinical neurology*. 2015;129:537-556.
10. O'Hara B. The Auditory Processing Domains Questionnaire APDQ rev. 1. *For parents and teachers of students ages*. 2006;7
11. Kelly DA. *Central auditory processing disorder: Strategies for use with children and adolescents*. Communication Skill Builders; 1995.
12. Anderson K, Smaldino J. Children's Home Inventory for Listening Difficulties (CHILD). *Educational Audiology Review*. 2000;17(3)
13. Fisher L. Fisher's auditory problems checklist. *Bemidji, MN: Life Products*. 1976;
14. Schow RL. *Multiple auditory processing assessment*. Auditec of St. Louis; 2007.
15. Anderson K, Matkin N. Screening instrument for targeting educational risk in preschool children (age 3-kindergarten)(Preschool SIFTER). *Tampa, FL: Educational Audiology Association*. 1996;
16. Anderson KL. Screening identification for targeting educational risk. *Denver, Co: Educational Audiology Association*. 1989;
17. Anderson KL. Screening Instrument For Targeting Educational Risk in secondary students *Educational Audiology Association*. 2004;
18. Geffner DS, Ross-Swain D. *The listening inventory*. Academic Therapy Publications; 2006.
19. Campbell N, Alles R, Bamiou D, et al. BSA Practice guidance: an overview of current management of auditory processing disorder (APD). 2011;
20. Anderson K, Smaldino J, Spangler C. Listening Inventory for Education–Revised (LIFE-R). Saatavilla: <https://successforkidswithhearingloss.com/wpcontent/uploads/2011/09/LIFE-R-Instruction-Manual.pdf> Viitattu. 2011;2:2018.
21. Göv Aktan K. *Eğitim ortamında dinlenme becerileri envanteri (revize edilmiş)'nin normalizasyonu*. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2015.

22. Smoski W, Brunt MA, Tannahill JC. Children's auditory performance scale (CHAPS). *Tampa, FL: Educational Audiology Association*. 1998;
23. Baydan M, Aslan F, YILMAZ S, YALÇINKAYA F. Children's Auditory Performance Scale: Turkish Validity and Reliability. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 7(1):32-40.
24. Geffner D. Central auditory processing disorders: Definition, description, behaviors, and comorbidities. In: Geffner D, Ross-Swain D, eds. *Auditory processing disorders: Assessment, management, and treatment*. 2019:37-68:chap 2.
25. Bellis TJ. *Assessment and management of central auditory processing disorders in the educational setting: From science to practice*. Plural Publishing; 2011.
26. Musiek FE. Frequency (pitch) and duration pattern tests. *Journal-American Academy Of Audiology*. 1994;5:265-265.
27. Keith RW. Random gap detection test. *St Louis, MO: Auditec*. 2000;13
28. Aktaş F. *Şaşırtmacalı Kelime Testi* Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Odyoloji Programı Doktora Tezi; 1976.
29. Yalçinkaya F, Belgin E. Konuşma ve lisan problemi olan ve olmayan çocukların uyarlanmış şaşırtmacalı kelime testi ile santral işitsel işleme performanslarının incelenmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2002;46:195-202.
30. Katz J, Smith PS. The Staggered Spondaic Word Test. A ten-minute look at the central nervous system through the ears. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1991;620:233-251.
31. Zokoll MA, Fidan D, Türkyılmaz D, et al. Development and evaluation of the Turkish matrix sentence test. *International journal of audiology*. 2015;54(sup2):51-61.
32. Yalçinkaya F, Türkyılmaz MD, Keith R, Harris R. The SCAN-C (Children) in Testing for Auditory Processing Disorder in a Sample of Turkish *Journal of International Advanced Otology*. 2015;11
33. Keith RW. Development and standardization of SCAN-C test for auditory processing disorders in children. *Journal of the American Academy of Audiology*. 2000;11(8):438-445.

Presentation ID/Sunum No= 6

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kronik Alt Ekstremitte İskemisi Nedeniyle Endovasküler İliak ve Femoral Arter Angioplasti ve Eş Zamanlı Kontralateral Femoro-Popliteal Bypass Uygulaması

Dr. Görkem Yiğit¹

¹Yozgat Şehir Hastanesi

Özet

Hibrit girişimler, kompleks ve çoklu seviye lezyonu bulunan periferik arter hastalıklarında komplet revaskülarizasyona imkan sağlar. Özellikle periferik vasküler cerrahide hibrid yöntemlerin kullanılması ciddi komorbid hastalığı bulunanlarda, daha az agresif bir yaklaşım sağlamakla birlikte, cerrahi prosedür zamanını kısaltarak mortalite ve morbidite oranlarını azaltır. 58 yaşında, diyabet ve hipertansiyon tanıları bulunan erkek hasta, 50 metre yürümekle artan bacak ağrıları sebebiyle kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde her iki ayakta distal nabızları palpe edilemiyordu. Görüntülemeler neticesinde, sağ ana iliak arter, ana femoral arter ve yüzeysel femoral arterinde tam oklüzyon bulunan hastaya başarılı bir şekilde ilaç kaplı balon angioplasti ve stentleme işlemi uygulandı. İşlem sonrası kılıf yerleştirilen sol bacakta şiddetli ağrısı olması üzerine, emboli ihtimali düşünülerek damar içerisindeki kılıf çıkartıldı. Eş zamanlı olarak yerinde embolektomiye alınan ancak emboli materyaline rastlanılmayan hastanın ağrısının devam etmesi üzerine sol bacağına femoro-popliteal bypass cerrahisi gerçekleştirildi. Takiplerinde her iki ayakta distal nabızları palpe edilen hasta, kliniğimizden üçüncü günde taburcu edildi. Uzun dönem takibinde semptomlarının gerilemiş olduğu ve yürüme mesafesinin arttığı gözlemlendi. Son iki dekatta, kalp ve damar cerrahları hibrit girişimleri başarıyla uygulamaya başlamıştır. Bu teknikler, endovasküler girişim ekipmanlarının bulunduğu ve vasküler cerrahi girişime olanak sağlayan angiografi laboratuvarlarında güvenle uygulanabilir. Herhangi bir komplikasyon ile karşılaşıldığında hızlı bir cerrahi girişim olanağı sağlar. Öncelikle sağ bacağına girişim planladığımız ancak eş zamanlı diğer bacağına gelişen iskemi nedeniyle femoro-popliteal bypass yapmak zorunda kaldığımız bu atipik olgunun sunumunu, mevcut literatüre katkı açısından önemli buluyorum.

Anahtar Kelimeler: Endovasküler girişim, Bacak iskemisi, Stent, Hibrid Prosedürler

Endovascular Iliac and Femoral Angioplasty followed by Contralateral Femoro-popliteal Bypass in a Patient with Chronic Lower Limb Ischemia

Abstract

Hybrid procedures allow complete revascularization in peripheral artery diseases with complex and multilevel lesions. The use of hybrid methods, especially in peripheral vascular surgery, provides a less aggressive approach in patients with severe comorbid diseases. Besides reduces the mortality and morbidity rates by shortening the surgical procedure time. A 58-year-old male patient with a diagnosis of diabetes mellitus and hypertension was admitted to our clinic with leg pain that increased after walking 50 meters. On physical examination, distal pulses in both extremity were not palpable. As a result of the imagings, the patient with complete occlusion of the right common iliac artery, common femoral artery and superficial femoral artery was successfully applied with drug-coated balloon angioplasty and stenting. Since severe pain occurred in the left leg after the sheath was placed, the sheath within the vessel was removed considering the possibility of embolism. Femoro-popliteal bypass surgery was performed on the left leg due to the



persistence of the pain of the patient, who was simultaneously taken to embolectomy but no embolic material was found. The patient, whose distal pulses were palpated in both extremity during follow-up, was discharged from our clinic on the third day. In his long-term follow-up, it was observed that his symptoms regressed and his walking distance increased. In the last two decades, cardiovascular surgeons have successfully performed hybrid interventions. These techniques can be applied safely in angiography units that have endovascular intervention equipment and allow vascular surgical intervention. It provides a rapid surgical intervention when any complications are encountered. First of all, I find the presentation of this atypical case, in which we planned to intervene in the right leg but had to perform femoro-popliteal bypass due to ischemia developing in the other leg simultaneously, in terms of contribution to the current literature

Keywords: endovascular intervention, limb ischemia, stent, hybrid procedures

Introduction:

Hybrid vascular procedures are methods that combine both open surgical techniques and endovascular interventions in the management of vascular diseases. Endovascular treatment may be used for in-flow or out-flow lesions in combination with open surgery.^{1,2} The first reported hybrid vascular surgical procedure reported in the literature dates back to 1973. Porter and colleagues performed dilatation of the pelvic arteries alongside femoro-femoral bypass.³ Combining two types of approaches in the peripheral vascular field is a less aggressive alternative and possess results that are comparable to the conventional treatment.⁴ Furthermore, hybrid procedures shorten the duration of the surgical procedures.⁵ Currently, hybrid procedures such as combined femoral endarterectomy and iliac angioplasty/stenting, combined iliac artery stenting and distal bypass graft, simultaneous SFA endovascular intervention and popliteal to distal bypass, ipsilateral iliac stent and femoro-popliteal bypass procedures have been documented to consist of 5 to 21% of the total number of vascular reconstructions.⁶ However, hybrid procedures are mostly performed in the ipsilateral extremity; the number of cases that require interventions to both lower extremities simultaneously remain scarce. Here, we present a patient in whom occluded vessels of the right lower extremity were treated with drug eluting balloon (DEB) and stent implantation. A femoropopliteal bypass had to be performed on the contralateral leg as the patient developed acute leg pain and pallor.

Case Presentation:

A 58-year-old male patient was admitted to our clinic with a complaint of pain in both legs with intermittent claudication. He had a medical history of 25-years of smoking, diabetes mellitus and hypertension. On physical examination, anterior tibial artery (ATA) and posterior tibial artery (PTA) pulses were non-palpable on both sides. The patient had Fontaine stage 2 b symptoms according to the classification of peripheral arterial diseases. Digital subtraction angiography (DSA) revealed that both superficial femoral arteries (SFA), external iliac arteries (EIA) and common iliac arteries (CIA) were totally occluded (Figure 1-3).

Since the patient's claudication was more pronounced in the right leg, a decision to proceed with interventional treatment of this leg was made. The procedure was performed in the hybrid operation room under local anaesthesia. The Seldinger technique was used for imaging and sheath was placed into the left femoral artery guided retrogradely to the right side Figure 4. The total occlusion of the right iliac artery, CFA and the SFA were passed by the guidewire and DEB was performed (Figure 4-7).

Due to the very tight stenosis and long occlusive segment of the iliac, a stent was placed at the site Figure 8. After the stenting procedure, angioplasty was applied to the residual stenosis Figure 9. An hour after patency of the right sided vessels had been achieved, the patient presented with pallor and pain of the contralateral leg.

DSA of the left leg did not display any evidence of an embolus or proximal occlusion. The patient had already been heparinized. Nevertheless, the symptoms did not improve. Angioplasty of the left side via the right SFA was avoided since a retrograde approach could jeopardize the stent and cause migration during the same session (Figure 8-12).

Hence, a decision to perform femoropopliteal bypass of the left leg under general anaesthesia was made to which the patient consented. An additional dose of heparin was administered prior to clamping of the femoral vessels. Femoropopliteal bypass was performed using an 8 mm polytetrafluoroethylene graft after which the patient's symptoms resolved. He was discharged from the hospital on the 3rd postoperative day. The patient was followed up with 75 mg daily clopidogrel and 100 mg acetylsalicylic acid. At the two month postoperative follow-up, the patient's walking distance had increased, no complications of surgery were detected, and bilateral pedal pulses were present.

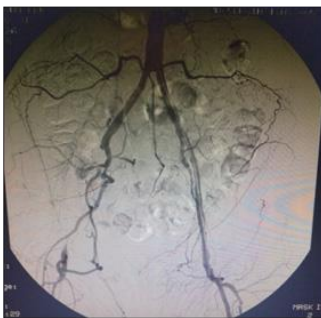
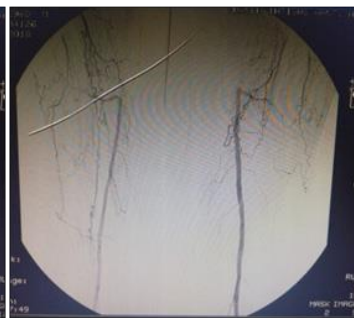
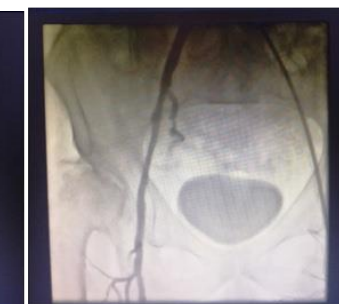
Figure 1**Figure 2****Figure 3****Figure 4****Figure 5****Figure 6****Figure 7****Figure 8****Figure 9**

Figure 10



Figure 11



Figure 12



Discussion:

Hybrid techniques can safely be performed in the vascular operating room providing that the inventory is equipped for endovascular interventions. Especially in the last decade, vascular surgeons have become increasingly interested in and experienced in the field of percutaneous transluminal angioplasty and stenting procedures. They should be able to combine endovascular procedures with surgical ones in a creative fashion with a prompt decision to the benefit of their patients. Several studies have demonstrated that the ideal treatment for patients with multilevel disease is proximal angioplasty or stenting combined with distal infrainguinal reconstruction.⁷ Piazza et al.¹ performed a retrospective study in which data on the outcomes of 75 patients (76 limbs) treated with concomitant iliac stenting and femoropopliteal bypass was presented with good outcomes. Similarly, Liu C et al.⁸ published a paper on their experience in iliac angioplasty and stenting combined with simultaneous femoro-popliteal bypass on 12 lower extremities of 10 patients suffering from multilevel atherosclerotic occlusive disease. Furthermore, the study of Ahmed Mousa et al.⁹ included 10 patients treated with a combined procedure with excellent results and Brewster et al.¹⁰ reported good long-term results with combined iliac angioplasty and distal arterial reconstruction. In contrast to this, we had to perform contralateral femoro-popliteal bypass after iliac stenting of the right side. The Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) classification suggests the choices for first-line therapy and predicts successful intervention after endovascular or open surgical therapy mainly according to the site of the lesion and its length.¹¹ The effect of factors such as patient comorbidity, patient choice and the experience of the patient on decision making is emphasized. In this case, the patient had a TASC-D lesion however; endovascular revascularization of the right leg was opted for as the patient did not consent to open surgery. In spite of this, shortly after the initial intervention has been completed, an emergency decision was made to perform femoropopliteal bypass, an open surgical procedure, of the contralateral leg due to the development of pallor and pain on that side. Approaching via the right SFA was avoided as taking a retrograde approach during the same session can jeopardize the stent and cause migration.

As a result, especially in the last decade, vascular surgeons have become increasingly interested in and experienced in the field of percutaneous transluminal angioplasty and stenting procedures. We have been performing angioplasty and drug eluting balloons, as cardiovascular surgeons, for peripheral arterial diseases in our clinic for 4 years. This is an atypical case that we encountered since an endovascular approach to the right lower extremity was planned. However, we had to perform femoro-popliteal bypass to the contralateral leg due to the patient developing acute symptoms. We also tried to emphasize the importance of cardiovascular surgeons combining endovascular procedures with surgical ones where necessary.

References

1. Piazza M, Squizzato F, Lepidi S, et al. Iliac artery stenting combined with ipsilateral open femoro-popliteal revascularization and its effect on bypass patency. *Ann Vasc Surgery*. 2017;44:282–288.
2. Lantis J, Jensen M, Benvenisty A, et al. Outcomes of combined superficial femoral endovascular revascularization and popliteal to distal bypass for patients with tissue loss. *Ann Vasc Surg*. 2008;22(3):366–371.
3. Porter JM, Eidemiller LR, Dotter CT, et al. Combined arterial dilatation and femorofemoral bypass for limb salvage. *Surg Gynecol Obstet*. 1973;137(3):409–412.
4. Parodi C, Ferreira L. Combined Surgical and Endovascular Approaches. *2nd Virtual Congress of Cardiology*. 2001.
5. Schrijver AM, Moll FL, De Vries JP. Hybrid procedures for peripheral obstructive disease. *J Cardiovasc Surg*. 2010;51(6):833–843.
6. Ebaugh JL, Gagnon D, Owens CD, et al. Comparison of costs of staged versus simultaneous lower extremity arterial hybrid procedures. *Am J Surg*. 2008;196(5):634–640.
7. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763–816.
8. Liu C, Guan H, Li Y, et al. Combined intraoperative iliac artery stents and femoro-popliteal bypass for multilevel atherosclerotic occlusive disease. *Chin Med Sci J*. 2001;16(3):165–168.
9. Mousa A, Abdel-Hamid M, Ewida A, et al. Combined percutaneous endovascular iliac angioplasty and infrainguinal surgical revascularization for chronic lower extremity ischemia: preliminary result. *Vascular*. 2010;18(2):71–76.
10. Brewster DC, Cambria RP, Darling RC, et al. Long-term results of combined iliac balloon angioplasty and distal surgical revascularization. *Ann Surg*. 1989;210(3):324–331.
11. Lyden SP, Smouse HB. TASC II and the endovascular management of infrainguinal disease. *J Endovasc Ther*. 2009;16(2 Suppl 2):II5–II18.

Presentation ID/Sunum No= 7

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Doku Yapıştırıcı İle Kaplanan Meşlerin Onlay Yerleştirilen Tavşanlarda Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması

**Dr. Ulvi Mehmet Meral¹ , Prof.Dr. Nazif Zeybek¹,
Doç.Dr. Nail Ersöz¹, Dr. Yaşar Subutay Peker¹, Prof.Dr. Yusuf Peker¹,
Dr. Ali Fuat Çiçek¹**

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Özet

Amaç: Çalışmamızdaki amaç, insizyonel herni nedeniyle opere edilmiş Tisseel® ile kaplanan farklı meşlerin yara iyileşmesi üzerine etkilerini histopatolojik olarak değerlendirmektir.

Materyal&Metod: Çalışmada 35 adet New Zeland türü tavşan kullanılmıştır. Tavşanlarda orta hat defekti oluşturulmuş ve gruplara göre bu defektler onararak onarım alanının üzerine Heavyweight (HW) ve Lightweight (LW) olmak üzere farklı iki meş konulmuştur. Her bir meşin bir grubu sütürle tespit edilip operasyon sonlandırılırken diğer grubun üzeri doku yapıştırıcı ile kaplanarak işlem sonlandırılmıştır. Ameliyatın 90 gün sonrasında tavşanlar tekrar ameliyata alınarak meş ve altındaki dokudan tam kat örnek alınmış ve histopatolojik inceleme American Society for Testing and Materials (ASTM) değerlendirme skalasına göre yapılarak her bir denek için bir Ortalama Doku Cevabı (ODC) sonucu alınmıştır. Gruplar istatistiksel olarak anlamlılık açısından birbiri ile kıyaslanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak doku yapıştırıcı ile kaplanmayan HW ve LW meşler kıyaslandığında HW meşin dokudaki inflammatuar yanıtının anlamlı bir şekilde fazla olduğu görülmüş; HW meş doku yapıştırıcı ile kaplandığında inflammatuar yanıt ve ODC değerinde anlamlı artış olmamıştır. LW meşin kaplamasız kullanıldığında HW meşe göre ODC cevabı düşükken, LW meş kaplandığında kaplamasız LW meşe, kaplamasız HW meşe ve kaplamalı HW meşe göre ODC skorunun anlamlı bir şekilde arttığı sonucuna ulaşılmıştır.

Tartışma: Rutin cerrahide HW meşler sütür materyalleri ile tespit edildiğinde yüksek inflammatuar cevap oluşturmaktadır. Tisseel® tek başına yada LW meş ile kullanıldığında inflammatuar yanıtı artırmakla birlikte; HW'nin var olan yüksek inflammatuar yanıtını etkilememektedir. Bu sebepten HW meş tespitinde sütüre alternatif bir tespit yöntemi olarak uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Deneysel İnsizyonel Herni, Yara İyileşmesi

Abstract

Purpose: The purpose of our experimental study is to find the histopathological effects of Tisseel® coated various types of meshes on the healing of incisional hernia(IH) repair in rabbits.

Methods: We used 35 New Zealand type rabbits in this study. Abdominal fascial defects were created for to simulate IH and restore with two types of meshes (Heavyweight(HW) vs. Lightweight(LW)). Mesh groups were subdivided into two groups according as fixation type (suture vs. Tisseel®). After 90 days; rabbits were re-operated on and fullthickness exemplaries were analyzed histopathologically. We used American Society for Testing and Materials (ASTM) scales to determine inflammatory response to these foreign materials.. We also calculated Mean overall response (MOR) scores and statistically significant differences were analyzed.

Results: When compared to LW meshes, histopathological scoring of specimens showed a significantly higher inflammatory response to HW in the suture fixated group. Nevertheless, Tisseel® coated LW meshes led to a significantly



higher inflammatory response and MOR values when compared to Tisseel® covered HW meshes, sutured LW meshes and sutured HW meshes.

Conclusion: *In general surgical practice HW meshes create a higher inflammatory response when fixed with suture materials. Tisseel® leads to a higher inflammatory response not only used alone but also when combined with LW meshes, comparing with with coated HW meshes.*

Keywords: *Experimental incisional hernia, Wound healing*

Introduction

Abdominal wall hernia is one of the most frequent health problems encountered by general surgeons[1]. Incisional hernia (IH), is defined as bulging of abdominal organs from a defect on the abdominal fascia as a late complication of previous abdominal surgical procedures[2]. The risk of IH ranges from 10-20% after midline laparotomy[3]. Recurrence rates differs following IH repair with levels of 30-50% reported after repair without prosthetic material and 0 to 15% with mesh repairs. Because of the high recurrence rate, IH is related with significant loss of labor, important morbidity and mortality[2].

Surgery is the only treatment for IH and involves primary repair, repairs performed with different types of materials or laparoscopic mesh repair. Mechanical failure, postoperative pain, mesh reaction, adhesion, seroma and erosion are the main reported complications from using prosthetic materials in IH repair. To reduce or avoid these complications; different types of meshes have been produced including meshes covered with various materials for the prevention of infection and excessive inflammation. These treatment options offer both advantages and disadvantages and there is currently no consensus about the ideal surgical choice[2,3].

The purpose of our study is to evaluate the histopathological effects of Tisseel® (Baxter Healthcare Corporation, Westlake Village, CA, USA) coating of lightweight(LW) (DynaMesh® PP Light 36 g/m² 1,6 x 2,6 mm pore size FEG Textiltechnik mbH Aachen/ GERMANY) and heavyweight(HW) (Paha® Polypropylene Mesh, 115 g/m² 0,75 mm. pore size. Altaylar Medical, Ankara/TURKEY) on wound healing in rabbits operated for IH.

Materials And Methods

Our study was conducted after the approval of Gulhane Military Medical Academy Animal Studies Committee. Thirty-five (n=35) female New-Zealand rabbits were utilized. Guidelines of Helsinki declaration on the animal care and use were carefully implemented during the study.

Surgical Preparation

After one-night fasting, anesthesia was performed with ketamine (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc., 40mg/kg) ve xylazine (Rompun®, Bayer Ag, Leverkusen, Germany; 5mg/kg) by intramuscular injection. Before incision, cefazoline (50 mg/kg) was administrated intramuscularly. The hair of the rabbits were removed with a surgical clipper (3M®, St. Paul, MN, USA) and povidone iodine solution was used for skin preparation(Fig.1).



Fig 1 Preoperative preparation

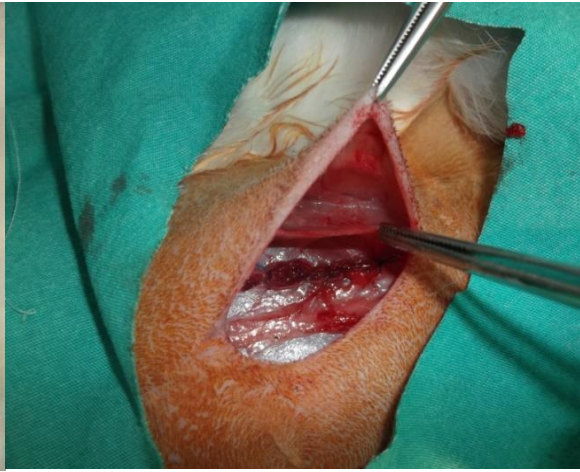


Fig 2 Reapproximating fascia defect

Mesh Fixation

The rabbits were divided into five groups. In all groups; a 3 cm. midline incision was made, including skin, soft tissue fascia and peritoneum. The defect was reapproximated with 2/0 polypropylene(PP) (Prolene®; Ethicon, Somerville, NJ/USA) sutures, mimicking the wall closure in abdominal surgeries(Fig.2). Seven rabbits were signed as control group and their skin defect was also sutured in the first surgical procedure. Four groups were mesh groups. Two types of meshes (DynaMesh® and Paha®) 3x3 cm. in size, were fixed on the sutured fascia defect with PP sutures in the first two groups(Fig.3a,b,c,d). The same meshes were fixed to the fascia with Tisseel® in the fourth and fifth groups(Fig.4a,b,c,d). Rabbits were assessed 12 hours postoperatively and started to eat normal feed.

Fig 3 Macroscopic structure and application of meshes **a:** HW mesh **b:** Onlay fixation of HW mesh with PP suture **c:** LW mesh **d:** Onlay fixation of LW mesh with PP suture

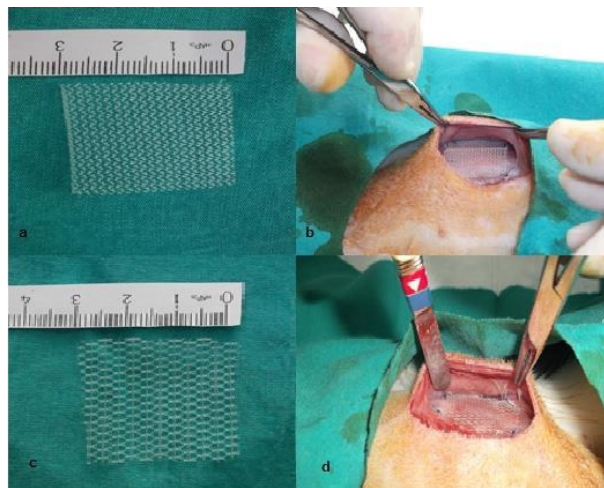
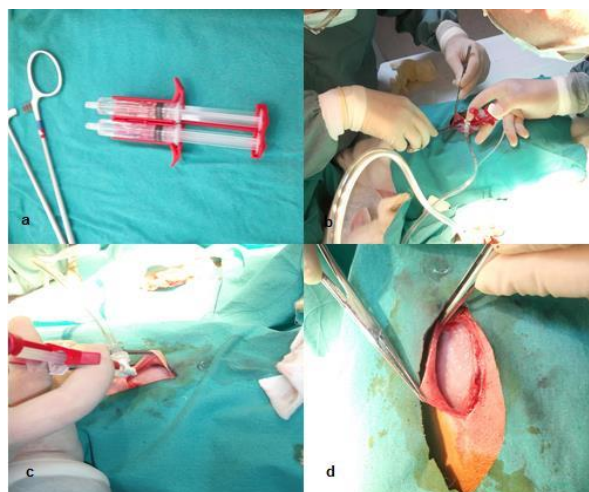


Fig 4 *a)* Two component tissue adhesive material Tisseel® *b,c)* Applying Tisseel® *d)* Tisseel® coated mesh material



Histopathological Evaluation

90 days after the first surgical procedure; rabbits were administrated with the same preoperative management. The midline incision was repeated and the mesh region was dissected. For histologic assessment; a 1x1 cm sample was excised including mesh and fascial tissues. The samples were immersed in paraffin, 5 micron sections taken and stained with H&E. Histopathological examination was performed with light microscope(Nikon E 200 Tokyo/Japan) at 40x, 100x and 200x magnification by an experienced pathologist. The American Society for Testing and Materials (ASTM) scale was used for the histopathological assessment[4]. Inflammation score was calculated by the evaluation of PMNL, lymphocytes, plasma cells, macrophages, giant cells and necrosis. For every sample, the inflammation subtotal was calculated by the sum of inflammatory cell scores multiplied by two(Table 1). Mean Inflammation Score(MI) was calculated by average of all inflammation subtotals. MI was calculated for each groups. Mean Overall Response (MOR) was calculated by MI + Fibrosis Score(Table 2) + Fatty Infiltration Score. Overall response was correlated with the extension of inflammation and fibrosis[5].

Statistical Analysis

DATA was analyzed with Statistical Package for Social Sciences software (SPSS version 15.0,SPSS Inc., Chicago, IL, USA) using Mann-Whitney u-test and a p value of less than 0,05 was considered significant.

Table 1: ASTM Inflammation Scale

Inflammation	0	1	2	3	4
PMNL	0/hpf	1-5/hpf	6-10/hpf	>10/hpf	Abundant
Lymphocytes	0/hpf	1-5/hpf	6-10/hpf	>10/hpf	Abundant
Plasma Cells	0/hpf	1-5/hpf	6-10/hpf	>10/hpf	Abundant
Macrophages	0/hpf	1-5/hpf	6-10/hpf	>10/hpf	Sheets
Giant Cells	0/hpf	1-2/hpf	3-5/hpf	>5/hpf	Sheets
Necrosis	None	Limited	Minimal	Mild	Moderate

Table 2: ASTM Fibrosis Scale

	0	1	2	3	4
Fibrosis	None	Minimal	Moderate	Extensive	X
Fatty infiltration	None	Limited	Minimal	Moderate	Extensive

Results

At 90 days; no mortality and morbidity was seen in all subjects. Samples were assessed for MI and MOR scores. The control group and the other groups were comparable. MOR was higher in the HW and suture group(HMPP)(p:0,011), lower in LW and suture group(LMPP) and higher in both HW with Tisseel®(HMTS) and LW with Tisseel®(LMTS)(p:0,01 and 0,026), compared with the control group(Table 3). The inflammatory response was significantly lower in the LMPP group compared to HMPP(Fig 5a). The MOR score did not differ in the heavy mesh groups(p:0.383)(Fig 5b). Although the LMPP group's overall response was even lower than the control group; it showed excessive reaction when coated with Tisseel®, compared to LMPP and HMTS groups(Fig 5c,d). 100x magnified microscopic photographs of histopathological examples for ASTM scales are shown in Fig.6.

Discussion

Healing of surgical wounds includes an inflammation phase for the first 5 days, proliferation phase in 4-14 days, and a maturation phase at 11-16. days[6]. The maturation phase may extend in prosthetic hernia repairs. In recent years, low recurrence hernia repairs have been accomplished with the use of newly developed tension free meshes that provide high postoperative comfort,. However, mesh-related complications have still been reported in one out of five patients[7,8].

Fig 5 Comparison of groups according to MOR results. **a)**HMPP vs. LMPP **b)**HMPP vs. HMTS **c)**LMPP vs.LMTS **d)**HMTS vs.LMTS

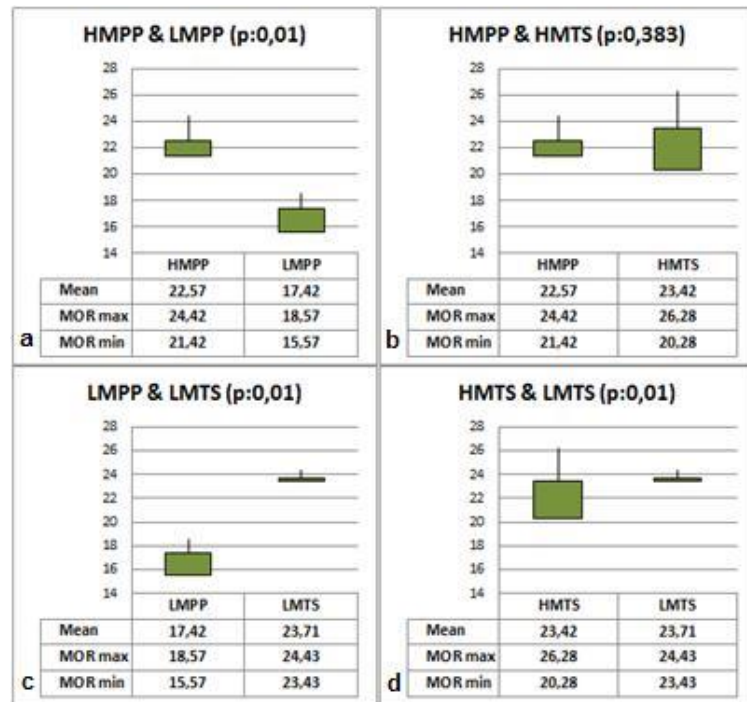


Fig 6 Examples for ASTM scaling H&E 100x **A:** Fibrosis **B:** Inflammation around the mesh fibres(arrow) **C:** Giant cell around the mesh fibre(arrow)(ASTM score 4) **D:** Necrosis(ASTM score 4)

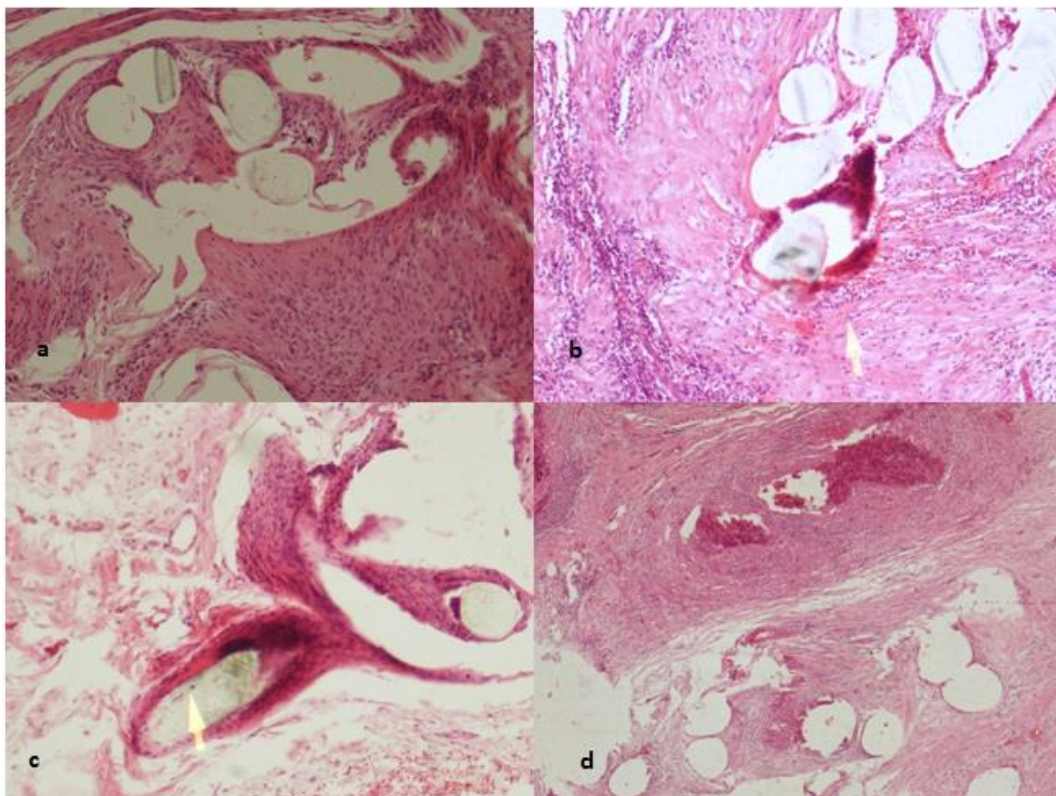


Table 3: Comparison of Control & Mesh Groups according to Mean Overall Response(MOR) values.

GROUP	MOR / SD	p	n
Control	21,57 / 0,487	0,011	7
HMPP	22,57 / 0,899		7
Control	21,57 / 0,487	0,01	7
LMPP	17,42 / 1,214		7
Control	21,57 / 0,487	0,026	7
HMTS	23,42 / 1,864		7
Control	21,57 / 0,487	0,01	7
LMTS	23,71 / 0,487		7

MOR: Mean Overall Response SD:Standart Deviation n: Samples

The repair of the hernia defect with support materials started with mid-18th century, although the PP mesh was used for the first time by Usher in 1958[9]. In later years, different materials have been used for hernia repair. However, life-threatening complications including infection, migration and erosion of meshes, seroma, abscess, and fistula (entero-cutaneous, colo-cutaneous) have been reported in the short and long term, with materials applied using a tension-free technique[9-12]. There are an overwhelming number of different treatment opinions available including non-mesh repair for young people, wide-pore light mesh usage instead of conventional heavy meshes, coating the meshes with different materials like antibiotics, chitosan or silicone, usage of various methods of mesh fixation like progrid, tackler, suture or adhesive materials[13,14]. By covering the heavy-weight meshes with Tisseel®, so reducing its direct contact with the tissue and using the tissue adhesive instead of excessive prosthetic material per unit area, we evaluated delaying the early inflammatory response and reducing complications. Weyhe et al. reported in their study that; reduction of the amount of foreign materials used in ventral hernia repair were associated with postoperative comfort of the patients[15]. In this study, we evaluated the complications and histopathologic/immunohistochemical evaluation of foreign body reactions in the tissue, when low-weight(LW), large-pore mesh with lesser amounts of foreign body and heavy-weight(HW), and small-pore mesh carrying larger amounts of foreign bodies were covered with tissue adhesive. Tissue evaluation was undertaken on the 90th postoperative day, when intensity of the immune response is complete. Junge et al[16] analyzed the effects of the material weight, the filament structure, and the type of polymer on biocompatibility. As a result, they found that mesh biomaterial is of significant importance in causing foreign body reactions and also noted that all of these features contribute to the foreign body reaction, which is a main predictor of mesh biocompatibility. In our study, we have found that low-weight, large-pore mesh causes statistically ($P=0.001$) significantly less inflammatory tissue response when compared to higher density prosthetic material including HW mesh. These results were similar to the study of Klosterhalfen et al.[17], which reported low-weight meshes cause a lesser inflammatory response, because low-weight meshes contain lesser prosthetic material per unit. There was no significant difference in terms of inflammatory response between heavy weight mesh covered with tissue adhesive and heavy weight mesh without tissue adhesive ($P=0.383$). This was histopathologically confirmed and the authors assume this

response was associated with delayed or diminished immune response secondary to covering. Additionally, when LMTS and LTPP groups were compared, a significant increase in the inflammatory response in the covered group was detected ($P=0.01$). In the case of comparing tissue adhesive-covered heavy and light meshes, although uncovered LW meshes initiate a reduced tissue response, covered LW meshes cause higher rates of tissue response ($P=0.01$). The ideal mesh for hernia repair is still unclear but should be tissue compatible, not alter abdominal wall compliance, support the defect entirely, not cause tissue tightness, be affordable, easily applicable, available, and resistant. Research about prosthetic materials are based on these principles. Melman et al., compared lightweight and heavyweight PP mesh and large pore PTFE mesh in a porcine model of ventral incisional hernia repair. They evaluated inflammation and tissue fibrosis at 1, 3, and 5 months in tissue samples and found no significant differences. On the other hand, they determined that the tissue response was decreased in the following months[5]. In a randomised controlled study by Ladurner et al., patient defects were repaired with HW and LW meshes and no differences were found in terms of life quality between the two patient groups[18]. Bellon et al. categorized the meshes into three categories, with a weight 35g/m^2 as low weight (LW), with a weight $35\text{--}80\text{ g/m}^2$ as medium weight (MW), and meshes with a weight $>80\text{ g/m}^2$ as high weight (HW)[19]. In a review of mesh biocompatibility written by Weyhe et al, two studies conducted by Junge et al were evaluated and authors claimed that foreign body reactions were lesser in lighter meshes [20,21]. On the other hand, in an experimental study by Weyhe et al., they reported that there was a greater inflammatory response in subjects with LW meshes when compared to subjects with HW meshes [15]. In our study, there was a lesser inflammatory response in subjects with large-pore meshes. Carboxymethylcellulose coated PP mesh and pure mesh was compared in terms of developing fibrosis and inflammation in a study by Yelimlieş et al., and the authors found coated mesh reduced adhesions but there was no significant differences in terms of inflammation and fibrosis [22]. Junge et al. studied polypropylene (PP) meshes modified by titanium coating and noncoated tissue samples taken from animals. Formation of granulomas and immunohistochemically detected macrophage counts were compared and no significant advantages of titanium coated PP meshes were found in terms of biocompatibility [20]. Lehle et al presented results in contrast to this study in their in vitro study however an in vitro evaluation might not represent the real tissue response. Scheidbach et al compared conventional two different PP meshes with a titanium coated very low molecular weight mesh (16g/m^2) in terms of inflammatory response and claimed that LW mesh showed a lesser response [23]. Although the response to the very low weighted mesh in this study is low and compatible to its weight, we found low levels of inflammation to the LW mesh and an increase in inflammatory response when the LW mesh was coated with tissue adhesive. This might be secondary to narrowing of mesh pores when coated with Tisseel.

Saygun et al. [24] compared gold, gold and palladium coated polypropylene meshes and pure meshes in an infectious model of research, examining prevention of material infection. At first, the three different meshes used were washed with saline, following contamination with *S. Epidermidis* washed with saline again and in the 3rd day implanted in the hernia areas of rats. After this procedure, culture samples were collected from the wounds at the 8th postoperative day and wound infection rates were 0% in the gold-palladium coated mesh implanted rats, 30% in the gold coated mesh group and 100% of infection rates in the PP used sample. But further research is required to verify this theory. In another study, Çakmak et al. used Chitosan, a polymer obtained by alkaline deacetylation of chitin to coat polypropylene meshes in a model of hernia graft infection. There were no reported graft infection in the hernia repair with Chitosan coated meshes and no need for antibiotic prophylaxis [10]. Sücüllü et al conducted research into reusing the meshes after sterilizing them, and concluded that there were no significant differences between resterilized meshes and new meshes in tissue resilience, inflammatory response and development of an infection [25]. Brandt et al, reported lower rates of inflammatory response in pure polyvinylidenefluoride (PVDF) meshes when compared to hydrocortisone and spironolactone coated PVDF meshes in a experimental study [26]. We observed higher rates of inflammatory response in the samples from Tisseel coated LW meshes when compared to noncoated

LW meshes. Lobato et al.[27] conducted a randomised prospective research in incisional hernia patients. They found 20% postoperative complication rates including abscess, hematoma formation, cellulitis in the group in which Tisseel/Tissucol used with sutures for mesh fixation, and infection rates were 46.6% in the group without Tisseel/Tissucol. Mean hospitalisation time was 7.1 days in the first group whereas 12.6 days in the second group. Eriksen et al. [28] compared Tisseel/Tissucol laparoscopic use with a titanium stapler for hernia repair. They reported significant differences in postoperative pain, time to returning to daily activity and hospitalization time in the tissue adhesive-used group.

Research on Tisseel in the literature is commonly based on clinical symptoms and there have been no studies designed for gauging reactions against mesh. This topic is addressed in our study and according to the results, Tisseel increases the inflammatory response, which is an important factor in wound healing around prosthetic material, but further studies are needed to determine appropriate coating of commercial meshes.

References

- 1-Peker Y, Yıldız F, Zeybek N, Çetin T, Kenar L, Serdar M, Kurt B, Tufan T (2010) Correlation of Biochemical Markers with Histopathological Findings in Experimental Strangulated Hernia Trakya Univ Tip Fak Derg;27 (3):287-291doi 10.5174/tutfd.2009.01398.2
- 2- V. Schumpelick RJF.(2007) Recurrent Hernia: Prevention and Treatment. Springer-Verlag Berlin
- 3- Conze J, Krones CJ, Schumpelick V, et al.(2007) Incisional hernia: challenge of re-operations after mesh repair. Langenbecks Arch Surg;392: 453–457 doi 10.1007/s00423-006-0065-1
- 4- ISO 10933-6/ASTM 981-99 (2003) Annual book of ASTM standards. ASTM
- 5- Melman L, Jenkins ED, Hamilton NA et al.(2011) Histologic and biomechanical evaluation of a novel macroporous polytetrafluorethylene knit mesh compared to lightweight and heavyweight polypropylene mesh in a porcine model of ventral incisional hernia repair. Hernia;15: 423-431 doi: 10.1007/s10029-011-0787-z
- 6- Barbul A.(2005) Wound healing.In: Brunnicardi FC(ed) Schwartz's Principles of Surgery 8th ed. McGraw-Hill Publications New York/USA pp 231-257
- 7- Parra JA, Revuelta S, Gallego T, Bueno J, Berrio JI, Farinas MC(2004). Prosthetic mesh used for inguinal and ventral hernia repair: normal appearance and complications in ultrasound and CT. Br J Radiol;77:261-265 doi: <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/63333975>
- 8- Bendavid R(1998). Complications of groin hernia surgery Surg Clin North Am;78:1089-1103
- 9- Read RC.(2003) Recent advances in the repair of groin herniation. Curr Probl Surg;40:13-79 doi: 10.1067/msg.2003.127928a
- 10- Çakmak A, Çırpanlı Y, Bilensoy E ve ark. (2009) Antibacterial activity of triclosan chitosan coated graft on hernia graft infection model. International Journal of Pharmaceutics: 381; 214-219
- 11- Riaz AA, Ismail M, Barsam A, Bunce CJ. (2004)Mesh erosion into the bladder: a late complication of incisional hernia repair. A case report and review of the literature. Hernia;8 (2):158-159 doi: 10.1007/s10029-003-0187-0
- 12- Robinson TN, Clarke JH, Schoen J, Walsh MD(2005) Major mesh-related complications following hernia repair: events reported to the Food and Drug Administration. Surg Endosc; 19 (12): 1556-1560 doi: 10.1007/s00464-005-0120-y

- 13- Bringman S, Conze J, Cuccurullo D, Deprest J, Junge K, Klosterhalfen B, Parra-Davila E, Ramshaw B, Schumpelick V.(2010) Hernia repair: the search for ideal meshes. *Hernia*; 14 (1): 81-87 doi: 10.1007/s10029-009-0587-x
- 14- Champault G, Torcivia A, Paolino L, Chaddad W, Lacaine F, Barrat C.(2011)A self-adhering mesh for inguinal hernia repair: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hernia*;15 (6):635-641 doi: 10.1007/s10029-011-0843-8
- 15- Weyhe D, Schmitz I, Belyaev O, Grabs R, Muller KM, Uhl W, Zumtobel V(2006) Experimental comparison of monofile light and heavy polypropylene meshes: less weight does not mean less biological response. *World J Surg* ;30(8)1586-1591 doi: 10.1007/s00268-005-0601-0
- 16- Junge K, Binnebösel M, Von Trotha KT et al.(2012) Mesh biocompatibility: effects of cellular inflammation and tissue remodelling. *Langenbecks Arch Surg*; 397:255–270. doi: 10.1007/s00423-011-0780-0
- 17- Klosterhalfen B, Klinge U, Schumpelick V.(1998) Functional and morphological evaluation of different polypropylene-mesh modifications for abdominal wall repair. *Biomaterials*;19:2235–2246
- 18- Ladurner R,Chiapponi C,Linhuber Q,Mussack T.(2011) Long term outcome and quality of life after open incisional hernia repair – light versus heavy weight meshes.*BMC Surgery* 11:25 doi: doi:10.1186/1471-2482-11-25
- 19- Bellon JM, Rodriguez M, Garcia-Honduvilla N, Gomez-Gil V, Pascual G, Bujian J.(2008) Postimplant behaviour of lightweight polypropylene meshes in an experimental model of abdominal hernia. *J Invest Surg*;21:280-287 doi:10.1080/08941930802029937
- 20- Junge K, Rosch R, Klinge U et al.(2005) Titanium coating of a polypropylene mesh for hernia repair: Effect on biocompatibility. *Hernia*; 9: 115-119 doi: 10.1007/s10029-004-0292-8
- 21- Weyhe D, Belyaev O, Müller C et al.(2007) Improving Outcomes in Hernia Repair by the Use of Light Meshes—A Comparison of Different Implant Constructions Based on a Critical Appraisal of the Literature. *World J Surg*;31: 234–244 doi: 10.1007/s00268-006-0123-4
- 22- Yelimlies B, Alponat A, Çubukçu A et al.(2003) Carboxymethylcellulose coated on visceral face of polypropylene mesh prevents adhesion without impairing wound healing in incisional hernia model in rats. *Hernia*;7: 130-133 doi:10.1007/s10029-003-0125-1
- 23- Scheidbach H, Tamme C, Tannapfel A, Lippert H, Köckerling F.(2004) In vivo studies comparing the biocompatibility of various polypropylene meshes and their handling properties during endoscopic total extraperitoneal (TEP) patchplasty: an experimental study in pigs. *Surg Endosc*;18:211-220 doi: 10.1007/s00464-003-8113-1
- 24- Saygun O, Agalar C, Aydınuraz K et al.(2006) Gold and Gold-Palladium coated polypropylene grafts in a S.epidermidis wound infection model. *Journal of Surgical Research*; 131,73-79
- 25- Sucullu I, Akin ML, Yitgin S, Filiz AI, Kurt Y. (2008) Resterilized Mesh in Repair of Abdominal Wall Defects in Rats. *Journal of Investigative Surgery*; 21:171–176 doi:10.1080/08941930802130115
- 26- Brandt CJ, Kammer D, Fiebeler A, Klinge U.(2011) Beneficial effects of hydrocortisone or spironolactone coating on foreign body response to mesh biomaterial in a mouse model. *Journal of Biomedical Materials Research*;99A:335-343 doi: 10.1002/jbm.a.33136

- 27- Lobato FR, Septiem GJ, Deballon OP, Lucas MFJ, Ruiz de Adana JC, Esteban LM. (2001) Tissucol application in dermolipectomy and incisional hernia repair. *Int Surg*;86:240–245.
- 28- Eriksen JR, Bisgaard T, Assaadzadeh S, Jorgensen LN, Rosenberg J.(2011) Randomized clinical trial of fibrin sealant versus titanium tacks for mesh fixation in laparoscopic umbilical herniarepair. *Br J Surg*;98:1537–1545 doi: DOI: 10.1002/bjs.7646

Presentation ID/Sunum No= 8

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Çocuklarda Splenik Arter Anevrizma Rüptürü: Görüntüleme Bulguları ve Tedavi Protokolleri

**Dr. Öğretim Üyesi İnan Korkmaz¹, Doç.Dr. Mehmet Emin Çelikkaya¹,
Doç.Dr. Ahmet Atıcı¹**

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

*Corresponding author: İnan Korkmaz

Özet

Splenik arter anevrizması nadir olmakla birlikte üçüncü en yaygın intraabdominal anevrizmadır ve aort ve iliak arter anevrizmalarını takip eder. Genel popülasyonda splenik arter anevrizma prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte çalışmalar splenik arter anevrizmalarının sağlıklı bireylerin %1-10 'unda meydana geldiğini ve insidansın yaşla birlikte arttığını göstermektedir. Splenik arter anevrizmasının önemi, gebe olmayan hastalarda %10-25 ve gebelikte %70 'e varan potansiyel rüptür ve yaşamı tehdit eden kanama riskidir. Çocuklarda splenik arter anevrizma insidansı ve rüptürü hakkında çok az rapor vardır. Pediatrik arter anevrizmaları nadirdir ve altta yatan süreçler sıklıkla karaciğer yetmezliği, enfeksiyon, travma, bağ dokusu hastalıkları, non-enfeksiyöz arteritler ve konjenital malformasyonlarla ilişkilidir. Spontan rüptür ve yaşamı tehdit eden kanama riski nedeniyle splenik arter anevrizmalarının erken tespiti önemlidir. Splenik arter anevrizmaları pediatrik hastalarda nadir görülebilmekle birlikte çeşitli nedenlerle oluşabilen ve rüptür durumunda ciddi hayati tehdit oluşturan bir durumdur. Özellikle karaciğer yetmezliği bulunan çocuklar, rüptür ihtimali ve geç kalınması durumunda elektif tedavi yöntemlerinin uygulanamayacak olması nedeniyle yakından takip edilmeli ve karın ağrısı ile acil servise başvuran hipovolemik çocuklarda splenik arter anevrizması ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Burada, spontan splenik arter anevrizma rüptürü ile prezente olan vaka ve splenik arter anevrizmasının görüntüleme bulguları ve tedavi seçenekleri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: anevrizma, çocuk, rüptür, görüntüleme

Abstract

Splenic artery aneurysm, although rare, is the third most common intra-abdominal aneurysm and follows aortic and iliac artery aneurysms. Although the prevalence of splenic artery aneurysm in the general population is not known clearly, studies show that splenic artery aneurysms occur in 1-10% of health individuals and the incidence increases with age. The importance of splenic artery aneurysm is the potential rupture and life-threatening bleeding risk of 10-25% in non-pregnant patients and up to 70% in pregnancy. There are few reports on the incidence and rupture of splenic artery aneurysms in children. Pediatric arterial aneurysms are rare and underlying processes are frequently associated with liver failure, infection, connective tissue diseases, non-infectious arteritis, and congenital malformations. Early detection of splenic artery aneurysms is important because of the spontaneous rupture and life-threatening bleeding. Splenic artery aneurysms, although rarely seen in pediatric patients, are a serious life-threatening condition in case of rupture and can occur various reasons. Children with hepatic insufficiency should be monitored closely due to the possibility of rupture and inability to apply elective treatment methods in case of delay, and it should be kept in mind in the differential diagnosis of hypovolemic children admitted to the emergency department with abdominal pain. Here, a case presenting with spontaneous rupture of splenic artery aneurysm and imaging findings and treatment options of splenic artery aneurysm will be discussed.

Key words: aneurysm, child, rupture, imaging

Giriş

Splenik arter, abdominal aort ve iliak arterlerden sonra üçüncü sıklıkta görülen intraabdominal anevrizma oluşum bölgesidir¹. Splenik arter anevrizması(Sa-A) %1 prevalansıya nadir bir durumdur ve tüm visseral arter anevrizmalarının %60'ını oluşturur. Bunu %25 ile hepatik arter ve %5 ile superior mezenterik arter izler².

Genel popülasyonda Sa-A prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte çalışmalar Sa-A'ların sağlıklı bireylerin %1-10'unda meydana geldiğini ve insidansın yaşla birlikte arttığını göstermektedir³. Karaciğer transplantasyonu öncesi selektif anjiyografi yapılan çocuklarda ise Sa-A insidansı %4 olarak bildirilmiştir⁴. Patogenez hala net olmasa da, medial fibrodisplazi, gebelik, portal hipertansiyon, splenomegali, karaciğer sirozu, karaciğer transplantasyonu, dejeneratif ateroskleroz, vaskülitler ve konjenital anomaliler dahil olmak üzere Sa-A gelişiminde rol oynayan ve katkıda bulunan birçok faktör tanımlanmıştır⁵. Sa-A olan hastalar genellikle asemptomatiktir. Hastaların %20'sinde karın ağrısı ve göğüs ağrısı gibi semptomlar vardır ve çoğu tesadüfen tespit edilir⁵. Vakaların %20'si çokludur ve en yaygın bölge splenik arterin distal üçte birlik kısmındadır. Rüptür nadir olmakla birlikte en önemli komplikasyondur ve rüptüre Sa-A'lardan bildirilen ölüm oranı %25-65 arasındadır⁶.

Pediyatrik arter anevrizmaları son derece nadirdir ve literatürde çocuklarda Sa-A ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Rüptüre bağlı yüksek ölüm oranları nedeniyle çocuklarda Sa-A'larının erken tanı ve tedavisi önemini korumaktadır. Burada, spontan splenik arter anevrizma rüptürü ile prezente olan vaka ve splenik arter anevrizmasının görüntüleme bulguları ve tedavi seçenekleri tartışılacaktır.

Vaka Sunumu

Bilinen ek hastalığı bulunmayan 16 yaşında mental retarde erkek hasta ani başlayan karın ağrısı ve batında yaygın hassasiyet şikayetleri ile acil servise başvurdu. Fizik muayenede solukluk, terleme ve yaygın defans mevcuttu. İlk muayenede nabız 160/dk ve tansiyon 60/40 olarak tespit edildi. Hastada idrar çıkışı yoktu ve Hgb 5,1 g/dL olarak geldi. Yapılan tüm batın ultrasonografi tetkikinde batında yaygın serbest mayi izlenen hasta batın içi kanama ön tanısı ile kontrastlı tüm batın BT tetkikine yönlendirildi. Batın BT'de batın içerisinde en kalın yerinde 10 cm kalınlığa ulaşan yaygın hemorajik mayi ve splenik arter orta kesimde yaklaşık 26x32x38 mm boyutlarda anevrizma, anevrizma çevresinde en kalın yerinde 14 mm kalınlığa ulaşan hematoma ve dalak parankiminde yaklaşık %50-70 orana ulaşan enfark lehine kontrastla boyanma göstermeyen hipodens alanlar tespit edildi (Resim 1). Hasta splenik arter anevrizma rüptürü tanısı ile acil operasyona alındı. Cerrahi olarak nekrotik görünümlü dalak çıkarıldı, aktif kanayan splenik arter bağlandı, batın içi yaklaşık 6500 cc kanama aspire edildi. Operasyon sonrası yoğun bakım ünitesine alınan hastaya 8 ünite eritrosit süspansiyonu ve 3 ünite taze donmuş plazma desteği verildi. Hasta postop. 2. günde extübe edildi. Postop. 3. günde kapsüllü bakteri aşılı yapıldı, postop. 6. günde platelet yüksekliği nedeniyle 3 mg/kg aspirin başlandı ve takibe devam edildi. Postop. 7. günde kontrol BT anjiyografi tetkiki yapılan hasta da, kontrol BT tetkikinde dalak lojunda yaklaşık 65x45x107 mm boyutlarında lokule mayi ile birlikte batın içerisinde en kalın yerinde 9 cm kalınlığa ulaşan sernest mayi mevcuttu. Ayrıca sol hemitoraksta 3,5 cm kalınlığa ulaşan efüzyon ve sol akciğer alt lobda atelektazik değişiklikler izlendi. Hastanın patoloji raporu splenektomi materyalinde yaygın kanama, konjesyon ve iskemik nekroz olarak bildirildi. Hasta tedavi ve takip sonrası şifa ile taburcu edildi.

Resim 1. Aksial (A) ve koronal (B) kontrastlı BT görüntülerde splenik arter ile ilişkili anevrizma izlenmekte (siyah oklar). Anevrizma seviyesinden geçen aksial görüntüde (C) anevrizma çevresindeki hematom izlenmekte (asteriks). Dalak düzeyinden geçen kesitte (D), dalak parankiminde kontrastlanma göstermeyen hipodens alanlar izlenmekte (siyah oklar).



Tartışma

Splenik arter anevrizması nadir olmakla birlikte üçüncü en yaygın intraabdominal anevrizma olmak üzere aort ve iliak arter anevrizmalarını takip eder. Sa-A'nın önemi, gebe olmayan hastalarda %10-25 ve gebelikte %70'e varan potansiyel rüptür ve yaşamı tehdit eden kanama riskidir⁵. Rüptür direkt olarak peritoneal kaviteye açılabilir, gastrointestinal sistem ile ilişkili hale gelebilir ya da splenik arteriovenöz fistül gelişimi sonucu splenik vene açılabilir⁷. Splenik arteriovenöz fistülde gelişen yüksek kan akışı mezenterik çalma sendromuna yol açabilir ve bu durum bağırsak iskemisine neden olabilir⁵.

Çocuklarda Sa-A insidansı ve rüptürü hakkında çok az rapor vardır. Pediatrik arter anevrizmaları nadirdir ve altta yatan süreçler sıklıkla enfeksiyon, travma, bağ dokusu hastalıkları, non-enfeksiyöz arteritler ve konjenital malformasyonlarla ilişkilidir⁸. Özellikle kronik karaciğer hastalığı bulunan çocuklarda, tedavideki gelişmeler ve buna bağlı sirozu olan çocukların sağ kalımındaki artış nedeniyle Sa-A insidansının artması muhtemeldir. Sa-A'larının rüptürü için risk faktörleri arasında semptomatik, büyük veya genişleyen anevrizmalar, portal hipertansiyon, portokaval şant ve karaciğer transplantasyonu sayılmaktadır⁶. Olgumuzda önceden bilinen ya da tespit edilen bir predispozan faktör bulunamamıştır.

Spontan rüptür ve yaşamı tehdit eden kanama riski nedeniyle Sa-A'larının erken tespiti önemlidir. Sa-A'larının tanısında ultrasonografi (USG), doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve abdominal aort arteriografisi kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Tanı da, USG ve doppler USG invaziv olmayan ve kolay uygulanabilir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bu tetkiklerle anevrizma tespit edilebilmekte, batın içi mayi ve enfarkta sekonder gelişen dalak heterojenitesi görüntülenebilmektedir ancak bu tetkiklerin kişiye bağımlı olması yanı sıra, ek bulguları (kanama, enfarkt, v.b.) olmayan hastalarda hasta uyumsuzluğu, batın içi gaz ve anevrizma duvarının belirgin kalsifikasyonu gibi durumlarda anevrizma saptanamayabilmektedir². Olgumuza yapılan USG inceleme de büyük boyutlu olmasına rağmen ilk bakı da anevrizma tespit edilememiş ve dalak net olarak vizüalize edilememiştir. Yaygın batın içi serbest mayi tespiti sonucu BT tetkiki planlanmıştır.

Multidedektör BT ve BT anjiyografi tetkikleri, stenoz, tromboz, fistül ve anevrizmalar gibi vasküler patolojileri tespit etmek için kullanılan invaziv olmayan görüntüleme yöntemleridir. Multidedektör BT ile splenik arter ve parankimal dalları çok düzlemli rekonstrüksiyon yapılarak net ve non-invaziv olarak tespit edilebilir, kontrast öncesi görüntüler ile kalsifikasyonlar görüntülenebilir, vasküler yapıların ilişkileri değerlendirilebilir, rüptür sonrası aktif kanama tespit edilebilir ve anevrizma lokalizasyonu doğru bir şekilde görüntülenebilir⁷. Literatürde Sa-A'nın en sık olarak splenik arterin distal üçte birlik kesiminde olduğu bildirilmekle birlikte kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarda yapılmış olan bir çalışmada Sa-A'larının multiple sayıda olduğu ve en sık olarak splenik arterin intraparakimal dallarında olduğu raporlanmıştır⁹. Bizim vakamızda kesin tanı kontrastlı BT tetkiki ile konulmuş ve anevrizmanın boyutu ve lokalizasyonu tespit edilmiş, batın içinde yaygın yüksek dansiteli mayi izlenmiş ve rüptür olarak değerlendirilmiştir. Olgumuzda anevrizma splenik arterin orta üçte birlik bölümünden kaynaklanmaktaydı.

Sa-A'larında tedavi seçenekleri, endovasküler ya da cerrahi tedavilerdir. Tedavi yöntemine hastanın cerrahiye uygunluğu, rüptür varlığı, hastanın genel durumu gibi faktörler değerlendirilerek karar verilmektedir. Endovasküler tedavi genellikle cerrahi yapılamayan ve efektif durumda olan hastalar için düşünülmektedir. Coil embolizasyonu, kapalı stentlerin yerleştirilmesi, tıkaç yerleştirilmesi ve endoluminal trombin, polivinil alkol veya jel köpük enjeksiyonu gibi farklı teknikleri içerir. Cerrahi seçenekler arasında splenektomi ile veya splenektomisiz anevrizma eksizyonu, ligasyon ve revaskülarizasyon sayılabilir¹⁰. Rüptür durumunda öncelikli olarak cerrahi girişim tercih edilmektedir¹¹. Olgumuzda rüptür gelişmiş olması ve yaygın dalak parankim nekrozu nedeniyle cerrahi olarak splenektomi ve eksizyon gerçekleştirilmiştir.

Sonuç olarak, splenik arter anevrizmaları pediatrik hastalarda nadir görülebilmekle birlikte çeşitli nedenlerle oluşabilen ve rüptür durumunda ciddi hayati tehdit oluşturan bir durumdur. Özellikle karaciğer yetmezliği bulunan çocuklarda, rüptür ihtimali ve geç kalınması durumunda elektif tedavi yöntemlerinin uygulanamayacak olması nedeniyle yakından takip edilmeli ve karın ağrısı ile acil servise başvuran hipovolemik çocuklarda ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. de Perrot M, Bühler L, Deléaval J, et al. Management of true aneurysms of the splenic artery. *Am J Surg* 1998;175:466-468.
2. Ishida H, Hamashima Y, Naganuma H, et al. Splenic artery aneurysm: value of color Doppler and the limitation of gray-scale ultrasonography. *Abdom Imaging* 1998;23:627-632.
3. Lee PC, Rhee RY, Gordon RY, et al. Management of splenic artery aneurysms: the significance of portal and essential hypertension. *J Am Coll Surg* 1999;189:483-490.
4. Kobori L, van der Kolk MJ, de Jong KP, et al. Splenic artery aneurysms in liver transplant patients. *J Hepatol* 1997;27:890-893.
5. Abdulrahman A, Shabkah A, Hassanain M, et al. Ruptured spontaneous splenic artery aneurysm: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2014;5:754-757.

6. Evans HM, Sharif K, Brown RM, et al. Fatal and life threatening rupture of splenic artery aneurysms in children with portal hypertension. *Pediatr Transplant* 2004;8:192-195.
7. Siablis D, Papathanassiou ZG, Karnabatidis D, et al. Splenic arteriovenous fistula and sudden onset of portal hypertension as complications of a ruptured splenic artery aneurysm: Successful treatment with transcatheter arterial embolization. A case study and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2006;12:4264-4266.
8. Davis FM, Eliason JL, Ganesh SK, et al. Pediatric nonaortic arterial aneurysms. *J Vasc Surg* 2016;63:466-476.
9. Ulu EMK, Kirbas I, Emiroglu FK, et al. Multidetector CT findings of splenic artery aneurysm
10. in children with chronic liver disease. *Pediatr Radiol* 2008;38:1095–1098.
11. Cordova AC, Sumpio BE. Visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms-should
12. they all be managed by endovascular techniques? *Ann Vasc Dis* 2013, ra.13-00045. doi:10.3400/avd.ra.13-00045.
13. Kim Y, Johna S. Laparoscopic excision of splenic artery aneurysm. *JSLs* 2013;17:132-134.

Presentation ID/Sunum No= 17

Oral Presentation / Sözlü Sunum

**Ön Diz Ağrısı Tedavisinde Yeni Bir Egzersiz Yöntemi:
Elektromiyografik Bir Çalışma**

Uzman Çağdaş Pamuk¹

¹Silivri Anadolu Hastanesi

Özet

Amaç: Diz önü ağrısı her yaştan bir çok hastada görülen bir şikayettir. Etiyoloji de en çok Vastus Medialis Obliquus kasında kuvvetsizlik olduğu bildirilmiştir. Biz bu çalışmada Vastus Medialis Obliquus nun daha izole olarak güçlendirilebileceğini göstermek amacıyla bacağın çeşitli rotasyon pozisyonlarında yapılan kuadriceps egzersizlerinde Vastus Medialis Obliquus aktivitesindeki değişiklikleri electromyographic olarak değerlendirerek en uygun egzersiz modelini göstermeyi amaçladık.

Yöntem: 15 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Ortalama yaş 22 (range19-27). Vastus Medialis Obliquus güçlendirmek için kullanılan düz bacak kaldırma egzersizi, her gönüllü supin pozisyondayken dominant bacağın nötral, 45 derece dış rotasyonda ve 45 derece iç rotasyondaki pozisyonlarında yaptırıldı. Electromyography bio feedback cihazıyla Vastus Medialis Obliquus aktivitesi kaydedildi ve analiz edildi.

Bulgular: Ortalama VMO EMG aktivitesi nötralde 180mV (range 55-300) dış rotasyonda 220mV (range 25-300) ve iç rotasyonda 180mV(range 55-250) olarak ölçüldü. Dış rotasyondaki egzersizin nötrale göre ve iç rotasyondakine göre anlamlı oranda yüksek elektriksel aktivitesi olduğu ($p < 0.01$) görüldü.

Sonuç: Vastus Medialis Obliquus aktivitesinin belirgin bir şekilde daha izole olarak arttırıldığını sayısal verilerle gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Elde ettiğimiz bilgiler ışığında bacak dış rotasyondayken düz bacak kaldırma egzersizlerinin, Vastus Medialis Obliquus yu daha etkin bir şekilde güçlendirmesine bağlı olarak ön diz ağrısı konservatif tedavisinde kullanılabilecek etkin bir egzersiz olduğunu düşünüyörüz.

Keywords: patellofemoral pain; vastus medialis obliquus; electromyography

Abstract

Background: Anterior knee pain occurs in every age group. Primary reason for the knee pain is the weakness of Vastus Medialis Obliquus muscle (VMO). Strengthening VMO may contribute to ease anterior knee pain.

Aim: Our aim in this study is to investigate which type of exercise strengthens the VMO most. To this end, we measured the electromyographic activity of the VMO in various knee-rotating positions during supine position exercises.

Methods: 26 healthy individuals recruited for the study. While individuals were in the supine position, dominant legs were exercised in 45° external rotating, 45° internal rotating and neutral positions. VMO activities were measured as mV by an electromyographic bio feedback device (EMG). Kruskal-Wallis and post hoc Dunn tests were used to perform statistical analysis.

Results: As mean±standart deviation, age was 21.9±2.1 years and 17 (65.4%) individuals were males. EMG activity levels during exercises were; 148±42.2 mV (mean±standart deviation) for the internal rotating position, 144±38.8 mV for the neutral position and 236.9±67.8 mV for the external rotating position, in the right leg. For the left leg, EMG activity levels were measured as 144±46 mV in the internal rotating position, 148±46.8 mV in the neutral position and 237.3±69 mV in the external rotating position. There was a statistically significant difference in EMG activity levels between external rotating position and other positions for both legs ($p = 0.0002$ for the right leg, $p = 0.0001$ for the left leg).

Conclusion: Our study showed increased VMO activity in external knee-rotating position exercise while in a supine position. According to this result, external rotating position exercise may be more effective to strengthen VMO rather than neutral or internal rotating position exercises. External rotating position exercise during supine position may help more to improve anterior knee pain.



Introduction

Anterior knee pain (AKP) is seen widely. The incidence of AKP was reported at 25% among athletes and 22.9% in the general population (1, 2). Further, a study reported the incidence of AKP in army recruits as high as 43% (3). Reasons for AKP are not clear but it is reported that weakness of the Vastus Medialis Obliquus muscle (VMO) causes AKP in most patients (4, 5). Also, VMO atrophy could be present in AKP patients (6). Thus, exercises, which aim to strengthen VMO, may help patients who suffer from AKP. In addition, quadriceps-strengthening exercises were shown to ease pain and improve knee function (5, 7, 8). Different types of exercises (open and closed chain, isometric, concentric) are used to strengthen VMO. However, there isn't any sufficient evidence in the literature to determine which type of exercise helps to improve AKP most. Further, which type of exercise solely strengthens VMO is not clear (4). Isometric straight leg lifting exercise is the choice for the treatment most of the time (5). During isometric straight leg lifting exercise, most contraction comes from other than VMO. Thus, this exercise method is not sufficient to strengthen VMO (9).

A study found that there are different levels of activity in VMO during different types of squatting exercises (10). We found no study that investigated VMO activity during supine position exercises by using an electromyograph (EMG). In this study, we aimed to investigate which exercise type would create the most contraction in VMO by measuring the electromyographic activity of VMO in various leg positions during exercise in the supine position.

Methods

26 healthy individuals were recruited for this study. Individuals were informed about the study and given consent forms. While study subjects were lying in their back, 48 mm gel containing electrodes were placed on the anterior superior iliac spine and medial patellofemoral ligament to measure muscle activity. Non-invasive Myomed 932 EMG device (Enraf-Nonius, Netherlands) was used. Subjects exercised both of their legs in neutral straight, 45° external rotating, 45° internal rotating positions. Angles were adjusted by using a goniometer. To prevent muscle fatigue, 10 minutes of rest was given between exercises. Muscle activities were measured as mV.

Comparisons between measurements of each exercise position were analyzed by Kruskal-Wallis and post hoc Dunn tests. p values under 0.05 were accepted as statistically significant. GraphPad Prism version 6.01 for Windows (GraphPad Software, La Jolla, California, USA) was used to perform statistical analysis.

Results

65.4% (n=17) of subjects were males. Age was 21.9 ± 2.1 years as mean $\pm$ standard deviation. Right leg VMO activity levels were 148 ± 42.2 (95% Confidence Interval= 116-181) mV, 144 ± 38.8 (115-174) mV, 236.9 ± 67.8 (209-265) mV for internal rotating, neutral and external rotating positions, respectively (Figure 1). Left leg VMO activity levels were measured as 144 ± 46 (109-179) mV for the internal rotating position, 148 ± 46.8 (112-184) mV for the neutral position and 237.3 ± 69 (209-266) mV for the external rotating position (Figure 2). There was a statistically significant difference in mean muscle activity level between external rotating position and internal rotating, neutral exercise positions for both legs (p= 0.0002 and 0.0001 for the right leg and left leg, respectively).

Discussion

We found increased VMO activity during external knee-rotating position exercise while in the supine position compared to neutral or internal rotating positions. This result may help physicians to determine which type of exercise to choose for the treatment of AKP.



AKP is originated from patellofemoral joint and caused by activities such as climbing stairs, long term sitting, crouching, and jumping which create an extra force on the patellofemoral joint. Etiology of the AKP is not clear but the disturbance of extensor muscles is believed to be one of the reasons. The weakness of the VMO, extensor, abductor, external rotator muscles of the hip and tensions of the hamstring, gastrocnemius muscle cause extra pressure on the patellofemoral joint. Extra pressure on the joint creates pain and dysfunction (2, 11, 12).

Not just VMO but also the whole quadriceps muscle flexes in classic straight leg lifting exercise. Thus, VMO could not strengthen enough and stay weak, which we suspect is the main reason behind the anterior knee pain (4). In addition, a study reported VMO atrophy at AKP patients, which may contribute to knee pain and dysfunction (6). We planned to develop an alternative exercise method to strengthen VMO more compared to classic exercises. To this end, we investigated the EMG activity of VMO during internal rotating, neutral, external rotating exercises while in the supine position for both legs. Our study demonstrated that there was more contraction in VMO during external rotating position exercise compared to internal rotating and neutral position exercises for both legs. This result suggests that external knee rotating position exercise may help to improve pain and dysfunction more compared to other exercises while in the supine position.

In conclusion, external knee rotating exercise while in supine position should be considered as first priority to treat anterior knee pain.

References

1. Smith BE, Selfe J, Thacker D, Hendrick P, Bateman M, Moffatt F, et al. Incidence and prevalence of patellofemoral pain: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190892.
2. Devereaux MD, Lachmann SM. Patello-femoral arthralgia in athletes attending a Sports Injury Clinic. *Br J Sports Med*. 1984;18(1):18-21.
3. Anderson G, Herrington L. A comparison of eccentric isokinetic torque production and velocity of knee flexion angle during step down in patellofemoral pain syndrome patients and unaffected subjects. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2003;18(6):500-4.
4. Giles LS, Webster KE, McClelland JA, Cook J. Does quadriceps atrophy exist in individuals with patellofemoral pain? A systematic literature review with meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2013;43(11):766-76.
5. Crossley K, Bennell K, Green S, McConnell J. A systematic review of physical interventions for patellofemoral pain syndrome. *Clin J Sport Med*. 2001;11(2):103-10.
6. Pattyn E, Verdonk P, Steyaert A, Vanden Bossche L, Van den Broecke W, Thijs Y, et al. Vastus medialis obliquus atrophy: does it exist in patellofemoral pain syndrome? *Am J Sports Med*. 2011;39(7):1450-5.
7. Syme G, Rowe P, Martin D, Daly G. Disability in patients with chronic patellofemoral pain syndrome: a randomised controlled trial of VMO selective training versus general quadriceps strengthening. *Man Ther*. 2009;14(3):252-63.
8. Clark DI, Downing N, Mitchell J, Coulson L, Syzpryt EP, Doherty M. Physiotherapy for anterior knee pain: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(9):700-4.
9. Bolgla LA, Shaffer SW, Malone TR. Vastus medialis activation during knee extension exercises: evidence for exercise prescription. *J Sport Rehabil*. 2008;17(1):1-10.
10. Jaberzadeh S, Yeo D, Zoghi M. The Effect of Altering Knee Position and Squat Depth on VMO : VL EMG Ratio During Squat Exercises. *Physiother Res Int*. 2016;21(3):164-73.
11. Baquie P, Brukner P. Injuries presenting to an Australian sports medicine centre: a 12-month study. *Clin J Sport Med*. 1997;7(1):28-31.
12. Kannus P, Aho H, Jarvinen M, Niittymaki S. Computerized recording of visits to an outpatient sports clinic. *Am J Sports Med*. 1987;15(1):79-85.

Presentation ID/Sunum No= 32

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Bilgisayarlı Tomografide İnferior Konka Boyutunun Nazal Septum Deviasyonu Varlığıyla Ve Maksiller Sinüzitisin Tutulum Taraflıyla Olan İlişkisinin Volumetrik Değerlendirilmesi

Uzm. Dr. Serhat KAYA¹

¹Tunceli Devlet Hastanesi

*Corresponding author: Serhat Kaya

Özet

Amaç: Bu çalışmada inferior konka volumunun ile maksiller sinüzitisin ve total konka volumunun nazal septum deviasyonu ile ilişkilerinin incelemesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda 99 hastanın paranasal bilgisayarlı tomografileri retrospektif olarak incelendi. İnferior konka volümleri 3D volumetrik program aracılığıyla değerlendirildi. Ayrıca maksiller sinüzitis varlığı ve septal deviasyon varlığı uzman bir radyolog tarafından değerlendirildi. Maksiller sinüzitis mevcut olan taraftaki konkav olumu ile karşı taraf konka volumu arasındaki ilişki ve inferior konkaların total volümü ile septal deviasyon varlığı arasındaki ilişkiler istatistik program aracılığıyla değerlendirildi.

Bulgular: Tek taraflı maksiler sinüzitisi olan 99 çalışma hastasının ortalama yaşı $35,9 \pm 8,4$ idi. 52 hasta erkek, 47 hasta kadındı (E/K:1.06). Bu hastalardan 39 (%39.4) tanesinin sağ maksiler sinüziti varken 60 (%60.6) tanesinin sol maksiler sinüziti mevcuttu. Maksiller sinüzitis olan taraftaki inferior konka volumlerinin median değeri $4,85\text{cm}^3$ iken sinüzitis olmayan tarafın inferior konka volumlerinin median değeri $4,45\text{cm}^3$ idi. Sinüzitis olan taraf ile sinüzitis olmayan karşı taraf inferior konka volümleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Doksan dokuz hastamızdan septum deviasyonu olan hasta sayısı 45(%45.5) iken, kontrol grubu olan 54(%54.5) hastada septum deviasyonu mevcut değildi. Septum deviasyonu olan hastalarda inferior konkaların toplam volum median değeri $11,89\text{ cm}^3$ iken, septum deviasyonu olmayan hastalarda median değeri $9,73\text{ cm}^3$ dir. Septum deviasyonu olan hastalarda toplam konka volumu, deviasyonu olmayanlara göre anlamlı derecede yüksektir. Septum deviasyonu olan ve olmayan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Sonuç olarak, inferior konka volumu ile maksiller sinüzitis arasında ilişki saptanmamış olup septum deviasyon varlığında inferior konka volümünde anlamlı artış izlenmektedir.

Anahtar kelimeler: İnferior Konka , Nazal Septum Deviasyonu, Maksiller Sinüzitis, Bilgisayarlı Tomografi

Abstract

Objective: We aimed to investigate the relationship of inferior turbinate hypertrophy with the same side maxillary sinusitis and nasal septum deviation.

Methods: In our study, paranasal computer tomographies of 99 patients were examined retrospectively. Inferior turbinate volumes were evaluated through a 3D volumetric program. In addition, the presence of maxillary sinusitis and the presence of septal deviation were evaluated by a radiologist. The relationship between the with the same side of maxillary sinusitis and the opposite side concha volume and the relationship between the total volume of inferior concha and the presence of septal deviation were evaluated by statistical program.

Results: The mean age of 99 patients with unilateral maxillary sinusitis was 35.9 ± 8.4 years. 52 patients were male and 47 patients were female (M / F: 1.06). 39 (39.4%) of these patients had right maxillary sinusitis, while 60 (60.6%) had left maxillary sinusitis. The median value of inferior concha volumes on the side with maxillary sinusitis was 4.85cm^3 , while the median value of the opposite side inferior concha volume was 4.45cm^3 . No significant difference was observed between side of sinusitis and inferior concha volumes of the opposite side ($P = 0.77$).

While the number of patients with septum deviation was 45 (45.5%) in our 99 patients, 54 (54.5%) patients in the control group did not have septum deviation. The total volume median value of the inferior concha in patients with septal deviation is 11.89 cm^3 , while the median value in patients without septum deviation is 9.73 cm^3 . Total turbinate volume

in patients with septal deviation was significantly higher than those without deviation ($P = 0.02$). There was no significant difference in age and gender distribution of patients with and without septum deviation.

Conclusion: In our study, we found that there was no relationship between inferior concha volume and maxillary sinusitis, and there was a significant relationship between the presence of septum deviation and inferior concha volume.

Keywords: *Inferior Konka, Nasal Septum Deviation, Maxillary Sinusitis, Computed Tomography*

Giriş

Alt konka hipertrofisi mukozal hipertrofi, kemik hipertrofisi veya her ikisinden kaynaklanabilir¹. Genellikle bilateraldir fakat tek taraflı hipertrofide görülebilir¹. İnförior konka hipertrofisinin nedeni alerjik rinit, hiperreaktivite, hormonal nedenler, veya bilinen veya bilinmeyen bir kombinasyon gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir². İnförior konkanın hipertrofisi rinit gibi enflamasyon süreçlerine bağlı olabileceği gibi bilinmeyen ve sebebi açıklanmamış konka hipertrofileri de mevcuttur². Konka hipertrofisi orta meatusu ve nazal kavitenin daralmasına neden olan bir patolojidir. Bu nedenle osteomeatal ünit drenajını etkileyebilir. Sinüzitise genellikle osteomeatal ünitenin kapanması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır³. Bu nedenle enfeksiyon, alerji ve mukosiliyer transport bozukluğu bu hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırlar³. Osteomeatal üniten kapanması veya drenajının bozulmasına sekonder oluşan bu enflamasyon süreci, aslen kendisinde bir enflamasyon sürecine sekonder gelişen inferior konka hipertrofisini karşılıklı etkileyebilir. Ayrıca nazal kavitenin ve paranazal sinüslerin anatomik varyasyonları da drenaj sisteminin bozulmasına zemin hazırlayabilir³⁻⁵. Bu nedenle drenaj sisteminin bozulması, ayrıca hava sütunun daralmasına sekonder enflamasyon sürecinin tetiklenmesi inferior konka hipertrofisini etkileyebilir. Biz çalışmamızda sinüzitis varlığı ile septum deviasyon varlığının inferior konka volümüne etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem

Bu çalışma için kurumumuzun etik kurulunda onay alınmıştır. Çalışmamızda hastanemizde Temmuz 2019- Ocak 2020 tarihleri arasında paranasal bilgisayarlı tomografi (BT) çekimi yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Yaşları 18-65 yaş arası olan en az bir tarafında maksiler sinüzitis olan 179 hasta çalışmamıza dahil edildi. Bu hastalardan bilateral maksiler sinüzitisi olan 65 hasta çalışmadan çıkarıldı. Ayrıca 5 ameliyat öyküsü, 2 konjenital paranasal anomali, 8 kranial travma öyküsü olan hasta çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 99 hastanın maksiler sinüzitis tarafı, septum deviasyonunun varlığı, konka volümleri, yaş ve cinsiyet verileri değerlendirildi. Elde edilen veriler listelendi.

Bu çalışmada paranasal görüntüleme için, 320 sıralı çok dedektörlü bir BT cihazı (Aquillion ONE Vision; Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japonya) kullanılmıştır. Tüm BT taramaları, üretici tarafından önerilen parametrelerle (dilim kalınlığı, 0.5 mm; dönme süresi, 0,5 saniye ve tarama aralığı, 160 mm [320 dilim 0.5 mm]) yapılmıştır. Görüntüler 5 yıllık deneyime sahip bir radyolog tarafından radyolojik iş istasyonu (SyngoVia Console, yazılım sürümü 2.1, Siemens AG Medical Solutions, Erlangen, Almanya) aracılığıyla değerlendirildi. Ayrıca alt konkaların volumetrik hacim değerlendirmesi iş istasyonu (MyrianPro; Intrasure, Montpellier, Fransa) aracılığıyla yapıldı.

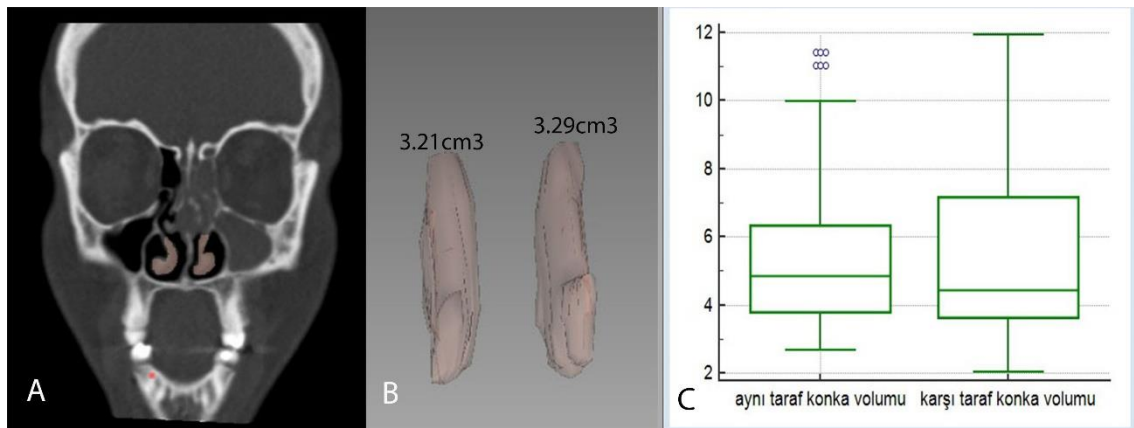
İstatistiksel analiz:

İstatistiksel değerlendirme istatistik programı (Medcalc ver. 12, Mariagerke, Belçika) aracılığıyla yapıldı. Verilerin parametrik olmadığını belirlemek için D'Agostino-Pearson testi kullanıldı. Gruplar arasındaki demografik veriler yaş için t testi ve cinsiyet için χ^2 testi ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Maksiller sinüzitisin, sinüzitis olan taraf ve karşı taraf inferior konkalardaki hacme etkisinin volumetrik ilişkisi Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Septum deviasyon varlığının inferior konkaların toplam volumuyla olan ilişkisi Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

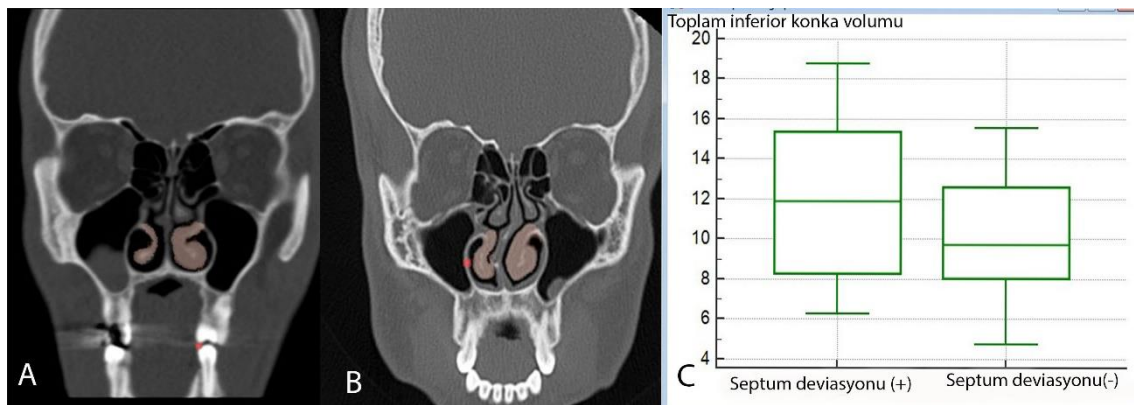
Bulgular

Tek taraflı maksiler sinüzitisi olan 99 çalışma hastasının ortalama yaşı $35,9 \pm 8,4$ idi. 52 hasta erkek, 47 hasta kadındı (E/K:1.06). Bu hastalardan 39 tanesinin sağ maksiler sinüziti varken 60 tanesinin sol maksiler sinüziti mevcuttu. Maksiller sinüzitis olan taraftaki inferior konka volumlerinin median değeri $4,85\text{cm}^3$ (95% CI for the median: $4.50-5.41\text{cm}^3$) iken karşı taraf inferior konka volumlerinin median değeri $4,45\text{cm}^3$ (95% CI for the median: $3.99-5.16\text{cm}^3$). Sinüzitis olan taraf ile karşı taraf inferior konka volümleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($P=0.77$) (Resim 1). Doksan dokuz çalışma grubu hastamızdan septum deviasyonu olan hasta sayısı 45 idi. Septum deviasyonu olan hastalarda inferior konkaların toplam volum median değeri $11,89\text{cm}^3$ (95% CI for the median: $9.21-13.25\text{cm}^3$) iken septum deviasyonu olmayan hastalarda median değeri $9,73\text{cm}^3$ (95% CI for the median: $8.41-10.83\text{cm}^3$) dir. Septum deviasyonu olan hastalarda toplam konka volumu deviasyonu olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti ($P=0.02$). (Resim 2). Septum deviasyonu olan ve olmayan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık yoktu. (sırasıyla; $P=0.42$ ve 0.23).

Resim 1



- A) Hastaya çekilen tomografide sol maksiller sinüzitis varlığı ve inferior konkaların 3D volumetrik program aracılığıyla volüm ölçümü izleniyor.
 B) Sol maksiller sinüzitisli hastada sağ ve sol inferior konkaların volümetrik verisi izleniyor.
 C) Sinüzit olan taraftaki inferior konkavolüm ölçümleri ile sinüzit olmayan taraftaki inferior konka volüm ölçümlerinin istatistiksel grafiği izleniyor. **Resim 2**



- A) Septum deviasyonu olmayan hastada inferior konkavolüm ölçümü izleniyor.
 B) Septum deviasyonu olan hastada inferior konka volüm ölçümü izleniyor.
 C) Septum deviasyonu olan hastalar ile olmayan hastalardaki inferior konkaların volümetrik ölçümlerinin istatistiksel grafiği izleniyor.

Tartışma

Yaptığımız çalışmada görüldüğü, inferior konka hipertrofisi ile maksiller sinüzitis arasında ilişki bulunmamaktayken, septum deviasyon varlığı inferior konka hipertrofisine etki etmektedir. Bu veriler bize gösterdi ki; inferior konka hipertrofisi her ne kadar orta meatusun daralmasına neden olsa da osteomeatal unit obliterasyonuna ve sinüs drenajına etki edecek düzeyde değildir. Ayrıca sinüzitis nedeniyle oluşan enflamasyon sürecinde inferior konkanın enflamasyonunun eden olmamaktadır. Fakat, septum deviasyonunun varlığı inferior konka volümüne etki etmektedir. Literatürdeki çalışmalar gösteriyor ki, nazal deviasyonun varlığı burun boşluğunun bir tarafının daraltarak hava akımını engellerken, diğer tarafta ise genişlemiş boşluk nedeniyle mukozal kuruluk olabilmektedir⁶⁻⁸. Bu nedenle koruyucu mekanizma olarak konka hipertrofisinin geliştiği düşünülmektedir⁹. Bu kompensatuar hipertrofinin hem kemik yapıda hem de mukozal yapıda geliştiği düşünülmektedir⁹⁻¹². Korkut A.Y. ve arkadaşlarının¹⁰ yaptığı çalışmada bu septal deviasyona bağlı kompensatuar konka hipertrofisinin kemik yapıda da oluştuğunu göstermişlerdir. Yine literatürdeki çalışmalar gösteriyor ki anatomik varyasyonlar sinüzitise neden olabilecek patolojilere neden olabilirler. Arora M. Ve arkadaşlarının¹³ yaptığı çalışmada septal deviasyonun kronik sinüzite neden olduğunu göstermiştir. Yine Tocik ve arkadaşları¹⁴ nazal septum deviasyonu ile paranazal sinüs hastalıkları arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Bu çalışmalar net bir şekilde ileri septal deviasyon varlığının kronik sinüzite neden olduğunu göstermişlerdir. Septal deviasyon bu kronik sinüzitisi osteometal uniti oblitere ederek sağlamaktadır. Fakat septal deviasyon inferior konkada hipertrofi oluşturmaya rağmen bu hipertrofi sinüzite neden olmamaktadır. Bunun iki sebebi mevcuttur. Birincisi konka hipertrofisi orta meatusu daraltmasına rağmen osteometal unite etki edecek veya drenajı etkileyecek düzeyde değildir. İkinci mekanizma ise konka deviasyonu ile konka hipertrofisinin aynı tarafta olmamasıdır.

Birinci durum olan inferior konka hipertrofisinin osteomeatal drenajı etkilememesinin yine iki sebebi olabilir. Birincisi, septal deviasyon varlığının oluşturduğu inferior konka hipertrofisinin osteomeatal uniti oblitere edecek boyutta olmamasıdır. İkinci sebebi ise konka hipertrofisindeki mukozal hipertrofinin osteomeatal drenajı bozacak basıyı yapamaması olabilir. Nitekim, konka bülloza gibi ve ileri derece septal deviasyon gibi kemik yapının basısının kronik sinüzitis varlığında daha etkili olduğu gösterilmiştir¹⁵⁻¹⁸. Korkut A.Y ve arkadaşlarının¹⁰ yaptığı çalışmada konka hipertrofisinde kemik hipertrofisinin de olduğunu gösterilmiştir. Fakat bu hipertrofi mukozal hipertrofi kadar değildir. Bu nedenle kemik basının oluşmaması orta meatus ve osteometal drenajın devam etmesine olanak sağlamaktadır. İkinci durum olan konka deviasyonu ile konka hipertrofisinin aynı tarafta olmamasını ise Brain D.'nin yaptığı septal deviasyonda hipertrofinin daha çok karşı taraf konkalarında kompensatuar bir mekanizma ile oluştuğunu göstermesi desteklemektedir^{6,7}. Yine Korkut A.Y ve arkadaşlarının¹⁰ yaptığı çalışma da septal deviasyonun daha çok karşı taraf konkada hipertrofiye neden olduğunu kanıtlamıştır.

Çalışmamızın birkaç limitasyonu mevcuttur. Çalışmamızda özellikle septal deviasyon derecesi belirlenmemiştir. Bu nedenle septal deviasyon derecesi ile konka hipertrofisi derecesi değerlendirilememiştir. Nitekim daha çok vaka sayısı ile yapılacak deviasyon derecesine göre kategorilendirilen çalışmalar daha çok veri sağlayacaktır.

Sonuç olarak, İnferior konka hipertrofisi, septal deviasyon ile ilişki göstermesine rağmen konka hipertrofisinin varlığı septal deviasyon kadar sinüzitis etyolojisine etki etmemektedir.

Referanslar

1. Bhat V. Histopathological Study of Hypertrophied Inferior Turbinate 2010.
2. Åhnblad P. Nasal Obstruction with Hypertrophic Inferior Turbinate: Treatment with Non-ablative Erbium YAG laser—a Pilot Study with Randomized Placebo-Controlled Trial Design. J LA&HA, J Laser and Health Academy. 2017;1:33-7.
3. Bell G, Joshi B, Macleod R. Maxillary sinus disease: diagnosis and treatment. British dental journal. 2011;210(3):113.

4. Eberhardt J A, Torabinejad M, Christiansen E L. A computed tomographic study of the distances between the maxillary sinus floor and the apices of the maxillary posterior teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 345–346.
5. Schaefer S D. *Rhinology and sinus disease: a problem-oriented approach*. St Louis: Mosby, 1998.
6. Berger G, Hammel I, Berger R, Avraham S, Ophir D. Histopathology of the inferior turbinate with compensatory hypertrophy in patients with deviated nasal septum. *The laryngoscope*. 2000;110(12):2100-5.
7. Brain D. The nasal septum. In: Mackay IS, Bull TR, eds. *Scott-Brown's Otolaryngology*, ed 5. London: Butterworth & Co. Ltd. *Rhinology*, vol 4, 1987:154–179.
8. Elahi MM, Frenkiel S, Fageeb N. Paraseptal structural changes and chronic sinus disease in relation to the deviated septum. *J Otolaryngol* 1997;26:236–240.
9. Fairbanks DNF, Kaliner M. Nonallergic rhinitis and infection. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker AL, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. vol 2, ed 3. St. Louis: Mosby, 1998:910–920.
10. Korkut A, Islim F, Ciftci SG, Dogan R, Gedikli O, Kahya V, et al. Evaluation of inferior turbinate hypertrophy in patients with congenital and traumatic nasal septum deviation. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2012;126(8):784-8.
11. Berger G, Hammel I, Berger R, Avraham S, Ophir D. Histopathology of the inferior turbinate with compensatory hypertrophy in patients with deviated nasal septum. *Laryngoscope* 2000;110:2100–5.
12. Rohrich RJ, Krueger JK, Adams WP Jr, Marple BF. Rationale for submucous resection of hypertrophied inferior turbinates in rhinoplasty: an evolution. *Plast Reconstr Surg* 2001;108: 536–46.
13. Arora M, Ali S, Choudhary A, Suchit K, Bansal C. Correlation between Deviated Nasal Septum and Sinusitis: A Clinical and Histopathological Study. *INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENTIFIC STUDY*. 2016;4(1):21-4.
14. Tocik J. Relation between deviation of the nasal septum and diseases of the paranasal sinuses. *Cesk Otolaryngol* 1989;38:41-4.
15. Nasal septal angle deviation: effect on lateral wall in nasal obstruction. *International Journal of Research in Medical Sciences* Bagri N et al. *Int J Res Med Sci*. 2019 Jan;7(1):.
16. Tomblinson C, Cheng M-R, Lal D, Hoxworth J. The impact of middle turbinate concha bullosa on the severity of inferior turbinate hypertrophy in patients with a deviated nasal septum. *American Journal of Neuroradiology*. 2016;37(7):1324-30.
17. Arora M, Ali S, Choudhary A, Gopal K. Effects of Deviated Nasal Septum on Sinus Mucosa: A Cadaveric Study. *INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENTIFIC STUDY*. 2016;3(12):244-7.
18. Shoib SM, Viswanatha B. Association between symptomatic deviated nasal septum and sinusitis: a prospective study. *Res Otolaryngol*. 2016;5(1):1-8.

Presentation ID/Sunum No= 33

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Hipertansiyon Hastalarında Mobil Aplikasyon Kullanımının Tedavi Başarısı ve İlaç Uyuncu Üzerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi**

**Uzman Dr. Mert Kaşkal¹, Dr. Öğretim Üyesi Selçuk Şen¹,
Prof.Dr. Yağız Üresin¹**
¹*İstanbul Tıp Fakültesi*

Abstract

Objective: One of the most important factors affecting the prognosis of hypertension disease is the patients' adherence to drug therapy. In our study, it was aimed to show the effect of mobile phone application use on drug adherence.

Patients And Methods: 50 hypertensive patients were included in the study. The 8-question Morisky Drug Adherence Scale (MMAS-8) was applied to evaluate the drug adherence of the patients. Mobile phone application was loaded and re-evaluated with MMAS-8 after 8 weeks, and the effect of the application on patients' drug adherence and blood pressure was observed.

Results: The difference between the patients' systolic blood pressure (SBP) ($p < 0.001$), diastolic blood pressure (DBP) ($p < 0.05$), drug adherence ($p = 0.001$) was found significant before and after the use of mobile phone application. Before and after application use in geriatric patients, the mean difference between drug adherence ($p = 0.006$) and SBP ($p = 0.016$) are significant. The difference was found statistically significant when the drug adherence were evaluated in polypharmacy and non-polypharmacy patients. ($p = 0,015$)

Conclusion: In the study, with the use of mobile phone application, an increase in drug adherence and a decrease in SBP and DBP was observed which is similar with the data in the literature. It is interesting to see that there is a significant improvement in drug adherence and SBP values after the application, especially in geriatric patients and polypharmacy patients. We think that, especially in polypharmacy patients and geriatric patient groups, mobile application usage will improve drug follow-up and patient participation in treatment of chronic diseases such as hypertension.

Key words: Hypertension, drug adherence, mobile phone application

Introduction

The prevalence of hypertension seem to increase with age and seen in %60 of individuals which are above 60 years(1). Weight and sedentary lifestyle may increase with age and therefore hypertension prevalence is correlated with age. On the other hand with the increased awareness about hypertension disease, the rates of cardiovascular diseases and cerebrovascular diseases due to hypertension decline. In clinical studies with the blood pressure values under 140/90 mmHg, the risk of cerebrovascular and cardiovascular diseases decrease significantly(2).

One of the main adversity about the control of hypertension is the inappropriate use of drugs. Drug adherence is about %50 in hypertension patients according to literature. Adherence is the adaptation of a person to lifestyle changes, diet and medication given by the healthcare professional(3). The level of compliance with the drug treatment is called drug adherence.

Low levels of drug adherence is one of the main problems about chronic diseases. In patients with depression, increased levels of drug adherence is a beneficial factor in prognosis, independent from the antidepressant drug use(4). In patients with HIV disease, with increased drug adherence, the clinical progression of the disease slows down and virological markers decrease(5). It has been shown that with the drug adherence decreased below %50, resistance may develop to anti-retroviral therapy in HIV disease(6).



Sociodemographic factors are one of the main reasons effecting drug adherence. It has been shown that drug adherence is low in adolescent children, as the age progresses, self-awareness and drug adherence increases(7). Cognitive functions may alter with aging and drug adherence may decrease(8). As a result of low drug adherence, the complications of chronic diseases are more frequently observed in elderly population(9). The health-care system and the relationship between patient and health-care staff effects drug adherence(10). A poorly-organised healthcare system, poor access to medication and inability to provide a rapid recovery with drugs especially in chronic diseases and lack of information about the disease may lower drug adherence. On the other hand, if a good relationship between patient and health-care staff is maintained, drug adherence increases.

In hypertensive patients, high levels of drug adherence is important to maintain optimal levels of blood pressure and prevent complications. One of the main reasons of drug-resistant hypertension is the lack of drug adherence and it is shown that only %50 of the hypertensive patients take the prescribed drugs appropriately(11). In cases that higher drug adherence levels achieved, it is stated that stroke risk is reduced by %35-40 and myocard infarction risk is reduced by %20-25(12-13).

In recent years with the wide-spread use of mobile phones, the issue of increasing drug adherence with mobile phones has come to the fore. There are approximately 107 mobile phone applications for management of hypertension. Due to the high prevalence rate of hypertension, many studies are conducted on the control of hypertension with mobile phone applications. In studies which the effect of mobile phone application on hypertension were evaluated, it has been shown that the use of applications increased patient-physician coordination, increased patient's awareness of hypertension and ensured the patient to take more responsibility towards hypertension(14-15).

Morisky Medication Drug Adherence Scale-8(MMAS-8) is a survey includes eight questions which is commonly used to evaluate drug adherence rates in hypertensive patients. It is shown that MMAS-8 has %93 sensitivity and %53 spesifity for detecting the low drug adherence in hypertensive patients(16).

In this study, we aimed to investigate the change of drug adherence rates in hypertensive patients after the use of mobile phone applications for the management of hypertension.

Methods

Study Population

Fifty patients with hypertension who were under treatment with anti-hypertensive medication for at least three months and presented to Istanbul Medical Faculty Department of Clinical Pharmacology Polyclinic were included in this study. The study was approved by Istanbul Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee and enrolled participants gave their informed consent. The inclusion and exclusion criteria are listed at Table 1.

Table 1: Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion Criteria
➤ Written informed consent under no effect
➤ Followed up out-patient
➤ Patients aged ≥ 18 years
➤ To have a mobile phone to use mobile health application

➤ Patients with hypertension treated with anti-hypertension for at least 3 months
Exclusion Criteria
➤ Drug/substance abuse in the last 12 months
➤ Patients who are illiterate
➤ Patients with diagnosis of dementia
➤ Significant renal disease(GFR<60 mL/min according to Cockcroft/Gauld formula)
➤ Significant hepatic disease(ALT/AST >2 times ULN)
➤ Patients with uncontrolled hypertension

Blood Pressure Measurement

Blood pressure measurements were done after resting for a minimum of 5 minutes in sitting position, measured using a clinical-trial-use approved, validated, and calibrated oscillatory blood pressure measurement device (Omron 7051T, Kyoto, Japan). The patients did not take caffeine-containing drinks or smoke cigarettes 30 minutes before measurement. Two measurements were taken with 5-minute intervals and blood pressure level was recorded as the average of those 2 measurements.

Evaluation of drug adherence

Blood pressure measurements were done and question from MMAS-8 were asked to patients. According to the answers, patients were classified as low adherers, medium adherers and high adherers. MMAS-8 questions and patient classification due to answers are listed at Table 2. After the questionnaire, Medisafe® program which is a free application available on Apple Store and Google Play Store had been downloaded on the mobile phones of the patients. The name of the medications, the time to take the medication had been recorded in this Medisafe® program. Also patients were told to record the blood pressure measurements and their discomforts in this application. After eight weeks, blood pressure measurement were done and drug adherence rates were questioned with MMAS-8 scale.

Table 2: Morisky Medication Drug Adherence Scale-8

	Questions	Patients Response
1	Do you sometimes forget to take your prescribed medicines?	Yes(0) No(1)
2	Over the past 2 weeks, were there any days when you did not take your prescribed medicines?	Yes(0) No(1)
3	Have you stopped taking medications because you feel worse when you took it?	Yes(0) No(1)
4	When you travel or leave home, do you sometimes forget to bring along meds?	Yes(0) No(1)
5	Did you take your prescribed medicine yesterday?	Yes(0) No(1)
6	When you feel like your health is under control, do you sometime stop taking your meds?	Yes(0) No(1)
7	Do you feel hassled about sticking to your treatment plan?	Yes(0) No(1)

8	How often do you have difficulty remembering to take all your prescribed medicine?	Never/rarely (1) Once in a while(0) Sometimes(0) Usually(0) All the time(0)
	Total Score	

- Under 6 points Low adherent
- Between 6-8 point Medium adherent
- 8 points High adherent

Statistical Analysis

Statistical analysis were performed using IBM's Statistical Package for the Social Sciences(SPSS) for Windows version 21.0. The distribution of variables was tested using Shapiro-Wilk test. For variables with normal distribution, t-test and Pearson correlation analysis were performed. For variables without normal distribution, Mann-Whitney U and Spearman's rho correlation analysis were conducted. Pearson's Chi-square or Likelihood ratio tests were used to examine the differences between categorical variables. The results were considered significant if $p < 0.05$.

Results

Fifty patients(26 man/24 woman), mean age 60,16 years(range 33-75 years) were consecutively enrolled in the study. The drug adherence of patients were evaluated with MMAS-8. Before using the application lowest adherence point found was 3 and highest point was 8, twenty five patients were found low adherent, twenty patients were found medium adherent and five patients high adherent. The MMAS-8 score average was found 5,54. After using mobile phone application for 8 weeks, the patients' drug adherence was evaluated using MMAS-8. After using application, fourteen patients were found low adherent, thirty one patients were found medium adherent and five patients high adherent. The MMAS-8 score average was found 6,3. After using application twenty-two patients drug adherence rates were improved. The change in MMAS-8 scores before and after using application was found significant statistically($p=0,001$)

The mean systolic blood pressure(SBP) of the patients was found 136,4 mmHg before the use of application and after using the mobile phone application for eight weeks, the mean SBP of the patients was found 130,2 mmHg. The decrease in the SBP value was found statistically highly significant ($p < 0,001$). The mean diastolic blood pressure(DBP) of the patients was found 81,1 mmHg before the use of application and after using the application for eight weeks, the mean DBP of the patients was found 78,8 mmHg. The decrease in the DBP value was found statistically low significant ($p=0,035$).

Table 3: The differences between the patients before and after the use of mobile phone application. The results are presented as mean $\pm$ standart deviation or median (25th- 75th percentiles) according to the statistical test.

Number of patients (n=50)	Before the use of application	After the use of application	p value
Systolic Blood pressure (mmHg)	136,4 $\pm$ 14,520	130,2 $\pm$ 13,223	$p < 0,001$
Diastolic Blood pressure (mmHg)	81,2 $\pm$ 9,655	78,8 $\pm$ 8,574	$p = 0,035$

MMAS-8 Score Average	5,54	6,3	p=0,001

In our study, patients taking four or more medication a day are considered as polypharmacy patients. Patients who were taking less than four medications a day are considered as non-polypharmacy patients. The number of polypharmacy patients were thirty-six and non-polypharmacy patients were fourteen. In polypharmacy patients, nine patients were found low adherent and five patients were found medium adherent. In non-polypharmacy patients, sixteen patients were found low adherent, fifteen patients were found medium adherent and five patients were found high adherent. MMAS-8 score average was found 5,07 in polypharmacy group and 5,72 in non-polypharmacy group. Non-polypharmacy patients were found more adherent to the drug regimen and the difference in the MMAS-8 scores was found statistically significant(p=0.015)

Table 4: The number of medication of the patients

Number of drugs	Number of patients
1 drug	12
2 drugs	13
3 drugs	11
4 drugs	9
5 drugs	3
6 drugs	2
Total	50 patients

We have evaluated the blood pressure levels and MMAS-8 score of polypharmacy patients before and after the use of mobile phone application. The average of SBP levels of polypharmacy patients were found 129,3 mmHg before the application and the average of SBP levels were found 123,6 mmHg after the application. The difference in the SBP levels was found statistically low significant (p=0,045). Significant relationship was not detected for the difference in DBP of polypharmacy patients before and after the application. After the use of application, the average MMAS-8 score in polypharmacy patients was 5,85. The change in MMAS-8 score was found statistically significant (p=0.009)

Table 5: The differences between the polypharmacy patients before and after the use of mobile phone application. The results are presented as mean $\pm$ standart deviation or median (25th- 75th percentiles) according to the statistical test.

Polypharmacy Patients (n=36)	Before the use of application	After the use of application	p value
Systolic Blood pressure (mmHg)	129,3 $\pm$ 16,505	123,6 $\pm$ 11,022	p=0.045
Diastolic Blood pressure (mmHg)	77,5 $\pm$ 10,151	74,3 $\pm$ 9,472	p>0.05
MMAS-8 Score Average	5,07	5,85	P=0.009

Geriatric individual is defined as a person who is more than 65 years old. In geriatric patients drug adherence levels may be low because of the chronic disease burden, use of multiple drugs and decline in cognition. In our study eighteen patients are in geriatric group. We compared the drug adherence of geriatric

patients and non-geriatric patients according to MMAS-8. In non-geriatric patients average MMAS-8 score was 5,71. In geriatric patients average MMAS-8 score was 5,22. The MMAS-8 score was found higher in non-geriatric patients, the difference was found statistically insignificant. After mobile application use in geriatric patients, MMAS-8 score average was found 6,11. This change of MMAS-8 score average after application use in geriatric patients was found statistically significant($p=0.006$). The decrease in SBP of geriatric patients after mobile phone application was found statistically significant($p=0.016$). However the change in DBP of geriatric patients was statistically insignificant($p=0.178$).

Table 6: The differences between the geriatric patients before and after the use of mobile phone application. The results are presented as mean $\pm$ standart deviation or median (25th- 75th percentiles) according to the statistical test.

Geriatric patients (n=18)	Before the use of application	After the use of application	p value
Systolic Blood pressure (mmHg)	136,94 $\pm$ 15,086	130,3 $\pm$ 13,420	$p=0.016$
Diastolic Blood pressure (mmHg)	80,94 $\pm$ 8,235	78,83 $\pm$ 8,726	$p>0.05$
MMAS-8 Score Average	5,22	6,11	$P=0.006$

Discussion

The prevalence of chronic disease have risen in recent years due to the average lifespan increase in general population. This increase in chronic diseases also increased the overall drug use. Especially hypertension is an important disease whose frequency increases with aging. Control of hypertension with lifelong drug use greatly reduces the development of cardiovascular and cerebrovascular diseases, thus reducing the additional morbidity and mortality that may occur in these patients. Also cognitive functions may decline with age and forgetfulness may come up with aging. It is more common to see lower drug adherence rates in aging population because of possible cognitive malfunctions.

With the introduction of smart phones into our lives, health applications that can be used in these mobile phones have also emerged. Health applications have features such as recording patients blood tests, noting doctor appointment dates, recording blood pressure values, recording when patients see an unusual symptom and transmitting these records to doctors instantly. With the use of these mobile phone health applications, it is thought that awareness about the diseases have increased and the management of these diseases has improved, especially in people with chronic diseases.

There are studies on chronic diseases using mobile phone applications. The effect of mobile phone application use on hypertensive patients was evaluated, the results concluded that the use of mobile phone application did not provide an improvement in SBP but increased drug adherence(17). In a study on patients with heart failure, a mobile phone application was used to record the health data of these patients and the information was shared with the patients' physicians(18). Thus it was aimed to increase the awareness of patients on heart failure and to decrease hospitalization. In another study carried out on hypertensive patients, blood pressure values and drug adherence of the patients were evaluated after using mobile phone application, and a significant decrease in blood pressure values and an increase in drug adherence were found(13).

In our study, we mainly evaluated the blood pressure and drug adherence rates of patients before and after mobile phone application use. The decrease in SBP after use of mobile phone application was found statistically significant ($p < 0.001$). The decrease in DBP was found low significant ($p = 0.035$). It was stated that an average decrease of 10 mmHg in SBP and an average decrease of 5 mmHg in DBP, reduces morbidity and mortality with preventing cardiovascular and cerebrovascular diseases (19,20). In the light of these evidence, the use of application would be valuable preventing cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality. After the use of mobile phone application, the overall MMAS-8 score average and patients drug adherence rates were increased. The rise in MMAS-8 score average was found statistically significant after the use of mobile phone application ($p = 0.001$). The recent studies also showed that mobile phone applications that provide drug reminders and help patients to record their health data regularly drug adherence especially in patients with chronic diseases and using multiple drugs (21,22).

It is thought that decreased cognitive functions with aging may cause forgetfulness and this may decrease drug adherence in geriatric patients. For this reason, we have evaluated the drug adherence of patients over the age of 65 who participated in our study before and after the use of mobile phone application. The increase in MMAS-8 score after the application was found statistically significant in geriatric patients ($p = 0.006$). Also the decrease in SBP in geriatric patients found significant ($p = 0.016$). The decrease in DBP was found statistically insignificant ($p = 0.178$).

The use of multiple drugs may be one of the factors contributing to low drug adherence. In particular studies, it is shown that increasing number of drugs may reduce the drug adherence of patients (23,24). In our study, patients taking four or more medication a day are considered as polypharmacy patients. The MMAS-8 score of non-polypharmacy patients compared to polypharmacy patients was found higher and statistically significant ($p = 0.015$). The decrease in SBP values of polypharmacy patients before and after application use was found low significant ($p = 0.045$). The decrease in DBP was not found significant statistically ($p > 0.05$). The increase in MMAS-8 score of polypharmacy patients after mobile phone application was found significant ($p = 0.009$).

Conclusion

The studies showed that regular monitoring and control of blood pressure in hypertensive patients significantly reduces morbidity and mortality rates. One of the most important problems in hypertensive patients is low drug adherence. It has been shown that the use of health applications brought by developing mobile phone technologies may be beneficial in management of chronic diseases especially hypertension. In our study it was observed that drug adherence rates were increased and better control of blood pressure was maintained after the use of mobile phone application. It is thought that with the use of mobile phone health application in which patients may enter their own data and follow-up medication will provide advantage for the patients especially in geriatric and polypharmacy patients. Also we anticipate that the development and use of remote monitoring systems with more detailed features will provide better control for the patients.

The Medisafe® mobile phone application used in our study reminds patients the time of taking medication, and allows patients to record certain blood values, blood pressure levels and send these data to the patient's physicians via e-mail and text message if necessary. In addition, we think that the use of a remote monitoring system with a more comprehensive feedback function will provide a better improvement in the control of chronic diseases.

Limitations

Although we were very careful and sensitive during application of MMAS-8 questionnaire, the results are classified according to the patients' answers. Some patients may have answered the questionnaire inappropriately, thus the results of the study may be effected.

The present study has a small sample size. Nevertheless; our study can be considered as a pilot study and we found significant findings which may influence larger studies on this topic.

Acknowledgements

Conflict of Interest: The authors declared that they no conflict of interest.

References

1. Chow CK et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959–968.
2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.
3. Sabate E. WHO Adherence Meeting Report. Geneva, World Health Organization, 2001.
4. Thompson C et al. Compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder in primary care: a randomised comparison of fluoxetine and a tricyclic antidepressant. *American Journal of Psychiatry*, 2000, 157:338-343.
5. Paterson DL et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*, 2000, 133:21-30.
6. Bangsberg DR et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS*, 2000, 14:357-366.
7. Burkhart P, Dunhar-Jacob J. Adherence research in the pediatric and adolescent populations: A decade in review. In: Hayman L, Mahom M, Turner R eds. *Chronic illness in children: An evidence-based approach*. New York, Springer, 2002:199-229.
8. Johnson MJ, Williams M, Marshall ES. Adherent and nonadherent medication-taking in elderly hypertensive patients. *Clinical Nursing Research*, 1998:318-335.
9. Jernigan JA. Update on drugs and the elderly. *American Family Physician*, 1984, 29:238-247.
10. Rose LE et al. The contexts of adherence for African Americans with high blood pressure. *Journal of Advanced Nursing*, 2000, 32:587-594.
11. de Oliveira-Filho AD, Costa FA, Neves SJ, de Lyra Junior DP, Morisky DE. Pseudo-resistant hypertension due to poor medication adherence. *Int J Cardiol*. 2014;172(2):e309-e310.
12. Chobanian AV, Bakris G, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42: 1206–52
13. E. M. Contreras et al. Specific hypertension smartphone application to improve medication adherence in hypertension: a cluster-randomized trial: CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION 2019, VOL. 35, NO. 1, 167–173.
14. Moore JO, Marshall MA, Judge DC, et al. Technology-supported apprenticeship in the management of hypertension: a randomized controlled trial. *J Clin Outcomes Manag*. 2014;21(3):110-122.
15. Thakkar J, Kurup R, Laba TL, et al. Mobile telephone text messaging for medication adherence in chronic disease: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016;176(3):340-349.
16. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348-354.
17. Morawski K et al. *JAMA Intern Med*. 2018;178(6):802-809. doi:10.1001/jamainternmed.2018.0447
18. Arulnathan et al. / A Mobile Application for Self-Monitoring for Patients with Heart Failure. *Healthcare of the Future* 2019; 113-5.
19. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967.
20. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285–2295.

21. Martin CA, Upvall MJ. A Mobile Phone HIV Medication Adherence Intervention: Acceptability and Feasibility Study. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2016;27(6):804-816. doi:10.1016/j.jana.2016.07.002
22. Becker S, Kribben A, Meister S, Diamantidis CJ, Unger N, Mitchell A. User profiles of a smartphone application to support drug adherence--experiences from the iNephro project. *PLoS One*. 2013;8(10):e78547. Published 2013 Oct 23. doi:10.1371/journal.pone.0078547
23. Ulley J, Harrop D, Ali A, Alton S, Fowler Davis S. Deprescribing interventions and their impact on medication adherence in community-dwelling older adults with polypharmacy: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):15. Published 2019 Jan 18. doi:10.1186/s12877-019-1031-4
24. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, et al. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging*. 2014;31(4):283-289. doi:10.1007/s40266-014-0163-7

Presentation ID/Sunum No= 34

Oral Presentation / Sözlü Sunum

OHSS Sonrasında Gelişen Adneksiyal Torsiyon ve Yönetimi: Olgu Sunumu

Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Sait İçen¹,

Arş. Gör. Dr. Ahmet Değirmenci¹

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Özet

Over torsiyonu; overin kendi etrafında dönmesine bağlı kan akımının bozulmasıdır. Ovaryan hiperstimulasyon sendromu (OHSS), yardımcı üreme teknikleri'nin ciddi komplikasyonlarından biridir. Genellikle gonadotropinlere sekonder gelişir. Klomen (klomifen sitrat) sonrasında nadiren gelişmektedir. OHSS, over torsiyon riskini arttırmaktadır. Over torsiyonunda oluşan semptomlar torsiyona spesifik değildir. Akut karın ağrısı torsiyon için uyarıcı bir semptom olarak değerlendirilmelidir. Torsiyon tanısında ultrasonografi spesifik veya sensitif değildir. OHSS hastalarında torsiyon veya rüptür gibi olgular dışında cerrahi gereksinim oldukça nadirdir. Over nekrozundan kaçınmak ve fertilitenin korunması için OHSS'li olgularda ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Torsiyonlarda tercih edilen cerrahi, unilateral adneksiyal rezeksiyondur. Nekrotik görünmesine rağmen detorsiyon öneren çalışma da mevcuttur.

28 yaşında, dış merkezde sekonder infertilite nedeniyle Klomen tedavisi başlanmış. Takiplerde OHSS gelişmiş. 15 gün önce başlayan karın ağrısı şikayeti nedeniyle birçok merkeze başvurmuş. Bizdeki ultrasonografide sol over kaynaklı kist, over stromasında ödem ve batında serbest sıvı izlendi. Doppler ultrasonografide sol overdeki kan akımı şüpheliydi. Fizik muayenede sol alt kadranda hassasiyet, defans ve rebound tespit edildi. Hasta laparotomi ile opere edildi. Operasyonda sol adneksiyal torsiyon izlendi. Adneks detorsiyone edildi. Kistler ekstirpe edildi. Over dokusu rekonstrükte edildi.

OHSS sonrasında akut batın semptomları var ise torsiyon akılda tutulmalı ve acil cerrahi yapılmalıdır. Cerrahide detorsiyon seçeneği akılda tutulmalı, nekrotik görünmesi ooforektomi için bir endikasyon olmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: OHSS, Klomifen Sitrat, Torsiyon

Adnexial Torsion Developed After Ohss and Its Management: Case Report

Abstract

Ovarian torsion; it is the deterioration of blood flow due to the rotation of the ovary around itself. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is the serious complications of assisted reproductive technology. Usually develops secondary to gonadotropins. It rarely develops after Klomen (clomiphene citrate). OHSS increases the risk of ovarian torsion. Symptoms in ovarian torsion are not specific to torsion. Acute abdominal pain should be considered as a warning symptom for torsion. Ultrasonography is not specific or sensitive in the diagnosis of torsion. Surgery is rarely required in OHSS patients except for cases such as torsion or rupture. In order to avoid ovarian necrosis and preserve fertility, it should be kept in mind in the differential diagnosis of cases with OHSS. The preferred surgery in torsions is unilateral adnexial resection. Although it appears necrotic, there is also a study that suggests detorsion.

At the age of 28, Klomen treatment was started due to secondary infertility in the outer center. OHSS developed in follow-up. He applied to many centers due to the complaint of abdominal pain that started 15 days ago. In our ultrasonography, left ovarian cyst, edema in the ovarian stroma and free fluid in the abdomen were observed. Blood flow in the left ovary was suspicious in Doppler ultrasonography. Physical examination revealed tenderness, defense and rebound in the left lower quadrant. The patient was operated with laparotomy. Left adnexial torsion was observed during the operation. The adnex was detorsioned. Cysts were extirpated. Ovarian tissue was reconstructed.

If there are acute abdominal symptoms after OHSS, torsion should be kept in mind and emergency surgery should be performed. Detorsion option should be kept in mind in surgery and necrotic appearance should not be an indication for oophorectomy.

Keywords: OHSS, Clomiphene Citrate, Torsion

Giriş

Over torsiyonu; overin, bazen fallop tüpüyle beraber, kendi etrafında dönmesi ile kan akımının bozulması sonucu meydana gelmektedir. Kadınlardaki jinekolojik cerrahi acillerin %2,7'sini oluşturmaktadır [1]. Adneksiyal kitle nedeniyle opere edilen hastalarda over torsiyon insidansı %15'tir [2]. Over ve/veya tubal fonksiyonun korunması ve diğer ilişkili morbiditelerin önlenmesi için erken tanı önemlidir. Ancak, belirtiler nispeten nonspesifik olduğu için tanı koymak zor olabilir.

Ovaryan hiperstimulasyon sendromu (Ovarian hyperstimulation syndrome-OHSS), yardımcı üreme teknikleri (Assisted Reproductive Technology-ART)'nin ciddi komplikasyonlarından biridir [3]. İn vitro fertilizasyon (In Vitro Fertilization-IVF) için gonadotropin verilen hastalarda oluşma riski daha sık olup %1-5 oranında görülmektedir [4]. Genellikle IVF için verilen gonadotropinlere sekonder gelişse de nadiren de klomen sonrasında da gelişmektedir [5]. OHSS, over torsiyonu için risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. OHSS hastalarındaki yüksek over hacmi, over torsiyon riskini arttırmaktadır [6]. OHSS hastalarında over torsiyonu gelişme riskinin %2,1 olduğu belirtilmektedir [3]. Over torsiyonunda oluşan mide bulantısı, kusma ve karın ağrısı gibi semptomlar OHSS gelişen hastalarda da meydana geldiği için torsiyona spesifik değildir [7]. Sadece klinik bulgularla tanı koymak kolay olmasa da over nekrozunda kaçınmak ve fertilitenin korunması için OHSS'li olgularda ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken bir durumdur [8].

Olgu Sunumu

G6P2A4Y2 olan 28 yaşında hastaya önceki menstrüal siklusunda dış merkezde sekonder infertilite nedeniyle Klomen (klomifen sitrat) tedavisi başlanmış ve hastaya İntrauterin inseminasyon (IUI) planlanmış. Klomen tedavisinden sonra human chorionic gonadotropin (hCG) verilip IUI için gelmesi söylenmiş. Gittiğinde bakılan ultrasonografide (USG) fazla folikül geliştiği söylenip IUI yapılmadan spontana bırakılmış (Şekil 1). 5 gün sonra hafif karın ağrısı nedeniyle kontrole tekrar gittiğinde foliküllerinin daha da büyüdüğü söylenmiş (Şekil 2). 1 hafta sonraki kontrolünde overlerin büyüdüğü ve foliküllerin halen büyümeye devam ettiği söylenmiş (Şekil 3). Yaklaşık 15 gün önce başlayan karın ağrısı şikayeti nedeniyle tekrar gittiğinde bakılan USG'de foliküllerin boyutunun aynı olduğu (Şekil 4) ve kan akımı görülmesi nedeniyle non-jinekolojik açıdan değerlendirilmeye başlanmış. Hasta son 15 gündür karın ağrısı nedeniyle birçok merkeze başvurmuş. Hastaya hematürisinin de olması nedeniyle nefrolitiazis olabileceği şüphesiyle sistoskopi yapılmış. Hastaya bu 15 günlük süre zarfında 3 defa abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmiş. Şikayetleri verilen tüm tedavilere ve yapılan tüm girişimlere rağmen gerilemeyen ve her geçen gün artan hasta hastanemize başvurdu. Bakılan USG'de sol over kaynaklı olduğu düşünülen 2 adet 6 cm, 1 adet 3cm çapında kistik görünüm, over stromasının ödemli olduğu ve batında yaklaşık 3 cm derinliğinde serbest sıvı izlendi (Şekil 5). Doppler USG'de sol over kanlanması şüpheli idi. Vital bulgular; Ateş: 38 °C, Nabız: 86, TA: 100/65 mmHg idi. Fizik muayenede özellikle sol alt kadranda hassasiyet, defans ve rebound mevcuttu. Laboratuvar sonuçları; Beyaz küre (White cell count-WBC): 11.500, Hematokrit (haematocrit-HCT): 32, hemoglobin (Haemoglobin-Hb): 11 gr/dL, CRP: 7 olup diğer sonuçlarda anlamlı bulgu yoktu. Akut batın kliniği olan hastaya geçirilmiş OHSS + Sol over torsiyonu ön tanılarıyla operasyon kararı alındı. Ateş yüksekliği ve ara ara öksürük şikayeti olan hastaya intaniye görüşü alındı. İntaniye tarafından Covid-19 PCR alınması ve acil ise vakaya Covid pozitifmiş kabul edilerek yapılması önerildi. Laparoskopi planlanan hastada Covid-19 şüphesi olması nedeniyle hasta anestezi tarafından entübe edilmek istenmediği için spinal anestezi altında laparotomi ile opere edildi. Batın içi gözlemlerde sağ over polikistik görünümde olup sol overden kaynaklı 2 adet 6x6 cm lik düzgün sınırlı iki adet kistik yapı izlendi. Sol over ve tuba kistleri ile birlikte kendi etrafında saat

yönünde 3 kez torsiyone olmuş olarak izlendi (Şekil 6). Sol over ve tuba kistler ile birlikte detorsiyone edildi. Kistler ekstirpe edildi. Over dokusu rekonstrükte edildi. Hasta postoperatif 2. günde şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Ovarian hiperstimülasyon, esas olarak ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropin tedavisinden sonra görülür. Nadiren de olsa klomifen sitrat kullanımı sonrasında oluşabilmektedir [9]. Klomifen sitrat, ovülasyon indüksiyonunda sık kullanılan bir ilaçtır. Klomifen sitratın kullanımından sonra hafif ve orta OHSS insidansının sırasıyla % 13.5 ve % 8 olduğu bildirilmektedir. OHSS gelişimi, insan koryonik gonadotropini (human chorionic gonadotropin-hCG) verilmesi ile oluşmaktadır [10]. OHSS tedavisi, rezülasyonu beklerken destek tedavisidir. Bu hastada da literatür ile uyumlu olarak ovülasyon indüksiyonu için verilen klomifen sitrat ve hCG sonrasında OHSS gelişmiştir.

Adneksiyal torsiyonun nedenleri multifaktöryeldir. Adneksiyal torsiyonlarda sağ taraf daha sık etkilenmektedir. Bunun nedenleri arasında sağ utero-ovarian ligamentin fizyolojik olarak daha uzun olması veya solda torsiyon için gereken alanı azaltan sigmoid kolon varlığıdır [9]. OHSS, over torsiyonu için risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. OHSS hastalarındaki yüksek over hacmi, over torsiyon riskini arttırmaktadır [6]. Bu vakada da over torsiyonu için bir risk faktörü olan OHSS gelişmiş olduğu tespit edildi.

USG, birçok adneksiyal patolojiyi değerlendirmekte kullanılmaktadır. Torsiyonda USG tanıda spesifik veya sensitive değildir [8]. USG'nin, over torsiyonu tanısı koymadaki duyarlılığı %46 -75'tir [11]. Fakat büyümüş overin veya kan akımı olmamasının tespitinde yardımcı olabilir [8]. Ayrıca overdeki ödem ve kanama nedeniyle over stroması heterojen görülür [11]. Bu vakada aslında hasta daha önce defalarca USG ile değerlendirilmiş, fakat sensitif olmaması nedeniyle tanı konulmasında gecikmeye neden olmuştur. Bakılan USG'de overdeki ödem tespit edildiğinde diğer bulgularla beraber değerlendirilmesi sonucunda torsiyon akla gelmesi gereken ayırıcı tanılardan biri olmalıdır. Ayrıca hasta daha önce değerlendirilirken USG'de kan akımı görülse de bunun torsiyonu dışlayıcı bir bulgu olmadığı da akılda tutulmalıdır. Vakamızda hastanın akut batın kliniğinin olması USG'de sol overin büyük ve ödemli oluşu büyük kistlerinin olması ve stromanın heterojen görünümü, ağrının o bölge ile uyumlu oluşu ile over torsiyonu olduğunu düşünüp operasyon kararı aldık.

Mide bulantısı, kusma ve karın ağrısı torsiyon semptomları olsa da nonspesifik semptomlardır. Ancak genellikle gece başlayan ve 24 saattir devam eden akut karın ağrısı torsiyon için uyarıcı bir semptom olarak değerlendirilmelidir [8]. Sık görülmeyen bir durum olması ve kesin tanı kriterlerinin olmaması nedeniyle genellikle tanı koyma gecikmektedir. Bu da over ve tubada irreversible zararlara neden olabilmektedir [12]. Sadece klinik bulgularla tanı koymak kolay olmasa da over nekrozunda kaçınmak ve fertilitenin korunması için OHSS'li olgularda ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken bir durumdur [8]. Bundan dolayı akut batın bulgularının acil müdahale için yeterli olduğunu düşünmekteyiz.

Hafif lökositoz gebelikte de kabul edilebilir olmasına rağmen torsiyonun eşlik ettiği OHSS olgularında tanıda klinik öneme sahip bir bulgudur [8]. Yüksek ateşin pandemi döneminde olduğumuzdan ve hastanın ara ara öksürük şikayetleri olduğundan Covid -19 ile ilişkili olabileceğini düşündük. Torsiyonun acil bir durum olması nedeniyle PCR sonucu beklenmeden gerekli önlemler alınarak hastaya müdahale edildi. Ancak alınan Covid PCR sonucu negatif geldi ve operasyon sonrası takiplerinde hastanın ateşi hiç yükselmedi. Bu bulgu, gecikmiş vakalarda adneksiyal alanda oluşan inflamasyon nedeniyle torsiyon hastalarında ateşin ve lökositozun da bir bulgu olabileceğini göstermektedir.

Aslında, OHSS hastalarında torsiyon veya rüptür gibi olgular dışında cerrahi gereksinim oldukça nadirdir [10]. Geleneksel olarak, torsiyon tanısında altın standart prosedür cerrahidir [8]. Over torsiyonunun kesin teşhisi, cerrahi değerlendirme sırasında torsiyone overin doğrudan görülmesi ile yapılır. Fakat torsiyonda

kullanılacak kesin cerrahi yöntem net değildir. Laparotomi veya laparoskopi tercihi, cerrahın deneyimi veya farklı klinik durumlara göre değişmektedir. Genelde torsiyonlarda tercih edilen unilateral adneksin rezeksiyonudur. Fakat genç ve infertil hastalarda overin korunması önem taşımaktadır [9]. Farklı olarak nekrotik görünmesine rağmen detorsiyon öneren çalışmada mevcuttur [7]. Semptom süresi over nekrozu için kesin bir belirleyici değildir. Ayrıca yapılan bir çalışmada intraoperatif şiddetli iskemi tespit edilip detorsiyon yapılan vakalarda dahi ilerleyen dönemlerde overlerin normal görüldüğü ve foliküler gelişimin tespit edildiği bildirilmektedir [13]. Vakamızda semptomların başlangıcından itibaren yaklaşık 2 hafta geçmiş olmasına rağmen hastanın fertilitate isteğinin olması ve intraop değerlendirmede detorsiyon sonrasında tubada renk değişikliği başlaması bize overin canlı olduğu izlenimi yaratmış olup hastanın overini koruma seçeneği ön planda uygulandı.

Sonuç

OHSS sonrasında aradan uzun süre geçmiş olsa da overde kisitk yapılar görülmekte ve hastada akut batın semptomları var ise torsiyon akılda tutulmalı ve over fonksiyonunun devamını sağlamak için acil cerrahi yapılmalıdır. Cerrahide detorsiyon seçeneği akılda tutulmalı, nekrotik görünmesi ooforektomi için bir endikasyon olmamalıdır.

Referanslar

1. G. Oelsner and D. Shashar, "Adnexal torsion," *Clin Obstet Gynecol*, vol. 49, pp. 459-63, Sep 2006.
2. S. Bouguizane, H. Bibi, Y. Farhat, S. Dhifallah, F. Darraji, S. Hidar, *et al.*, "[Adnexal torsion: a report of 135 cases]," *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, vol. 32, pp. 535-40, Oct 2003.
3. R. Mandelbaum, K. Matsuo, M. Awadalla, D. Shoupe, and K. Chung, "Risk of ovarian torsion in patients with ovarian hyperstimulation syndrome," *Fertility and Sterility*, vol. 111, pp. e50-e51, 2019.
4. K. Mahtab, M. Shahidi, and A. Mohseni, "Ovarian Torsion after Ovarian Hyperstimulation Syndrome," *Journal of Reproductive Health and Contraception*, vol. 5, 2020.
5. S. Barhate, A. Dudhwadkar, R. Jhaveri, D. Kharat-Kapote, and M. Fonseca, "A rare case of clomiphene citrate induced moderate ovarian hyperstimulation syndrome," *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, vol. 5, pp. 258-260, 2016.
6. D. Hasiakos, K. Papakonstantinou, A. Kontoravdis, L. Gogas, L. Aravantinos, and N. Vitoratos, "Adnexal torsion during pregnancy: report of four cases and review of the literature," *J Obstet Gynaecol Res*, vol. 34, pp. 683-7, Aug 2008.
7. D. Spitzer, B. Wirleitner, H. Steiner, and N. H. Zech, "Adnexal Torsion in Pregnancy after Assisted Reproduction - Case Study and Review of the Literature," *Geburtshilfe Frauenheilkd*, vol. 72, pp. 716-720, Aug 2012.
8. B. Dinçgez Çakmak, G. Özgen, B. Dünder, and F. Ketenci Gencer, "Management of Bilateral Adnexal Torsion in a Case of Ovarian Hyperstimulation Syndrome," *European Archives of Medical Research (Eur Arch Med Res)*, vol. 34, pp. 196-199, 2018.
9. C. S. Shiau, Y. H. Huang, M. Y. Chang, L. M. Lo, T. T. Hsieh, and C. L. Hsieh, "Adnexal torsion in a woman undergoing ovarian hyperstimulation with clomiphene citrate therapy: a case report and review of the literature," *Arch Gynecol Obstet*, vol. 285, pp. 271-3, Jan 2012.
10. H. Rukshana, S. Devi, O. Syamala, and G. Usharani, "A RARE CASE OF OVARIAN HYPERSTIMULATION AFTER CLOMIPHENE CITRATE RESULTING IN TORSION AND RUPTURE," *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, vol. 3, pp. 2373-2377, 2014.
11. [C. Wilkinson and A. Sanderson, "Adnexal torsion -- a multimodality imaging review," *Clin Radiol*, vol. 67, pp. 476-83, May 2012.
12. N. Shah, V. Shah, and S. Paranjpe, "Twisted paraovarian cyst with pregnancy during treatment of infertility – Laparoscopic removal," *IVF Lite*, vol. 2, pp. 99-101, 2015.
13. D. Aziz, V. Davis, L. Allen, and J. C. Langer, "Ovarian torsion in children: is oophorectomy necessary?," *J Pediatr Surg*, vol. 39, pp. 750-3, May 2004.

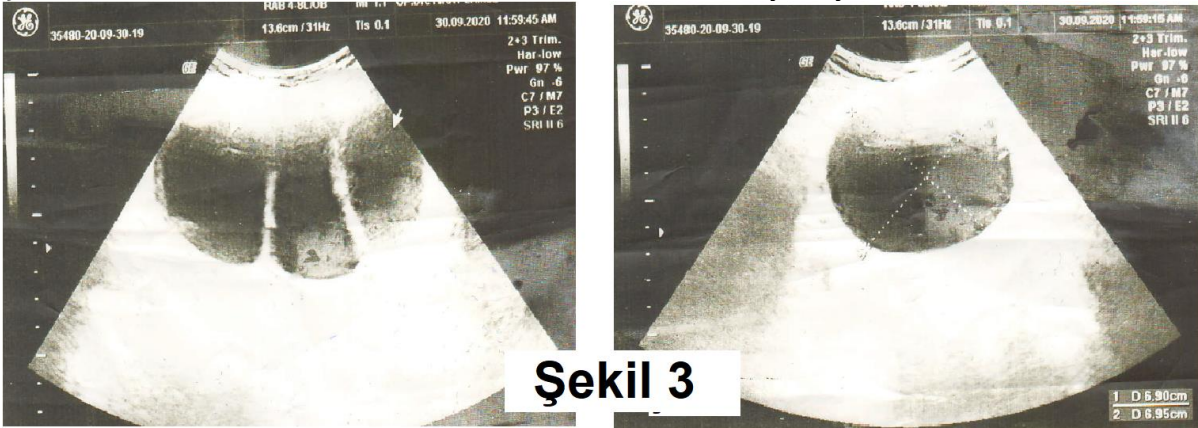
Şekil 1: Ultrasonografide Fazla Folikül Gelişmiş Olması



Şekil 2: Hafif Karın Ağrısı Nedeniyle Gittiğinde Foliküllerinin Büyümüş Olması



Şekil 3: Sonraki Kontrolünde Overlerin ve Foliküllerin Halen Büyümeye Devam Etmesi



Oral Presentation / Sözlü Sunum**Obez Hastalarda Orlistat Tedavisinin Lipid Profili Üzerine Etkisi****Dr. Öğretim Üyesi Işlay Kalan Sarı¹**¹SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi**Özet**

Amaç: Orlistat bağırsak lümenindeki pankreatik lipaz aktivitesini inhibe ederek diyetteki yağ emilimini azaltmaktadır. Bazı çalışmalar orlistat tedavisinin uzun veya kısa süreli kullanımının kilo verdirici etkisinden bağımsız olarak total kolesterol (TK), LDL kolesterol (LDL-K) ve trigliserid (TG) düzeylerinde azalmaya sebep olabileceğini göstermiştir. Bu çalışma obez hastalarda orlistat tedavisinin lipid profili üzerine etkisini incelemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Vücut kitle indeksi (VKI) 40'ın üzerinde olan 30 hasta çalışmaya alındı. Hastalara düşük kalorili diyet ek olarak günde 3 defa yemeklerle birlikte 120 mg orlistat tedavisi eklendi. Başlangıçta ve 8 hafta sonra lipid düzeyleri ve kilo ölçüldü.

Bulgular: Hastaların 20'si kadındı ve yaş ortalaması $37,7 \pm 14,3$ idi. Ortalama VKI başlangıçta $45,3 \pm 5,5$ iken 2 aylık tedavi sonunda $44,4 \pm 5,4$ ($p=0,6$) bulundu. TK seviyesinin $217,6 \pm 45,3$ mg/dl'den $196,8 \pm 31,4$ mg/dl'ye ($p=0,1$), TG düzeylerinin $190,3 \pm 49,8$ mg/dl'den $155,6 \pm 40,3$ mg/dl seviyesine ($p=0,045$), LDL-K düzeyinin $134,33 \pm 38,8$ mg/dl'den $116,9 \pm 29,7$ mg/dl'ye düştüğü ($p=0,18$) gözlemlendi. HDL-K düzeyi ise başlangıçta $50,5 \pm 14,6$ mg/dl iken 2 aylık tedavi sonunda $51,2 \pm 14,6$ mg/dl ($p=0,8$) idi. 2 aylık tedavi sonunda sadece TG düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma sağlandı. VKI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmedi.

Sonuç: Son zamanlarda yayımlanan çalışmalar orlistatın TG,TK ve LDL-K seviyelerini düşürücü etkisi olduğunu göstermekle beraber biz çalışmamızda sadece TG düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğünü gözlemledik. Anlamlı kilo kaybı sağlamadan bu sonucun elde edilmesi kilodan bağımsız etkisi olduğunu düşündürmektedir. Orlistatın lipid profili üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha fazla hasta sayısını içeren ve daha uzun süre kullanımını deneyimleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Orlistat, obezite, trigliserid, lipidler

Abstract

Objective: Orlistat inhibits gastric and pancreatic lipases in the lumen of the gastrointestinal tract to decrease absorption of dietary fat. Some studies have shown that orlistat can reduce total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDL-C), and triglyceride (TG) levels after long or short-term use, regardless of weight loss. This study aims to investigate the effect of orlistat on lipid profile in obese patients.

Materials and Methods: Thirty patients with the body mass index (BMI) of 40 or more were included. In addition to the low-calorie diet, 120 mg orlistat treatment three times a day was added. Lipid levels and weights were measured at baseline and after 8 weeks.

Results: Twenty patients were female and the mean age was 37.7 ± 14.3 years. The mean BMI was 45.3 ± 5.5 at the beginning and 44.4 ± 5.4 ($p=0.6$) after 2 months. The TC decreased from 217.6 ± 45.3 mg/dl to 196.8 ± 31.4 mg/dl ($p=0.1$), TG decreased from 190.3 ± 49.8 mg/dl to 155.6 ± 40.3 mg/dl ($p=0.045$), and the LDL-C decreased from 134.33 ± 38.8 mg/dl to 116.9 ± 29.7 mg/dl ($p=0.18$). HDL-C level was 50.5 ± 14.6 mg/dl at baseline and 51.2 ± 14.6 mg/dl after 2 months ($p=0.8$). At the end of the 2-months therapy with orlistat 120 mg three times a day, only a statistically significant decrease was achieved in TG levels. There was no statistically significant change in BMI.

Conclusion: Although recently published studies show that orlistat has a lowering effect on TG, TC and LDL-C levels, in our study we only observed a significant decrease in TG levels. The achievement of this result without significant weight loss indicates that this effect may be independent of weight loss. To evaluate the effect of orlistat on the lipid profile, studies involving more patients and investigating its use for a longer time are needed.

Key words: Orlistat, obesity, triglyceride, lipids



Giriş

Obezite prevelansı tüm dünyada giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerin %20'si ve kadınların %25'i obez olarak (vücut kitle indeksi (VKI) ≥ 30 kg/m²) kabul edilmektedir, Avrupa'da da benzer oranlar görülmektedir¹.

Orlistat obezite tedavisinde kullanılan kilo verdirici bir ajandır. Orlistat bağırsak lümenindeki gastrik ve pankreatik lipaz aktivitesini spesifik olarak ve güçlü bir biçimde inhibe ederek diyetteki yağ emilimini azaltmaktadır. Tetrahidrolipstatin olarak da bilinir. Streptomyces toxytricini tarafından doğal olarak üretilen lipstatinin kimyasal olarak sentezlenmiş bir türevidir². Farmakolojik aktivitesini gastrointestinal lümeninde gastrik ve pankreatik lipazların aktif serin bölgesi ile kovalent bir bağ oluşturarak gösterir. Sonuçta monoasitgliserollerin ve serbest yağ asitlerinin oluşumunu önleyerek, diyetteki yağın emilimini indirekt olarak bloke eder ve aynı zamanda kalori açığına katkıda bulunur. Sindirilmemiş trigliseridler dışkı yoluyla elimine edilir³.

Şilomikronlar, serbest yağ asitlerinin varlığına yanıt olarak bağırsak epitelinde sentezlenir. Orlistat tedavisi ile bağırsak serbest yağ asidi konsantrasyonunun azaltılmasının şilomikron sentezini ve dolayısıyla hipertrigliseridemiye azaltılabileceği öngörülmüştür. Orlistat kilo kaybı sağlayarak lipid profili, kan basıncı, açlık glukozu ve insülin konsantrasyonları üzerine olumlu etkide bulunabilir⁴. Bazı çalışmalar, orlistat tedavisinin uzun veya kısa süreli kullanımının kilo verdirici etkisinden bağımsız olarak total kolesterol (TK), LDL kolesterol (LDL-K) ve trigliserid (TG) düzeylerinde azalmaya sebep olabileceğini göstermiştir^{1,5-7}.

Bu çalışma; obez hastalarda orlistat tedavisinin kısa süreli kullanımının lipid profili üzerine etkisini incelemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

1.01.2018-1.01.2021 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran 30 morbid obez hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların cinsiyet, yaş, kronik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, boy, kilo ve VKI sonuçları retrospektif olarak dosyalardan taranmıştır. 18-70 yaş arası olan, onamı alınan, VKI 40 ve üzeri olan, lipid metabolizmasını etkileyen kronik hastalığı ya da ilaç kullanımı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 18 yaş altı ve 70 yaş üstü olan, onamı alınmamış olan, diabetes melitus ve tiroid hastalığı gibi lipid metabolizmasını etkileyen kronik hastalığı olan, statin/fenofibrat gibi lipid metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı olan, sigara içen veya alkol kullanımı olan ve VKI < 40 olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tüm hastaların rutin fizik muayene ve anamnezi sonrası obezite ile ilgili gerekli tahlilleri, açlık serum glukozu, lipid paneli [TK, LDL-K, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL-K), TG], kilo ve boyu ölçülmüş olup VKI hesaplanmıştır. Lipid panelinde TK, VLDL-K, HDL-K ve TG seviyeleri doğrudan ölçülmüştür. Plazma TG seviyeleri 400 mg/dL'den düşükse, LDL-K seviyeleri Friedewald formülü [$LDL.K = TK - (HDL.K + TG/5)$] ile hesaplanmıştır. Hastalara düşük kalorili diyetle ek olarak yemekle birlikte orlistat 3x120 mg başlanmıştır. 8 hafta sonra kontrole geldiklerinde ölçülen glukoz, lipid düzeyleri, kilo ve VKI sonuçları kaydedilmiştir.

Yapılan çalışmanın istatistiksel analizlerinde; tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. Tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık derecesi (p değeri) 0,05 olarak belirlenmiştir. Orlistat öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş örneklem t-testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde SPSS 21.0 istatistiksel programı kullanılmıştır.

Bulgular

Bütün hastalar çalışmayı tamamlamıştır. İlaça bağlı çalışmayı bıraktıracak yan etki görülmedi. 12 hasta tolere edilebilen ishal tarifledi. 30 hastanın 20'si kadın, 10'u erkekti. Hastaların yaş ortalaması $37,7 \pm 14,3$ idi. Ortalama kilo başlangıçta $115,63 \pm 17,4$ kg iken tedavi sonrası $113,21 \pm 17,08$ kg olarak saptandı ($p=0,7$). Ortalama VKI başlangıçta $45,3 \pm 5,5$ kg/m² iken 2 aylık tedavi sonunda $44,4 \pm 5,4$ kg/m² ($p=0,6$) bulundu. Açlık kan şekeri başlangıçta $97,8 \pm 14,0$ mg/dl iken tedaviden sonra $97,8 \pm 11,3$ ($p=0,9$) saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası lipid seviyeleri değerlendirildiğinde; TK seviyesinin $217,6 \pm 45,3$ mg/dl'den $196,8 \pm 31,4$ mg/dl'ye düştüğü ($p=0,1$), TG düzeylerinin $190,3 \pm 49,8$ mg/dl'den $155,6 \pm 40,3$ mg/dl seviyesine düştüğü ($p=0,045$), LDL-K düzeyinin $134,33 \pm 38,8$ mg/dl'den $116,9 \pm 29,7$ mg/dl'ye düştüğü ($p=0,18$) gözlemlendi. HDL-K düzeyi ise başlangıçta $50,5 \pm 14,6$ mg/dl iken 2 aylık tedavi sonunda $51,2 \pm 14,6$ mg/dl ($p=0,8$) idi.

2 aylık tedavi sonunda sadece TG düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma sağlandı. 2 aylık dönem günde üç kez 120 mg orlistat tedavisi sonucunda VKI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası parametreleri

	0.ay	2. ay	p
TK (mg/dl)	$217,6 \pm 45,3$	$196,8 \pm 31,4$	0,1
TG (mg/dl)	$190,3 \pm 49,8$	$155,6 \pm 40,3$	0,045*
LDL-K (mg/dl)	$134,33 \pm 38,8$	$116,9 \pm 29,7$	0,1
HDL-K (mg/dl)	$50,5 \pm 14,6$	$51,2 \pm 14,6$	0,8
AKŞ (mg/dl)	$97,8 \pm 14,0$	$97,8 \pm 11,3$	0,9
VKI (kg/m ²)	$45,3 \pm 5,5$	$44,4 \pm 5,4$	0,6

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tartışma

Uzun süre orlistat kullanımının lipidler üzerine etkisini araştıran çalışmalara bakıldığında TK, LDL-K ve TG düzeylerinde anlamlı olarak azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir^{1,5-7}. Orlistatın lipidler üzerindeki bu olumlu etkisinin hem kilo kaybından hem de bundan bağımsız bir mekanizma ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Kısa süreli orlistat kullanımının kardiyovasküler riskler üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında; Bloch KV ve arkadaşlarının çalışmasında 3 ay orlistat kullanımı ile TK'deki azalma plasebo grubundan fazla olmuştur. TG ve HDL-K düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamıştır⁸. Varol E ve arkadaşlarının yaptığı 13 kişiden oluşan çalışmada ise 1 ay orlistat kullanımı ile TK, LDL-K ve TG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlandığı gösterilmiştir. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi VKİ'de belirgin değişiklik olmamıştır⁹.

Bağırsak epitelindeki serbest yağ asitleri şilomikron sentezinde rol oynar. Orlistat tedavisi bağırsaktaki serbest yağ asidini azaltarak şilomikron dolayısıyla TG düzeylerinde azalma sağlayabilir. Wierzbicki ve arkadaşları ailevi hiperlipidemili hastalarda yaptıkları çalışmada, VKI 30 ve üzeri olan, fibrat-statin

kombinasyonu alan 5 hastanın tedavisine ek olarak orlistat eklemişler ve TG düzeylerinde ek olarak %35 azalma sağlamışlardır¹⁰. TG düşürmedeki mekanizması daha belirgin olmakla birlikte orlistatin hangi mekanizma ile TK ve LDL-K 'de azalma sağladığı açık değildir. Mittendorfer B ve arkadaşlarının çalışmasında, orlistatin obez hastalarda kolesterolün emilimini yaklaşık % 25 oranında azalttığı belirtilmiştir. Bu nedenle TK ve LDL-K düzeylerinde iyileşme olabileceği belirtilmiştir¹¹. Ancak biz çalışmamızda kolesterol seviyesinde anlamlı bir değişiklik gözlemedik. Bunun nedeni çalışma süresinin kısa olması olabilir ya da kolesterol üzerine olan etkisinin mekanizmasının bireysel farklılıklar gösterebileceği olabilir.

Sonuç

Son zamanlarda yayımlanan çalışmalar orlistatin TG,TK ve LDL-K düşürücü etkisi olduğunu göstermekle beraber biz çalışmamızda sadece TG düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğünü gözlemledik. Anlamlı kilo kaybı sağlamadan bu sonucun elde edilmesi kilodan bağımsız etkisi olduğunu düşündürmektedir. Orlistatin lipid profili üzerindeki etkisini özellikle kolesterol düzeyi üzerine olan etkisini değerlendirmek için daha fazla hasta sayısını içeren ve daha uzun süre kullanımını deneyimleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Referanslar

1. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance and impaired cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obes Res.* 2000;8:49-61.
2. Tanakol R. Obezite Tedavisinde Orlistat. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2003;2:87-97.
3. Guercioli R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes.* 1997;3:12-23.
4. A Ballinger. Orlistat in the treatment of obesity. *Expert Opin Pharmacother.* 2000;1:841-847.
5. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin treated-type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2002;25:1033-1041.
6. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of action of orlistat, fluvastatin, or both on anthropometric measurements, blood pressure, and lipid profile, in obese patients with hypercholesterolemia prescribed a standardized diet. *Clin Therapeutics.* 2003;25:1107-1122.
7. Muls E, Kolanowski J, Scheen E, Van Gaal L. The effects of orlistat on weight and serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double blind, placebo controlled, multicentre study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1713-1721
8. Bloch KV, Salles KF, Muxfeldt ES, da Rocha Nogueira A. Orlistat in hypertensive overweight / obese patients: results of a randomized clinical trial. *J Hypertens.* 2003;21:2159-2165.
9. Varol E, Şahin M, Aslan SM, Özyayın M, Altınbaş A. Obez hastalarda kısa dönem orlistat tedavisinin plazma lipid düzeylerine etkisi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2006;13:1-3
10. Wierzbicki AS, Reynolds TM, Crook MA. Usefulness of orlistat in the treatment of severe hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 2002;89:229-231.
11. Mittendorfer B, Ostlund RE, Patterson BW, Klein S. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. *Obes Res.* 2001;9:599-604

Presentation ID/Sunum No= 40

Oral Presentation / Sözlü Sunum

**Rutin Laboratuvar ve Gaz Kromatografisi Yöntemleriyle Tanımlanan
Mycobacterium Türlerinin Anti-Tüberküloz İlaçlara ve
Ofloksasine İn-Vitro Duyarlılığı**

Uzman Dr. Selim Görgün¹

¹Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Amaç: Mycobacteriaceae familyasında *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* ve klinik önemleri son yıllarda giderek artan tüberküloz dışı mikobakteriler yer almaktadır. Günümüzde basilin ekolojisi, biyokimyası ve immünogenetiği hakkında önemli bilgiler elde edilmesine rağmen oluşan ilaç dirençleri nedeniyle tedavide her zaman başarılı sonuçlar alınamamaktadır. Bu çalışmada, pulmoner tüberküloz olduğu düşünülen olguların balgam örneklerinden rutin tanı yöntemleriyle izole edilen *Mycobacterium* türlerinin genetik yapılarına göre Gaz Kromatografisi cihazında daha hızlı ve güvenilir olarak tanımlanması planlandı.

Yöntemler: Löwenstein Jensen besiyerinde *Mycobacterium* üremesi gözlemlenen kültür örnekleri, oleic acide- dextrose-citrate (OADC) katkılı Middlebrook 7H10 besiyeri içeren plaklara pasajlandı. Saponifikasyon, metilasyon, saflaştırma ve bazik yıkama fazlarına uygulanan örnekler daha sonra Kromatografi cihazında Mikobakteri türlerine özel yağ asidi metil ester profillerine göre tip tayini yapıldı. Standart suş olarak kullanılan *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşu için de aynı işlemler tekrarlandı.

Bulgular: Çeşitli kliniklerden gönderilen balgam örneklerinde üretilen *Mycobacterium* suşlarının Kromatografi cihazında yapılan tür tanımlamasında, toplam 55 suşun 52 (%94,6)'sinin *Mycobacterium tuberculosis*, 2 (%3,6)'sinin *Mycobacterium xenopi* ve 1 (%1,8)'inin de *Mycobacterium avium*- intracellulare olduğu bulundu. Klasik antitüberküloz ilaçlar ve ofloksasin düşük ilaç konsantrasyonlarında direnç gözlenmesine rağmen, önerilen kritik ilaç konsantrasyonlarında streptomisine (4 µg/ml'de) % 17,3, izoniazide (0,2 µg/ml 'de) %3,9 ve etambutole (2,0 µg/ml'de) %3,9 oranında ilaç direnci saptanmıştır. Rifampisin (40,0 µg/ml'de) ve ofloksasine (0.5 µg/ml'de) ise kritik ilaç konsantrasyonlarında direnç gözlenmemiştir.

Sonuç: *Mycobacterium* suşlarında son yıllarda tüm dünyada direnç değişimleri görülmektedir. Tüberküloz hastalığının yayılımını ve mortalite hızını daha etkin kontrol etmek amacıyla tedavi öncesinde bakterinin standart, hızlı ve güvenilir şekilde identifikasyonu önemlidir. Yeni tanı ve tedavi protokolleri bu sürece yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: *Mycobacterium*, Tüberküloz, Kromatografi

Abstract

Aim: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* and non-tuberculosis mycobacteria, whose clinical importance has gradually increased in recent years, are included in the Mycobacteriaceae family. Today, although important information about the ecology, biochemistry and immunogenetics of the bacillus is obtained, successful results cannot always be obtained in treatment due to drug resistance. In this study, it was planned to identify *Mycobacterium* species isolated by routine diagnostic methods in sputum samples of cases thought to have pulmonary tuberculosis, faster and more reliably in Gas Chromatography device according to their genetic structure.

Methods: Culture samples with growth of *Mycobacterium* on Lowenstein Jensen medium were passaged into plates containing Middlebrook 7H10 medium with oleic acid-dextrose-citrate (OADC). The samples applied to saponification, methylation, purification and basic washing phases were then typed according to the specific fatty acid methyl ester profiles of *Mycobacteria* species in the Chromatography device. The same procedures were repeated for the *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv strain used as standard strain.



Results: In the species identification made on the Chromatography device of *Mycobacterium* strains produced in sputum samples sent from various clinics, 52 (94.6%) of 55 strains were identified as *Mycobacterium tuberculosis*, 2 (3.6%) *Mycobacterium xenopi* and 1 (1.8%) was also found to be *Mycobacterium avium-intracellulare*. Although resistance to conventional antituberculous drugs and ofloxacin was observed at low drug concentrations, drug resistance at recommended critical drug concentrations was 17.3% to streptomycin (at 4 µg / ml), isoniazide (at 0.2 µg / ml) 3.9% and to ethambutol (at 2.0 µg / ml) it was detected in 3.9%. No resistance was observed at critical drug concentrations to rifampicin (at 40.0 µg / ml) and ofloxacin (at 0.5 µg / ml).

Conclusion: Resistance changes have been observed in *Mycobacterium* strains all over the world in recent years. Standard, rapid and reliable identification of bacteria before treatment is important in order to control the spread and mortality rate of tuberculosis disease more effectively. New diagnosis and treatment protocols will guide this process.

Keywords: *Mycobacterium*, Tuberculosis, Chromatography

Giriş

Mycobacteriaceae familyasında *Mycobacterium tuberculosis* complex, *Mycobacterium leprae* etkenleri dışında klinik önemleri son yıllarda giderek artan tüberküloz dışı Mikobakteriler yer almaktadır. Tüberküloz dışı Mikobakteriler sıklıkla doğada, su kaynaklarında bulunur ve fırsatçı patojen olarak enfeksiyonlara neden olabilir.^{1,2,3}

Tüberküloz etkeni Dr. Robert Koch tarafından 19. yüzyıl sonlarında keşfedilmesine rağmen 20. yüzyıl ortalarına kadar etkili anti-tüberkülo ilaçlar kullanıma girmemiş ve tarih boyunca toplumda korkulan bir hastalık nedeni olmuştur.^{4,5} Günümüzde ise basilin ekolojisi, biyokimyası ve immünogenetiği hakkında önemli bilgiler elde edilmesine rağmen tedavide her zaman başarılı sonuçlar alınamamaktadır.^{3,6} Granülomatöz reaksiyonların görüldüğü bir enfeksiyon hastalığı olan tüberküloz, sağaltım yöntemlerindeki ilerlemelerle sanayileşmiş ülkelerde mortalitesi azalmış olmasına rağmen az gelişmiş ülkelerde halen ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bağışıklık sistemini etkileyen HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonları olan hastalarda özellikle Mikobakteriyel enfeksiyonlarda artış görülmektedir.^{7,8} AIDS tablosu gösteren hastalarda daha sık izole edilen *M. avium-intracellulare* aşırı ilaç direnci gösterebilme potansiyeli nedeniyle ilgi görmektedir. Bu etken ciddi akciğer enfeksiyonları yanında tüm vücuda yayılım göstererek dissemine enfeksiyonlara da yol açabilmekte ve bu durum hastalarda mortalite oranını arttırmaktadır.⁹

M. xenopi türleri ise doğada yaygın olarak izole edilmeseler de vücut direnci düşük hastalarda, alkol bağımlılarında ve diabet hastalarında tüberküloza benzer akciğer enfeksiyonlarına neden olmaktadır.¹⁰

Mycobacterium tuberculosis bakterisinin jenerasyon süresi 15-20 saat gibi uzun süreyi aldığından rutinde kullanılan klasik yöntemlerle üremesi de yavaş olmaktadır. Bu amaçla birçok merkezde kullanılan Otomatik broth sistemlerde duyarlılık öncesi geçen süre düşmektedir. Ayrıca Polymerase Chain Reaction (PCR) gibi moleküler yöntemler, Gas Chromatography ve High Performance Liquid Chromatography (HPLC) cihazları ile hızlı tür tayini yapılabilmektedir. ^{3,11,12,13}

Gereç ve Yöntem

Mycobacterium tuberculosis'in aranması amacıyla çeşitli kliniklerden gönderilen balgam örneklerinde izole edilen 55 *Mycobacterium* suşu Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında çalışmaya dahil edildi. İzolasyon işlemleri için; NaOH ile dekontaminasyona tabii tutulan balgam örnekleri HCL ile nötralizasyon sonrasında 3000 rpm/dk devirde santrifüj edildi. Elde edilen çöktülerden Löwenstein Jensen (LJ) besiyerine yapılan ekimler 37 °C de 4-6 hafta sürede inkübe edildi. Üremeler günlük olarak kontrol edildi. Şüpheli üremeler Ehrlich-Ziehl Nielsen boyama yöntemiyle boyanarak asido-alkolo resistant bakteri (AARB) aranması yapıldı. Üreme sonrasında rutin tanısal yöntemlerle *M.*

tuberculosis olduğuna karar verilen izolatlar Oleic acide- dextrose-citrate (OADC) katkılı Middlebrook 7H10 besiyeri içeren plaklara pasajlandı. Saponifikasyon basamağında bakteri hücrelerinin parçalanması amacıyla saponifikasyon reaktifinde (çözelti 1) vortexlenen örnekler 100 0C de 5 dk sıcak su banyosunda tutuldu. Metilasyon basamağında, oda sıcaklığında soğutulan örnekler 2 ml metilasyon çözeltisi (çözelti 2) eklenerek 5-10 sn vortexlenerek 80 0C lik su banyosunda 10 dk ısıtılarak tekrar oda sıcaklığına soğutuldu. Ekstraksiyon basamağında 1.25 ml ekstraksiyon çözeltisi (çözelti 3) eklenen örneklerin çalkalıyıcıda 10 dk çevrilerek homojen olarak karışması sağlandı. Daha sonra tüp dibindeki aköz faz uzaklaştırılarak 3 ml bazik yıkama çözeltisi kullanılarak (çözelti 4) bazik yıkama yapıldı. Her defasında yeni pipetler kullanılarak tüpün üstündeki 2/3'lük kısım alınıp 2-3 kez 0.3 ml anhidroz sodyum sülfat içeren şişelere aktarım yapıldı. Elde edilen berrak çözelti pipetlenerek örnek şişelerine alındı.

2.1.Kromatografik analiz

Değişik suşlara ait örnek şişeleri Kromatografi cihazında otomatik olarak yağ asitleri profilleri yönünden analiz edildi. Sonuçlar elde edilen ekstrakttaki mikobakteriyel yağ asitleri ile cihaz hafızasındaki programlanmış mikobakteri türlerine özgü yağ asid profilleriyle karşılaştırılarak saptandı. Standart suş olarak kullanılan M. tuberculosis H 37 RV için de aynı işlem tekrarlandı.

2.2.Antitüberkülo ilaç duyarlılığı

Mycobakterilerin direnç testleri İsoniazid (INH), Rifampisin (RIF), Etambutol (EM), Streptomisin (SM) ve Ofloxacin (OFX) eklenen LJ besiyerinde proportion metoduyla mukayeseli olarak değerlendirildi. Duyarlılık testinde kullanılan ilaçlar ve MIC (Minimal Inhibitory Concentration) değerleri Tablo1 de gösterilmiştir.

Tablo1. LJ besiyerinde kullanılan antimikrobiklerin MIC değerleri ve dozları.14

İlacın adı	MIC değeri	1. doz	2. doz	3. doz
INH	0,2 µg/ml	0,1 µg/ml	0,2 µg/ml	1,0 µg/ml
RIF	40,0 µg/ml	10,0 µg/ml	20,0 µg/ml	40,0 µg/ml
SM	4,0 µg/ml	4,0 µg/ml	8,0 µg/ml	16,0 µg/ml
EM	2,0 µg/ml	2,0 µg/ml	4,0 µg/ml	8,0 µg/ml
OFX	0,5-0,78 µg/ml	0,25 µg/ml	0,50 µg/ml	1,0 µg/ml

Bulgular

Rutin laboratuvar çalışmalarında Mycobacterium tuberculosis tanısı koyulan Mikobakteri suşları Kromatografi cihazında ekstrakte edilen yağ asidi metil ester profillerine göre tekrar tiplendirildiğinde; toplam 55 suştan 52 (%94,6)'sinin Mycobacterium tuberculosis, 2 (%3,6)'sinin Mycobacterium Xenopi ve 1 (%1,8)'inin de Mycobacterium avium-intracellulare olduğu saptandı.

Klasik antitüberkülo ilaçlar ve ofloxacin düşük ilaç konsantrasyonlarında direnç gözlenmesine rağmen, kritik ilaç konsantrasyonlarında SM'e (4 µg/ml) %17,3 INH'e (0.2 µg/ml) %3.9, EM'e (2.0 µg/ml) %3.9 ilaç direnci saptanmış, RIF (40.0 µg/ml) ve OFX'e (0.5 µg/ml) ise direnç gözlenmemiştir. Kritik konsantrasyonlarda yalnız tek ilaca dirençli toplam suş sayısı 10 ve direnç oranı da %19,2 tesbit edilmiştir. Kritik ilaç konsantrasyonlarında birden fazla antitüberkülo ilaç direnci (INH+SM+EM ile ilişkili olmak üzere) sadece 1 suşta görülmüştür. M. xenopi tespit edilen iki suştan birisinde kritik konsantrasyonlarda INH+RIF direnci görülürken, diğer suş tüm antimikrobiklere duyarlı olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. M. tuberculosis suşlarının antitüberkülo ilaçlara ve ofloxacin'e direnç oranları.

Antimikrobik ilaç	C1		C2		C3	
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
INH	46(88,5)	6(11,5)	50(96,1)	2(3,9)	51(98,1)	1(1,9)
RIF	46(88,5)	6(11,5)	51(98,1)	1(1,9)	52(100)	0
SM	43(82,7)	9(17,3)	50(96,1)	2(3,9)	52(100)	0
EM	50(96,1)	2(3,9)	52(100)	0	52(100)	0
OFX	51(98,1)	1(1,9)	52(100)	0	52(100)	0

C1: Birinci Antimikrobik Konsantrasyonu (SM ve EM için kritik konsantrasyon)

C2: İkinci Antimikrobik Konsantrasyonu (INH ve OFX için kritik konsantrasyon)

C3: Üçüncü Antimikrobik Konsantrasyonu (RIF için kritik konsantrasyon)

Tartışma ve Sonuç

Tanı ve tedavisinde elde edilen tüm ilerlemelere rağmen tüberküloz yüksek mortalite ve morbiditeye sahip enfeksiyon hastalıklarından birisidir. Tüberküloz, her yıl yaklaşık 10 milyon yeni vak'a ile toplumda yaygın olarak görülmektedir.¹⁵

Mikobakteriyel tür sayısının yüksek olması nedeniyle özellikle tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı fırsatçı mikobakteri enfeksiyonlarında ve direnç gelişiminde son yıllarda artış görülmüştür.^{2,8} Klinik örneklerden izole edilen mikobakterileri tanımlayan laboratuvarlar için, uygun klinik örnek seçimi kadar mikobakterilerin hızlı ve güvenilir şekilde tiplendirilmesi de önemlidir.³ Bununla birlikte tüberküloz tedavisi hem hastayı hem de Mycobacterium tuberculosis'in diğer kişilere bulaşmasını en aza indirmeye amaçlamaktadır. Bu nedenle farklı tedavi protokolleri kullanılmaktadır. İlaça dirençli olduğu bilinmeyen hastaların tedavisinde, 2 aylık yoğun bir izoniazid (INH), rifampin (RIF), pirazinamid (PZA) ve etambutol (EM)'den oluşan bir kombinasyon tedavisi, ardından 4 aylık INH ve RIF kullanımı önerilmektedir.¹⁶ Ancak anti-tüberkülo ilaçlardan INH ve RIF'e karşı (Yaygın İlaça Direnci) ya da INH ve RIF ile birlikte florokinolonlar ve parenteral anti-tüberkülo ilaçlara karşı (Çoklu İlaç Direnci) direnç olması durumunda hastalık tedavisi daha güç olmaktadır.¹⁷

Bu nedenle Mycobacterium enfeksiyonlarında uygun anti-tüberkülo ilaçlarla en hızlı şekilde tedaviye başlamak toplumda gelişecek dirençli olguların ve yeni vak'aların oluşumunu engelleyecektir.

Kaynakça

1. Van der Wel N, Hava D, Houben D, et al. M. tuberculosis and M. leprae translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells. *Cell*. 2007;129(7):1287-1298. doi:10.1016/j.cell.2007.05.059
2. Maurer FP, Pohle P, Kernbach M, et al. Differential drug susceptibility patterns of Mycobacterium chimaera and other members of the Mycobacterium avium-intracellulare complex. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(3):379.e1-379.e7. doi:10.1016/j.cmi.2018.06.010

3. Tortoli E. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium*. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Oct;27(4):727-52. doi: 10.1128/CMR.00035-14. PMID: 25278573; PMCID: PMC4187642.
4. Pezzella AT. History of Pulmonary Tuberculosis. *Thorac Surg Clin*. 2019;29(1):1-17. doi:10.1016/j.thorsurg.2018.09.002
5. Sakula A. Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Thorax*. 1982;37(4):246-251. doi:10.1136/thx.37.4.246
6. Veziris N, Cambau E, Sougakoff W, Robert J, Jarlier V. Résistance aux antituberculeux [Resistance to antituberculous drugs]. *Arch Pediatr*. 2005;12 Suppl 2:S102-S109. doi:10.1016/s0929-693x(05)80024-7
7. Kroon EE, Kinnear CJ, Orlova M, et al. An observational study identifying highly tuberculosis-exposed, HIV-1-positive but persistently TB, tuberculin and IGRA negative persons with *M. tuberculosis* specific antibodies in Cape Town, South Africa [published online ahead of print, 2020 Oct 7]. *EBioMedicine*. 2020;61:103053. doi:10.1016/j.ebiom.2020.103053
8. Lawn, S. D., & Kerkhoff, A. D. (2015). Rapid diagnosis of TB in HIV-positive in-patients with *M. tuberculosis* bacteraemia in sub-Saharan Africa. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 19(12), 1557–1559. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0837>
9. Heidary M, Nasiri MJ, Mirsaedi M, et al. *Mycobacterium avium* complex infection in patients with human immunodeficiency virus: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol*. 2019;234(7):9994-10001. doi:10.1002/jcp.27859
10. Wickman K. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria. A bacteriological survey of Swedish strains isolated between 1973 and 1981. *Scand J Infect Dis*. 1986;18(4):337-345. doi:10.3109/00365548609032345
11. Wei Z, Zhang X, Wei C, et al. Diagnostic accuracy of in-house real-time PCR assay for *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):701. Published 2019 Aug 8. doi:10.1186/s12879-019-4273-z
12. Dayal R, Agarwal D, Pathak H, et al. PCR targeting IS6110 in diagnosing tuberculosis in children in comparison to MGIT culture. *Indian J Tuberc*. 2016;63(3):154-157. doi:10.1016/j.ijtb.2016.08.009
13. Mourão MPB, Denekamp I, Kuijper S, Kolk AHJ, Janssen HG. Hyphenated and comprehensive liquid chromatography × gas chromatography-mass spectrometry for the identification of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Chromatogr A*. 2016;1439:152-160. doi:10.1016/j.chroma.2015.10.054
14. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn Jr WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992: 703-755.
15. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. 2019 Apr 20;393(10181):1642-1656. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30308-3. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30904262.
16. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016 Oct 1;63(7):e147-e195. doi: 10.1093/cid/ciw376. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27516382; PMCID: PMC6590850.
17. Bektöre B, Haznedaroğlu T, Baylan O, et al. Çok İlaç Dirençli Tüberküloz İzolatlarında Yaygın İlaç Direncinin Araştırılması [Investigation of extensive drug resistance in multidrug resistance tuberculosis isolates]. *Mikrobiyol Bul*. 2013 Jan;47(1):59-70. Turkish. doi: 10.5578/mb.4229. PMID: 23390903.

Presentation ID/Sunum No= 44

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Benign Prostat Hiperplazisi Medikal Tedavisindeki İki Farklı Alfa Bloker İlacın Etkinlik ve Yan Etki Düzeylerinin Karşılaştırılması

Uzman Dr. Cemil Kutsal¹, Prof. Dr. Reşit Tokuç¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

*Corresponding author: Cemil Kutsal

Özet

Benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisinin güncel uygulamadaki iki uzun etkili α -1 selektif bloker Terazosin ile, α -1a subtip selektif bloker Tamsulosin'in kullanımında etkinlik ve yan etkilerini araştırmayı amaçladık. Ellisekiz hasta randomize iki gruba ayrıldı. Bir gruba 0,4 mg tamsulosin, diğer gruba 1 mg'dan başlayarak, 2-5 mg dozda titrasyonla terazosin başlandı. Hastalara idrar testi, prostat spesifik antijen, karaciğer böbrek fonksiyon testleri yapıldı. Uluslararası prostat semptom skoru en az 8 olan, Uroflowmetrede ölçülen maksimal akım hızı en fazla 15 ml/sn olan, ürolojik cerrahi hikayesi olmayanlar çalışmaya alındı. Postmiksiyonel rezidüel idrar miktarı 100 ml üzerinde olanlar çalışma dışı bırakıldı. Başlangıç kan basınçları ayakta ve yatarak değerlendirildi. Hastalar 1,2,4 haftalar ve 3,6 ayda değerlendirildi.

İki ilaçta etkinlik yönünden fark izlenmedi. Yan etki olarak Terazosin grubunda 2.ve 4. haftalarda postural hipotansiyon gelişimi daha fazlaydı($p<0.05$), ancak 3. ve 6. aylarda bu fark gözlenmedi. İkinci haftada Terazosin kullanan 1 hastada senkop gelişti ve çalışma dışı bırakıldı. İki grupta da subjektif şikayetlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$). Tamsulosin grubunda 3 hastada istatistiksel anlamlı olmayan retrograd ejakülasyon gelişti.

Özetle BPH tedavisinde Tamsulosin ve Terazosin arasında etkinlik açısından fark izlenmedi. Postural hipotansiyon gelişme riski açısından hastaların komorbiditeleri göz önünde bulundurularak ilaç seçimi yapılmalıdır. Kan basıncı ölçümleri yakın takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Benign Prostat Hiperplazisi, Tamsulosin, Terazosin

Comparison Of Effectiveness And Side Effect Levels Of Two Different Alpha Blocker Drugs In Medical Treatment Of Benign Prostate Hyperplasia

Abstract

We aimed to investigate the effectiveness and side effects of benign prostatic hyperplasia treatment in the use of two long-acting alpha-1 selective blockers Terazosin and alpha-1a subtype selective blocker Tamsulosin. FiftyEight patients were randomly divided into two groups. One group was started with 0.4mg Tamsulosin and the other group with 1-2-5mg titration Terazosin. Those with an international prostate symptom score of at least 8 and a maximum flow rate of 15ml/sec measured on a Uroflowmeter were included in the study. Post residual urine volume over 100ml was not included in the study. Blood pressures were evaluated both standing and lying down. The patients were evaluated at 1,2,4 weeks and 3,6 months. Postural hypotension development was higher in the 2nd and 4th weeks in the terazosin group($p<0.05$), but there was no difference at the 3rd and 6th months. In the second week, syncope developed in 1 patient using Terazosin and was excluded from the study. There was no statistically significant difference in subjective complaints in both groups. There was no difference between the 2 groups in terms of effectiveness in the treatment. In terms of the risk of developing postural hypotension, drug selection should be made considering the comorbidities of the patients. Blood pressures should be closely monitored.

Keywords: Benign Prostate Hyperplasia, Tamsulosin, Terazosin

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH) yaşlı erkeklerin en sık görülen benign tümörüdür. Büyük çoğunluğunda alt üriner sistem semptomlarıyla seyreder. Ortalama yaşam süresinin artmasıyla birlikte, tüm dünyada bir halk



sağlığı sorunu olmaktadır¹. Hastalığın etyopatogenezinin bütünüyle ortaya konulamaması, klinik progresyon ya da regresyonun önceden belirlenmesini olanaksız hale getirmektedir. Bu nedenle hangi hasta grubunun tedavi edileceği, hangi hasta grubunun izleneceği sorularına ürologlar, günümüzde bile tatmin edici yanıtlar verememektedir². Prostat dokusu ve mesane boynunun, alfa (α) reseptörlerden zengin olduğunun saptanmasından sonra α -1 reseptör blokleri ilaçlar gündeme gelmiştir. Burdaki amaç BPH hastalarında stromanın gevşetilmesi ile prostatik üretradaki direncin azaltılmasıdır. Böylelikle BPH ya bağlı alt üriner sistem semptomlarının düzeltebileceği düşüncesidir.³

Günümüzde bu alanda sıklıkla kullandığımız Terazosin (5 mg/gün), Doksazosin (4 ve 8 mg/gün), Alfuzosin (10 mg/ gün), Tamsulosin (0,4 mg/gün) ve Silodosin (8 mg/gün) bu gruba ait ilaçlardır. Daha ileri çalışmalar ile α -1 reseptör blokleri ilaçlarda kendi içerisinde üroselektif ve üroselektif olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Farmakolojik çalışmalarda α -1 reseptörlerin, α -1a, α -1b ve α -1 d gibi bazı alt tiplerinin olduğu da saptanmıştır. Alfa-1a reseptörlerin özellikle prostat içerisinde, α -1b reseptörlerin vasküler sistem, santral sinir sistemi, dalak ve akciğerde ve α -1d reseptörlerin mesane ve spinal kordda bulunduğu gösterilmiştir. Çoğunlukla α -1a reseptörünü bloke eden tamsulosin ve silodosin farmakolojik üroselektif olarak kabul edilmektedir⁴.

Yöntem

BPH tedavisinde güncel uygulamada olan iki uzun etkili α -1 selektif bloker Terazosin ile, α -1a subtip selektif bloker Tamsulosin'in etkinlik, güvenilirliğini ve yan etkileri arasında farklılıkları incelemeyi amaçladık.

Haziran 2001-Aralık 2001 tarihleri arasında yaşları 50-75 arasında olan ve alt üriner sistem semptomu(AÜSS) nedeniyle S.S.K Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran BPH tanısı alan 58 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar randomize şekilde iki gruba ayrıldı. Gruplardan birine doz titrasyonu yapılmadan 0,4 mg tamsulosin, diğerine ise 1 mg'dan başlayarak ve titre edilerek sırasıyla 2 mg ve 5 mg doza çıkılarak terazosin başlandı.

Çalışmaya kabul edilen hastalar 50 yaşın üstünde BPH tespit edilen, Uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) en az 8 ve üzeri olan, Maksimum akım hızı (Qmax) 15 ml/sn ve daha düşük, postmiksyonel rezidüel idrar (PMR) miktarı 100 ml'den az, ayaktan izlenmeye uygun çalışmayı kabul eden hastalardı. Üretra, prostat, mesane operasyonu geçirenler; akut idrar retansiyonu gelişen, hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalara digital rektal muayene ve prostat spesifik antijen (PSA) testleri yapıldı, prostat kanseri şüpheli hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma başlangıcında, idrar kültürleri steril olanlar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara çalışma başlangıcında kan biyokimyası bakıldı, karaciğer ve renal fonksiyon bozukluğu olanlar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalara batin ultrasonografi (USG) yapılarak prostat volümleri ölçüldü maksimum 45 gr kadar olanlar çalışmaya dahil edildi. Endovezikal lobu olan ve infravezikal obstrüksiyona sekonder gelişen hidroüreteronefrozlu hastalar çalışma dışına alındı. Hastaların başlangıç kan basınçları ayakta ve yatarak ayrı ayrı değerlendirildi. Hastaların tansiyon takipleri ve ilaç kullanımından doğan yan etkiler not edilerek 1.,2.,4. haftalar ve 3.,6. ayda değerlendirildi. 3.ve 6. ayda PSA, IPSS, yaşam kalitesi değerlendirildi ve uroflowmetri ile Qmax ölçümleri ve transabdominal USG yapılarak PMR bakıldı.

İstatiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki ortalama arasında farkın t Student testi, iki eş arasında farkın t testi, Mann Whitney U test ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Olgular iki grup altında toplanmıştır. Tamsulosin grubu 30 olgudan; terazosin grubu ise 28 olgudan oluşmuştur. Yaş dağılımlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Tamsulosin kullanan grup daha yaşlıdır ($p<0,01$).

Tablo I: Semptomlara göre dağılım

	Zaman	Tamsulosin Ort. $\pm$ SD	Terazosin Ort. $\pm$ SD	p
Obstirüktif	Başlangıç	8.86 $\pm$ 2.68	8.96 $\pm$ 2.08	0,878; $p>0,05$
	3. ay	6.06 $\pm$ 2.25‡	6.00 $\pm$ 1.54‡	0,898; $p>0,05$
	6. ay	5.93 $\pm$ 2.50‡	6.00 $\pm$ 1,68‡	0,908; $p>0,05$
İrritatif	Başlangıç	7.23 $\pm$ 1.43	7.50 $\pm$ 2.08	0,570; $p>0,05$
	3. ay	5.53 $\pm$ 1.25‡	5.85 $\pm$ 1.65‡	0,414; $p>0,05$
	6. ay	5.33 $\pm$ 1.53‡	5.66 $\pm$ 1.77‡	0,451; $p>0,05$
IPSS	Başlangıç	16.10 $\pm$ 2.30	16,59 $\pm$ 2,29	0,554; $p>0,05$
	3. ay	12.06 $\pm$ 2.67‡	12,48 $\pm$ 1.92‡	0,742; $p>0,05$
	6. ay	11.86 $\pm$ 3.01‡	12.00 $\pm$ 2,40‡	0,628; $p>0,05$
Qmax	Başlangıç	10.13 $\pm$ 1.40	9.96 $\pm$ 1.52	0,663; $p>0,05$
	3. ay	12.40 $\pm$ 2.02‡	12.14 $\pm$ 1.99‡	0,639; $p>0,05$
	6. ay	12.53 $\pm$ 2.11‡	12.74 $\pm$ 2.19‡	0,718; $p>0,05$

Başlangıç değerine göre anlamlı fark vardır ($p<0,01$) Başlangıç, 3. ay ve 6.ay ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Obstrüktif semptomlar

Tamsulosin grubunda, başlangıca göre 3.ay (% 31,0) ve 6.ay ölçümlerindeki (% 33,06) düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Terazosin grubunda da başlangıç değerleri ile 3.ay (%33,03) ve 6.ay (%33,03) ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0,01$) Tablo-1

İrritatif semptomlar

Tamsulosin grubunda, başlangıca göre 3.ay (%23,5) ve 6.ay (%23,5) ölçümleri arasındaki değişim(düşüş) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Terazosin grubunda da başlangıç değerleri ile 3.ay (% 22,0) ve 6.ay (%24,5) ölçümleri arasındaki fark (düşüş) istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,01$). Tablo-1

İpss

Tamsulosin grubunda, başlangıca göre 3.ay (%25,09) ve 6.ay (%26,33) ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Terazosin grubunda da başlangıç değerleri ile 3.ay (%24,77) ve 6.ay (%27,67) ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0,01$). Tablo-1

Qmax

Tamsulosin grubunda, başlangıca göre 3.ay (%26,5) ve 6.ay (%27,85) ölçümlerindeki yükselme istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Terazosin grubunda da başlangıç değerleri ile 3.ay(% 26,06) ve 6.ay (%32,29) ölçümlerindeki yükselme istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0,01$). Tablo-1

Yaşam kalitesi değerlendirmesi

Tamsulosin grubunda, başlangıç değerlerine göre 3.aydaki yaşam kalitesi puanlarında (%34,78) ve 6.aydaki (%37,82) yükselmesi istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Terazosin grubunda da yaşam kalitesi puanlarında 3. ayda (% 37,63) ve 6.Ayda (%36,10) ileri düzeyde anlamlı bir yükselme mevcuttur. Her iki grup arasında anlamlı fark yoktur($p>0,05$). Tablo-2

Tablo-2: yaşam kalitesi parametrelerinin karşılaştırma tablosu

Yaşam Kalitesi	Başlangıç	4,60 ± 0,62	4,57 ± 0,50	0,849; $p>0,05$
	3. ay	3,00 ± 0,94 ‡	2,85 ± 0,91 ‡	0,761; $p>0,05$
	6. ay	2,86 ± 1,10 ‡	2,92 ± 1,14 ‡	0,842; $p>0,05$

Grup içi başlangıç değerlerine göre ileri düzeyde anlamlı fark vardır $p<0,05$

Grup içi başlangıç değerlerine göre ileri düzeyde anlamlı fark vardır $p<0,01$

Prostat USG ve PSA değerlendirmesi

Başlangıç, 3.ay ve 6.ay'da Tamsulosin ve Terazosin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

PMR

Başlangıç, 3.ay ve 6.aylarda tamsulosin ve terazosin grupları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Tamsulosin grubunda, başlangıç değerlerine göre 3. aydaki (%38,33) ve 6. aydaki (%36,62) düşme istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Terazosin grubunda da 3.ayda (%41,57) ve 6.ayda (%41,73) ileri düzeyde anlamlı bir düşüş mevcuttur.

Etkinlik

Tamsulosin grubunda 24 hastada belirgin klinik (IPSS, Qmax değerlerinde %20'nin üzerinde düzelme) iyileşme izlendi. Terazosin grubunda 22 hastada belirgin klinik düzelme izlendi (Şekil-1). İki grup arasında anlamlı fark olmamıştır ($p>0,05$).

Şekil1: Tamsulosin ve Terazosin alan grubun etkinlik oranı



Tansiyon değişimleri ve postural hipotansiyon durumu

Terazosin grubunda hipertansiyonu olanlarda kan basıncı düşüşü, normotansif terazosin alanlardan daha belirgin izlendi.

Tablo-3: Postural Hipotansiyon durumuna göre grupların dağılımı

	Zaman	Tamsulosin Ort. $\pm$ SD	Terazosin Ort. $\pm$ SD	p
Postural Hipotansiyon	Başlangıç	00 $\pm$ 00	00 $\pm$ 00	
	1. hafta	00 $\pm$ 00	0,10 $\pm$ 0,31	0,068; $p>0,05$
	2. hafta	00 $\pm$ 00	0,14 $\pm$ 0,35 †	0,032; $p<0,05^*$
	4. hafta	00 $\pm$ 00	0,14 $\pm$ 0,36 †	0,029; $p<0,05^*$
	3. ay	00 $\pm$ 00	0,11 $\pm$ 0,32	0,062; $p>0,05$
	6. ay	00 $\pm$ 00	0,11 $\pm$ 0,32	0,062; $p>0,05$

İki grup arasında anlamlı fark vardır $p<0,05$

Grup içi başlangıç değerlerine göre anlamlı fark vardır $p<0,05$

Terazosin grubunda kan basıncı düşüşü tamsulosin grubundan daha fazla olmuştur. Postural hipotansiyon ise terazosin alan 3 hastada görülmüş olup, tamsulosin alanlarda izlenmemiştir. Her iki grup arasında terazosin alanlarda, 2.hafta ve 4.haftada anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Postural hipotansiyon tedavinin ilerleyen dönemlerinde devam etmemiştir. Terazosin grubunda ciddi hipotansiyondan ve senkoptan dolayı 1 hasta çalışmayı bırakmıştır (%3,3), tamsulosin grubunda bu gibi yan etkiden dolayı ilacı bırakan izlenmemiştir. Tablo-3

Tablo 4: Diğer Yan Etkiler

	1.hafta		3.ay		6.ay	
	Tamsulosin	Terazosin	Tamsulosin	Terazosin	Tamsulosin	Terazosin
Sersemlik	3(%10,0)	5(%17,9)	2(%6,7)	3(%11,1)	2(%6,7)	3(%11,1)
Bulantı	0	0	0	0	0	0
Kusma	0	0	0	0	0	0
Baş ağrısı	0	1(%3,6)	0	1(%3,7)	0	0
Baş dönmesi	0	2(%7,1)	0	1(%3,7)	0	1(%3,7)
Çarpıntı	0	1(%3,6)	0	0	0	0
Ağız Kuruluğu	2(%6,7)	5(%17,9)	1(%3,3)	2(%7,4)	1(%3,3)	2(%7,4)
Deri Dökülmesi	0	0	0	0	0	0
Libido	0	0	0	0	0	0
Ejakülasyon	0	0	3(%10,0)	0	3(%10,0)	0
Erektile	0	0	0	0	0	0

Diğer Yan Etkiler

Tamsulosin grubundaki 3 hastada (%10), 2.haftadan sonra başlayan retrograd ejakülasyon tespit edildi. Terazosin alanlarda ise retrograd ejakülasyon tespit edilmemiştir. Her iki grupta sersemlik, baş ağrısı, baş dönmesi çarpıntı, ağız kuruluğu gibi yan etkiler tolere edilebilir oranda izlenmiş olup, anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). (1., 2., 4. hafta, 3.ay ve 6.ay ölçümlerine göre anlamlı fark göstermemişlerdir). Hiçbir hastada bulantı, kusma, deri döküntüsü, libido azalması ve erektil disfonksiyon gibi yan etkiler izlenmedi. Tamsulosin grubunda 1.haftada %6,7 oranındaki ağız kuruluğu çalışma sonunda %3,3'e düşmüş, terazosin grubunda ilk haftalarda %17,9 oranında görülen ağız kuruluğu ise çalışma sonunda %7,4'e düşmüştür. Tamsulosin grubunda ilk haftalarda %10 oranında görülen sersemlik, çalışma sonunda %6,7'e düşmüş, terazosinde ise ilk haftalarda %17,9 oranında görülen sersemlik %11,1'e gerilemiştir. Terazosin grubunda %3,7 oranında baş dönmesi izlenmiştir. Tamsulosin grubunda böyle bir yakınma izlenmemiştir.(Tablo 4)

Tartışma

BPH, ileri yaş erkeklerde saptanan, önemli hastalıkların başında gelir. BPH'nin klinik olarak belirgin özellikleri AÜSS, detrüssör akontraktilitesi ile karakterize detrüssör fibrozisi, mesanenin yetersiz boşalmasına bağlı akut ya da kronik üriner retansiyon, üriner sistem enfeksiyon, renal yetmezlik ve hematüridir⁵. Günümüzde ise BPH'ne bağlı üriner sistem şikayetleri olan tüm hastalarda tedaviye hemen başlanmasının gerekmediği düşünülmekte; tedavi gerektirenlerin ise, medikal ya da cerrahi seçeneklerden hangisine uygun olduğu konuları tartışılmaktadır. BPH 'nın medikal tedavisinin primer amacı AÜSS düzeltmek ve cerrahiye gereksinimini azaltmaktır. Farmakolojik tedavi gerektiğinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar α -blokerler ve 5 α redüktaz inhibitörleridir (5ARİ). Yaygın kulanımda olan α -blokerler doksazosin, terazosin, tamsulosin, alfuzosin ve silodosindir. Finasterid ve dutasterid 5ARİ grubunda tanımlanan ilaçlardır. Ek olarak BPH/AÜSS tedavisinde bu iki grup ilacın α -blokerle kombinasyonunun daha etkili oldukları çoğu çalışmada da gösterilmiştir⁶.

Alfa-1 reseptör bloker tedavisi, BPH ile ilişkili AÜSS tedavisinde ilk basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Tüm α -1 reseptör blokerlerinin benzer etkinlikte olduğu ve aralarında etkinlik açısından belirgin bir farkın bulunmadığı belirtilmektedir. Bu ilaçların etkinliği birkaç günde başlamakta, 1–2 haftada maksimum düzeye ulaşmaktadır. Hastaların ilk kontrollerinin 4–6 hafta sonra, ardışık kontrollerin ise 6–12 aylık aralarla yapılmasının uygun olduğu belirtilmektedir⁷. Çalışmamızda, yan etkileri daha iyi gözlemlemek için, hastaların takiplerini sık aralıklarla olmasını planladık. Etkinlik, yan etkileri daha iyi ortaya koymak için, uzun etkili gruptan olan selektif ve subtip selektif farklı 2 molekülü seçtik. Hasta seçimleri rastgele randomize yapıldı. Bu nedenle gruplar arasında yaş dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklı izlenmiştir. Tamsulosin kullanan grup daha yaşlıydı ($p<0,01$), fakat bu yaş farkı klinik olarak yan etki ve etkinlik üzerinde farklılık göstermemiştir. Bu durum Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunun son versiyonunda da bahsedildiği gibi α -1 reseptör blokeri ilaçların her yaş grubunda benzer etkinlikte olduğu görüşü ile belirtilmektedir¹⁰⁻¹¹.

Her iki gruptaki hastaların prostat volümleri birbirlerine yakın hesaplandı (Tamsulosin $44,00 \pm 11,27$ gr Terazosin $41,14 \pm 9,19$ gr).İki ilacında benzer volümlerde de aynı etkinliğe sahip olduğu izlendi. Ancak Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunun son versiyonunda α -1 reseptör blokeri ilaçların 1 yıldan kısa süre kullanımlarında etkinlik için prostat volümünün önemli olmadığı, daha uzun süreli kullanımlarda prostat volumu 40 gr altında ise daha etkin olduğu belirtilmektedir¹¹. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarına göre 5 ARİ'leri kombinasyonu orta ve şiddetli AÜSS'si olan, prostat hacmi 40 ml ve üzeri olan, PSA'sı 1,4-1,6 mg/l üzeri olan hastalarda uzun dönem tedavide önerilmektedir¹². Çalışmamızda monoterapiyi irdelemek ve kombinasyon yapmamak için prostat volümleri 45 gr yakın olgular belirlenmiştir. Hasta seçiminde I-PSS değerlerinin orta derecede semptomatik olmasına özen gösterilmiştir. Tamsulosin grubunda I-PSS $16,10 \pm 2,30$, terazosin grubunda ise $16,59 \pm 2,29$ idi. Her iki grup arası başlangıç I-PSS değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Literatürleri gözden geçirdiğimizde yapılan çok sayıda çalışmada, klinik etkinliği belirleyen semptom skorlaması ve Qmax değerlerinde farklı sonuçlar alınmıştır. Çoğu çalışmacı gibi biz de klinik belirgin cevap olarak Qmax'ta %20'nin üzerinde artış, I-PSS de %20 azalmayı sınır değeri olarak aldık. Çalışmamız 6 ay sürmüş olup etkinliğin 3. ve 6. aylarda devam ettiğini izledik

Tamsulosin grubunda 30 hastanın 6'sında sınır değerine(%20) uygun düzelme izlemedik. Terazosin grubundaki 28 hastanın birinde 2. hafta sonunda çalışmayı bıraktıracak ciddiyette yan etki ortaya çıktı. İzlemi olan toplam 27 hastanın 5'inde uygun düzelme tespit edemedik. Tamsulosin grubunda %77, terazosin grubunda ise %75 etkinlik izledik. Sonuçlarımız iki grup arasında anlamlı fark göstermezken, gruplar içinde ise tedavi öncesi parametrelere göre ileri derecede anlamlı etkinlik lehineydi.

Qmax ölçümlerindeki düzelme başlangıç değerlerine göre Terazosin grubunda 3. ay'da %26,06 ve 6. ay'da % 32,29 yükselme bulundu. Tamsulosin grubunda ise Qmax ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre

3. ay'da %26,5 ve 6. ay'da % 27,85 yükselme bulundu. Her iki grupta Qmax ölçümlerinde anlamlı farklılık izlenmedi. Meta-analiz çalışmalarının sonuçlarına göre α -1 reseptör blokleri ilaçlar ile idrar akım hızında %20–40 (2–3mL/sn) düzeyinde bir artış olduğu saptanmıştır. Semptomatik düzelme açısından değerlendirme yapıldığında ise α -1 reseptör blokleri ilaçlar ile %30–50(4–6 puan) düzelme olduğu izlenmiştir⁷⁻⁹.

Yaşam kalitesi değerlendirme indeksine bakıldığında ise Terazosinde 3. ay'da %37,63, 6. ay'da %36,10 düzelme gözlemlendi. Bu sonuçlarda bazı çalışmalarda belirtilen değerlerden düşük bulunmuştur. Tamsulosin grubunda da yaşam kalitesindeki yükselme başlangıç değerine göre 3. ay'da %34,78 ve 6. ay'da %37,82 olarak bulunmuştur. Sonuçlarımızdaki oranların düşüklüğü; terazosin dozunu 5mg'dan fazla vermememiz, hasta sayısının az olması, plasebo grubunun olmaması, coğrafik ve çevresel faktörlerin etkisi gibi nedenlere açıklanabilir. Bunun yanında validasyonu yapılmış olmakla birlikte I-PSS'in anlaşılmasındaki zorlukların, sonuçları olumsuz etkilediği düşünülmektedir

PMR ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre terazosin grubunda 3. ay'da %41,57 ve 6. ay'da %41,73 azalma bulundu. Tamsulosin grubunda ise çalışmamızda rezidüel idrar hacmindeki azalmayı % 36,62- %38,33 olarak gözlemledik. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olmakta, ancak başlangıç rezidüel idrar miktarları önemli miktarlarda olmadığından (çalışmaya önemli miktarda rezidüsü olan hastalar dahil edilmemişlerdir) klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir. Bu değerler %38-56'lık ortalama literatür verileri ile kıyaslandığında alt sınırlara yakın olarak değerlendirildi¹³.

Literatürü incelediğimizde α bloker kullanımıyla yapılan çok sayıda çalışma mevcut olup, değişik dozlarda etkinlik ve güvenilirlik incelenmiştir. Terazosin dozuyla ilgili olarak Lepor'un 285 hastayı değerlendirdiği 12 haftalık çalışmada 2-5 ve 10 mg terazosinin, semptom skoru, ortalama ve maksimum idrar akım hızı açısından plaseboya anlamlı şekilde üstün olduğu, önemli farkların yüksek dozda saptandığını bildirmiştir. Plasebo, 2, 5 ve 10 mg terazosin ile tedavi edilen hastalarda total semptom skorundaki iyileşme geriye dönük olarak incelendiğinde sırasıyla % 40, %51, %57 ve % 68 olmuştur. Terazosin'in Qmax üzerine olan etkileri de doz bağımlıdır. Qmax'taki artış sırasıyla %26, %40, %35 ve %52 olmuştur. Plasebo ile karşılaştırıldığında en belirgin artışın 10 mg terazosin alan grupta olduğu görülmektedir¹⁴. Bu çalışmalarda başarının çalışmamızdakinden yüksek bulunmasının en önemli nedeni, kullanılan ilaç dozlarının 10 mg'a kadar yükseltilmiş olmasıdır. Artan doz ilaç etkisinde artış meydana çıkartmaktadır. Oysa çalışmamızda doz standart olup 5 mg/gün'dür. Tamsulosinin etkinliğini, güvenilirliğini ve yan etkilerini araştıran randomize, çift-kör ve plasebo-kontrollü, geniş serilerle yapılmış çalışmalarda 0,4 mg/gün tamsulosinin semptom skorunda, maksimum idrar akım hızında anlamlı düzelmeler sağladığı bildirilmiştir. Doz çalışmalarında 0,8 mg/gün tamsulosin kullananlarda 0,4 mg/gün tamsulosin kullananlara göre semptom skorunda anlamlı bir iyileşme görülürken, en sık yan etki olarak görülen ejakülasyon bozukluğunda da anlamlı artış olduğu belirtilmiştir^{15,16}.

Bir çok farklı çalışmada tamsulosin 1. haftadan itibaren etkinlik başlamış ve semptom skorunda %25-55 oranında azalma, Qmax 'ta %22,6-36'ya varan artış izlenmiştir. Hastaların yaşam kalite indeks artışı belirgin olarak %30'ların üzerinde kalmıştır. Doz titrasyonuna ihtiyaç duyulmamış, çoğu çalışma 0.4mg /gün sabit dozlarda gerçekleştirilmiştir¹⁷. Çalışmamızda titrasyon gerektirmeyen, optimum etkinliği sağladığını düşündüğümüz 0,4 mg Tamsulosin kullanıldı. Doz titrasyonu gerektirmemesi tamsulosinin terazosine göre primer avantajıdır⁸.

Literatürde terazosin ve tamsulosin ile daha önce bahsettiğimiz plasebo kontrollü çalışmalar yanında iki ilacın etkinliklerini karşılaştıran çalışmalar da mevcuttur. Kore'de 98 hasta üzerinden yapılan, tedavi gruplarının rastgele ayrıldığı tek kör bir çalışmada, terazosin günde 1-5 mg arasında titre edilen dozda ve tamsulosin çalışma boyunca günde tek doz 0,2 mg kullanılmıştır. 212 Çinli hasta üzerinde yapılan bir diğer tek-kör karşılaştırmalı çalışmada 4 hafta boyunca günde bir kere olmak üzere tamsulosin (0,2 mg) ve terazosin (2 mg) verilmiştir. Yapılan bu iki çalışmada, bizim çalışmamızdan ve batı ülkelerinde yürütülen çeşitli çalışmalardan farklı olarak; her iki ilacı da düşük dozda kullanmışlar buna karşın standart dozla elde edilene

benzer (Tamsulosin’de %77 terazosin’de %75) etkinlik izlenmişlerdir. Doğu ülkelerindeki BPH’lı hastalar, batıdakilere göre daha düşük doz ilaca ihtiyaç duymaktadırlar. Bunu gösteren en tipik çalışmalar tamsulosin’in 0,4 mg kullanıldığı Amerika ve Almanya orijinli çalışmalardır. Bu çalışmalarda alınan sonuçlar Asya’daki 0.2 mg’lık çalışmalardakine benzer olup, I-PSS değerlerindeki düzelme %35-57 arasında gerçekleşmiştir¹⁸⁻²⁰.

Terazosin ve tamsulosin’le yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda her iki ilacın etkinlik açısından birbirine benzer olduğu, bununla birlikte esas farkın yan etkiler açısından ortaya çıktığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler açıdan iki ilaç arasında belirgin farklılıklar gözlenmiştir²¹.

Çin’de yapılan çalışmada tamsulosin alan grupta ciddi hipotansiyondan dolayı %1 vaka, terazosin grubunda %9,4 vaka ilacı bırakmıştır. Hipotansiyon ve halsizlik gibi yan etkiler terazosin ile tedavi sırasında belirgin olarak daha fazla olup, oturur pozisyonda hem sistolik hem de diastolik kan basıncında belirgin düşüş olmuştur. Bu sonuçlara göre semptomatik BPH’lı hastalarda selektif α -1A adrenoreseptör antagonisti olan tamsulosin, non-selektif α -1 adrenoreseptör antogonisti olan terazosin’e göre yan etkiler yönünden daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır¹⁹.

Çalışmamızda Tamsulosin grubundaki arteriyel kan basıncındaki değişimler başlangıç değerlerine göre daha az olmuştur. Her iki ilaca karşı da ilerleyen haftalarda arteriyel kan basınçları açısından tolerans gelişmiştir. Terazosin grubunda ciddi hipotansiyon ve senkop nedeniyle bir hasta çalışmayı bırakmıştır. (%3,3) Tamsulosin grubunda ise ilacı bırakıracak düzeyde yan etki ortaya çıkmamıştır. Terazosin grubunda özellikle 2. ve 4. haftada 3 hastada (%10) semptomatik olmayan postural hipotansiyon gözlenmiş olup, bu hastalarda ilerleyen dönemlerde postural hipotansiyon devam etmemiştir. Tamsulosin grubunda klinik olarak postural hipotansiyon izlenmemiştir.

Tamsulosin Faz 3 Avrupa ve Amerika’da yapılan çalışmalarda da normotansif ve hipertansiflerde ve antihipertansif kullananlarda arteriyel kan basıncı üzerinde klinik olarak belirgin değişiklik yapmamıştır^{22,23,24}.

Terazosin’in uzun dönem güvenilirliğini araştıran başka bir çalışmada kan basıncının normotansiflerde 1-4 mmHg, hipertansiflerde 10-15 mmHg azalmasına neden olduğu gösterilmiştir²⁵. Bizim çalışmamızda da terazosin grubundaki hipertansiyonu olan 11 hastada, ayakta ölçülen sistol/diastol oranını (% 10,5/%12,5) kadar düşürürken, yatarak ölçülen sistol/diastol oranını ise (%8,5/%10,7) düşürdüğü izlenmiştir. Terazosin kullanan normotansif 16 hastada ise bu düşüş hipertansif gruba göre daha az olmuştur. Ayakta ölçülen sistol/diastol oranı (%8,04 /%7,5), yatarak ölçülen sistol/diastol oranını ise (%5,35/%4,44) oranında düşürdüğü izlenmiş olup, terazosinin, hipertansiyonu olan grupta normotansiyonlu gruba göre tansiyonları daha fazla düşürdüğü dikkat çekmiştir.

Literatürü incelediğimizde ortalama yan etki oranları değişmekle birlikte terazosin çalışmalarında %5,2-32’ye varan sersemlik, %2,7-7 arasında postural hipotansiyon, %3,9-7 arasında baş dönmesi izlenmiştir. Tamsulosin çalışmalarında ise %3,2-6,2 sersemlik, %2,1-3,7 oranında baş ağrısı ve daha az oranlarda ilaçla ilgisi olmadığı düşünülen postural hipotansiyon bildirilmiştir. Ayrıca %4,5-14 oranında retrograd ejakülasyon gelişmiştir. Bu farklar yan etki tanımı ve değerlendirilmesindeki standart eksikliğinden kaynaklanabilir. Ayrıca, geçici ya da doz ayarlaması ile ilgili etkiler bildirilmemiş olabilir. Plaseboya bağlı yan etkiler gelişebileceğinden, karşılaştırılmalı sonuçlar daha önemlidir. Bazı çalışmalarda yan etki düzeyi plasebo düzeyinde kalırken diğerlerinde genellikle %5-20 civarındadır. Çoğu yan etki yüksek doz kullanımıyla ilişkili olup doz ayarlaması ile azalmakta ya da kaybolmaktadır^{22,26,18,19,23}.

Çalışmamızda Tamsulosin grubunda 1.haftada %6,7 oranındaki ağız kuruluğu çalışma sonunda %3,3’e düşmüş, terazosin grubunda ilk haftalarda %17,9 oranında görülen ağz kuruluğu çalışma sonunda %7,4’e gerilemiştir. Tamsulosin grubunda ilk haftalarda %10 oranında görülen sersemlik çalışma sonunda %6,7 ‘e düşmüş, terazosin’de ise ilk haftalarda %17,9 oranında görülen sersemlik %11,1’e düzeylerine inmiştir. Terazosin grubunda %3,7 oranında baş dönmesi izlenmiştir.

Bu ilaçlar BPH medikal tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmakta, tüm dünyada en sık reçete edilen ilaçlar olma özelliğini korumaktadırlar. Bunun başlıca nedenleri, düşük yan etki oranlarıyla, uygun hastalarda ortaya çıkardığı başarılı klinik sonuçlar ve PSA değerleri üzerine olumsuz etki göstermeyerek prostat kanseri tanısında yanılgıya yol açmamalarıdır²⁷.

Sonuç

Her iki ilaç arasında klinik etkinlik yönünden fark izlemedik. Yan etki açısından incelediğimizde terazosin kullandığımız grupta arteriyel kan basınçlarında düşüş, tamsulosin grubundan daha fazla olmuştur. Terazosin grubunda ilk haftalarda semptomatik olmayan postural hipotansiyon gelişmiş fakat bu durum çalışmanın ilerleyen dönemlerinde devam etmemiştir. Çalışmanın 2. haftasında terazosin kullanan 1 hastada senkop gelişmiş ve hasta çalışma dışına alınmıştır. Yan etkiler arasında anlamlı fark olmasa da tamsulosin grubunda sersemlik, baş dönmesi, ağız kuruluğu gibi subjektif şikayetler daha az olurken terazosin grubundan farklı olarak retrograd ejakülasyon gelişmiştir. Hastalar bu etkiden dolayı ilacı bırakmamıştır.

BPH ile ilişkili AÜSS tedavisinde α -1 reseptör blokleri ilaçlar yaştan bağımsız olarak etkili ilk tercih edilen tıbbi tedavi seçeneğidir. Hangi α -1 reseptör blokleri ilacın secileceği kararı kardiyovasküler sistem ve cinsel fonksiyonlar üzerindeki yan etkileri dikkate alınarak verilmelidir. Çalışmamızı kısıtlayan faktörler; hasta sayısı ve izlem süresini kısa olmasından kaynaklanmıştır. Hasta sayısı ve izlem süresi genişletilerek daha geniş kapsamlı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Chute CG, Panser LA, Girman CJ et al The prevalence of prostatism: a population- based survey of urinary symptoms. J Urol 1993; 150: 85-9.
2. Terris M, Stamey TA: Determination of prostate volume by transrectal ultrasound, J Urol 1991; 145: 984
3. Atan A Important points of usage of alpha-1 receptor blocker drugs in the treatment of BPH and new areas of clinical usage Androl Bul 2020; 22: 238–243
4. Roehrborn CG, Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. J Urol 2004; 171: 1029–35.
5. Campbell's Urology, Walsh, P.C., Retik, A.B. and Stamey, T.D., Vaughan, ED.: Philadelphia W.D. Saunders, Co., 7. edition 1998; Chapt 47: 1457-1477.
6. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. J Urol 2008; 179: 616-621.
7. Emberton M, Fitzpatrick JM, Rees J. Risk stratification for benign prostatic hyperplasia (BPH) treatment. BJU Int 2011; 107: 876–80.
8. Gul ZG, Kaplan SA. BPH. Why Do Patients Fail Medical Therapy? Curr Urol Rep 2019; 20: 40.
9. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol 185: 1793–803.
10. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, et al Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. Prostate Cancer Prostatic Dis 1998; 1: 332–5.
11. Gravas S, Cornu JN, Gacci MC, et al. Management of Non-neurogenic Male LUTS, 2020. <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>
12. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of nonneurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. Eur Urol 2013; 64: 118-140.

13. Lepor H, Knapp-Maloney G, Wozniak-Petrofsky J. :The safety and efficacy of terazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Intern J. Clin Pharm The Tox. 1989; 8: 392-397.
14. Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A, et al. A randomized, placebo controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1992; 148: 1467.
15. Kawabe K. Efficacy and safety of tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Br J Urol 1995; 76 (Suppl 1): 63-7.
16. Narayan P, Tewari A. A second phase III multicenter, placebocontrolled study of two dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. United States 93-01 Study Group. J Urol 1998; 160: 1701-6
17. Mary Lee: The Annals of Pharmacotherapy. February 2000; vol34:188-199.
18. Lee E., Lee C.: Clinical comparison of selective and non-selective α 1A adrenoreceptor antagonists in benign prostatic hyperpylasia: studies on tamsulosin in a fixed dose and terazosin in increasing doses. Br J Urol 1997; 80: 606-611. Yan Jung Na , Y.L, Guo, Fang-Liu Gu and The Chinese Tamsulosin Study Group: Clinical comparison of selective and non-selective alpha-1A adrenoceptor antagonists for bladder outlet obstruction associated with benign prostatic hyperplasia; Studies on tamsulosin and terazosin in chinese patients. Journal of Medicine 1998;Vol 29: 289-304
19. Martin C.,Michael Mark Goepel: Treatment Satisfaction of patient with lower urinary symptoms; Randomised controlled trials real practice. Eur Urol 2000; 38(suppl 1): 40-47.
20. De Mey C: Cardiovascular effects of alpha-blockers used for the treatment of symptomatic BPH: Impact on safety and well-being. Eur Urol1998;34(suppl 2):18-28.
21. P Abrams Schulman, CC. Vaage S., et all: Tamsulosin, a selective α 1c adrenoceptor antagonist: a randomized controled trial in patients with benign prostatic obstruction. Br J Urol 1995;76: 325-336.
22. Chapple C.R. wyndale J.J., Nording J. Boeminghaus, et al European Tamsulosin Study Group: Tamsulosin the first prostate –selective α 1a adrenoceptor antagonist .A meta analyssis of two randomized placebo – controled ,multicentre studies of patients with benign prostatic obstruction. Eur Urol 1996; 29: 155-167.
23. Mark J. Speakman: Who should be treated and how? Evidence-based medicine in symptomatic BPH; Eur Urol 1999; (suppl 3): 40-51.
24. Lepor H.: Long term safety and effectiveness of terazosin for the treatment of BPH. Urology 1995;45: 406
25. Schulman CC, Cortvried J.Jonas U, Lock T.M.T.W, et al: Tamsulosin; 3 year long term efficiacy and safety in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction; Analysis of a European multinatioal ,multicenter open-label study. Eur Urol 1999; 36: 609-620.
26. Chapple CR. Introduction and concluding remarks. Eur Urol 1999; 36 (suppl. 3):1-6.

Presentation ID/Sunum No= 45

Oral Presentation / Sözlü Sunum

**Vaka Örnekleriyle Birlikte Künt Batın Travmalarında Görülebilen
Batın İçi Organ Yaralanmalarının Bilgisayarlı Tomografi
İle Değerlendirilmesi**

Uzman Dr. Serkan Ünlü

Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Çalışmanın konusu: Travma, 45 yaşın altındaki kadın ve erkeklerin önde gelen ölüm nedenlerinden olup batın yaralanmaları bu ölümlerin büyük bir kısmında bulunmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT), acil tıpta künt batın travması olan ve klinik olarak stabil hastalarda temel bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir.

Amaç: BT 'nin künt abdominal travmanın değerlendirilmesinde yeri ve batın içi yer alan organlarda travmanın BT bulgularını vakalar ile göstermektir

Yöntem: Batın travması ile Radyoloji Kliniğine başvuran hastaların retrospektif olarak bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi.

Bulgular: BT, künt travması olan hastalarda batın ve pelvisin değerlendirilmesinde tercih edilen görüntüleme tekniğidir. BT, batın içi organlardaki yaralanmaların düzeyini gösterir. BT, yaralanmaların tespiti için tanısal peritoneal lavajın yerini almıştır.

Sonuç: BT, batın içi organlardaki yaralanmaların düzeyini gösterir, aktif ve gizli kanamaların hızlı tespitini ve hastaların hızlı bir şekilde müdahale planının ortaya konmasında etkin bir yöntemdir

Anahtar Kelimeler: Travma, abdominal görüntüleme, acil radyoloji, BT

Giriş

BT, künt travması olan hastalarda batın ve pelvisin değerlendirilmesinde tercih edilen görüntüleme tekniğidir. BT, batın içi organlardaki yaralanmaların düzeyini gösterir ve özellikle BT teknolojisinin gelişmesiyle, doğrudan ve dolaylı bağırsak yaralanmalarının saptanması daha kolay hale gelmiştir (1). Künt karın travmasının en yaygın nedenleri motorlu araç çarpışmaları, yüksekten düşmeler, saldırılar ve spor kazalarıdır. Karın organlarına verilen hasarı üç temel mekanizma açıklar: hızlı yavaşlama, dış kompresyon ve ezilme yaralanmaları olarak sınıflanabilir (2). Hızlı yavaşlama, birbirine komşu yapışık yapıların zıt yönlerde hareketini oluşturan kesme kuvvetleri oluşturarak vasküler pediküller ve mezenterik bağlantılar gibi birleşme noktalarında yırtıklara neden olur. Ezilme yaralanmalarında, büyük kuvvetler karın duvarı ile omurga kemikleri arasında kalan batın içi organları ezer. Son olarak, aşırı dış kompresyon karın içi basıncında ani bir artışa neden olabilir ve içi boş iç organların yırtılmasına neden olabilir (3).

Dalak Yaralanması

Dalak, künt abdominal travmada en sık yaralanan organlardan biridir ve tüm viseral yaralanmaların%49'unu oluşturur (4). Dalak yaralanması tanısında fizik muayene ve laboratuvar verileri genellikle özgül değildir (5). Halihazırda, hızlı prosedürü, yüksek doğruluğu ve noninvazyon doğası nedeniyle kontrastlı BT taraması, stabil hemodinamik durumu olan hastalarda dalak yaralanmasının tanı ve değerlendirmesi için tercih edilen yöntemdir. Aynı zamanda diğer abdominal iç organların eş zamanlı hasarları hakkında da değerli bilgiler sağlar (7).

Künt dalak yaralanmalarının başlıca BT özellikleri, laserasyonlar, perfüze olmayan bölge, subkapsüler ve parankimal hematomlar, aktif hemoraji, hemoperiton ve vasküler yaralanmadır. Kontrastlı BT kullanılarak laserasyonlar ve intraparakimal hematomlar veya kontüzyonlar açıkça gözlemlenebilir. Subkapsüler



hematomlar, dalak kapsülü ile kontrastlanan dalak parankimi arasında eliptik şekilli düşük dansiteli koleksiyona neden olur ve normal dalak parankim sınırında düzleşmeye neden olur. Perisplenik boşluktaki serbest intraperitoneal kan, komşu dalak parankimi üzerinde bu etkiye neden olmaz (6). Travmatik hastalarda kullanılan en yaygın derecelendirme sistemi, cerrahi gereklilik tahmininde kullanılan Amerikan Travma Cerrahisi Derneği'dir (AAST) (8).

Sınıflama:

Grade 1. subkapsüler hematoma <1 cm kalınlığında, lacerasyon <1 cm parankimal derinlik, parankimal hematoma <1 cm çap

Grade 2. subkapsüler hematoma 1-3 cm kalınlığında, parankimal derinlikte 1-3 cm lacerasyon, 1-3 cm çapında parankimal hematoma

Grade 3. dalak kapsülü bozulması, subkapsüler hematoma > 3 cm kalınlık, lacerasyon > 3 cm parankimal derinlik, parankimal hematoma > 3 cm çap

Grade 4a. Aktif intraparenkimal ve subkapsüler dalak kanaması, dalak vasküler yaralanması (psödoanevrizma veya arteriyovenöz fistül), parçalanmış dalak

Grade 4b. Aktif intraperitoneal kanama

Resim 1: Dalak yaralanması



Karaciğer Yaralanması

Karaciğer, künt travmada en sık yaralanan karın organıdır. Künt çoklu travma geçiren hastalarda karaciğer hasarı prevalansı %1-%8 olarak bildirilmiştir. Dalağa benzer şekilde, çoğunluğu künt karaciğer yaralanmaları artık cerrahi olmayan bir şekilde başarıyla yönetiliyor (9). Künt karaciğer travmasının BT özellikleri arasında lacerasyonlar, subkapsüler veya parankimal hematomlar, aktif kanama, hepatik venöz yaralanmalar bulunur.

BT ayrıca, gecikmiş kanama, hepatik veya perihepatik apse, travma sonrası psödoanevrizma ve hemobili dahil olmak üzere künt karaciğer travmasındaki gecikmiş komplikasyonların ve biloma ve safra peritoniti gibi safra komplikasyonlarının değerlendirilmesinde de faydalıdır (10). En son 2018'de revize edilen AAST (American Association for the Surgery of Trauma) karaciğer hasarı ölçeği, en yaygın kullanılan karaciğer hasarı derecelendirme sistemidir. 2018 güncellemesi, "vasküler yaralanma" (yani psödoanevrizma, arteriyovenöz fistül), viseral yaralanma için görüntüleme kriterlerine dahil ediyor (11).

Sınıflandırma:**• grade I**

o hematoma: subkapsüler, <% 10 yüzey alanı

o laserasyon: kapsüler yırtık, <1 cm parankimal derinlik

•grade II

o hematoma: subkapsüler,% 10-50 yüzey alanı

o hematoma: intraparenkimal <10 cm çap

o yırtık: kapsül yırtığı 1-3 cm parankimal derinlik, <10 cm uzunluk

• grade III

o hematoma: subkapsüler, rüptüre subkapsüler veya parankimal hematoma>% 50 yüzey alanı

o hematoma: intraparenkimal> 10 cm

o laserasyon: kapsüler yırtık> 3 cm parankimal derinlik

o karaciğer parankiminde bulunan aktif kanamalı vasküler yaralanma

• grade IV

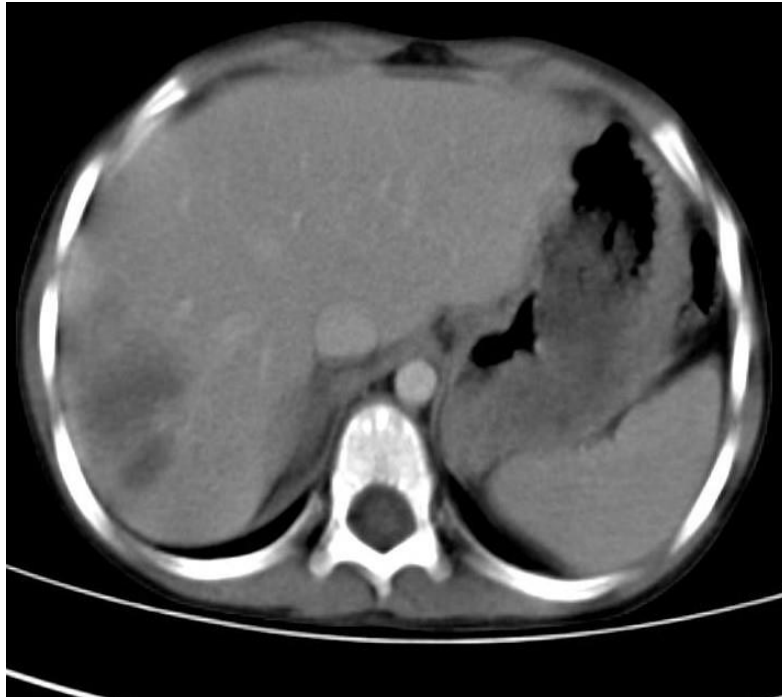
o laserasyon:% 25-75 hepatik lobu tutan veya 1-3 Couinaud segmentini içeren parankimal bozulma

o karaciğer parankiminden periton içine giren aktif kanamalı vasküler yaralanma

• grade V

o laserasyon: karaciğer lobunun>% 75'ini tutan parankimal bozulma

o vasküler: jukstahepatik venöz yaralanmalar (retrohepatik vena kava / santral majör hepatik damarlar)

Resim 2 :Karaciğer yaralanması

Mesenterik Yaralanma

Künt travmalarda, mezenterik yaralanmalar nadir olarak görülmekle birlikte yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir (12).Mezenterik yaralanma mekanizması, ani yavaşlama sonucunda intestinal yapıların sabit ve hareketli kısımlarında aniden ayrışmaya neden olabilecek güç sayesinde mezenterin hasarlanmasıdır(13).Mezenterik yaralanma klinik olarak önemli çünkü intraperitoneal / retroperitoneal veya gastrointestinal kanama, intestinal iskemi, stenoz ve perforasyona neden olabilir. Gecikmiş tanı, bağırsak enfarktüsüne ve bağırsak rezeksiyonuna yol açar (14).Mezenterik yaralanmada erken tanı zordur çünkü yaralanmanın neden olduğu peritonitin belirti ve semptomları ancak önemli bir süre sonra görülebilmekte ve tanı gecikmesine neden olmaktadır (15).

Resim 3: Mezenterik yaralanma



Pankreas Yaralanması

Karaciğer yaralanmalarından daha nadir görülmekle birlikte batın üst kadranda meydana gelen künt travmalarda görülebileceği bilinmemiştir(16). Karaciğer travmasının sınıflandırılması için kullanılan kriterler, pankreas travmasının sınıflandırılması için de geçerlidir, ancak kabul edilmesi gereken ek kritik unsur, pankreas kanalında yaralanmanın olup olmamasıdır. Ana pankreas kanalının yaralanması ile pankreasa bağlı morbidite arasında önemli bir ilişki vardır. Ayrıca, bu yaralanmaların geç tanınması nedeniyle gecikmiş müdahale, yüksek morbidite ile ilişkilidir(17).

Sınıflama

Grade I (P1): Kapsüler hasar, küçük parankimal hasar

Grade II (P2): Gövde / kuyrukta kısmi / tam kanal transeksiyonu

Grade III (P3): Pankreas başını veya intrapankreatik ortak safra kanalını içeren majör kanal yaralanması

Resim 4 :Pankreas yaralanması**Duodenal Yaralanma**

Duodenumun izole künt yaralanması, penetran yaralanmalardan daha nadir ve teşhis edilmesi daha zordur. Sıklıkla pankreas yaralanması ile birliktelik gösterir(18).Genellikle duodenumun omurga ile direksiyon simidi veya karnın ön tarafına uygulanan başka bir kuvvet arasında ezilmesiyle oluşur(19).Bt de retroperitenoel hava, kan ve kontrast maddenin ekstrasvasasyonu olması duedonal yaralanmayı düşündürür(18).

Resim 5: Duedanal yaralanma

Böbrek Yaralanması

Künt böbrek travmasının değerlendirilmesinde BT kullanımının başlıca endikasyonları arasında, gross hematüri, şokla ilişkili mikroskobik hematüri (sistolik kan basıncı 90 mm Hg) ve tanısal periton lavajının pozitif olduğu mikroskobik hematüri yer almaktadır. Hematüri ve hipotansiyon varlığı, böbrek hasarı ile ilişkili iki önemli klinik belirtidir. Ne yazık ki, hematüri şiddeti ile böbrek hasarının şiddeti arasında zayıf bir korelasyon vardır. Bilgisayarlı tomografi (CT) şu anda hemodinamik olarak stabil durumdaki hastada künt abdominal travmanın değerlendirilmesi için tercih edilen tanı aracıdır. Böbrek hasarının ciddiyetini doğru bir şekilde değerlendirmek, üriner ekstravazasyon ve perirenal kanama varlığını belirlemek ve renal vasküler pedikülün durumunu belirlemek için kullanılabilir. Ayrıca, klinik olarak gizli, aktif renal veya perirenal kanamanın yanı sıra, tedavi seçimini etkileyebilecek tümörler ve konjenital varyasyonlar gibi beklenmedik yapısal anormallikleri tanımlamak için de kullanılabilir(20).

Amerikan Travma Cerrahi Derneği'nin Renal Yaralanma Ölçeği:

Grade 1. Mikroskopik veya gros hematüri, görüntüleme çalışmalarının normal bulguları ile; böbrek kontüzyonu; parankimal laserasyon olmaksızın genişlemeyen subkapsüler hematoma

Grade 2. Retroperitonla sınırlı genişlemeyen perirenal hematoma; renal kortekste yüzeysel laserasyonlar (<1 cm derinlik)

Grade 3. Toplama sistemine uzanmadan veya üriner ekstravazasyon olmaksızın renal kortekste > 1 cm derinlikte laserasyonlar

Grade 4. Renal korteks, medulla ve toplama sistemi boyunca uzanan laserasyonlar; içerdiği kanama ile ana renal arter veya ven yaralanmaları; parankimal laserasyon olmaksızın segmental renal arter trombozu

Grade 5. Böbreği tamamen parçalayan laserasyonlar; böbreğin devaskularizasyonu ile birlikte renal hilum yaralanmaları: travmatik renal arteriyel bozulma, travmatik renal arter tıkanıklığı

Resim 6: Böbrek yaralanması

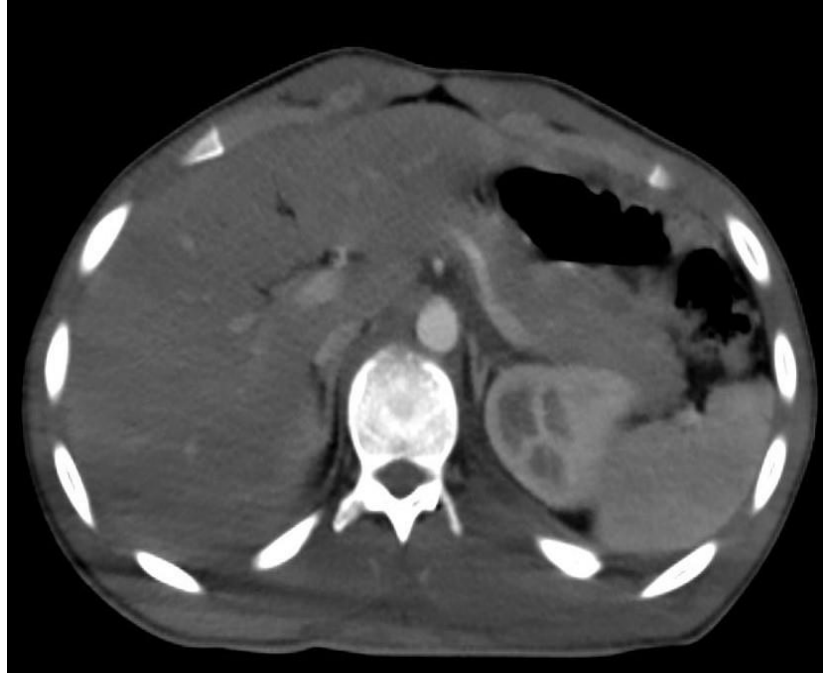


Adrenal Yaralanma

Adrenal bezlerde travma sonucu yaralanma retroperitonun derinliklerinde nispeten iyi korunmuş pozisyonları nedeniyle nadir karşılaşılan bir durumdur. Sıklıkla da masif travmalarda görülür. Adrenal travması olan hastalarda mortalite daha yüksek seyretmektedir. Sıklıkla sağ adrenal bezde görülmekle birlikte izole sol adrenal bez yaralanmaları nadir olarak bildirilmiştir. Travmatik bir adrenal yaralanmada hiperdens olarak izlenen oval veya yuvarlak bir hematoma, bezin ödemi veya bez içi kanamalara bağlı bez boyutlarında artış ve çevre yağlı dokuda dansite artışları izlenebilir. Tek taraflı adrenal bez yaralanmalarında hafif klinik

bulgular izlenebilirken, çift taraflı adrenal bez yaralanmalarında ciddi adrenal yetmezlik bulguları gelişebilir (21).

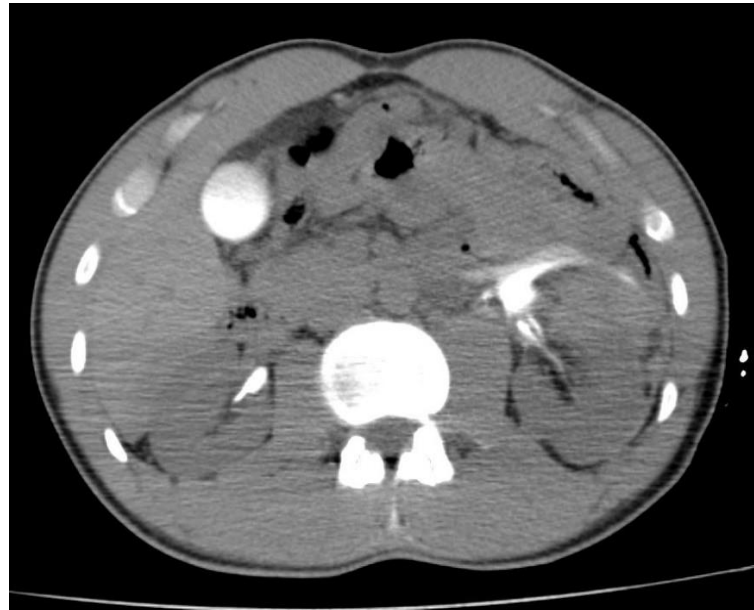
Resim 7: Adrenal yaralanma



Üreter Yaralanması

Künt travma sonrası üreter yaralanmaları nadir olarak görülür. Gross hematüri nadir olarak görülmekle birlikte tanısı zor ve kolayca gözden kaçabilmektedir. Gecikmiş tanılar ürolojik komplikasyonlara neden olmaktadır. Bt de geç fazlarda üreterden kontrast maddenin batın içerisine extravasasyonu üreter yaralanması için tipik bir bulgudur (22).

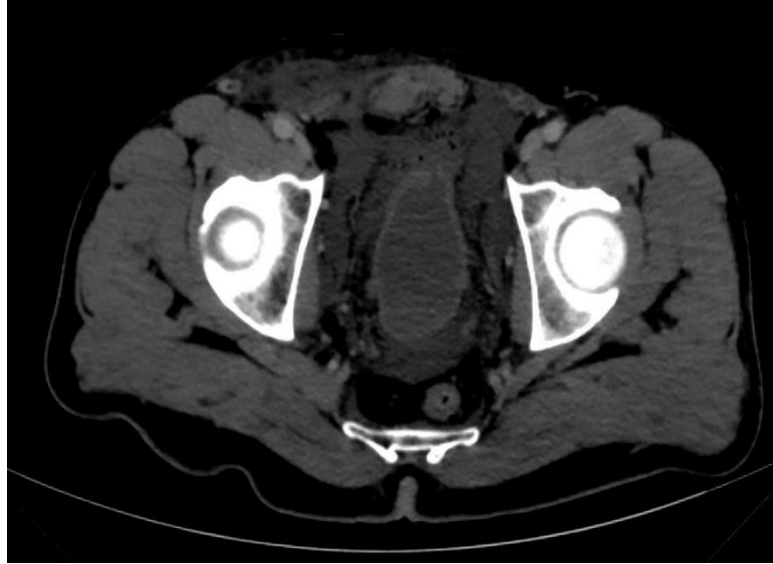
Resim 8: Üreter Yaralanması



Mesane Yaralanması

Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda retrograd olarak kontrast maddenin mesaneye verilip, mesanenin kontrast madde ile dolumu sonrasında kontrast maddenin ekstra vasasyonun görülmesi mesane perforasyonuna işaret eder ve diagnostik peritoneal lavajdan daha fazla bilgi verir. Ayrıca gross hematüri ve pelvik kemik kırıklarda mesane yaralanmasının da eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır(23).

Resim 9: Mesane yaralanması



Sonuç

BT, künt travması olan hastalarda batin ve pelvisin değerlendirilmesinde tercih edilen görüntüleme tekniğidir. BT, batin içi organlardaki yaralanmaların düzeyini gösterir, aktif ve gizli kanamaların hızlı tespiti ve hastaların hızlı bir şekilde müdahale planının ortaya konmasında etkin bir yöntemdir.

Kaynaklar

1. Brofman N, Atri M, Hanson JM, Grinblat L, Chughtai T, Brenneman F. Evaluation of bowel and mesenteric blunt trauma with multidetector CT. *RadioGraphics* 2006; 26:1119-1131.
2. Hughes TM, Elton C. The pathophysiology and management of bowel and mesenteric injuries due to blunt trauma. *Injury* 2002; 33(4):295-302.
3. Cox EF. Blunt abdominal trauma. A 5-year analysis of 870 patients requiring celiotomy. *Ann Surg* 1984;199(4):467-474.
4. Yao DC, Jeffrey RB, Jr, Mirvis SE, Weekes A, Federle MP, Kim C, et al. Using contrast-enhanced helical CT to visualize arterial extravasation after blunt abdominal trauma: Incidence and organ distribution. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(1):17-20.
5. Hoff WS, Holevar M, Nagy KK, Patterson L, Young JS, Arrillaga A, et al. Practice management guidelines for the evaluation of blunt abdominal trauma: The East practice management guidelines work group. *J Trauma.* 2002;53(3):602-615
6. Radhiana Hassan, Azian Abd Aziz, Ahmad Razali Md Ralib, Azlin Saat. Computed Tomography of Blunt Spleen Injury: A Pictorial Review. *Malays J Med Sci.* 2011 Jan-Mar; 18(1): 60-67.
7. Hassan R, Abd Aziz A, Md Ralib AR, Saat A. Computed tomography of blunt spleen injury: A pictorial review. *Malays J Med Sci.* 2011;18:60-7.

8. Zarzaur BL, Kozar RA, Fabian TC, Coimbra R. A survey of American Association for the Surgery of Trauma member practices in the management of blunt splenic injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2011;70:1026–31.
9. Velmahos GC, Toutouzas K, Radin R, et al. High success with nonoperative management of blunt hepatic trauma: the liver is a sturdy organ. *Arch Surg* 2003;138(5):475–480; discussion 480–481.
10. Yoon et al. CT in Blunt Liver Trauma. *RadioGraphics* 2005; 25:87–104.
11. Kozar RA, Crandall M, Shanmuganathan K, et al. Organ injury scaling 2018 update: Spleen, liver, and kidney. (2018) *The journal of trauma and acute care surgery*. 85 (6): 1119 -1122.
12. Atri M, Hanson JM, Grinblat L, Brofman N, Chughtai T, Tomlinson G. Surgically important bowel and/or mesenteric injury in blunt trauma: accuracy of multidetector CT for evaluation. *Radiology* 2008;249:524- 33.
13. Hughes TM, Elton C, The pathophysiology and management of the bowel and mesenteric injuries due to blunt trauma. *Injury* 2002;33(4):295-302.
14. Asayama Y, Matsumoto S, Isoda T, Kunitake N, Nakashima H. A case of traumatic mesenteric bleeding controlled by only transcatheter arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28(2):256-8.
15. Scaglione M, de Lutio di Castelguidone E, Scialpi M, Merola S, Diettrich AI, Lombardo P, et al. Blunt trauma to the gastrointestinal tract and mesentery: is there a role for helical CT in the decision-making process? *Eur J Radiol* 2004;50:67-73.
16. Johnson CD. Pancreatic trauma. *Br J Surg* 1995;82:1153/4.
17. Bradley EL III, Young PR Jr, Chang MC, Allen JE, Baker CC, Meredith W, et al. Diagnosis and initial management of blunt pancreatic trauma: guidelines from a multiinstitutional review. *Ann Surg* 1998;227:861/9.
18. Degiannis E, Boffard K. Duodenal injuries. *Br J Surg* 2000;87:1473-9.
19. Fang JF, Chen RJ, Lin BC, Hsu YB, Kao JL, Kao YC, et al. Retroperitoneal laparostomy: an effective treatment of extensive intractable retroperitoneal abscess after blunt abdominal trauma. *J Trauma* 1999;46:652-5.
20. Alison C. Harris, et al. CT Findings in Blunt Renal Trauma, *RadioGraphics* 2001; 21:S201–S214
21. Ramchandani P, Buckler P.M Imaging of Genitourinary Trauma, *AJR* 2009; 192:1514–1523
22. Ortega SJ et al. CT scanning for diagnosing blunt ureteral and ureteropelvic junction injuries, *BMC Urology* 2008, 8:3 doi:10.1186/1471-2490-8-3
23. Quagliano PV et al. Diagnosis of Blunt Bladder Injury: A Prospective Comparative Study of Computed Tomography Cystography and Conventional Retrograde Cystography, *J Trauma*. 2006;61:410–422. DOI: 10.1097/01.ta.0000229940.36556.bf

Presentation ID/Sunum No= 47

Oral Presentation / Sözlü Sunum

COVID-19 Hastalarında Laboratuvar Parametrelerinin Solunum Fonksiyon Testleri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Dr. Öğretim Üyesi Buğra Kerget¹

¹Atatürk Üniversitesi

Özet

Amaç: Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde hayvan pazarında ortaya çıkan ve kısa süre içerisinde milyonlarca kişiyi enfekte eden SARS-CoV-2 (COVID-19)'da en sık etkilen organ akciğerler olmuştur. Çalışmamızda solunum fonksiyon test parametrelerinin laboratuvar parametreleri ile ilişkisini tespit etmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Aralık 2020 tarihi süresince hastanemiz göğüs hastalıkları servisi ve yoğun bakımında yatmış nazofaringeal sürüntüsünden real-time PCR yöntemiyle COVID-19 tespit edilmiş 60 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların hastaneye yatış ve tedavinin 7. gününde solunum fonksiyon testleri laboratuvar parametreleri ile birlikte değerlendirildi.

Sonuçlar: Hastaların tedavinin 7. gününde gözlenen beyaz küre, CRP ve fibrinojen değerlerinin tedavinin başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,002$, $0,001$, $0,001$ sırasıyla) Solunum fonksiyon testlerinin yapılan istatistiksel analizinde ise 7. günde gözlenen 1. saniyedeki zorlu ekspiryum volumu (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerinin başlangıca nazaran anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,001$, $0,001$). Hastaların takiplerinde gözlenen laboratuvar parametrelerindeki değişimin (7.gün ile 1. gün değerlerinin farkı) solunum fonksiyon testlerindeki değişim ile yapılan korelasyon analizinde CRP düzeyi ile FEV1, FVC düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon gözlemlendi ($r=0,616$, $p=0,01$, $r=0,51$, $p=0,01$)., Fibrinojen düzeyi ile FEV1 ve FVC arasında yapılan korelasyon analizinde yine pozitif yönlü korelasyon gözlemlendi ($r=0,345$, $p=0,01$, $r=0,357$, $p=0,01$).

Tartışma: Covid-19 hastalarının takiplerinde ve taburculuğunda pulmoner fonksiyon testlerindeki düzelmenin veya kötüleşmenin belirlenmesinde fibrinojen ve CRP düzeyleri kolay ulaşılabilir bulaş ihtimalini azaltan parametreler olabilirler.

Anahtar kelimeler: Covid-19, laboratuvar parametreleri, solunum fonksiyon testi

Giriş

Covid-19 Aralık 2019 tarihinden itibaren bir yıla yakın sürede yetmiş milyonun üzerinde kişiyi enfekte etmiştir ve sayı gün geçtikçe de artmaya devam etmektedir. Enfekte ettiği kişilerde asemptomatik seyredebildiği gibi halsizlik, kas eklem ağrısı, iştahsızlık ve tat duyusu kaybı gibi hafif semptomlarla da prezente olabilmektedir. Ancak özellikle ileri yaşta hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, immünsüprese tedavi almak durumunda hastalarda ve gebelerde ağır klinik tablolarla seyredebilmektedir (1).

Ağır klinik tabloların başında akut solunum yetmezliği ve makrofaj aktivasyon sendromu gelmektedir. Her iki tabloda da yoğun düzeyde açığa çıkan proinflamatuvar sitokinler başta akciğer olmak üzere hayati öneme haiz bir çok organda endotelial disfonksiyona neden olabilmektedir. Son çalışmalar akciğerlerde gelişen yaygın alveolar epitel yıkım, kapiller hasar / kanama, hiyalin membran oluşumu, alveolar septal fibröz proliferasyon ve pulmoner konsolidasyonun Covid-19'lu hastalarda en çok etkilenen organın akciğerler olmasına neden olmuştur. Akciğerlerde gözlenen bu hasarlanmanın en somut göstergesi ise solunum fonksiyon testleri olmuştur (2,3).



SARS ve MERS’li hastaların 2 yıllık solunum fonksiyon testi takiplerini içeren çalışmalarda %15,5 – 43.6 arasında değişen oranlarda difüzyon kaybının en önemli patoloji olduğunu ve bunu %5,2- 10,9 arasında ise total akciğer kapasitesindeki azalmanın izlediğini göstermiştir (4,5). Covid-19 hastalarda taburculuk sırasında hastaneye yatış anında hafif, orta ve ağır pnömoni olarak gruplandırılan hastaların yapılan solunum fonksiyon testlerinde ise 1. saniyedeki zorlu ekspirum volumu (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark gözlenmezken difüzyon kapasitesinin hastalığının ağırlığı ile korele olarak azaldığı tespit edilmiştir (6). Covid-19’le hastalarda solunum fonksiyon testi uygulamaları aşırı bulaşın önlenmesi amacıyla hastalığın aktif döneminde sıklıkla önerilmemektedir. Ancak akciğer tutulumunun önemli yer tuttuğu bu hasta grubunda klinik düzelme olmasına rağmen devam eden hipoksi ve uzun süren radyolojik bulgular pulmoner fonksiyon testlerinin ne boyutta düzeldiğini kestirebilmede önemli güçlükler yaratmaktadır.

Çalışmamızda Covid-19 hastalarda önemli bir sorun olan pulmoner fonksiyon kaybının gösterilmesinde solunum fonksiyon testleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçladık.

Materyal ve metod

Çalışma dizaynı

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi acil servisine yeni başlayan ateş, öksürük, nefes darlığı, halsizlik, ani başlayan tat ve koku duyusunda azalma şikayetleri başta olmak üzere son 14 gün içerisinde yurt dışı ziyaretinden dönen, şüpheli COVID-19 hastası ile temas etmiş olan hastalar dahil edildi. Hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce hastalara (veya yakınların) araştırmanın amacı hakkında ayrıntılı olarak bilgi verildi ve katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce yerel etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışma grubu

COVID-19 açısından yüksek riskli hastalara standardize bir şekilde yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) çekildi. YRBT sonuçları doğrultusunda COVID-19 açısından yüksek şüpheli hastalar veya radyolojik olarak atipik bulgular olsa da klinik şikayetleri uyumlu hastalara yatış verildi. Hastalardan nazaofaringeal sürüntü alınarak real time PCR metoduyla COVID-19 tanısı konuldu. Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesinde Covid-19 nedeniyle 01-31 Aralık 2020 tarihleri arasında yatan ilk başvuru anında ve tedavinin 7. gününde takiplerinde akut solunum sıkıntısı ve makrofaj aktivasyon sendromu gelişmemiş PO_2/FiO_2 oranı 200 üstünde seyreden 60 hasta çalışmaya dahil edildiler.

Hastaların kliniğe yatış verildikten sonar günlük olarak hematolojik parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içerecek şekilde biyokimyasal parametreleri, pıhtılaşma parametreleri, ferritin, D-Dimer, troponin-I ve CRP düzeylerine bakıldı.

Dışlanma kriterleri

Solunum fonksiyon testi uygulamasında kontrendike oluşturabilecek (yakın zamanda geçirilmiş MI, pulmoner emboli, serebral anevrizma, aktif hemoptizi, pnömotoraks, bulantı, kusma, yakın zamanda toraks, batin ve göz cerrahisi geçirmiş olma) durumlar solunum fonksiyon testi öncesinde hastalarda belirlendi ve çalışmaya dahil edilmediler. Ayrıca 7 günlük takipleri süresinde solunum fonksiyon testi uygulanmasını etkileyecek sekonder bakteriyel enfeksiyonlara sekonder akut solunum sıkıntısı veya makrofaj aktivasyon sendromu gelişen hastalar da çalışma dışı bırakıldılar.

SFT uygulanması

Solunum fonksiyon testi uygulayacak personel olası bulaşı engellenmesi için koruyucu ekipman ile negatif basınçlı odaya alındı. Solunum fonksiyon testi öncesinde yaş, boy, kilo ölçümü yapıldı. Testen önce 24 saat öncesine kadar sigara içilmemesi, 4 saat öncesine kadar alkol kullanılmamasına, 30 dakika öncesine kadar ağır egzersiz yapılmamasına, göğüs karın hareketlerini kısıtlayıcı giysiler giyilmemesine, 2 saat öncesine

kadar ağır yemek yenmemesine dikkat edildi. Oda havası ve barometrik basınca göre BTPS düzeltilmesi yapıldı. Yapılacak manevra teknisyen tarafından hastaya anlatıldı. Hastaya 3 kabul edilebilir spirogram yaptırıldı. Tekrarlanabilirlik ve kabul edilebilirlik kriterlerine uygun testler çalışmaya dahil edildi. Spirometri aynı teknisyen tarafından Plusmed MIR SpiroLab III cihazı ile yapıldı.

Tanımlar ve Tedavi

Hastalarda aksillar olarak ölçülen ve 37.3 C üstünde olan sıcaklık ateş olarak tanımlandı. Bakteriyemi veya pnömoni semptom ve bulguları ile seyreden alt solunum yollarından endotrakeal aspirat ya da balgam ile yeni bir patojen ile pozitif kültür örneğinin gösterilmesi sekonder bakteriyel enfeksiyon olarak tanımlandı. Ventilatör ile ilişkili veya hastane kaynaklı pnömoni tanısı konulan hastalara mevcut kılavuzlar doğrultusunda tedavi planlandı. Akut solunum yetmezliği tanısı ve derecelendirmesi Berlin 2015 tanı kriterlerine göre konuldu. Hastaların günlük bakılan kardiyak spesifik troponin düzeyinin normalin üstünde gözlenmesi durumunda ekokardiyografi ile yeni gelişmiş olabilecek kardiyak patolojiler açısından değerlendirildi. Koagulapati olarak protrombin zamanında normalin 3 saniye üstü, parsiyel tromboplastin düzeyinde ise normalin 5 saniye üstü tanımlandı. Hastaların ağırlıklarına göre tedavi stratejisi Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 erişkin tanı ve tedavi rehberine göre yapıldı. Tedaviye rağmen devam eden dirençli ateş, devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP ve ferritin değerleri, D-dimer yüksekliği, lenfopeni ve trombositopeni şeklinde sitopeniler, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hipofibrinopeni veya trigliserid değerlerinde yükselme gibi bulgularının varlığı durumunda hastalar MAS açısından takibe alındı. Bu parametrelerde günlük bakılan ardışık ölçümlerde yükselme olması ve bu durumun sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ile açıklanamaması durumunda hastalara MAS'a yönelik kontrendike durum yok ise 400 mg tosilizumab uygulaması yapıldı. 24 saat sonra bakılan laboratuvar parametreleri ve vital bulgularında anlamlı düzelme gözlenmeyen hastalarda tosilizumab aynı dozda tekrarlandı.

Biyokimyasal parametrelerin ölçümü

Venöz kan örnekleri tüm hastalardan en az 15 dakika yarı küre istirahatinden sonra antekübital venden alındı. Tüm kan örnekleri pıhtılaşmayı önlemek için etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere alındı. Troponin I konsantrasyonları, bir Immulite 2500 (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Almanya) kullanılarak kemilüminesan immünoassay ile ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin analizinde Statistical Package for Social Sciensess (SPSS) v24.0 programı kullanıldı. Kategorik veriler sayı, yüzde, numerik veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Tedavi grubunda yapılan ardışık ölçüm sonuçlarının karşılaştırılmasında, normal dağılmayan numerik veriler için Friedman Testi ve Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon Testi kullanıldı. Laboratuvar parametrelerindeki değişimin solunum fonksiyon testlerindeki değişim ile yapılan korelasyon analizinde ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ şartı sağlandığında sonuçlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması $51,4 \pm 18,2$ idi. Hastaların 42'si (%70) erkek, 18'i ise (%30) kadın idi. Erkek hastaların yaş ortalaması $55,1 \pm 12,5$, kadın hastaların ise $50,1 \pm 10,4$ idi. Hastaların yaş ortalamaları arasında yapılan istatistiksel analizde erkek hastaların yaş ortalaması kadın hastalara nazaran anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlemlendi ($p=0,04$). Hastaların boy ortalaması $168,8 \pm 9,1$ cm, ağırlık ortalaması ise $82,3 \pm 11,4$ kilogram idi. Hastaların 3'ünde daha önceden bilinen koroner arter hastalığı, 5'inde diyabetes mellitus, 1'inde ise astım tanısı mevcut idi.

Hastaların tedavinin 7. gününde gözlenen beyaz küre, CRP ve fibrinojen değerlerinin tedavinin başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,002, 0,001, 0,001$ sırasıyla)

Solunum fonksiyon testlerinin yapılan istatistiksel analizinde ise 7. günde gözlenen FEV1 ve FVC değerinin başlangıca nazaran anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,001$, $0,001$).

Hastaların takiplerinde gözlenen laboratuvar parametrelerindeki değişimin (7.gün ile 1. gün değerlerinin farkı) solunum fonksiyon testlerindeki değişim ile yapılan korelasyon analizinde CRP düzeyi ile FEV1, FVC düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon gözlemlendi ($r=0,616$, $p=0,01$, $r=0,51$, $p=0,01$). Fibrinojen düzeyi ile FEV1 ve FVC arasında yapılan korelasyon analizinde yine pozitif yönlü korelasyon gözlemlendi ($r=0,345$, $p=0,01$, $r=0,357$, $p=0,01$). Laboratuvar parametrelerinin değişim açısından kendi aralarında yapılan korelasyon analizinde ise CRP ile fibrinojen ve ferritin arasında korelasyon gözlemlendi ($r=0,609$, $p=0,01$, $r=0,308$, $p=0,017$).

Tartışma

Çalışmamızda CRP, ferritin ve fibrinojen düzeyinin Covid-19 hastalarda daha önceki yapılan çalışmalarla uyumlu olarak takiplerinde gerilediği gözlemlendi. FEV1 ve FVC düzeylerinin ise takiplerinde yükseldiği tespit edildi. Hastaların tedavinin başlangıcında gözlenen restriktif tablonun tedavinin 7. gününde düzeldiği gözlemlendi. Laboratuvar parametrelerindeki 7 günlük değişimin solunum fonksiyon testlerindeki değişim ile yapılan korelasyon analizinde CRP ve fibrinojen düzeylerindeki değişim ile korele olarak FEV1, FVC değerlerinde yükselme olduğu gözlemlendi.

11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2019 koronavirüs hastalığını (Covid-19) pandemi olarak ilan etti. 15 Aralık itibarıyla, dünya çapında 72 milyondan fazla vaka doğrulanmıştır [1]. Covid-19 ile ilişkili geniş çapta belgelenmiş çalışmalarda hastalık sırasında ve sonrasında akciğerlerde geniş çaplı hasarlanma olduğu belirlenmiştir. Yakın tarihli bir rapor, Covid-19 pnömonisi olan taburcu edilmiş hastaların akciğer bilgisayarlı tomografi taramalarında hala sekel anormalliklere sahip olduğunu ve buzlu cam opasitesinin en yaygın model olduğunu ortaya koymuştur (7). Diğer koronavirüs pnömonisinden kurtulmuşlarda (şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS)), pulmoner fonksiyon ve egzersiz kapasitesindeki kalıcı bozulmanın aylarca hatta yıllarca sürdüğü bilinmektedir (5,8-10). Bununla birlikte, şimdiye kadar, taburcu edilmiş Covid-19 hastalarında pulmoner fonksiyon kaybını değerlendiren makale sayısı ise sınırlı düzeyde kalmıştır.

SARS-CoV-2, insan solunum yollarını, vasküler ve bağışıklık hücrelerini enfekte eder ve solunum yollarında, özellikle akciğerlerde ciddi hasara neden olabilir. Hastalığın şiddeti, bağışıklık sisteminin etkinliğine bağlıdır. Şimdiye kadar mevcut olan veriler, viral enfeksiyonun, hiperinflamatuvar bir durum olan makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) olarak etiketlenecek kadar ciddi bazı durumlarda konakçıda aşırı bir bağışıklık reaksiyonuna yol açabileceğini göstermektedir (11).

Covid-19 hastalarında TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-6, IL-18 ve nitrik oksit olmak üzere bir çok proinflamatuvar sitokin açığa çıkar. Bu sitokinler vasküler permabilitenin artışına neden olarak doku perfüzyonunda bozulmanın yanı sıra endotelial hasarlama ve mikrotombüs oluşumuna da neden olabilmektedirler. Vasküler permeabilitedeki bu artış akciğer dokusunda ve interstisyel alanda sıvı birikimine bunun sonucunda da akut solunum yetmezliği tablosunun oluşmasına neden olmaktadır. Bu proinflamatuvar sitokinlerin baskılanması, viral enfeksiyonlar dahil olmak üzere birçok inflamatuvar durumda terapötik olarak faydalı olmuştur. Akciğerde artış gösteren sitokin düzeyi alveoler epitelyum hasarına, alveoler septal fibröz proliferasyona, hayalen membran oluşumuna ve pulmoner konsolidasyonların gelişmesine neden olmaktadır (12). Bu durum Covid-19 ile başvuran hastalarda akciğerlerdeki restriktif patoloji ve difüzyon kaybının en önemli nedenini oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar bu sürecin gerilemeyle birlikte hastaların taburcu olduğu sürece de devam ettiğini göstermiştir. Yüz on Covid-19 hastasını içeren çalışmada hastaların taburculuk sırasında pulmoner fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde hastalık ağırlığı ile korele olarak difüzyon kapasitesinin düştüğü gözlemlenmiştir (13). Ancak çalışmanın çarpıcı yönlerinden biri DLCO düzeyinin DLCO/VA düzeyine nazaran daha büyük düşüş gözlenmesi olmuştur ki bu durum difüzyon membranındaki zaafiyetinin düşük akciğer hacmine nazaran daha fazla etkili olduğunu düşündürmekteydi (6).

Yoğun inflamatuvar sitokin deşarjı sonrasında Covid-19 hastalarında CRP, ferritin, fibrinojen gibi akut faz reaktantları ve D-Dimer düzeylerinde de artış olduğu ve bu parametrelerin morbidite ve mortaliteyle ilişkili olabileceği gözlemlenmiştir (14). Bu parametrelerden fibrinojen, CRP ve ferritin ile yapılan çalışmalarda yüksek

düzeyde tespit edilmiş olan CRP, fibrinojen ve ferritin düzeyleri ile FEV1 ve FVC düzeyleri arasında ters korelasyon olduğu gözlenmiştir (15-17). İnflamatuvar hastalıkların önemli bir kısmında artış gösteren bu akut faz reaktantların interstisyel akciğer hastalıklarında parankimal fibrozis ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda ise parankimal fibrozis artışı ile korele olarak yükseldiği gözlenmiş ve takipte kullanılabilecek parametreler olabileceği vurgulanmıştır (18,19).

Çalışmamızda Covid-19 hastalarında başlangıçta akciğerlerde gözlenen parankimal infiltrasyon artışına bağlı olarak gözlenen restriktif paternin takiplerinde konsolidasyonlarda gözlenen regresyon ile birlikte gerilediğini gözlemledik. CRP ve fibrinojen düzeylerindeki düşüş ile artış gösteren solunum fonksiyon testleri ön planda düzelen enflamasyona sekonder değerlendirildi. Ancak Covid-19'da gözlemlediğimiz tecrübeler doğrultusunda hastalarda uzun dönem takiplerde fibrozis kalıcı olabilmekte ve restriktif patern ile difüzyon kaybı hastalarda gözlenebilmektedir. Daha önceden yapılan araştırmalarda parankimal fibrozis artışı ile ilişkilendirilmiş plasma fibrinojen düzeyinin Covid-19 takiplerinde gerilemesi hiyalin membran oluşumu, alveolar septal fibröz proliferasyon gibi interstisyel akciğer hastalıklarında da gözlenen patolojilerin ön planda olduğu bu hastalıkta parankimal fibroze gidişi değerlendirebilecek bir parametre olabileceğini de düşündürmektedir.

Çalışmamızda gözlenen en önemli limitasyon ise solunum fonksiyon testlerindeki restriktif patolojinin etyolojisinin değerlendirilmesinde difüzyon kapasiteleri ve total akciğer kapasitelerinin de değerlendirilememesi olmuştur. Ancak bulaş ihtimalini minimize edebilmek için kurulan negatif basınçlı odaya ancak portabl solunum fonksiyon testinin koyulabilmesi bu duruma neden olmuştur.

Sonuç olarak Covid-19'lu hastalarda laboratuvar parametreleri ile radyolojik bulguların değerlendirilebilmesi kolay ulaşılabilir bir metot haline gelmişken hastaların pulmoner fonksiyon kapasitelerinin bulaşın önlenmesi amacıyla değerlendirilememesi takiplerde ve taburculukta en önemli problem olmuştur. Bu nedenle kolay ulaşılabilir parametrelerin yol göstericilik açısından değerlendirildiği çalışmamızda CRP ve fibrinojen düzeylerindeki birlikte düşüşün artmış pulmoner fonksiyonel kapasiteyle ilişkili olabileceğini gözlemledik.

Kaynaklar

1. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili S-M, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biological procedures online*. 2020;22:1-10.
2. Kerget B, Kerget F, Koçak AO, et al. Are Serum Interleukin 6 and Surfactant Protein D Levels Associated with the Clinical Course of COVID-19? *Lung*. 2020;198(5):777-784.
3. Kerget B, Kerget F, Aksakal A, Aşkın S, Sağlam L, Akgün M. Evaluation of alpha defensin, IL-1 receptor antagonist, and IL-18 levels in COVID-19 patients with macrophage activation syndrome and acute respiratory distress syndrome. *Journal of Medical Virology*. 2020.
4. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2020;52(5).
5. Park WB, Jun KI, Kim G, et al. Correlation between pneumonia severity and pulmonary complications in Middle East respiratory syndrome. *Journal of Korean medical science*. 2018;33(24).
6. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *European Respiratory Journal*. 2020;55(6).
7. Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology*. In:2020.
8. Hui D, Joynt G, Wong K, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax*. 2005;60(5):401-409.
9. Hui DS, Wong KT, Ko FW, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*. 2005;128(4):2247-2261.
10. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, TO KW, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010;15(3):543-550.

11. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome. *Autoimmunity reviews*. 2020;102537.
12. Otsuka R, Seino K-i. Macrophage activation syndrome and COVID-19. *Inflammation and regeneration*. 2020;40(1):1-6.
13. Nusair S. Abnormal carbon monoxide diffusion capacity in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *European Respiratory Journal*. 2020;56(1).
14. Lagadinou M, Solomou EE, Zareifopoulos N, Marangos M, Gogos C, Velissaris D. Prognosis of COVID-19: Changes in laboratory parameters. *Age (yrs)*. 2020;62(13.4):47-16.42.
15. Shaaban R, Kony S, Driss F, et al. Change in C-reactive protein levels and FEV1 decline: a longitudinal population-based study. *Respiratory medicine*. 2006;100(12):2112-2120.
16. Lee CH, Goag EK, Lee SH, et al. Association of serum ferritin levels with smoking and lung function in the Korean adult population: analysis of the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016;11:3001.
17. Shibata Y, Abe S, Inoue S, et al. Relationship between plasma fibrinogen levels and pulmonary function in the Japanese population: the Takahata study. *International journal of medical sciences*. 2013;10(11):1530.
18. Enomoto N, Oyama Y, Enomoto Y, et al. Prognostic evaluation of serum ferritin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *The clinical respiratory journal*. 2018;12(8):2378-2389.
19. Bargagli E, Madioni C, Bianchi N, Refini R, Cappelli R, Rottoli P. Serum analysis of coagulation factors in IPF and NSIP. *Inflammation*. 2014;37(1):10-16.

Presentation ID/Sunum No= 52

Oral Presentation / Sözlü Sunum

**Adenoid Vejetasyon ve Tonsilla Palatinanın Yüzey ve Derin Doku Florasının
Efüzyonlu Otitis Media Etiyopatogenezindeki Rolü**

Uzman Dr. İsmail İlter Denizoglu¹

¹Ege Sante Tıp Merkezi

Özet

Efüzyonlu otitis media (EOM) etiopatogenezinde enflamasyon teorisinin etkin olduğunu savunan bu çalışmada, kronik adenotonsillit tanısı alarak opere olan çocuk hastaların adenoid ve tonsillerinden alınan yüzey ve derin doku örnekleri ile efüzyon sıvıları mikrobiyolojik olarak incelenmiştir. Hastalar, EOM olup olmadıklarına göre iki gruba ayrılmış ve sonuçlar bu ayrım gözönünde tutularak değerlendirmeye alınmıştır. EOM saptanan birinci grupta adenoid derin doku anaerob kültürlerinde, anaerob (*Bacteroides* sp. ve *Veillonella* sp.) bakterilerin daha baskın üremesi anlamlı farklılık göstermiştir. Tonsil ve orta kulak materyal kültürlerinde anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kliniğe akut olarak yansımayan süregen enflamasyonun kaynağının, adenoid derin dokusunda yerleşen anaerob bakteriler olduğu düşünülmüştür. Mikrobiyolojik üreme sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesi, EOM olan hastalarının adenoid derin doku florasında diğer gruba oranla anaerob bakterilerin daha yüksek oranda bulunduğunu göstermiştir. EOM etiyojisini açıklayan teoriler ve bu çalışmada elde edilen sonuçlar gözönüne alındığında; medikal tedavide antibiyotikler ve özellikle antianaerobikler; cerrahi tedavide ise adenoidektominin EOM tedavisinde etkili olduğunu düşündürmektedir. **Anahtar kelimeler:** Efüzyonlu otitis media, Kronik adenotonsillit, Adenoid derin florası.

**The Role of the Surface and Deep Tissue Flora of Adenoid Vegetation and Tonsilla Palatina in the
Etiopathogenesis of Otitis Media with Effusion**

Abstract

In this study, which defends that the theory of inflammation is effective in the etiopathogenesis of the otitis media with effusion (OME), surface and deep tissue samples taken from adenoids and tonsils and middle ear effusion fluids of pediatric patients with chronic adenotonsillitis were examined microbiologically. The patients were divided into two groups according to whether they had OME or not, and the results were evaluated based on this distinction. In the first group with OME, the growth of anaerobic bacteria (*Bacteroides* sp. and *Veillonella* sp.) in adenoid deep tissue anaerobe cultures showed a significant difference. There was no significant relationship between the microbiological cultures from tonsil and middle ear samples. It was thought that the source of chronic inflammation, which was not acutely reflected in the clinical presentation, was anaerobic bacteria settled in the deep tissue of the adenoid. Statistical evaluation of microbial culture results showed that anaerobic bacteria were found at a higher rate in the adenoid deep tissue flora of patients with OME compared to the other group. Considering the theories explaining the etiology of OME and the results obtained in this study; antibiotics and especially antianaerobics in medical treatment. The results of the study suggests that adenoidectomy and antibiotic (antianaerobic) medication may be choice of therapy in OME treatment.

Keywords: Otitis media with effusion, chronic adenotonsillitis, adenoid deep flora

Giriş

Efüzyonlu otitis media (EOM), çocukluk çağında en sık görülen hastalıkların başında gelmektedir. Tarama testleri, 7 yaşına gelmiş çocukların %90' ından fazlasında, en az bir kere orta kulakta sıvı geliştiğini göstermektedir.1 Hastalık, orta kulakta münden zengin bir sıvının toplanması ile karakterlidir. Bu durum,



kliniğe 20-30 dB iletim tipi işitme kaybı ile yansır. Özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda işitme kaybı; konuşma ve dil gelişimi yanında algısal gelişimi ve böylece çocuğun eğitimini de olumsuz etkilemektedir.²

Efüzyonlu otitis media, timpan membran bütünlüğü bozulmaksızın orta kulak ve östaki tübünde düşük dereceli enflamasyon ve sıklıkla orta kulakta sıvı birikimi ile karakterli bir hastalıktır. Adenoidin EOM patogenezindeki etkisi konusunda en çok kabul gören teori, enflamasyon teorisidir.³ EOM'da östaki tübündeki enflamasyonun en yoğun olduğu bölge, nazofarenkse açıldığı yerdir. Adenoid dokusundaki patojenik mikroorganizmaların uzun süreli varlığı ile enflamatuar süreç tuba östakiye ilerlediği, orta kulak iltihabının gelişmesine neden olmaktadır.⁴ Adenoidin anatomofizyopatolojisi gözönüne alındığında, anaerob floranın kolonize olduğu ve gerek lokalizasyon gerekse süregen ve düşük şiddette enflamasyon oluşturan adenoid derin dokusu, enflamasyon odağı için ideal özelliklere sahiptir.

Bu çalışmanın amacı, EOM etiopatogenezinde yeri olduğu bilinen, ancak mekanizması halen tam olarak anlaşılmamış olan kronik subakut enflamasyonun adenoid doku derinliğinde üreyen bakterilerle ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, 1995 yılı Ocak-Haziran ayları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda opere edilen hastalardan alınan operasyon materyal örneklerinin Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya, daha önce Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde EOM olan veya olmayan ve kronik adenotonsillit tanısı alarak opere edilen 56 çocuk hasta dâhil edilmiştir. Hastaların 38'i erkek (%67.9), 18'i kız (% 32.1) olarak dağılım göstermektedir. Hastalar EOM varlığına göre iki gruba ayrılmış; birinci grupta, EOM tanısı alan 20'si erkek 9'u kız olmak üzere toplam 29 hasta; ikinci grupta ise EOM tanısı almayan 18'i erkek 9'u kız toplam 27 hasta incelenmiştir. Hastalar 0-3 yaş arası 4 hasta (%7.14), 4-6 yaş arası 32 hasta (%57.14), 7-15 yaş arası 20 hastanın (%35.71) bulunduğu görülmüştür.

Hastaların tümüne adenoidektomi yapılmış, tonsillektomi 56 hastanın 55'inde cerrahiye eklenmiştir. 15 hastaya iki taraflı, 8 hastaya tek taraflı ventilasyon tüpü uygulaması yapılmıştır. Tek taraflı ventilasyon tüpü uygulanan hastaların 4'ünde diğer kulağa parasentez eklenmiş, 7 hastaya ise sadece parasentez uygulanmıştır.

Örnekler; adenoid yüzey sürüntüsü, adenoid ince iğne aspirasyon materyali, tonsil yüzey sürüntüsü, tonsil ince iğne aspirasyon materyali ve orta kulak sıvısı aspirasyon materyali şeklinde beş ayrı materyal hazırlanarak değerlendirmeye alınmıştır. İnce iğne aspirasyonları, 20 mL'lik şırınga ve 18G iğne kullanılarak ortalama 2 veya 3 kez aspirasyon işlemi yapılarak gerçekleştirilmiş ve alınan sürüntü örnekleri, beyin- kalp infüzyon buyyon içeren steril kapaklı tüplere konulmuştur. Aspirat örnekleri ise hemin ve vitamin K1 ile zenginleştirilmiş thioglikolat buyyon içeren steril kapaklı tüplere alınmış ve hemen sonra transport besiyerlerine ekilerek en geç bir saat içinde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılmıştır.

Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen sürüntü örnekleri; %5 koyun kanlı agar, çukolata agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) besiyerlerine tek koloni düşürme yöntemi ile ekilmiştir. Anaerobik kültürler için aspirasyon örneği, %5 koyun kanlı hemin ve vitamin K1 ile zenginleştirilmiş anaerobik Brucella agar ve Vankomisin-Kanamisin ile zenginleştirilmiş anaerobik kanlı Brucella agar besiyerlerine tek koloni düşürme yöntemi ile ekilmiştir. Anaerob kültür sonrasında üreyen bakterilerin; fakültatif anaerob olmadıklarını teyid etmek için, üretilen suşlar çikolata agara tekrar ekilerek, aerobik ortamda 48 saat daha inkübe edilmiş, sonuçta üreme olması halinde, bakteri fakültatif anaerob olarak kabul edilmiştir. Değerlendirme yapılırken, farengial florada normalde saptanabilen ve baskın özellik göstermeyen kültürler normal flora adı altında toplanmış ve

ayrı ayrı tanımlama yapılmamıştır. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi, multivaryant analiz için 'Chi square test ', 'Fisher's exact test', 'Binomial test' ve yaş grupları ile ilgili analizlerde 'Chi square for trend' testleri kullanılmıştır.

Bulgular

Adenoid yüzey ve derin doku örneklerinin aerob kültür sonuçları Tablo1'de topluca gösterilmiştir. Mikrobiyolojik değerlendirmeler sonucunda; adenoid yüzey sürüntüsünde her iki grupta da tüm kültürlerde üreme saptanmıştır. Adenoid yüzey kültür sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesinde EOM gelişimi ile anlamlı ilişki olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$). Adenoid aspiratlarının aerob kültürlerinde normal flora saptanmamıştır. Adenoid derin doku aspirat kültürlerinin, EOM gelişimine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu saptanmamıştır ($p>0.05$). Yapılan istatistiksel analizde de iki grup arasında *S. aureus*'un anlamlı dağılım göstermediği görülmüştür ($p>0.05$). Ayrıca ayrı ayrı incelendiklerinde tek başlarına istatistiksel olarak anlamlı hâkimiyet sağlamamalarına rağmen, *Bacteroides* ve *Veillonella* üremesindeki farklılığa bağlı olarak genel anlamda anaerob bakteriler SOM grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($p<0.05$). Tablo 2'de tonsil yüzey ve derin aspiratlarının mikrobiyolojik kültür sonuçları gösterilmiştir. Tonsil yüzey ve derin doku florasının ve tonsil derin doku aerob kültür sonuçlarının istatistiksel olarak EOM gelişimine etkisi olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). (Tablo)

Tonsil derin doku anaerob kültür sonuçlarının EOM ile anlamlı istatistiksel ilişkisi gösterilememiştir ($p>0.05$). Buna göre adenoid ve tonsillerin; yüzey ve derin doku florası arasında belirgin farklılıklar dikkati çekmektedir. Her iki dokunun da yüzey kültürlerinde normal flora hâkimiyeti söz konusudur. Yüzey sürüntülerinin anaerob kültürlerinde hiç üreme saptanmamıştır. Derin doku kültürlerinde ise tüm grupta adenoidlerin %75; 'inde (42/56), tonsillerin %83' ünde (44/53) anaerob bakterilerin ürediği görülmektedir.

Alınabilen kulak aspirasyon örneklerinden yapılan kültürlerin bir tanesi haricinde (*S.epidermidis*) hiçbirinde üreme saptanmamıştır.

Yaşa göre dağılım incelendiğinde; hastaların %57'sinin 4-6 yaşta, %36'sının 7-15 yaşta ve %7'sinin ise 0-3 yaşta olduğunu görmekteyiz. Ancak bakteri cinslerinin bu yaş aralıklarında anlamlı dağılım göstermediği gözlenmiştir ($p>0.05$). Aerob kültürlerde (*S.aureus*, *M. catarrhalis*, *E. coli* ve *K. pneumoniae* için) yapılan beta laktamaz tayinlerinde EOM' lı hastaların tonsil dokusunda beta laktamaz üretiminin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Tek tek ele alınıp incelendiğinde, üreyen bakterinin cinsi ile SOM gelişimi arasında anlamlı dağılım saptanmamıştır ($p>0.05$). Yaş ile kültürlerde üreyen bakterilerin beta laktamaz üretimi arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Bununla birlikte, kültür sonuçları yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, normal floranın 0-3 yaş grubunda %50, 4-6 yaş grubunda %59, 7-15 yaş grubunda %65 olduğunu görmekteyiz. Bu durum, yaş ilerledikçe nazofarenks florasındaki patojen bakteri baskınlığının azaldığını düşündürmektedir.

Tartışma

Normal orofarengeal floranın bir parçası olan ve burada aeroblara göre 10:1 oranında bulunan anaerobların Waldeyer Halkası'nın elemanları olan adenoid ve tonsil florasında da bulunmaları doğaldır. Adenotonsilliti de içeren oral enfeksiyonlarda potansiyel olarak önemli rol oynayan anaeroblar, adenoid derin dokusunda yerleşip kronik subakut enflamasyon oluşturarak sürekli olarak antijenik stimülasyon gelişmesinde rol alırlar.5 Çalışmamızın sonuçlarına göre tonsil derin doku kültürleri ile adenoid derin doku kültürleri arasında belirgin bir paralellik bulunmaktadır. Özellikle anaerob floranın her iki derin doku arasındaki benzerliği dikkat çekicidir. Bu benzerliğin EOM olan ve olmayan iki hasta grubu arasında da mevcut olması; bu verilerin pratikte kullanımı açısından önemli ipuçları vermektedir.

Adenoid ve tonsil derin dokularında çeşitli patojenlerin sürekli bulunuşları, bu florayı oluşturan bakterilerin büyük bir bölümünün anaerob olması ile açıklanabilir. Akut ataklar arasında bu bakterilerin ortadan kaybolması, sadece geçici bir süre içindir. Tekrar ortaya çıkmaları, derin dokularda aktivite kazanmalarıyla mümkündür. Kronik olarak enfekte adenoid dokusu, patojen mikroorganizmaların kaynağı olarak östaki disfonksiyonu yoluyla orta kulak hastalıklarının tekralanması veya süregelenlik kazanmasına yol açabilir.

Ingvarsson ve arkadaşları 6, 5 yaşına kadar sağlıklı çocuklarda nazofarenkste patojen bakterilerin bulunabildiğini saptamışlardır. 0-7 yaş arası 180 sağlıklı çocukta yapılan bu çalışmada; nazofarenksten yüzey sürüntüsü şeklinde alınan örneklerin %37' sinde üreme olmamış, %36' sında *M. catarrhalis*, %19' unda *S. pneumoniae*, %i3' ünde *H. Influenzae*, %5' inde ise A grubu streptokokların ürettiği bildirilmiştir. Üreme oranının yaşla birlikte azaldığı, bunun artan imuniteye bağlı olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda, çalışma grubunun tamamını kronik adenotonsillitli çocuk hastalar oluşturmaktadır. Adenoid yüzey sürüntülerinden yapılan kültürlerin tamamında bakteri üremesi gerçekleşmiştir. Üreyen bakterilerin çoğunluğu normal flora bakterileri, diğerleri sıklık sırasına göre A beta hemolitik streptokoklar, *S. aureus*, *M. catarrhalis'* tir.

Sundberg ve arkadaşlarının 7 76 EOM vakasını içeren çalışmasında, adenoid yüzey sürüntüsü ve orta kulaktan alınan efüzyon sıvısının kültür sonuçları değerlendirilmiştir. Normal çocukların nazofarenkslerinde %15-20 oranında patojen bakteri bulunabildiğinin bildirildiği bu çalışmada, nazofarenks sürüntü örneklerinde en sık üreyen bakteriler, *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* olmuştur. Orta kulak sıvısı örneklerinde ise %18 oranda üreme kaydedilmiş ve üreyen patojenlerin büyük oranda aynı olduğu gözlenmiştir. Derin doku örneklemeinin yapılmadığı bu çalışmada anaeroblara rastlanmamıştır.

Ingvarsson ve arkadaşları 8 96 EOM vakasının %84'ünde nazofarenkste patojen bakteri bulmuşlardır. Bu çalışmada adenoid yüzey sürüntülerinde en sık olarak normal flora ile karşılaşmış, EOM tanısı alan grubun değerlendirilmesinde *S. aureus*, A grubu beta hemolitik streptokoklar ve *M. catarrhalis* en sık üreyen bakteriler olmuştur. Adenoid yüzey sürüntüsü örneklerinde anaeroblara bu çalışmada da rastlanmamıştır. Efüzyon sıvısından yapılan kültürlerde, sadece bir hastada *S. epidermidis* üretmek mümkün olmuş, diğerlerinde bakteri üremesi saptanmamıştır. Efüzyon sıvısında bakteri kültürleri üzerine olan çalışmalar, %18-52 arasında değişen tartışmalı sonuçlar vermektedir. Ayrıca efüzyonlarda bulunan bakterilerin gösterilmesinin; kültürlerden çok, mikroskopik analiz ile mümkün olacağı bildirilmektedir.

Kurono ve arkadaşlarının 9 yaptıkları 458 EOM'lı çocuk hastayı içeren çalışmada, efüzyon kültürlerinde %34 oranında üreme saptanmıştır. Üreyen bakterilerin büyük çoğunluğu *S. epidermidis* olarak bulunmuş ancak bu bakterinin nazofarenks kültürlerinde nadiren ürettiği görülmüştür. İkinci en sık üreyen ve nazofarenks kültürlerinde de gösterilen *S. aureus*'un SOM etiolojisinde rolü olduğu öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda; *S. aureus*'un SOM grubunda hem adenoid aspiratlarında (%41,4), hem de adenoid sürüntülerinde (% 17,9) patojen bakteriler arasında ilk sırayı aldığı belirlenmiştir. EOM olmayan hastaların adenoid aspiratlarında yine ilk sırayı *S. aureus* almıştır (% 42,1) ancak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu gruptaki adenoid yüzey sürüntülerinde ise *S. aureus*'a rastlanmamıştır.

Kronik adenotonsillitli ve adenoid hipertrofisi olan iki hasta grubu arasında adenoidlerin aerobik ve anaerobik bakteriyolojisi; Brook ve arkadaşları 10 tarafından yapılan 30 vaka içeren bir çalışmada araştırılmıştır. Üreyen bakteriler, sıklıkla *Bacteroides* sp, *Fusobacterium* sp., Gram olumlu anaerob koklar ve *Veillonella* sp. olmuştur. Kronik adenotonsillitli hasta grubunda; hem aerobik hem de anaerobik kültürlerde üremenin ikinci gruba oranla anlamlı artış gösterdiği saptanmış; ayrıca beta laktamaz üretiminin de ilk grupta anlamlı yükseldiği gözlenmiştir. Tekrarlayan enfeksiyon atakları ve sık antibiyoterapi alan kronik

adenotonsillit grubundaki bu farklılık; adenoid hipertrofisi ve EOM tanısı alan, ancak sık enfeksiyon atakları olmayan grupta, antibiyotiklerin daha az kullanılmasına bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda her iki grupta da tekrarlayan enfeksiyon atakları tanımlanmaktadır. Üreyen bakteri cinsleri, sıklıkla aynı türleri içermektedir. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda EOM grubunda anaerob flora daha baskın olarak karşımıza çıkmaktadır.

Pediyatrik hasta grubunda tonsil ve adenoidlerin mikrobiyolojisini inceleyen bir başka çalışma, DeDio ve arkadaşları 11 tarafından yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen toplam 50 hasta, enfeksiyon ve obstrüksiyon gruplarına ayrılarak incelenmiş, tonsil ve adenoid floraları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ruokonen ve arkadaşlarının 12 137 adenoidden yapılan kültürlerin 7'sinde; Stool ve arkadaşlarının 13 128 tonsilden yapılan kültürlerin 9'unda anaerob bakteri üretebildiklerini; Brook ve arkadaşlarının ise bu kültürlerde anaerob bakterileri yüksek oranda üretebildiğini bildiren bu çalışmada, hiç bir kültürde anaerob bakteri saptanmamıştır. Benze şekilde Almac A. ve arkadaşlarının EOM'lı çocuklardaki çalışmasında da adenoid dokusundaki anaerob bakteriler daha düşük oranda izole edilmişlerdir.¹⁴ Bizim çalışmamızdan çıkan sonuçlar, Brook ve arkadaşlarının sonuçları ile paralellik göstermektedir. Tüm grupta adenoidlerin %82'sinde, tonsillerin ise %89'unda anaerob bakteri üremesi gerçekleşmiştir. Gruplara göre incelediğimizde; EOM olan birinci grupta adenoidlerin %90'ında, tonsillerin tamamında anaerob bakteri saptanmıştır. EOM olmayan ikinci grupta ise; adenoidlerin %74'ünde, tonsillerin %89'unda anaerob bakteri saptanmıştır.

Anaerobik ve beta laktamaz üreten mikroorganizmalar için kullanılan antimikrobiyal ilaçlar, özellikle uzun süreli obstrüksiyon ve antibiyotik kullanımı olan hastalarda hem akut, hem rekürren ve hem de kronik adenotonsil hastalığında etkilidir. Bu tedavinin ayrıca kronik obstrüksiyonu oluşturan adenoid hiperplazisini de geriletmesi beklenir.¹⁵ Aerob bakterilere etkisi olmayan metranidazolün anaerob floranın baskılayarak enflamasyondaki rollerini azaltılması sonucunda klinik semptomları geriletmediği, hipertrofi ve akut enfeksiyondaki ateşin süresini kısalttığı saptanmıştır.¹⁶

EOM'da antibiyotik kullanımının, hastalığın tedavisine istatistiksel olarak anlamlı katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Thomsen ve arkadaşları 17; EOM tanısı alan 221 hastada uyguladıkları 4 haftalık amoksisilin klavulonat potasyum tedavisi sonrasında orta kulak hastalığının anlamlı olarak gerilediğini ve ortalama 8 ay boyunca etkinin devam ettiğini saptamışlardır.

Bu çalışma, enflamasyon teorisinin EOM etiyolojisinde geçerli bir teori olduğunu ortaya koymaktadır. Günümüze değin bu konu üzerinde yapılan araştırmaların sonuçları, özellikle son dönemde büyük oranda aynı görüş çevresinde toplanmaktadır. Sonuçlar adenoid derin dokusundaki anaerob bakterilerin, EOM hastalarında enflamasyon teorisini destekler biçimde artmış olduğu göstermiştir. Böylece medikal tedavi uygulanacak hastalarda bu fizyopatolojik süreç göz önüne alınarak hangi tür ilaçların seçilmesi gerektiği ve cerrahi yöntemin belirlenmesi için bu çalışmanın sonuçları yol gösterici olabilir.

Sonuçlar

Adenoid ve tonsillerin yüzey ve derin doku mikrobiyolojik floraları farklıdır. Yüzey sürüntüleri; patojenitede doğrudan veya dolaylı olarak rol oynayan derin doku florası hakkında bilgi vermemektedir. İnce iğne aspirasyonu ile tonsil ve adenoidlerin derin doku floraları başarı ile açığa konulabilir.

Adenoid derin dokusunda anaerobların varlığı, EOM hastalarında anlamlı artış göstermektedir.

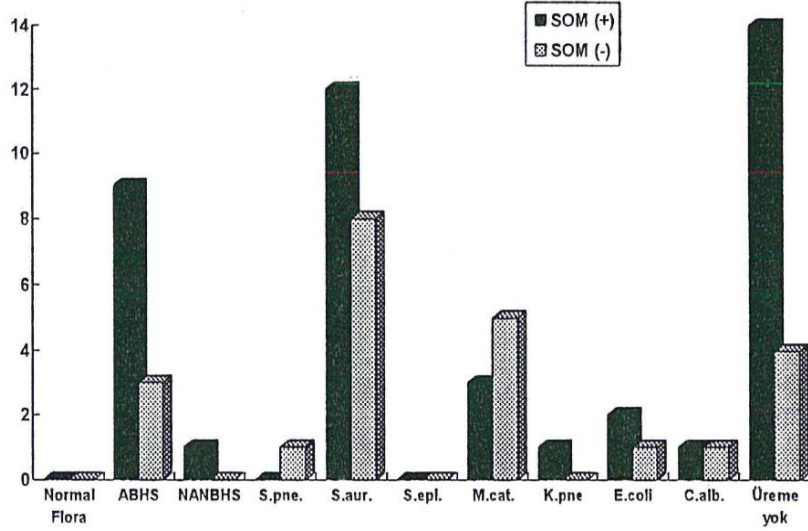
EOM tedavisinde; eğer medikal tedavi uygulanacaksa antianaerobik etkili antibiyotiklerin medikasyona eklenmesi uygundur. Eğer tedavi şeklinin cerrahi olmasına karar verilmişse, adenoidektomi ilk aşamada uygulanmalıdır.

Kaynaklar

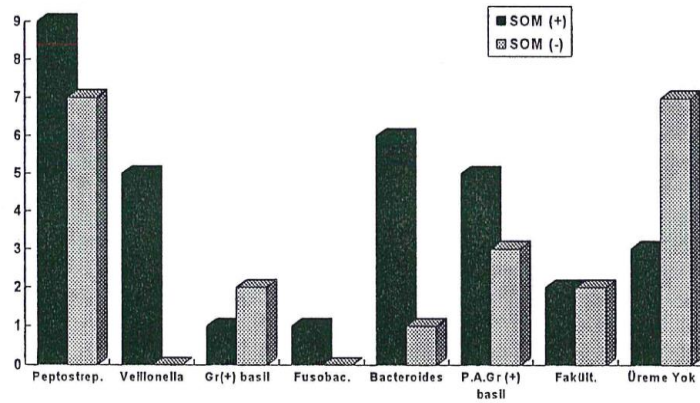
1. Thomsen J, Sederberg-Olsen J, Balle V, Vejlsgaard R, Stangerup SE, Bondesson G: Antibiotic treatment of children with secretory otitis media: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989 ; 115: 447-451
2. Carries, Hutton DA, Birchall TP, Green GR: Otitis media with effusion: Components which contribute to the viscous properties. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992; 112: 504-511
3. Saafan ME, Ibrahim WS, Tomoum MO. Role of adenoid biofilm in chronic otitis media with effusion in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(9):2417-2425.
4. Karpova EP, Gurov AV, Burlakova KY. Vliianie sostava mikrobioty nosoglotki na éffektivnost' terapii pri khronicheskom adenoidite i ékssudativnom srednem otite u detei [Possibility of treatment chronic adenoiditis and otitis media with effusion in children, into account the role of the microbiota of the mucous of the nasopharynx]. *Vestn Otorinolaringol.* 2019;84(6):100-107.
5. Brook I: Aerobic and anaerobic bacteriology of adenoids in children: A comparison between patients with chronic adenotonsillitis and adenoid hypertrophy. *The Laryngoscope* 1981; 91: 377-382
6. Ingvarsson L, Lundgren K, Ursing J: The bacterial flora in the nasopharynx in healthy children . *Acta Otolaryngol* 1982; 386(Suppl): 94- 96
7. Sundberg L, Cederberg A, Eden T, Ernstsot S : Bacteriology in secretory otitis media. *Acta Otolaryngol* 1981; Suppl.384:18-25
8. Ingvarsson L, Lundgren K, Ursing J: The bacterial flora in the nasopharynx in healthy children . *Acta Otolaryngol* 1982; 386(Suppl): 94- 96
9. Kurono Y, Kazuhiro T, Mogi G: Staphylococcus epidermitis and Staphylococcus aureus in otitis media with effusion . *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114 : 1262-1265
10. Brook I: Aerobic and anaerobic bacteriology of adenoids in children: A comparison between patients with chronic adenotonsillitis and adenoid hypertrophy. *The Laryngoscope* 1981; 91: 377-382
11. DeDio RM, Tam LWC, McGowan KL, Wetmore RF, Handler SD, Potsic WP : Microbiology of the tonsils and adenoids in a pediatric population . *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114 : 763-765
12. Roukonen J, Sandelin K, Makinen J: Adenoids and otitis media with effusion. *Ann Otol* 1979; 88:166- 171
13. Stool SE, Berg AO, Berin, S, Catney CI, Cooley JR, Culpepper I, Eavey RD, Feagans LV, Finitzo T, Friedman E : Managing otitis media with effusion in young children . *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120; 793-796
14. Almac A, Elicora SS, Yumuk Z, Dundar V, Willke A. The relationship between chronic otitis media with effusion and surface and deep flora of hypertrophic adenoids. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(10):1438-1440.
15. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatric Clinics of North America* 1989 ; 36(6): 1551-1569
16. Nord CE: The role of anaerobic bacteria in recurrent episodes of sinusitis and tonsillitis. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1 512-1524
17. Thomsen J, Sederberg-Olsen J, Balle V, Vejlsgaard R, Stangerup SE, Bondesson G: Antibiotic treatment of children with secretory otitis media: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989 ; 115: 447-451

Şekiller

Şekil 1: Adenoid derin doku aspirasyon örneklerinin aerob kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı



Şekil 2: Adenoid derin doku aspirat örneklerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı



Tablolar

Tablo 1: Adenoid yüzey ve derin doku örneklerinin aerob kültür sonuçları

AEROB VE FAKÜLTATİF	ADENOİD ASPIRAT SOM(+)	ADENOİD ASPIRAT SOM(-)	ADENOİD YÜZEY SOM(+)	ADENOİD YÜZEY SOM(-)
Normal Flora	0	0	15	19
<i>Gram olumlu koklar</i>				
A grubu beta hemolitik streptokoklar	9	3	3	4
Non-A Non-B grubu beta hemolitik streptokoklar	1	0	0	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	1	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	8	5	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	0	1	0
<i>Gram olumsuz koklar</i>				
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3	5	2	4
<i>Gram olumsuz basiller</i>				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	2	1	1	0
<i>Mantarlar</i>				
<i>Candida albicans</i>	1	1	1	0
<i>Üreme saptanmayan</i>	14	4	0	0
Üreyen Toplam Aerob ve Fakültatif Anaerob Sayısı	29	19	28	28

Tablo 2: Adenoid derin doku anaerob kültür sonuçları

ANAEROBLAR	ADENOİD ASPIRAT SOM (+)	ADENOİD ASPIRAT SOM (-)
<i>Gram olumlu koklar</i>		
Peptostreptococcus sp.	9	7
<i>Gram olumsuz koklar</i>		
Veillonella sp.	5	0
<i>Gram olumlu basiller</i>	1	2
<i>Gram olumsuz basiller</i>		
Fusobacterium sp.	1	0
Bacteroides sp.	6	1
Pigmentli anaerob gram olumsuz basiller (Prevotella sp. , Porphyromonas sp.)	5	3
<i>Fakültatif bakteri üremesi</i>	2	2
<i>Üreme saptanmayan</i>	3	7
Üreyen Anaerob Toplam Bakteri Sayısı	27	13

Presentation ID/Sunum No= 55

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Juvenil İdiyopatik Artrit Tanılı Çocuklarda 25(OH)Vitamin D Düzeylerinin Araştırılması Evaluation Of 25 (OH) Vitamin D Levels In Children With A Diagnosis Of Juvenile Idiopathic Arthritis

**Dr. Ülkü Miray YILDIRIM¹,
Prof. Dr. Müferet ERGÜVEN²**

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

² Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Özet

Amaç: Juvenil idiyopatik artrit (JIA)'li hastalarda kemik metabolizması olumsuz etkilenir. Çalışmamızda JIA hastalarında 25 (OH) vitamin D, kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinin araştırılması ve ilişkili olabilecek faktörler değerlendirildi.

Yöntem: JIA tanılı 68 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubuna kıyasla JIA hastalarının %14.7'sinde vitamin D düzeyinin düşük olduğu bulundu ($p=0.013$). Sistemik artriti olan hastaların %66.6'sında ALP düzeyinin yüksek olduğu saptandı ($p=0.001$). Steroid kullananların %16.6'sında vitamin D düzeyi düşük bulundu ($p=0.013$). İlaçlı ve ilaçsız remisyondaki hastalarla kontrol grubunda arasında biyokimyasal parametreler açısından fark yoktu. Aktif hastalık grubundaki hastaların %55.5'inde¹⁴ vitamin D düşük saptandı ($p=0.001$). Aktif hastalık ile ilaçlı ve ilaçsız remisyondaki hastalar karşılaştırıldığında aktif hastalığı olanların %40'ında ALP düzeyi yüksek ($p=0.01$) ve %55.5'inde vitamin D düzeyi düşük bulundu ($p=0.03$).

Sonuç: JIA'lı hastalarda kemik metabolizması hastalık aktivasyonu olumsuz etkilenmektedir. D vitamininin kemik metabolizması üzerinde önemli rol oynaması nedeni ile bu hasta grubunda vitamin D düzeylerinin bakılması ve gerektiğinde vitamin D desteği verilmesi gerekliliği vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: Juvenil idiyopatik artrit, D vitamini, kemik metabolizması

Abstract

Aim: In patients with Juvenile idiopathic arthritis (JIA), bone metabolism is negatively affected. Here, 25 (OH) vitamin D, calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP) levels in JIA patients and related factors were evaluated.

Methods: The records of 68 patients with JIA were retrospectively evaluated.

Results: Vitamin D level was found to be low in 14.7% of JIA patients compared to the control group ($p = 0.013$). It was found that 66.6% of the patients with systemic arthritis had high ALP levels ($p = 0.001$). Vitamin D level was found to be low in 16.6% of steroid users ($p = 0.013$). Vitamin D level was found to be low in 55.5% of the patients in the active disease group ($p = 0.001$). When patients with active disease and patients in remission were compared, ALP level was found to be high ($p = 0.01$) in 40% of those with active disease and vitamin D level was found to be low in 55.5% ($p = 0.03$).

Conclusion: Bone metabolism in patients with JIA is negatively affected. Since vitamin D plays an important role in bone metabolism, it was emphasized that vitamin D levels should be checked and supplements should be given when needed.

Keywords: Juvenile idiopathic arthritis, vitamin D, bone metabolism¹⁵



1. Giriş

Juvenil idiyopatik artrit (JİA) kronik idiyopatik sinovitis ve beraberinde eklem dışı bulguların varlığı ile karakterize sistemik bir hastalıktır.¹ JİA'nın gerçek sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalarda saptanan ortalama insidansı 9-25/100000, prevalansı 12-113/100000 olarak bulunmuştur.² Ülkemizdeki prevalansı ise yapılan bir çalışmada 64/100000 olarak saptanmıştır.³ Hastalık genel olarak kızlarda erkeklerden iki kat daha sık görülmekle beraber gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde daha sık görülmektedir .

JİA'nın etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir ancak patogenezinde rol aldığı düşünülen genetik, hormonal, çevresel ve enfeksiyöz bir çok faktör yer almaktadır.^{1,4} Aktif lenfosit ve makrofajların sinovyaya infiltrasyonu ve bu hücrelerden salınan sitokinlerin JİA patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.⁵ Makrofajlardan salınan sitokinlerden TNF- α lokal inflamasyon ve doku hasarının gelişiminde önemli rol oynamaktadır. TNF- α ; IL-8, monosit kemotaktik protein (MKP) ve kollajenaz yapımını uyarmaktadır. IL-8 lökosit infiltrasyonunu, MKP de makrofaj aktivasyonunu uyarır. Kollajenaz ise kollajen yıkılımındaki anahtar enzimdir ve sinoviyadaki ekstrasellüler matriks yıkıma neden olur. TNF- α etkisini hücre düzeyindeki iki reseptörü ile göstermektedir. Bunlar, TNFR1 (p55) ve TNFR2 (p75) dir. TNF- α kadar olmasa da enflamasyon ve doku hasarının gelişmesinden sorumlu tutulan diğer sitokinler, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 ve transforming growth factor-P (TGF-P)'dir.^{4,5}

Vitamin D'nin kemik metabolizmasındaki rolü uzun zamandır bilinmekle birlikte yapılan çalışmalar ile immün sistemi düzenleyici etkisi olduğu da gösterilmiştir. D vitamini Th1 hücrelerinin immün cevabını inhibe ederek IL-17, IL-1, IL-6 ve THF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltmaktadır. Bu nedenle D vitamini yetersizliğinde enfeksiyonların ve otoimmün hastalıkların görülme riski artmaktadır.⁶ JİA tanılı hastalarda; hastalığın aktivitesi, süresi, kullanılan ilaçlar, fiziksel aktivitenin kısıtlanması ve beslenme bozukluğu gibi nedenlerle kemik metabolizması olumsuz etkilenir. D vitamini eksikliğinin önlenabilir ve tedavi edilebilir bir durum olması nedeni ile çalışmamızda kliniğimizde izlenen JİA tanılı çocuk hastalarda 25(OH) vitamin D, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinin araştırılması ve ilişkili olabilecek faktörler değerlendirildi.

2. Gereç ve Yöntem

Çocuk romatoloji polikliniğinde 1995-2009 yılları arasında International League of Associations for Rheumatology (ILAR) kriterlerine göre JİA tanısı alan 68 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Otuz dokuz sağlıklı çocuk ile kontrol grubu oluşturuldu. Her iki grubun ailelerinden onamlar alındı. Hastalık subtipleri, kullanılan ilaçlar, remisyonda veya aktif hastalıkta olup olmadıkları değerlendirildi. Tüm hastalarda Ca, P, ALP, 25(OH) vitamin D düzeyleri değerlendirildi ve bu değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ca, P, ALP, 25(OH) vitamin D değerlerinin hastalık subtipleri, hastalık aktivitesi ve kullandığı ilaçlarla ilişkisi araştırılıp istatistiksel çalışmalar yapıldı. Bakılan laboratuvar parametrelerinin normal sınırları sırası ile kalsiyum için 8.8-10.6 mg/dl, fosfor için 2.5-4.5 mg/dl, albumin için 3.5-5.2g/dl, alkalen fosfataz için 30-120 U/L ve RIA yöntemi ile bakılan 25(OH) vitamin D için 10-44 ng/ml olarak alındı. Bu referans aralıklarının dışındaki değerler patolojik olarak kabul edildi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo ve vücut kitle indeksi persantilleri), JRA alt tipleri, son bir yılda kullanılan ilaçlar, osteoporotik dozda steroid kullanılıp kullanılmadığı, son klinik durumları (ilaçlı-ilaçsız remisyon ve aktif hastalık) ve baktığımız laboratuvar parametrelerinin ilişkileri istatistiksel olarak değerlendirildi. Çalışmadan elde edilen bulgular için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 13 kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık p<0. 05 düzeyinde değerlendirildi.

3. Bulgular

Çalışmaya alınan JRA'lı 68 hastanın 42 tanesi kız 26 tanesi erkekti. Yaş ortalaması 4.5 ± 2.12 yıl (3-21 yıl) idi. Kontrol grubunda 16 kız, 23 erkek çocuk vardı. Her iki grubun yaş ortalaması arasında fark yoktu ($p > 0.005$). Benzer şekilde her iki grup arasında boy, kilo, vücut kitle endeksi ve takip süreleri açısından fark yoktu. Hastaların, hastalık aktiviteleri açısından son durumları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların son durumu

Son durum	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
Aktif hastalık	14	20.5
İlaçlı remisyon	27	39.7
İlaçsız remisyon	27	39.7

Hasta grubu ile kontrol grubunun kalsiyum, fosfor, ALP ve 25(OH) vitamin D değerleri karşılaştırıldığında hasta grubundaki 25(OH) vitamin D değerinin sağlıklı gruba göre düşük olduğu bulundu ve bunun da istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p = 0.013$) (Tablo 2).

Tablo 2: JİA tanılı hastalar ve kontrol grubunun biokimyasal analizi

	kalsiyum			fosfor			ALP			25(OH) vitamin D		
	N	Y	D	N	Y	D	N	Y	D	N	Y	D
Hasta	64	0	4	51	16	1	63	5	0	58	0	10
Kontrol	36	1	2	35	4	0	36	3	0	39	0	0
p değeri	0.41			0.16			1.00			0.013		

N:normal, D:düşük, Y:yüksek

Fizyolojik doz ($< 5 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ prednizolon ve eşdeğeri)'un üzerindeki steroid kullanımı osteoporotik doz olarak kabul edildi. JİA tanılı hastalar arasında osteoporotik dozda steroid kullananlar ile kullanmayanlar arasında karşılaştırma yapıldığında serum 25-OH-vitamin D değerinin steroid kullanan grupta düşük olması istatistiksel anlam taşıyordu ($p = 0.013$). Steroid kullanan hastalar ile diğer ilaçları kullanan hastaların serum kalsiyum, fosfor, ALP ve 25-OH-vitamin D değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Aktif hastalığı olan hastaların sağlıklı grup ile karşılaştırılmasında; ALP düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ($p = 0.04$) ve 25(OH) vitamin D düzeyinin düşük olduğu ve bunun da istatistiksel anlam taşıdığı görüldü ($p = 0.001$) (Tablo 3).

Tablo 3: Aktif hastalığı olan hastalar ile kontrol grubunun biyokimyasal karşılaştırılması

	kalsiyum			fosfor			ALP			25(OH)vitamin D		
	N	Y	D	N	Y	D	N	Y	D	N	Y	D
Aktif hastalık	12	0	2	9	5	0	10	4	0	9	0	5
Kontrol grubu	36	1	2	35	4		36	3		39	0	0
p değeri	0.46			0.04			0.07			0.001		

N:normal, D:düşük, Y: yüksek

İlaçlı remisyondaki hastalar ile kontrol grubu arasında, baktığımız biyokimyasal değerler açısından fark bulunmadı. İlaçsız remisyondaki hastalar ile kontrol grubu arasında benzer şekilde fark bulunamadı. İlaçlı remisyondaki hastalar ile ilaçsız remisyondaki hastalar arasında serum kalsiyum, fosfor, ALP ve 25(OH) vitamin D düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan fark yoktu. İlaçsız remisyon ile aktif hastalık karşılaştırıldığında; aktif hastalık grubunda ALP'nin yüksek olması ve D vitaminin düşük olması istatistiksel olarak anlamlılık arz ediyordu (sırasıyla p değerleri= 0.01 ve 0.03) (Tablo 4).

Tablo 4: İlaçsız remisyon ile aktif hastalık grubunun biyokimyasal karşılaştırılması

N:normal D:düşük Y:yüksek

	kalsiyum			fosfor			ALP			25(OH)vitamin D		
	N	Y	D	N	Y	D	N	Y	D	N	Y	D
Aktif hastalık	12	0	2	9	5	0	10	4	0	9	0	5
İlaçsız remisyon	26	0	1	23	4	0	27	0	0	25	0	2
p değeri	0.26			0.231			0.01			0.03		

Aktif hastalık grubunda, ilaçlı remisyon grubuna göre sadece ALP'nin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.03$).

5.Tartışma

Juvenil romatoid artrit, çocukluk çağında sık görülen idiopatik, kronik sinovyal inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır. ILAR tanı kriterlerine göre 7 alt tipe ayrılmıştır.¹ Yapılan çalışmalarda çeşitli ülkelerde saptanan ortalama insidans 9.2-25/100.000 prevalans ise 12-113/100.000 bulunmuştur.² Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 64/100.000 olarak bulunmuştur.⁶ Gelişmiş ülkelerde JİA'nın özellikle kızlarda daha sık görülmesine karşın, gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde hastalık daha sık görülmektedir. Bizim çalışmamızda cinsiyet dağılımında kız hastalar üstünlük taşıyordu (42 kız, 26 erkek hasta). Hastalığın en sık ortaya çıktığı yaş olarak iki pik yaş bulunmakta ve ilki 1-3 yaş, ikincisi ise 9 yaş olup, bizim hasta popülasyonumuzun yaş ortalaması 4 yaş civarında bulunmuş olup literatür ile uyumluydu. Gelişmiş ülkelerde JİA alt tipi olarak en sık oligoartiküler tip görülürken, gelişmekte olan ülkelerde poliartiküler alt tipi ön plana çıkar. Bizim çalışmamızda ise oligoartiküler tip %41.1, poliartiküler tip %8.4 olarak bulundu.

Yapılan çalışmalarda JİA tanılı çocukların kemik mineralizasyon ve fizyolojisi ile ilgili laboratuvar incelemeleri değişik sonuçlar göstermiştir.^{7,8,9,10} Yapılan bir çalışmada sistemik JİA tanılı hastaların normal kalsiyum, fosfor ve osteokalsin seviyelerinin olduğu fakat ALP seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu da sistemik formdaki eklem harabiyetinin ve kemik yıkımının daha fazla olması ile açıklanmaktadır.¹⁰ Biz de çalışmamızda literatür ile benzer olarak JİA alt gruplarından sadece sistemik formda ALP düzeyini yüksek olarak bulduk.

JİA tanılı hastalarda gerek alım eksikliğine bağlı olarak gerekse kullanılan ilaçların yan etkileri olarak D vitamini metabolizması çoğu zaman bozulmuştur. Bianchi ve arkadaşlarının bazılarının steroid kullandığı 36 JİA tanılı hastada yaptığı araştırmaya göre poliartiküler ve sistemik hastalığı olan çocukların 25-OH-vitamin D seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu bulunmuştur. Bu düşüşün 1.25(OH) vitamin D üretiminde ve reseptör sayısındaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmüştür.¹¹ Bizim çalışmamızda da yine literatür ile uyumlu olarak 25(OH) vitamin D düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna göre JİA tanılı hastalarda düşük olduğu görülmüştür ($p=0.013$).

JİA gibi ağır kronik inflamatuvar hastalıklarda IL-1A, IL-6, IL-7, TNF alfa ve beta artışı sonucunda osteoblast-osteoklast dengesi bozularak osteoporoz görülebilmektedir. Buna ek olarak tedavide kullanılan kortikosteroidlerin de kemik metabolizması üzerinde olumsuz etkileri vardır. Steroidler kemik rezorbsiyonunu

ve parathormonun kemik üzerindeki etkilerini artırır, osteoblastların sentez fonksiyonunu baskılar, intestinal kalsiyum emilimini inhibe eder ve hiperkalsüriye neden olur. Çalışmamızda osteoporotik dozda steroid kullanan JİA tanılı hastalarda osteoporotik düzeyde steroid kullanmayanlara göre 25(OH) vitamin D düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu, bu da literatür ile uyumlu idi.

Aktif hastalıklı çocuklarla sırası ile ilaçlı ve ilaçsız remisyondaki hastalar kıyaslandığında, aktif hastalığa sahip grupta 25(OH) vitamin D düzeyinin düşük olduğu buna karşın ALP değerlerinin yüksek olduğu görüldü. Bu bulgularımız da literatür ile uyumlu olup aktif hastalıkta kemik harabiyetinin daha fazla olması ve yüksek doz steroid kullanımının etkili olduğu düşünüldü.

Çalışmalarda JİA tanılı hastalarda steroid kullanılsa bile kemik mineralizasyon bozukluklarının olduğu gösterilmiştir.^{12,13,14} JİA tanılı hastaların yaklaşık %40' ında osteopeni gözlenmiş ve bunların da bir kısmında ileriki yaşlarda patolojik kemik kırıkları ortaya çıkmıştır.¹⁵

Çalışmamızda JİA tanılı bazı hastalarda D vitamini düzeyinin düşük olduğu saptandı. Kemik metabolizmasının olumsuz etkilendiği bu hastalıkta D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi ve gerektiğinde kalsiyum ile birlikte D vitamini desteği verilmesini öneriyoruz.

Kaynaklar

1. Cassidy TJ, Patty RE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. Textbook of Pediatric Rheumatology, Third Edition Editor: WB. Saunders, 1995:133-223.
2. Graham TB, Glass GN. Juvenile rheumatoid arthritis: ethnic differences in diagnostic types. J Rheumatol 1997;24:1677-9.
3. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. J Rheumatol. 1998 Dec;25(12):2445-9.
4. Lipnick RN, Tsokos GC, Magilavy DB. Immune abnormalities in the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 1991 Nov;17(4):843-57.
5. Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. The New England Journal of Medicine. 1990 May;322(18):1277-1289.
6. Mesci N, Külcü DG. Haydarpasa Numune Med J 2017;57(2):78-82.
7. Warady BD, Lindsley CB, Robinson FG, Lukert BP. Effects of nutritional supplementation on bone mineral status of children with rheumatic diseases receiving corticosteroid therapy. The Journal of Rheumatology. 1994 Mar;21(3):530-535.
8. Stapleton FB, Hanissian AS, Miller LA. Hypercalciuria in children with juvenile rheumatoid arthritis: association with hematuria. J Pediatr. 1985 Aug;107(2):235-9.
9. Reed A, Haugen M, Pachman LM, Langman CB. Abnormalities in serum osteocalcin values in children with chronic rheumatic diseases. J Pediatr. 1990 Apr;116(4):574-80.
10. Reeve J, Loftus J, Hesp R, et al. Biochemical prediction of changes in spinal bone mass in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis treated with glucocorticoids. The Journal of Rheumatology. 1993 Jul;20(7):1189-1195.
11. Bardare M, Bianchi ML, Furia M, et al. Bone mineral metabolism in juvenile chronic arthritis: the influence of steroids. Clinical and Experimental Rheumatology. 1991 Jan-Feb;9 Suppl 6:29-31.
12. Pepmueller PH, Cassidy JT, Allen SH, Hillman LS. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1996 May;39(5):746-57.

- 13.Henderson CJ , Cawkwell GD , Specker BL , Sierra RI, Wilmott RW . Predictors of total body bone mineral density in non-corticosteroid –treated prepubertal children with juvenile rheumatoid arthritis . Arthritis Rheum 1997; 40 : 1967-75.
- 14.Çomak E, Doğan ÇS, Gökçeoğlu AU, et al. The Turkish Journal of Pediatrics 2014; 56: 626-631.
- 15.Lien G , Flato B , Haugen M , Vinje O , Dale K. Frequency of osteopenia in adolescents with early –onset juvenile idiopathic arthritis : a long term outcome study of one hundred five patients . Arthritis Rheum 2003; 48: 2214-23.

Sağlıklı Yenidoğanlarda Ve Annelerinde Vitamin B12 Ve Folik Asit Eksikliği**Dr.Öğretim.Üyesi. Serdar Nepesov¹; Doç.Dr .Aysu Say²**¹*İstanbul Medipol Üniversitesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji*²*SB Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları EAH*

Amaç: Bu çalışma yenidoğan ve annelerindeki vitamin B12 ve folik asit eksikliği insidansını belirlemek, bu eksikliğe yol açabilecek sosyoekonomik faktörleri tespit etmek, anne ve bebek vitamin B12 ve folik asit düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisin’de doğum yapan 99 anneden ve yenidoğan bebeğinden hemogram, vitamin B12 ve folik asit düzeyi bakılıp SSPS 15.0 programı kullanılarak istatistiksel olarak incelenmiştir.

Bulgular: Annelerin ortalama hemoglobin düzeyi $11,85 \pm 1,20$ (8,80-14,50) gr/dl, hematokrit düzeyi % $35,31 \pm 3,38$ (28-44), vitamin B12 düzeyi $180,84 \pm 58,81$ (48-361) pg/dl, folik asit düzeyi $17,61 \pm 20,61$ (3-194) nmol/L olarak ölçüldü. Çocukların ortalama vitamin B12 düzeyi $320,43 \pm 187,48$ (26-1085) pg/dl , folik asit düzeyi ise $26,05 \pm 34,45$ (5-348) nmol/L olarak ölçüldü. Anne vitamin B12 düzeyleri ile çocuk vitamin B12 düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon, anne folik asit düzeyleri ile çocuk folik asit düzeyleri arasında pozitif yönde kuvvetli derecede anlamlı korelasyon saptandı. Annelerde vitamin B12 için sınır değer 300 pg/dl, çocuklarda ise 200 pg/dl kabul edilerek analiz yapıldığında annelerin %97’sinde (n=96) ve çocukların % 25,3’ünde (n=25) vitamin B12 eksikliği saptandı.

Sonuç: Annelerinde vitamin B12 eksikliği önemli boyutta yüksek saptanmıştır. Eğer tüm hamile kadınlara tarama yapılarak ,B12 vitamini düşük olanlara vitamin desteği yapılırsa , anne karnındaki fetusun, bu eksikliğin yol açacağı problemleri yaşamadan doğması sağlanmış olacaktır.

Anahtar kelime : Vitamin B12 eksikliği, anemi, yenidoğan

Abstract

Objective: In this study, we aimed to determine the incidence of vitamin B12 and folate deficiency in neonates and their mothers and find potential causes of this deficiency. We also

Aim: to Show the correlation between maternal and neonatal vitamin B12 and folate levels.

Design and methods: Blood was collected for complete blood count, folate and vitamin B12 level from ninety-nine pregnant women and from their newborn babies who born in Zeynep Kamil Hospital. The data were analysed with SSPS 15.0 programme.

Results: In our study we measured mother’s mean values of hemoglobin were $11, \pm 1,20$ (8,80-14,50) gr/dl, hematocrit % $35,31 \pm 3,38$ (28-44), vitamin B12 level $180,84 \pm 58,81$ (48-361) pg/dl and folate level $17,61 \pm 20,61$ (3-194). Neonates mean values of vitamin B12 were $320,43 \pm 187,48$ (26-1085) and folate level were $26,05 \pm 34,45$ (5-348). There was a significant correlation between maternal and neonatal folate levels but a slight correlation between maternal and neonatal B12 levels. %97 of mothers and %25,3 of neonates have B12 deficiency when we defined threshold 300pg/dl for mothers and 200 pg/dl for neonates.

Conclusion: The data demonstrate that the incidence of maternal vitamin B12 deficiency seems to be significantly high. If a screening programme can be organized, with the detection of vitamin B12 deficiency the pregnant women can be protected by taking vitamin B12 and the potential complications of vitamin B12 deficiency can be prevented.

Keywords: Vitamin B12 deficiency, anemia, newborn

Giriş

Megaloblastik anemiler ;DNA sentezindeki bozukluk sonucu oluşan, tüm myeloid ve eritroid seri hücrelerinde çekirdek ve sitoplazma gelişimini bozulması ile syreden, periferik kanda karakteristik değişikliklerle bulgu veren bir grup hastalıktır. 1''.

Vitamin B12 eksikliği, çocukluk çağında en sık rastlanan megaloblastik anemi nedenidir.Sıklıkla diyetle alım kusuruna bağlı gelişir. Besinlerde kobalamin şeklinde bulunan B12 vitamini daha çok hayvansal kaynaklı olup insanda sentezlenemez.Annelerinde B12 vitamin eksikliği olan ve sadece anne sütü ile beslenen süt çocuklarında da B12 vitamin eksikliği saptanmıştır. 2''. Eksikliği megaloblastik anemi yanında, fiziksel ve nöro-motor gelişme geriliğine de neden olur.Özellikle myelinizasyon üzerine etkisi nedeniyle , beyin ve sinir sistemi gelişimi önemli dercede etkilenir 3''.Özellikle gelişmekte olan ülkelerde anne sütündeki eksiklik nedeniyle ilk 2 yaş grubunda anemi, nörolojik gelişimde gerilik ile bulgu verir .4 ''.

Çocukluk çağında vitamin B12 eksikliği düşünülmesi, tanısının konulması ve tedavi edilmesi önemlidir.Tedavi maliyeti oldukça düşük olmasına karşın, tedavide gecikme derin anemi,geri dönüşümsüz nörolojik hasar gibi oldukça ciddi komplikasyonlara ndene olabilmektedir.5".

Folik asit eksikliği de çocukluk çağı anemilerinin nedenlerinden biridir ve DNA sentezinin bozulmasıyla megaloblastik anemiye yol açar .6''. Doğum öncesi dönemdeki anne adaylarının %8.63'ünde ciddi olmak üzere ,%12,2'sinde folik asit eksikliği bulunmuştur .7''.

Bu çalışmada sağlıklı yenidoğan ve annelerindeki vitamin B12 ve folik asit eksikliği insidansını belirlemek, bu eksikliğe yol açabilecek sosyoekonomik faktörleri tespit etmek, anne ve bebek vitamin B12 ve folik asit düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmaya Nisan 2010 - Mart 2011 tarihleri arasında ileriye yönelik planlandı ve 38-42 gebelik haftasında doğum yapan 99 sağlıklı anne ve 2500 gram üstünde doğan, sağlıklı yenidoğan bebekleri alındı.Annelere yapılacak işlemler ve amaç anlatılarak izin alındı.

Çalışma Helsinki Deklarasyon kararlarına ,hasta hakları yönetmenliğine ve etik kurullara uygun olarak planlandı.Çalışma öncesinde Sağlık Bakanlığı Zeynep kamil kadın doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan gerekli onay alındı.

Annelere anket uygulanarak yaşı,gravidası, paritesi , ekonomik düzeyi,öğrenim durumu,gebelik boyunca takipli olup olmadıkları ,vitamin kullanıp kullanmadıkları ,kronik bir hastalıklarının olup olmadıklarına dair bilgi alındı.

Doğum sonrası ilk yirmi dört saat içerisinde annelerinden hemoglobin ,hematokrit ,vitamin B12 ,folik asit düzeyi ,bebeklerden ise vitamin B12 , folik asit düzeyi bakıldı.

Alınan venöz kanlardan (vitamin B12 ve folik asit için düz tüpe 2 cc,hemoğram için EDTA2lı tüpe 2 cc) vitamin B12 ve folik asit düzeyi ADVİACENTTAUR XP ile ,hemoğram LH 780 ile, Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuarında aynı gün içinde çalışıldı.

Çalışmanın verileri değerlendirilirken istatistiksel analiz için SSPS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistik paket program kullanıldı. Elde edilen verilerin analizinde tanımlayıcı istatistik paket programı kullanıldı.Elde edilen verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (minimum ,maksimum, median gibi)yanı sıra iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U test, üç grup ortalama karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve korelasyon için Pearson korelasyon testi kullanıldı.Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,005$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 99 annenin yaş aralığı 18 ile 43 yaş arasında olup ortalama $28,43 \pm 5,64$ olarak saptandı. Annelerin ortalama hemoglobin düzeyi $11,85 \pm 1,20$ (8,80-14,50) gr/dl, hematokrit düzeyi $\%35,31 \pm 3,38$ (28-44), vitamin B12 düzeyi $180,84 \pm 58,81$ (48-361) pg/dl, folik asit düzeyi $17,61 \pm 20,61$ (3-194) nmol/l olarak ölçüldü. Tüm gebelerin son adet tarihine göre hesaplanan gestasyonel hafta ortalaması $38,75 \pm 1,83$ (33-43,60) idi.

Aylık ortalama gelir düzeyi sorgulandığında $\%47,5$ 'inin (n=47) 500-1000 TL, $\%45,5$ 'inin (n=45) 1000-1500 TL, ve $\%7,1$ 'nin (n=7) 1500 TL üzerinde olduğu öğrenildi. Annelerin $\%81,8$ 'i (n=81) ilköğretim mezunu, $\%15,2$ 'si (n=15) lise ve $\%3$ 'ü (n=3) üniversite mezunuydu. Annelerin $\%77,8$ 'i (n=77) vitamin kullanırken, $\%19,2$ 'si (n=95) gebeliğinde düzenli takip altındayken $\%4$ 'ü (n=4) takıplı değildi.

Çocukların ortalama doğum tartısı $3292,73 \pm 511,25$ (2130-4570) gramdı. Çocukların ortalama vitamin B12 düzeyi $320,43 \pm 187,48$ (26-10859) pg/dl, folik asit düzeyi ise $26,05 \pm 34,45$ (5-348) nmol/olarak ölçüldü.

Anne vitamin B12 düzeyi ile çocuk vitamin B12 düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon, anne folik asit düzeyleri ile çocuk folik asit düzeyleri arasında pozitif yönde kuvvetli derecede anlamlı korelasyon saptandı.

Gelir düzeyine göre ortalama değerler incelendiğinde 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Eğitim durumlarına göre ortalama değerler incelendiğinde ilköğretim mezunları ile lise-üniversite mezunları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Vitamin kullanan annelerde folik asit düzeyi vitamin kullanmayan veya düzensiz kullanan annelere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). Vitamin kullanan annelerin çocuklarında vitamin kullanmayan veya düzensiz kullanan annelerin çocuklara göre vitamin B12 ve folik asit düzeyi anlamlı derecede yüksek saptandı. ($p < 0,01$) ($p > 0,05$) (Tablo 1)

Annelerde vitamin B12 için sınır değeri 300 pg/dl, çocuklarda ise 200 pg/dl kabul edilerek analiz yapıldığında annelerin $\%97$ 'sinde (n=96) ve çocukların $\%25,3$ 'ünde (n=25) vitamin B12 eksikliği saptandı. Vitamin B12 eksikliği saptanan ve saptanmayan çocuklar arasında karşılaştırma yapıldığında anne yaşı, parite, gestasyonel hafta, doğum tartısı, anne Hb ve Hct düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Vitamin B12 eksikliği olan çocukların annelerinde gravida anlamlı derecede yüksek tespit edilirken; bu çocukların annelerinde vitamin B12 düzeyleri anlamlı derecede düşük tespit edildi (Tablo 2).

Tartışma

Gelişmekte olan ülkelerde B12 eksikliği ve buna bağlı megaloblastik anemi genellikle çocuk, gebe ve yaşlıların sorunudur ve nedeni nütrisyonel olarak bildirilmiştir. Dünyada Sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde yapılan çalışmalarda B12 eksikliği $\%22$ - 65 arasında bulunmuştur.⁸

Dünya sağlık Örgütü; normal yetişkinler için 1 mcg/gün, emziren kadınlar için 1,3 mcg/gün, hamile kadınlar için 1,4 mcg/gün ve süt çocuklar için 0,1 mcg/gün miktarında oral kobalamin alımını önerirken, birçok ülkede yetişkinlerde ortalama kobalamin alımının 1 mcg/gün² den daha az olduğunu tahmin etmektedir.⁹

Yetişkinlerde normalde 2-3 mg B12 vitamini deposu vardır. Normal B12 vitamini deposuna sahip annelerin yenidoğan bebeği, sadece 25 mcg B12 vitamini deposuna sahipken, B12 vitamini eksikliği olan annelerin bebeğinde B12 vitamini deposu yaklaşık 3-5 mcg'dır. Kolostrum daha sonraki sütlerden çok daha fazla miktarda B12 vitamini içerir.^{10,11} Anne sütündeki B12 vitamini miktarı, annedeki B12 vitamini depolarından daha çok B12 vitaminin diyetle alım miktarı ile ilişkilidir. Doğumda yenidoğan bebeğin B12 vitamini deposu eksik olsa da yaşamın en az birkaç haftası için yeterlidir.¹²

B12 vitamini eksikliği ile ilgili literatürde daha önce bildirilen çalışmalar daha çok anemisi olan hasta çocuklarda yapılmıştır. Yakınması olmayan ve yenidoğan döneminde aileleri tarafından sağlıklı kabul edilen çocuklarda , B12 vitamin eksikliğinin sıklığı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Vitamin B12 eksikliğinin anemi olarak yansması 100 pg/ml'nin altındaki vitamin B12 düzeylerinde olmaktadır. Lindenbaum ve ark'ları ¹³ vitamin B12 eksikliği bulunan erişkin hastalarda anemi veya makrositoz olmaksızın belirgin yüksek homosistein düzeyi bildirirlerken, Stabler ve ark'ları ¹⁴ ise vitamin B12 eksikliği bulunan 78 olgunun 72'sinde normalin üzerinde homosistein düzeyi varlığından söz etmiştir. Vitamin B12 eksikliği tanımı için eşik değerin ne olması gerektiği konusunda tam bir görüş birliği yoktur.

Anne-Mette Hvas ve ark'ları ¹⁵ 125 pmol/L nin (169pg/ml) altındaki düzeyleri B12 eksikliği olarak tanımlarken ,125-250 pmol/L (169-338 pg/ml) değer aralığındaki B12 düzeylerinde homosistein-metiyonin döngüsünün iyi çalışmadığı, metilmalonik asidurinin oluşabildiği bir "gri bölge" olduğunu ifade etmişler, ancak 250 pmol/L 'nin (338 pg/ml) üstündeki B12 değerlerinin yeterli görülebileceğini bildirmişlerdir. Bu nedenle fetal büyüme ve gelişmenin sağlıklı olması ve bu durumun emzirme döneminde de sürmesi için gebelerde ideal B12 düzeyi 300 pg/mL olarak aldım.

B12 yetersizliği hiperhomosisteinemi ve metilmalonik asiduri şeklinde kendini gösterir. Bir çalışmada DNA hipometilasyonu, kromozom kırılmaları, urasil depolanması ve mikronukleus oluşumunu en alt düzeye indirmek için B12 vitamini plazma düzeyinin >300 pmol/L (406 pg/mL) ve plazma homosistein düzeyinin <7,5 mol/L olması gerektiği bildirilmiştir ¹⁶. Karademir ve ark'ları ¹⁷ sadece anne sütü alan bebeklerin özellikle ilk iki aya kadar olan dönemde B12 değerlerinde homosistein düzeylerinin 7,5 mmol/L 'nin altında ve metilmalonik asit düzeylerinin normal değer aralığı içerisinde kaldığını göstermişlerdir. Bu nedenle bu çalışmada yenidoğan bebeklerde B12 yeterliliği için eşik değer 200 pg/mL olarak aldım.

B12 eksikliğini belirtmek için yapmış olunan tanımlamada anneler için B12 alt sınırını 300 pg/ml, bebekler için 200 pg/mL olarak alındığında doğum sonrası dönemde annelerin % 97'sinde ve bebeklerin %25,3'ünde B12 eksikliği saptandı.

Bu çalışmaya benzer şekilde Açkurt ve ark'ları ¹⁸ İstanbul ve İzmir gibi Türkiye'nin iki gelişmiş şehrinde gebeliğin erken evrelerinde vitamin B12 eksikliği sıklığının %48,8 ileri evrelerinde %80,9 ve doğum sonrası dönemde %60 olarak bildirmişlerdir. Koç ve ark'larının Şanlıurfa'da 180 gebe ve bebeklerinden yaptığı çalışmada; orta derecede B12 eksikliği (serum vitamin B12 düzeyi: 120-160 pg/dl) gebelerde %24, bu annelerin bebeklerinde ise %18 oranında bulunmuştur. İleri derecede eksiklik (serum vitamin B12 düzeyi: <120 pg/dl) ise gebelerde %48 ve bebeklerde %23 olarak saptanmıştır ¹⁹.

Eğer tüm hamile kadınlara tarama yapılarak ,B12 vitamini düşük olanlara vitamin desteği yapılırsa , anne karnındaki fetusun, bu eksikliğin yol açacağı problemleri yaşamadan doğması sağlanmış olacaktır.

Tablo1. Vitamin Kullanımına Göre Vitamin B12 ve Folik Asit Değerleri

	Vitamin kullanımı yok/düzensiz (n:22)		Vitamin kullanımı var (n:77)		p
	ortalama	ss	ortalama	ss	
Anne Hb	11,43	1,18	11,97	1,19	0,117
Anne Hct	34,28	3,38	35,60	3,35	0,152
Anne vitamin B12	162	50,91	186,22	60,10	0,087
Anne folik sit	11,49	6,24	19,36	22,87	0,010*
Çocuk vitamin B12	227,91	138,17	346,87	191,99	0,001**
Çocuk folik asit	17,23	7,52	28,56	38,55	0,001**
Doğum tartısı	3272,73	584,73	3298,44	492,35	0,487

*p <0,05 **p <0,01

Tablo2. Vitamin B12 Eksikliği Olan ve Olmayan Çocuklarda Ortalama Değerler

	Çocukta vitamin B12 eksikliği var (n:25)		Çocukta vitamin B12 eksikliği yok (n:74)			
	ortalama	ss	ortalama	ss	p	
Anne yaşı	29,60		5,51	28,04	5,66	0,202
Gravida	2,88		1,76	2,14	1,45	0,022*
Parite	1,44		1,36	0,99	1,20	0,075
Gebelik haftası	38,42		1,70	38,86	1,87	0,213
Doğum tartısı	3171,60		466,20	3333,65	522,22	0,106
Anne Hb	11,91		1,12	11,82	1,24	0,788
Anne Hct	35,28		3,13	35,32	3,48	0,990
Anne vitamin B12	139,80		39,11	194,70	58,04	0,0001***
Anne folik asit	19,27		37,04	17,05	10,85	0,046*
Çocuk folik asit	29,76		66,72	24,79	11,10	0,001**

*P <0,05 **P <0,01 ***P <0,001

Kaynaklar

1. Stabler S.P, Allen R.H Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. Annu. Rev Nutr 2004;24:299-326.
2. Glader B. Anemias of Inadequate Production, Section 2, Chapter 446 In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) Nelson Textbook of Pediatrics (17th edition). Philadelphia: Saunders, 2004:1612-13.
3. Grattan-Smith PJ, Wilcken B, Procopis PG, Wise GA. The neurological syndrome of infantile cobalamin deficiency: developmental regression and involuntary movements. Mov Disord 1997;12:39-46.
4. Roschitz B, Plecko B, Huemer M, ark. Nutritional infantile vitamin B12 deficiency: pathobiochemical considerations in seven patients. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:281-2.
5. Brocadello F, Levedianos G, Piccione F, Manara R, Pesenti FF. Irreversible subacute sclerotic combined degeneration of the spinal cord in a vegan subject. Nutrition 2007;23:622-4.
6. Requejo AM, Ortega RM, Navia B, Gasar MJ, Quintas E, Lopez-Sobaler A. Folate and vitamin B12 status in a group of preschool children. Int J Vitamin Nutr Res 1997;67:171-175.
7. Koç A, Koçyiğit A, Soran M, Sevinç E, Demir N, Mil Z. Doğum sırasında anne ve bebek kordon kanlarında B12 vitamini, folik asit, demir düzeyleri ve eksiklik durumları. XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi, 104 Kasım 2000 İzmir, s.225.
8. Mittal VS, Agarwal KN. Observations on nutritionla megaloblastik anemias in early childhood. Indian J Med Res 1969;57:730-8.
9. Whitehead VM, Rosenblatt DS, Cooper BA. Megaloblastic anemia. In : Nathan DG, Orkin SH (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 15 th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1998:385-415.
10. Rosenblatt DS, Whitehead VM. Cobalamin and folat deficiency : Acquired and hereditary disorders in children. Semin Hematology 1999;36:19-34.
11. Adkins Y, Lonnerdal B. Mechanisms of vitamin B12 absorption in breast -fed infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35:192-8.
12. Michaud JL, Lemieux B, Ogier H, Lambert MA. Nutritional vitamin B12 deficiency: two cases detected by routine newborn urinary screening. Eur J Pediatr 1992;151:218-20.
13. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 1998;338:1720-8.
14. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. J Clin Invest 1988;81:466-74.
15. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency an update. Haematologica 2006;91:106-12.

16. Fenech M. The role of folic acid and vitamin B12 in genomic stability of human cells. *Mutat Res* 2001;475-57-67.
17. Karademir F, Suleymanoglu S, Ersen A, et al. Vitamin B12, folate, homocysteine and urinary methylmalonic acid levels in infant. *J Int Med Res* 2007 ;35:384-8.
18. Akurt F, Wetherit H, Loker M, Hacibekiroglu M. Biochemical assessment of nutritional status in pre and post-natal Turkish women and outcome of pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:613-22.
19. Health A. Ko , A. Koyiit, M. Soran et al. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in Saliurfa province of Turkey *Eur J Nutr* 2006;45:291-7

Presentation ID/Sunum No= 60

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Statine Bağlı Rabdomiyoliz: Olgu Sunumu

Dr. Öğretim Üyesi Tekin Yıldırım¹

¹Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi

*Corresponding author: Tekin Yıldırım

Özet

Statiner hiperlipidemi tedavisinde sıklıkla kullanılan güvenilir ilaçlardır. Statine bağlı rabdomiyoliz en çok korkulan ve en çok bahsedilen yan etki olmasına rağmen nadiren görülür. Bu yazıda, ciddi klinik sonuçlara yol açabilme potansiyeli nedeniyle, statin ve fibrat türevlerinin birlikte kullanımına dikkat çekmek amacıyla, statine bağlı gelişen bir rabdomiyoliz olgusunu sunduk.

Anahtar kelimeler: Hiperlipidemi, Statin, Fibrat, Rabdomiyoliz

Abstract

Statins are safe drugs used frequently in the treatment of hyperlipidemia. Statin related rhabdomyolysis is the worst and the mostly mentioned side effect of statins but very rarely seen. In this article, to call attention to potentially life-threatening side effects of using combination of statin and fibrate derivatives, we reported a case of rhabdomyolysis developed by statin use.

Keywords: Hyperlipidemia, Statin, Fibrate, Rhabdomyolysis

Giriş

Rabdomiyoliz, kas nekrozu ve hücre içi kas bileşenlerinin dolaşıma geçmesi ile karakterize bir sendromdur. En sık görülen rabdomiyoliz nedenleri arasında ilaçlar, toksinler, enfeksiyonlar, kas travması, konvülsif nöbetler, hipertermi, elektrolit dengesizlikleri, kas enzim defektleri, kokain ve alkol kullanımı vardır (1- 2). Dislipidemi tedavisi için kullanılan statin ve fibrat türevlerinin kullanımı son yıllarda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ve morbiditeyi azalttıklarının gösterilmesi üzerine yaygınlaşmıştır. Buna karşın statinlerin siklosporin ve fibrat gibi ilaçlarla birlikte kullanımları durumunda; rabdomiyoliz riskinde belirgin bir artış olduğu da anlaşılmıştır (3, 4). Statinlerin kullanıldığı hiperlipidemi tedavisinde; statinin yüksek doz kullanımı, fibrat ile kombine edilmesi, ileri yaş, kadın cinsiyet, hipotroidi, diyabet, hepatik hastalık veya renal hastalık varlığı rabdomiyoliz riskini artırır (5-9). Statine bağlı rabdomiyoliz en çok korkulan ve en çok bahsedilen yan etki olmasına rağmen nadiren görülür. Statine bağlı rabdomiyoliz, asemptomatik seyir gösterebileceği gibi ciddi böbrek yetmezliği gibi daha ağır bir klinik tablo ile de sonuçlanabilir (10).

Hidroksimetilglutarilcoenzim-A redüktaz inhibitörü olan statinler özellikle serum total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerini düşürmede etkili ajanlardır. Koroner arter hastalığının hem birincil hem de ikincil koruma tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar. Genel olarak güvenilirdirler. Yaygın olmasa da kas toksisitesi kullanımlarını sınırlamaktadır. Ciddi toksisite ise yaklaşık olarak %0,1 oranında görülmektedir. Statin ve fenofibratın birlikte kullanımının ayrı ayrı kullanımlarına oranla rabdomiyolize neden olma riski daha yüksektir (11).



Bu yazıda, ciddi klinik sonuçlara yol açabilme potansiyeli nedeniyle, statin ve fibrat türevlerinin birlikte kullanımına dikkat çekmek amacıyla statin ile fibrat türevi ilaçları birlikte kullanan, yaygın kas ağrısı, halsizlik, yaygın vücut ağrısı, kol ve bacaklarda güçsüzlük, hareket kısıtlılığı, uykusuzluk, ellerde ve ayaklarda yanma yakınmalarıyla başvuran ve rabdomiyoliz tanısı konulan bir olgu ele alınmıştır.

Olgu Sunumu

Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanıları olan 69 yaşında erkek hasta nefes darlığı şikayeti ile polikliniğe başvurdu.

Yapılan tetkikler sonucu hastanın nefes darlığının KOAH kaynaklı olduğu belirlendi ve kullanmakta olduğu bronkodilatör tedavi dozları yükseltildi. Hastanın eş zamanlı yapılan tetkiklerinde LDL kolesterol seviyesinin 202 mg/dl ve trigliserit seviyesinin 172 mg/dl olarak saptanması üzerine hastanın almakta olduğu asetilsalisilik asit, kandesartan + hidroklorotiazid, karvedilol, fenofibrat, formeterol + budesonid, ipratropium + salbutamol ve tiotropium tedavisine rosuvastatin 20mg/gün eklendi. Hasta 10 gün sonra halsizlik, yaygın vücut ağrısı, kol ve bacaklarda güçsüzlük, hareket kısıtlılığı, uyuyamama, ellerde ve ayaklarda yanma şikayeti ile tekrar polikliniğe başvurdu. Hastanın yapılan fizik muayenesi, ekstremitelerde kas hassasiyeti haricinde normal sınırlardaydı.

Yapılan laboratuvar tetkiklerinde kreatinkinaz (CK) 5864U/L, laktik dehidrogenaz (LDH) 1605.4U/L, aspartattransaminaz (AST) 318U/L, alaninaminotransferaz (ALT) 92U/L olarak saptandı (Tablo1). Hastaya statine bağlı rabdomiyoliz tanısı konularak almakta olduğu rosuvastatin 20 mg ve fenofibrat 267 mg kesildi. Üç gün sonra yapılan değerlendirmede şikayetlerinin gerilediği ve bakılan laboratuvar tetkiklerinde; CK 1143 U/L, LDH 1859,6 U/L, AST 146 U/L, ALT 158 U/L, alkalenfosfataz (ALP) 193,1 U/L, gamma glutamiltransferaz (GGT) 62 U/L olduğu görüldü (Tablo 1). İki hafta sonra yapılan değerlendirmede laboratuvar bulgularının tamamen normale döndüğü, hastanın şikayetlerinin tamamen düzeldiği saptandı.

Tablo1. Hastanın laboratuvar bulguları

	Referans Değerler	Statin Tedavisi Öncesi	Statin Tedavisinin 10. Günü	Rabdomiyoliz Tanısı 3.gün sonrası	Rabdomiyoliz Tanısı 14.gün sonrası
Üre (mg/dl)	15 - 45	23	48	48	49
Kreatinin (mg/dl)	0.6 – 1.3	1.37	1.42	1.47	1.87
AST (U/L)	10 – 40	20	318	148	24
ALT (U/L)	5 – 40	18	92	158	31
ALP (U/L)	64 -306	203,2	-	193	261
GGT (U/L)	10 – 61	57	-	62	51
T. kolesterol (mg/dl)	0 – 200	279	177	209	252
Trigliserid (mg/dl)	30 – 200	172	301	227	224
LDL (mg/dl)	60 – 130	202,4	87,4	124	164
CRP (mg/L)	0 – 10	13,59	27,82	-	-
CK (U/L)	20 – 190	-	5864	1143	124
LDH (U/L)	235 – 550	-	1605,4	1860	558
WBC (K/uL)	4 – 10	7,48	7,4	6,98	7,61
Hgb(gr/dl)	11 – 16	15,4	15,7	15,8	13,8
PLT (K/uL)	150 – 450	159	180	179	165

Tartışma

Statinler hiperlipidemi tedavisinde ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskini önlemede yaygın olarak kullanılır. Statin tedavisinin en önemli yan etkileri; asemptomatik kreatinin kinaz yükselmesi, miyalji, miyozit ve rabdomiyoliz olarak sıralanabilir (12). Tahmini olarak her yıl tüm dünyada 1 ile 5 milyon kişi statine bağlı kas ilişkili yan etkiler ile karşılaşmaktadır (12). Statin ilişkili birçok miyotoksisite kendi kendini sınırlar ve tedavinin kesilmesinin ardından haftalar aylar sonra iyileşir (13). Bizim olgumuzda da ilacın kesilmesini müteakip iki hafta içinde tüm bulgu ve şikayetler ortadan kalktı.

Statine bağlı miyopatinin patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Statinlerin hangi mekanizma ile miyopati yaptığı tam olarak bilinmemektedir. Kabul gören mekanizmalardan biri; statinlerin hücre içi enerji komponenti olan ubikinonun sentezini bozarak, kas hücresi mitokondrisindeki ubikinon sentezini azalttığı ve böylece normal hücre solunumunu bozarak rabdomiyolize neden olduğu şeklindedir (14-16). Statinlerin hepatiksitokrom P-450 enzim sistemi ile metabolize edilen diğer bazı ilaçlarla birlikte kullanılması miyopati riskini arttırdığından, bu enzim sistemi ile statin etkileşiminin miyopati ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (17). Statine bağlı miyopatide, hasta ilişkili risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi, ağır egzersiz, artmış alkol alımı, hipotiroidi, bozulmuş hepatik ve/veya renal fonksiyonlar, biliyer kanal tıkanıklıkları sayılabilir (18). Olgumuzda, bu risk faktörlerinden ileri yaş, hafif düzeyde azalmış renal fonksiyon dışında hasta ilişkili risk faktörü mevcut değildi. Yapılan çalışmalarda, statin ve fenofibrat kombine kullanımının, tek başına statin kullanımına oranla rabdomiyoliz riskini arttırdığı bildirilmiştir (19). Ancak statin ile fenofibrat kombinasyonunun güvenli kullanılabileceğine dair çalışmalar da bulunmaktadır (20). Genel olarak fibratlar iyi tolere edilen ajanlardır.

Fibratlara bağlı en sık görülen yan etkiler, üst gastrointestinal sistem şikayetleri, bulantı, baş ağrısı, anksiyete ve deri döküntüsüdür. Rabdomiyoliz ise fibrat tedavisinin nadir görülen ancak en ciddi olan yan etkisidir (21, 22). Fibratlar arasında rabdomiyolizin en sık görüldüğü ajan gemfibrozildir. Bunu sırasıyla bezafibrat, fenofibrat ve klofibrat izler (23). Bu vakada, hasta son üç yıldır fenofibrat kullanıyor olduğundan öncelikli olarak rabdomiyolizden eklenen rosuvastatinin veya rosuvastatin-fenofibrat kombinasyonun sorumlu olduğu düşünüldü.

Rabdomiyoliz; statin, fibratların tek başlarına kullanımı ya da her ikisinin kombine edilerek kullanılması ile ortaya çıkabilecek ciddi bir yan etkidir. Günümüzde kombine statin ve fibrat kullanımının güvenilir olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır. Ancak yine de böyle bir kombine ilaç kullanımını başlama endikasyonu konulurken dikkatli olunmalıdır. Özellikle hasta ilişkili rabdomiyoliz risk faktörleri olan hastalar için basamaklı ve düşük dozlarda ilaç başlanması, hastanın komplikasyonlar yönünden bilgilendirilmesi ve sık aralıklarla takip edilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, statine bağlı rabdomiyoliz nadiren de olsa görülebilir, özellikle risk faktörleri varlığında ve fibratlarla kombine edilmesi durumunda rabdomiyoliz riski daha da artar. Hiperlipidemi tedavisinde bu hususlar dikkate alınarak hastalar bulgu ve semptomlar açısından uyarılmalı ve düzenli aralıklarla takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine* (Baltimore). 2005;84(6):377-85.
2. Haas CE, Magram Y, Mishra A. Rhabdomyolysis and acute renal failure following an ethanol and diphenhydramine overdose. *Ann Pharmacother*. 2003;37(4):538-42.
3. Rodriguez ML, Mora C, Navaro JF. Cerivastatin-induced rhabdomyolysis. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):598.

4. Unal A, Torun E, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Kaya MG, Oymak O, et al. Fenofibrate-induced acute renal failure due to massive rhabdomyolysis after coadministration of statin in two patients. *Inter Med.* 2008;47(11):1017-9.
5. Schech S, Graham D, Staffa J, Andrade SE, La Grenade L, Burgess M, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmaco epidemiol Drug Saf.* 2007;16(3):352-8.
6. Ireland JH, Eggert CH, Arendt CJ, Williams AW. Rhabdomyolysis with cardiac involvement and acute renal failure in a patient taking rosuvastatin and fenofibrate. *Ann Intern Med.* 2005;142(11):949-50.
7. Kursat S, Alici T, Colak HB. A case of rhabdomyolysis induced acute renal failure secondary to statin-fibrate-derivative combination and occult hypothyroidism. *Clin Nephrol.* 2005;64(5):391-3.
8. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA.* 2004;292(21):2585-90.
9. Antos KA, Williams CD, Baker SK, Philip PS. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med.* 2006;119(5):400-9.
10. Polderman KH. Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Int J Artif Organs.* 2004;27(12):1030-3.
11. Grundy SM. Can statins cause chronic low-grade myopathy? *Ann Intern Med.* 2002;137(7):617-8.
12. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ.* 2008;337:a2286.
13. Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. *Eur J Intern Med.* 2012;23(4):317-24.
14. Flint OP, Masters BA, Gregg RE, Durham SK. HMG CoA reductase inhibitor-induced myotoxicity; pravastatin and lovastatin inhibit the geranylgeranylation of low-molecular weight proteins in neonatal rat muscle cell culture. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997;145(1):99-110.
15. Gadbut AP, Caruso AP, Galper JB. Differential sensitivity of C2-C12 striated muscle cell to lovastatin and pravastatin. *J Mol Cell Cardiol.* 1995;27(10):2397-402.
16. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, Sahi T, Harkonen M, Tikkanen MJ, et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol.* 1996;77(10):851-4.
17. Rosenson RS. Current overview of statin induced myopathy. *Am J Med* 2004;116(6):408-16.
18. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke.* 2002;33(9):2337-41.
19. Amend KL, Landon J, Thyagarajan V, Niemcryk S, McAfee A. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis with statin and fibrate use in an insured US population. *Ann Pharmacother.* 2011;45(10):1230-9.
20. Farnier M, Marcereuil D, De Niet S, Ducobu J, Steinmetz A, Retterstol K, et al. Safety of a fixed-dose combination of fenofibrate/pravastatin 160 mg/40 mg in patients with mixed hyperlipidaemia: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Clin Drug Investig.* 2012;32(4):281-91.
21. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol.* 2007;99(6A):3C-18C.
22. Baer AN, Wortmann RL. Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(1):67-73.
23. Wu J, Song Y, Li H, Chen J. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: review of 76 published cases and a new case report. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(12):1169-74.

Presentation ID/Sunum No= 61

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Gaitada Gizli Kan Testi Pozitifliği Nedeni İle Kolonoskopi Yapılan Hastaların Klinik ve Histopatolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Uzman Dr. Durmuş Ali Çetin¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği, İzmir.

*Corresponding author: Durmuş Ali Çetin

Özet

Giriş ve amaç; Gaitada gizli kan testi, uzun zamandır kolorektal kanser taramalarında kullanılan ucuz ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Bu çalışmada, gaitada gizli kan testi pozitif olması nedeni ile kolonoskopi yapılan hastaların klinik ve histopatolojik özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem; Ağustos 2017-Ağustos 2020 tarihleri arasında gaitada gizli kan testi pozitif olup tarama için kolonoskopi yapılan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastaların kolonoskopik bulguları ve histopatolojik verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular; Çalışmaya alınan 116 hastanın 68'i (%58.6) kadın, 48'i (%41.4) erkek olup, yaş ortalaması 53.30 ± 1.04 idi. Hastaların, 37'sinde (%31.9) normal kolonoskopi bulguları, 27'sinde (%23.3) polip, 26'sında (%22.4) hemoroid ve 8'inde (%6.9) ise kolorektal kanser saptandı. Kolorektal poliplerin %70.4 oranında sol kolon yerleşimli olduğu, kolorektal kanserlerin ise %75 oranında sağ kolon yerleşimli olduğu görüldü. Kolorektal kanser ve polip saptanan 35 (%30.2) hastanın histopatolojik özellikleri arasında en sık saptanan bulgular; 17 (%48.6) hastada tübüler adenom, 7 (%20) hastada adenokarsinom ve 5 (%14.3) hastada ise hiperplastik polip idi.

Sonuç; Kolorektal kanser ve prekanseröz lezyonların erken tespiti tarama programlarının önemini göstermektedir. Gaitada gizli kan testi kolorektal kanser taramasında kullanılan bir yöntemdir. Gaitada gizli kan testi pozitif olgularda kolonoskopi ile kolonun ayrıntılı değerlendirilmesi tarama programlarının başarıya ulaşmasında yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler; Kolonoskopi, Gaitada gizli kan testi, Kolorektal hastalıklar

Evaluation of clinical and histopathological features of patients who underwent colonoscopy due to positivity of fecal occult blood test

Abstract

Introduction and aim; Fecal occult blood test is an inexpensive and easy-to-apply method that has been used in colorectal cancer screening for a long time. In this study, we aimed to evaluate the clinical and histopathological characteristics of patients who underwent colonoscopy because of positive fecal occult blood test.

Material and Method; Patients who had positive fecal occult blood tests and had colonoscopy for screening between August 2017 and August 2020 were included in the study. Colonoscopic findings and histopathological data of the patients were evaluated retrospectively.

Results; Of the 116 patients included in the study, 68 (58.6%) were female, 48 (41.4%) were male and the mean age was 53.30 ± 1.04 . Normal colonoscopy findings were found in 37 (31.9%) of the patients, polyps in 27 (23.3%), hemorrhoids in 26 (22.4%) and colorectal cancer in 8 (6.9%). It was observed that 70.4% of colorectal polyps were located in the left colon, and 75% of colorectal cancers were located in the right colon. Among the histopathological features of 35 (30.2%) patients with colorectal cancer and polyps, the most common findings

were; tubular adenoma in 17 (48.6%) patients, adenocarcinoma in 7 (20%) patients and hyperplastic polyp in 5 (14.3%) patients.

Conclusion; Early detection of colorectal cancer and precancerous lesions shows the importance of screening programs. The fecal occult blood test is a method used in colorectal cancer screening. In cases with positive fecal occult blood test, a detailed evaluation of the colon by colonoscopy will be helpful for the success of screening programs.

Keywords; Colonoscopy, Fecal occult blood test, Colorectal diseases

Giriş

Kolorektal kanser (KRK), ülkemizde hem erkeklerde hem de kadınlarda üçüncü en sık görülen kanser türüdür (1). Toplum tabanlı tarama programları sayesinde erken evre KRK'ler ve prekanseröz lezyonların tespiti ile sağ kalım oranları artmaktadır. Ülkemizde KRK tarama programı 50-70 yaş arası sağlıklı bireylere iki yılda bir gaitada gizli kan (GGK) testi ve 10 yılda bir kolonoskopi yapılması şeklinde uygulanmaktadır. GGK testi uzun zamandır KRK tarama programlarında kullanılmaktadır (2). GGK testi pozitif saptanan bireylerde ise kolonoskopi yapılması gerekmektedir. Bu çalışmada GGK testi pozitif olması nedeni ile tarama kolonoskopisi yapılan hastaların demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç Ve Yöntem

Ağustos 2017-Ağustos 2020 tarihleri arasında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi endoskopi ünitesinde GGK testi pozitif olup tarama için elektif kolonoskopi yapılan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, komplet/inkomplet kolonoskopi sayıları, inkomplet kolonoskopi nedenleri, polip varlığı, saptanan benign ve malign kolorektal hastalıklar, saptanan perianal benign hastalıklar ve işleme bağlı komplikasyonlar kaydedildi. Ayrıca polip ve kolorektal kanser saptanan olguların histopatolojik özellikleri incelendi. İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 25 Inc., Chicago, IL, USA) bilgisayar yazılımı kullanılmıştır. Tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde değerleri, ortalama değer $\pm$ standart sapma veya ortanca değer (min-max) olarak sunulmuştur.

Bulgular

Çalışmaya alınan 116 hastanın 68'i (%58.6) kadın, 48'i (%41.4) erkek olup, yaş ortalaması 53.30 ± 1.04 idi. Hastaların 102'sinde (%87.9) kolonoskopi işleminin tamamlandığı, 14'ünde (%12.1) ise kolonoskopi işleminin tamamlanamadığı saptandı. İnkomplet kolonoskopi nedeni 11 (%9.5) hastada yetersiz barsak temizliği, 3 (%2.6) hastada ise aşırı looplanma idi. Hastaların 37'sinde (%31.9) normal kolonoskopi bulguları, 27'sinde (%23.3) polip, 26'sında (%22.4) hemoroid, 8'inde (%6.9) kolorektal kanser, 7'sinde (%6) divertikül, 6'sında (%6.2) anal fissür, 5'inde (%4.3) kolit, 2'sinde (%1.7) submukozal lipom ve 1'inde (%0.9) soliter rektal ülser saptandı. Kolorektal poliplerin 19 (%70.4) hastada sol kolon yerleşimli olduğu, kolorektal kanserlerin ise 6 (%75) hastada sağ kolon yerleşimli olduğu görüldü. Kolonoskopik olarak kolorektal kanser düşünülen ve polip saptanan 35 (%30.2) hastanın histopatolojik özellikleri incelendiğinde; 17 (%48.6) hastada tübüler adenom, 7 (%20) hastada adenokarsinom, 5 (%14.3) hastada hiperplastik polip, 2 (%5.7) hastada tübülovillöz adenom, 1 (%2.9) hastada nöroendokrin tümör, 1 (%2.9) hastada inflamatuvar polip, 1 (%2.9) hastada hamartomatöz polip ve 1 (%2.9) hastada serrated adenom saptandı. Polip saptanan 4 (%14.8) olguda low grade displazi, 1 (%3.7) olguda ise high grade displazi izlendi. Hiçbir hastada işleme bağlı komplikasyon görülmedi. GGK +'liği nedeniyle kolonoskopi yapılan hastaların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1; GGK +'liği nedeniyle kolonoskopi yapılan hastaların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri

Değişkenler		n (%)
Yaş (mean±SD)		53.30±1.04
Cinsiyet	Kadın	68 (%58.6)
	Erkek	48 (%41.4)
Kolonoskopi tamamlanma durumu	Komplet kolonoskopi	102 (%87.9)
	İnkomplet kolonoskopi	14 (%12.1)
Kolonoskopi bulguları	Normal kolonoskopi bulguları	37 (%31.9)
	Kolorektal polip	27 (%23.3)
	Hemoroid	26 (%22.4)
	Kolorektal kanser	8 (%6.9)
	Divertikül	7 (%6)
	Anal fissür	6 (%6.2)
	Kolit	5 (%4.3)
	Lipom	2 (%1.7)
	Soliter rektal ülser	1 (%0.9)
Histopatolojik tanı	Tübüler adenom	17/35 (%48.6)
	Adenokarsinom	7/35 (%20)
	Hiperplastik polip	5/35 (%14.3)
	Tübülovillöz adenom	2/35 (%5.7)
	Nöroendokrin tümör	1/35 (%2.9)
	İnflamatuvar polip	1/35 (%2.9)
	Hamartomatöz polip	1/35 (%2.9)
	Serrated adenom	1/35 (%2.9)
Displazi varlığı	Low grade displazi	4/27 (%14.8)
	High grade displazi	1/27 (%3.7)

Tartışma Ve Sonuç

KRK'ler en sık görülen kanser türlerinden biridir. KRK'ler çoğunlukla kolondaki adenomatöz poliplerden kaynaklanırlar (3). Tarama programları sayesinde erken evre KRK'ler ve prekanseröz lezyonların tespiti ile KRK'e bağlı mortalite ve morbiditenin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (4). Ülkemizde KRK taramasında önerilen yaklaşım, 50-70 yaş arası tüm kişilere ve KRK için artmış riske sahip 40 yaş üstü kişilere iki yılda bir GGK testi ve 10 yılda bir kolonoskopi yapılmasıdır. GGK testinin sensitivite ve spesifitesi düşük olsa da, uzun zamandır KRK tarama programlarında kullanılan ucuz ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Bu test pozitif tespit edildiğinde kolonoskopik değerlendirmenin yapılması gerekmektedir. Tarama programlarının daha etkin olması, daha fazla KRK'in erken evrede yakalanması amacıyla tarama kolonoskopisi oranının yükseltilmesi gerekmektedir. Bunun için GGK testi pozitif olup kolonoskopi için yönlendirilen hastalara, kanser riski, kolonoskopinin yapılması gerektiği ve bunun önemi hakkında bilgiler verilmelidir. Bjerrum ve ark. (5) yapmış oldukları çalışmada kolonoskopik taramaya alınan bireylerin yaklaşık

%5'inde KRK, %15'inde adenoma, %15'inde diğer kolorektal patolojiler ve %65'inde normal kolonoskopik bulgular tespit edildiğini bildirmişlerdir. 2018 yılında yapılan başka bir çalışmada, 53.332 olguluk tarama grubu serilerinde %7.1 KRK ve %35.5 adenomatöz polip tespit edildiği bildirilmiştir (6). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise GGK pozitif olan olguların yapılan kolonoskopilerinde, %7.5 oranında KRK, %26.2 oranında polip ve %38.2 oranında normal kolonoskopik bulgular tespit edilmiştir (7). Bizim çalışmamızda ise, %31.9 oranında normal kolonoskopi bulguları, %23.3 oranında polip ve %6.9 oranında KRK saptanmış olup literatür verileri ile uyumlu idi.

Sonuç olarak; KRK ve prekanseröz lezyonların erken tespiti toplum tabanlı tarama programlarının önemini göstermektedir. GGK testi pozitif olgularda kolonoskopi ile kolonun ayrıntılı değerlendirilmesi tarama programlarının başarıya ulaşmasında yararlı olacaktır.

Kaynakça

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı. 2016 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2016-yili-turkiye-kanser-istatistikleri.html>.
2. Lieberman DA. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 361: 1179-87.
3. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. Gut 2007; 56: 1585-9.
4. Yang H, Ge Z, Dai J, Li X, Gao Y. Effectiveness of the immunofecal occult blood test for colorectal cancer screening in a large population. Dig Dis Sci 2011; 56: 203-7.
5. Bjerrum A, Andersen O, Fischer A, Lindebjerg J, Lynge E. Long-term risk of colorectal cancer after negative colonoscopy in a Danish gFOBT screening cohort. Int J Cancer 2017; 141: 503-11.
6. Quyn AJ, Fraser CG, Stanners G, et al. Scottish Bowel Screening Programme colonoscopy quality - scope for improvement? Colorectal Dis. 2018; 20 (9): 277-83.
7. Utku ÖG, Ergül B, Oğuz D. Gaitada gizli kan testi pozitifliği nedeni ile kolonoskopi yapılan hastaların kolonoskopik ve patolojik sonuçlarının değerlendirilmesi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2018; 17(1): 17-20.

Presentation ID/Sunum No= 62

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Türk Sinemasında Nörolojik Hastalıklar

**Uzman Dr. Mustafa Aykut Kural¹ , Uzman Dr. Nazlı Durmaz Çelik² ,
Arş.Gör. Oytun Kal³ , Prof.Dr. Hatice Tankisi¹ ,
Prof.Dr. Sandor Beniczky¹**

¹AARHUS Üniversitesi Nörofizyoloji Kliniği, AARHUS, Danimarka

²Eskisehir Osmangazi Üniversitesi

³İstanbul Medipol Üniversitesi Medya ve Görsel Sanatlar, İstanbul, Türkiye

*Corresponding author: Mustafa Aykut Kural

Özet

Amaç: Sinema halkı çeşitli şekillerde bilgilendirmekle beraber onların genel görüşlerine ayna tutan popüler bir iletişim aracıdır. Nöroloji çeşitli ve özgün özellikleri nedeniyle film yapımcıların dikkatini hep çekmiş ve sinemada yer edinmiştir. Ancak tıp literatüründe nörolojik hastalıkların Türk sinemasında nasıl yansıtıldığıyla ilgili geniş çaplı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızın amacı nörolojik hastalıkların Türk sinemasında nasıl işlendiğini ve bunun yıllara göre sıklığını ve değişimini incelemektir.

Yöntem: Çalışma için 1970 ile 2017 yılları arasında olan olası nörolojik semptomları olan filmler dokümente edilmiştir. Daha sonrasında bu filmler konularında uzman kişiler tarafından tekrar değerlendirilmiş olup nörolojik semptomlarla uygunluk göstermeyenler yada psikiatrik semptomlarla ayırt edilemeyen filmler çalışmadan çıkarılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza 40 filmde yer alan 42 tane nörolojik hastalığı olan karakter dahil edilmiştir. En çok görülen nörolojik hastalık demans (10) olup onu hareket hastalıkları (6) epilepsi (6) ve inme (6) izlemektedir. Dah net olmayan nörolojik semptomlara sahip karakterler ise beyin tümörü (5) ve travma sonrası unutkanlık (4) olduğu düşünülmüştür. Son grupta ise filmlerde daha az sıklıkta rastladığımız hastalıklar olan serebral palsi (2) Üst motor nöron hastalığı (1) pleksopati (1) ve kuduz (1) hastalığıdır.

Sonuç: Yeni kuşak Türk filmlerinde nörolojik hastalıklar eski yapımlara nazaran göreceli olarak daha iyi işlenmiş olup tıp öğrencileri için eğitim materyali yada halkın nörolojik hastalıklara olan genel bakışını yansıtan bir dokümantasyon olarak kullanılabilirler.

Anahtar Kelimeler: Sinema, Nörolojik Semptomlar, Nörolojik Hastalıklar

Abstract

Objective: Aim of our study is to evaluate this by analyzing on the neurological disorders in the Turkish movies.

Method: Turkish films from 1970 to 2017 were screened for scenes presenting neurological findings by two neurologists, and then groups of sub-specialty experts evaluated the symptoms presented in the movies. The experts scored whether the way the symptoms presented were appropriate, inadequate, and incorrect.

Result: We identified 42 characters (in 40 films), who had neurological disorders. The most common neurological disorder was dementia(10) followed by movement disorders (MD)(6) epilepsy (6) and stroke(6). Films having more ambiguous symptoms were related to brain tumors (5) and post-traumatic amnesia (4). The last group (other) consisted of 4 different disorders: cerebral palsy(CP)(2), amyotrophic lateral sclerosis (ALS)(1), brachial plexopathy(1), poliomyelitis (1) and rabies(1).

Conclusion: New generations of Turkish Cinema are relatively better to reflect the neurological symptoms compared to the classic era. They could be used as teaching materials for medical students or documentation of the public attitudes towards neurological diseases.

Keywords: Cinema, Neurological Symptoms, Neurological Diseases.



Giriş

Nöroloji sinir sistemi, beyin ve kas sistemi hastalıkları ile ilgilenen bilim dalıdır. Nörolojik hastalıklar ise vücudun sinir sistemini kapsayan hastalıklar olup beyin, omurilik ya da sinirlerin elektriksel yapısındaki anormalliklerden kaynaklanan semptomları içermektedir. Farklı ve renkli semptomlar içermesi nedeniyle nörolojik semptomlar Türk sinemasında ve Türk edebiyatında sıklıkla yer bulmuştur.

Türk sinemanın başlangıç tarihi kesin olmamakla birlikte 1880 yıllarının erken dönemlerinde gerçekleştiği varsayılmaktadır¹. Türklerin ilk sinema filmini çekilmesi Osmanlı döneminde yaşadığı bir çok siyasi ve ekonomik zorluktan dolayı yaklaşık 30 yıl gecikmeli olmuştur. İlk film 4 Kasım 1914 günü Fuat Uzkınay tarafından çekilen Ayestefanos'taki Rus Abidesinin Yıkılışı filmidir. ^{1,2}

Dünya tarihine baktığımızda semptomların analizinde görüntülerin kullanılmaya başlanması ilk olarak 19. yüzyılda gerçekleşmiştir. Bu amaçla yapılan ilk çalışmalar tıp öğrencilerinin eğitimi için 1861-1914 yılları arasında anatomi ve nöroloji profesörü olan Belçikalı Van Gehuchten'in karşılaştığı hastalarının nörolojik semptomlarını kaydetmesidir³. Aynı dönemlerde Berlin'de bulunan Paul Schuster hareket hastalıkları olan hastaları görüntülü kaydetmiş ve semptomların analizi için bu görüntüleri kullanmıştır⁴. Günümüzde ise sinema sektörünün gelişmesi ile, filmlerde nörolojik semptomları olan karakterlerin olası nörolojik hastalıkları çağrıştırmaları açısından hem halkı bilinçlendirmek hem de tıp öğrencilerine eğitim vermek amacıyla kullanılabileceği gündeme gelmiştir⁵.

Tıp literatürüne baktığımızda ise bu konuda az sayıda yayın bulunmakta olup ne yazık ki ülkemizde bu konu hekimlerin dikkatini hemen hemen hiç çekmemiştir. Çalışmamızın amacı Türk sinemasında nörolojik hastalık belirtilerinin nasıl ve ne sıklıkla yer aldığını ve bunun sinema türlerine ve dönemlerine göre nasıl bir değişim gösterdiğini tespit etmektir.

Metot

Türk Sinemasında Nörolojik Bulgular adlı çalışmamızda 1970-2017 yılları arasında çekilmiş olan nörolojik bulgular içeren 40 tane film incelenmiştir. Bu filmler Giovanni Scognamiglio'nun Sinema Tarihi¹ adlı kitabından, www.beyazperde.com, www.sinematikyesilcam.com ve www.imdb.com adresli internet sitelerinden elde edilen yaklaşık 700 tane Türk filminin arasında seçilmiştir. Bu filmlerden nörolojik semptom içerenler tespit edilmiş ve kısaca konuları özetlenmiş. Bu filmler nöroloji uzman hekimler (MAK, FNDC) tarafından bir kısmı nörolojik bulguları içeren kısımları zaman aralıklarıyla, bir kısmı ise nörolojik semptomlar filmin ana teması oluşturduğundan zaman aralığı belirtilmeden not edilmiştir. Bu filmlerden bazılarının not edilmesi hem yazılı hem de dijital olarak yapılmıştır. Filmlerin epilepsi kısmıyla ilgili terminolojisi Aytaç Yiğit'in sözlüğü epilepsi sözlüğü kullanılarak tanımlanmıştır⁶.

Bu semptomlar daha sonra bölümünde uzmanlaşmış kişiler tarafından tekrardan yorumlanmış, nörolojik ve psikiyatrik temelli semptomların birbirinden ayrımını netleştirmek için de psikiyatristlerden yardım alınarak uygun, eksik ve yanlış olan kısımları belirtilmiştir.

Bulgular

1970 - 2017 yıllarını kapsayan yaklaşık 700 adet Türk filminin taranması sonucunda 40 filmde yer alan 42 tane nörolojik hastalık semptomları açısından incelenmeye uygun bulunmuştur. Çalışmamızda yer alan 40 film türlerine göre ayırdığımızda, 7 adedi komedi, 33 adedi dram türündedir. 40 farklı filmi çekildiği yıla göre ayırdığımızda, 5 adet filmin 1970-1980 yılları arasında, 11 adet filmin 1980-1990 yılları arasında, 1 adet filmin 1990-2000 yılları arasında, 11 adet filmin 2000-2010 yılları arasında ve 12 adet filmin 2010-2017 yılları arasında çekildiği tespit edilmiştir. En çok görülen nörolojik hastalık demans (10) olup onu hareket hastalıkları (6) epilepsi (6) ve inme (6) izlemektedir. Dah net olmayan nörolojik semptomlara sahip karakterler ise beyin

tümörü (5) ve travma sonrası unutkanlık (4) olduğu düşünülmüştür. Son grupta ise filmlerde daha az sıklıkta rastladığımız hastalıklar olan serebral palsi (2) Üst motor nöron hastalığı (1) pleksopati (1) ve kuduz (1) hastalığıdır.(Grafik 1)

Tartışma

Türk sinemasında çekilmiş filmlerde nörolojik belirtilerin nispeten sık bir şekilde işlendiği fark edilmiştir. Bu filmlerin bir kısmında nörolojik belirtiler daha iyi işlenmiş olup bir kısmında nörolojik belirtilere uymayan ve dolayısıyla daha çok yönetmenin ve halkın ön yargılarını yansıtan bilgiler sunulmuştur. İnme belirtilerinde motor paralizinin büyük bir kısmında tek taraflı olduğu gözden kaçmıştır. Beyin tümörü belirtileri içinde presenkop olarak yorumlanabilecek belli belirsiz belirtiler klinik tıbbi bilgilere uymayan şekilde ön plana çıkarılmıştır. Epilepsiyi işleyen filmlerde ise özellikle jeneralize tonik klonik nöbetler kliniğe tam uygun olarak yansıtılmayıp klonik konvüzyon hareketleri eksik bırakılmıştır. Amnestik sendromlar komedi filmlerinde karikatürleştirilerek verildiği görülmüştür. Son yıllarda filmlerde demans hastalığının yanı sıra nörodejenaratif hastalıkların daha sıklıkla işlendiği ve genelde bu hastalıkları sahip karakterlerin filmlerin ana çatısını oluşturduğu görülmüştür.

Kurt Seger çalışmasında dünya sinemasında 1888-2004 yılları arasında çekilmiş olan kısa filmleri, sinema filmlerini ve televizyon filmlerini incelemiş ve demans olan 24 tane karakteri tespit etmiştir. Bu çalışmada, yaş ortalamasının 70-80 aralığında bulunduğunu belirtmiştir.7 Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık karşılaşılan semptomlar bellek kusurları ve hırçınlık olup, görsel halüsinasyonlara hiç rastlanmamıştır. Yine aynı çalışmada demans olan karakterlerin %80'inin evde yaşayıp geri kalanlarının bakım evinde bulunduğu, bakım evlerinin hala tabu olduğu vurgulanmıştır.7. Bizim çalışmamızda sonuçlar benzer çıkmış olup demans olan karakterlerden Kader filmindeki Uğur'un babasını canlandıran karakter hariç hepsinin 70-80 yaş aralığında olduğu, 1987 yapımı Muhsin Bey filmindeki Afetapve 2007 yapımı Beyaz Melek filmindeki Perihan karakterleri dışındaki diğer karakterlerin evde bakıldığı görülmektedir. Bu da bakım evlerinin hala Türkiye'de de tabu olduğu fikriyle uyumludur. Kurt Seger ve arkadaşlarının inceledikleri filmlerde karakterlerin entelektüel seviyesindeki yüksekliğin sinemadaki dramatik yapıyı kuvvetlendirmek için kullanıldığı belirtilmiş, örnek olarak da bir piyanistin piyano çalmayı unutması gösterilmiş olup bizim çalışmamızda böyle bir özellik karşılaşılmamıştır. Aynı çalışmada 1999 yılından sonra yapılmış olan filmler arasında demansın geçtiği filmlerin 2,5 kat arttığı belirtilmiş ve bu da yaşlı nüfusunun artışına ve buna bağlı olarak hastalık sıklığının artmış olmasına bağlanmıştır.7Bizim çalışmamızda da demans semptomlarına sahip karakter bulunan film sayısının son 10 yılda artmış olduğu, 2008 yapımı olan Pandora'nın Kutusu ve 2011 yapımı olan Çınar Ağacı filmlerinde olduğu gibi demansı bütün film boyunca işleyen eserler yapıldığı görülmüştür. Bu da yaşlanmakta olan ülkemizdeki demans sıklığının artmasının yapımcıların dikkatini çektiğini göstermektedir.

Sallie Baxendelle 2003 yılında yaptığı Sinemada Epilepsi adlı çalışmada 100'ün üzerinde film incelenerek 62 tanesi epilepsi ve epilepsi olmayan ataklar açısından çalışmaya katılmıştır. Filmlerin çoğu Amerika, Avrupa sinemasından olmakla birlikte diğer ülkelerde yapılmış filmler de çalışmada yer almaktadır. Bu filmlerdeki epileptik erkek karakter sayısı kadın karakter sayısının iki katı kadar olup nöbet içeren filmlerin çoğunun dram türünde olduğu tespit edilmiştir.8 Sallie Baxendella yaptığı çalışmada baska altını çizdikleri konu ise epilepsi hastalığı olan karakterlerde birlikte öğrenme güçlüğü, alkolizm, körlük, sağırılık, kuadripleji ve psikiyatrik hastalıklar gibi hastalıkların sık olarak işlenmesidir. Bizim çalışmamızda ise böyle bir komorbidite izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da 1975 yapımı Pisi Pisi filmindeki beyin tümörünün belirtisi olarak nöbet geçiren Ayşin karakteri hariç diğer karakterlerin geçirdiği nöbetlerin idiyopatik olduğu düşünülmüştür. Bu durum idiyopatik nöbetlerin daha sık görüldüğü bilimsel gerçeğine uygundur. Sallie Baxendalli yaptığı çalışmada epilepsi olan karakterler cinsiyetlere göre ayrıldığında ise erkek olanlar gangster, devrimci, imparator, savaş kahramanı iken, kadın olanlar neredeyse değişmez bir şekilde güzel ve kırılğan

olarak betimlenmiştir. Bu çalışmada incelenen karakterlerin özellikle epilepsi sonrası kontrollerini kaybetme konusundaki korkularının abartıldığı görülmüştür⁸. Bizim çalışmamızdaki karakterlerden erkek olanlardan, 2007 yılı yapımı olan Kabadayı filmindeki Ali Osman karakterinin eski bir gangster olması ve kontrolünü kaybetme korkusunun olması dışında diğer erkekler karakterlerde buna benzer bir özellik yoktur. Kadınlar açısından incelediğimizde ise yalnızca 1975 yapımı olan Pisi Pisi filmindeki Aysin karakterinin kadın olduğu görülüp güzel ve kırılgan olması yönünden literatürdeki çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Bu durum bizdeki erkek karakterlerin dünyadaki benzerlerinin aksine epilepsilerinin olmasının halkın gözünde bir güç belirtisinden ziyade bir eksiklik olarak görüldüğü şeklinde yorumlanmış ve yönetmenin de bu düşünceden etkilendiği şeklinde düşünülmüştür. Sallie Baxendale 2016 yılında yaptığı başka bir çalışmada 200-2014 yılları arasında çekilen 21 filmi incelenmiş olup çalışmada epilepsinin ilk zaman filmlerinde izliyeceden saklanacak bir durum olarak gösterilse deson zaman filmlerinde bu durum çok sık rastalanmadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada epilepsinin karakterlere farklılaştırmak için kullanıldığı ve genelde bu farklılaştırılmanın iyi yönde olmadığına altı çizilmiştir.⁹ Epilepsinin izliyeciden saklanacak bir durum olması bizim çalışmamızda da dikkatimizi çekmiştir. Özellikle de 1986 yapımı olan Kırk Metrekare Almanya filminde hastalığın nöbet geçirene kadar saklanması, 2008 yılında çekilmiş olan Süt filmindeki Yusuf karakterinin gittiği askerlik yoklamasında epilepsi olduğu doktor tarafından belirtilmediği halde askere alınmadığının görülmesi, seyircinin de bu sırrı paylaşmasına örnek olarak verilebilir. Gulvinder Galra ve arkadaşlarının yaptığı Tanıya Yaklaşımın Eğitiminde Sinemanın Kullanımı adlı çalışmada Stigmata filmindeki Frankie adlı epileptik karakter bir çok yönden incelenmiştir. Filmdeki Frankie'nin semptomlarının generalize tonik klonik nöbetlere benzediği belirtilmiştir. Bu nöbetin ayırıcı tanısında konversiyon bozukluğunu dışlamanın önemli olduğu vurgulanmıştır. Nöbetlerin bir çoğunun bir tetikleyici sebep olmadan spontane başlamasının, nöbetler öncesi hastanın kendini rahatsız hissetmesinin, nöbetlerin genelinin spesifik nöbet şekillerine benzer olmasının, birçoğunun etrafta tanıdık kimse yokken ve geceleri başlamasının, nöbetlerin kısa sürmesinin ve post iktal döneminin olmasının, nöbetlerin gerçek epileptik nöbet kliniğiyle uyumlu olan tarafları olduğu belirtilmiştir⁵. Bizim çalışmamızda da nöbetlerin aniden başlaması, nöbetlerin süresinin uygun olması, post iktal dönemlerinin olması gerçek epileptik nöbetle uyumlu olan taraflardır. 2008 yılında çekilmiş olan Süt filmindeki iktal salya artışı yutma refleksinin kaybı ile ilişkili olup gerçek nöbet kliniğinde görülmekle birlikte iktal salya artışının abartılmış olması halk arasında yaygın olan yanlış inancın filme yansması olarak düşünülmüştür. Gulvinder Galra ve arkadaşlarının çalışmasına benzer bir şekilde bizim çalışmamızda da gayta ve idrar inkontinansının olmaması nöbetlerin eksik yönleri olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada karakterlerin ikincil kazançlarının olmaması, teşhis ve tedavi sürecinde hastanın doktora olan uyumunun gözlenmesi, nöbetlerinin kendi isteğiyle olduğu izleminin olmaması nedeniyle temaruz olasılığını dışladığı belirtilmiştir.⁵ Bizim çalışmamızda benzer sebeplerden temaruz olasılığı düşünülmemiştir.

Tıp literatüründe şu ana kadar incelenmeyen başka bir konu da sinemada beyin tümörüdür. DeAngelis ve arkadaşlarının yaptığı ve % 30-40 oranında en sık jeneralize semptom olarak baş ağrısını buldukları literatürle uyumsuz olarak bu semptom hiçbir filmde kullanılmamıştır. DeAngelis'in bir diğer çalışmasında, 1/3 oranı ile en sık görülen fokal semptom olarak epileptik nöbeti bulmuştur¹⁰. Bu semptom ise sadece 1974 yapımı olan Pisi Pisi filmindeki Aysin karakterinde görülmüştür.

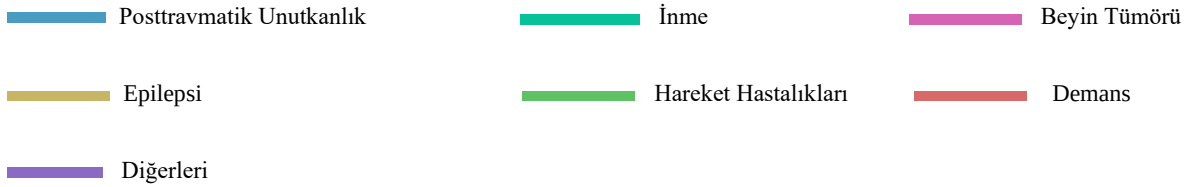
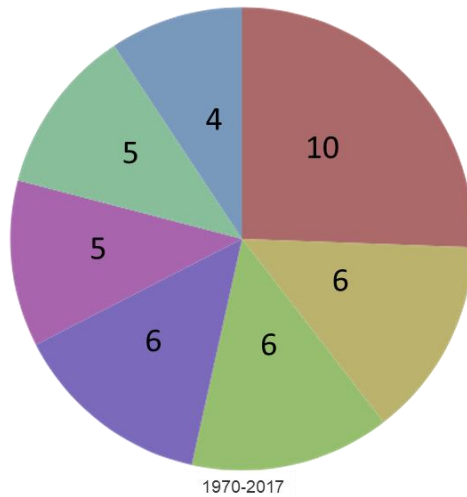
Sallie Baxendale sinemada amneziyi incelediği başka bir çalışmasında amnezinin klinik olarak çok ender görülen bir durum olmasına rağmen sinemada sıklıkla kullanıldığına değinmiştir. Yabancı sinemada ilk olarak 1915 yılında dramatik yapıyı kuvvetlendirmek için kullanılan amnezi daha sonraları komedi ve trajedide de sıkça kullanılan bir araç haline gelmiştir¹¹. Bu açıdan bizim çalışmamız incelendiğinde çalışmamızda yer alan filmlerin büyük bir kısmının komedi filmi olması Türk sinemasının amneziyi daha çok komedi unsuru olarak algıladığı şeklinde yorumlamamıza yol açmıştır. Gerçek hayatta amnestik sendrom travma sonrası çok ender görülmesine ve genelde beyin cerrahisi, beyin enfeksiyonu veya stroke sonrası oluşmasına rağmen, Dünya ve Türk sinemasında en sık travma sonrası görülmesi, dünyadaki post travmatik amnezinin çok sık olduğu yanlış görüşünün Türkiye'de de hakim olduğunun göstergesidir.

Laurance A.G. Marshman ve arkadaşlarının yaptığı Post Travmatik Amnezi adlı çalışmada travma sonrası olan nörolojik amnezide olayın öncesi ve sonrası olayların hatırlanmama durumunun 24 saatten kısa sürmekte olduğu ve bu sürenin daha uzun olmasının ender olmakla birlikte mümkün olduğu belirtilmiştir. Olay anını hatırlama sürecinin uzamasının çarpmanın şiddetine ve kişinin yaşına bağlı olarak değişebildiğine dikkat çekilmiştir. Yine aynı çalışmada, hastanın travma sonrası hafıza sorunları, dikkat eksikliği ve yeni bilgileri edinme güçlükleri olabileceği fakat kişide kimlik ve iç görü kaybına rastlanılmayacağı ve bu tip sorunların nörolojik değil psikiyatrik kökenli olan amnezilerde sık görülmekte olduğu belirtilmiştir 12 Bizim çalışmamızda da, 1988 yapımı Arabesk ve Şaşkın Hırsız adlı iki filmde aynı durum söz konusu olup psikiyatrik ve nörolojik semptomlar iç içe geçmiştir. Aynı çalışmada altı çizilen başka bir yanlış da iki travmanın bir travmadan daha iyi olduğu görüşüdür. Bizim çalışmamızda, 1988 yapımı Arabesk adlı filmdeki Şener karakterinin yaşadığı travma sonrası kaybettiği hafızasının yaşadığı başka travma sonrası yerine gelmesi benzer bir inanın Türk sinemasında da olduğunu göstermektedir. Sallie Baxendale'nin yaptığı çalışmada çoğunlukla amnestik sendromları işleyen filmlerin yanlışlarla dolu olduğunu belirtmekle birlikte, 2000 yılında çekilen korsakoff sendromun anlatıldığı Quin Eres filminde ve yine aynı tarihte temporolop cerrahisi sonrası amnestik sendromun anlatıldığı Memento filminde ve 2003 yapımı bir çizgi film olan Kayıp Balık Nemo filminde ki Dorry karakterinde olduğu gibi amnestik sendromun diğer filmlere göre göreceli olarak iyi işlendiği filmlerin olduğu belirtilmektedir 11 Bizim yaptığımız çalışmada, benzer şekilde genelde amnestik sendromun kötü işlenmiş olup 2000 yılı sonrasında çekilen filmlerden 2003 yapımı komedi türündeki Korkuyorum Anne filmi ve dram türünde olan 2017 yapımı Bir Küçük Eylül Meselesi filmlerinde diğer filmlere göre amnestik sendromun daha iyi işleyen filmlerinde mevcut olduğu görülmüştür.

Sallie Baxandella 2003 yılında yaptığı sinemada epilepsi adlı çalışmada Dünya sinemasında nöbet içeren filmleri incelerken kullandıkları www.imdb.com adresli internet sitesinde İngilizce adı olan filmlerin bulunmaması nedeniyle bu tip filmlere ulaşamadıklarını çalışmanın eksikliği olarak bildirmişlerdir.8 Bizim çalışmamızda da benzer sorun mevcut olup film tarama işlemimizde kullanabileceğimiz, ulaşabileceğimiz Türk Sinemasına ait tam kapsamlı bir arşiv olmadığı için film sayımız kısıtlı kalmıştır.

Sonuç

Sinema ve televizyon hastalıklarının neden olduğu semptomlara ve bunların yol açtığı sonuçlara gerçeğe uygun olarak incelediğinde insanlarda farkındalığın artırmasını sağlayacak iletişim araçlarının başında gelmektedir. Türk sineması bu açıdan incelendiğinde yeni dönem filmlerde nörolojik semptomların eskiye nazaran gerçeği daha iyi yansıtırsa da birkaç istisna film haricinde hem semptomların işleniş açısından hem de yarattığı sonuçlar açısından, Türk halkına kılavuz görevi görmekten uzak olduğu tespit edilmiştir.

Grafik 1: Nörolojik hastalıklar ve hastalıkla yıllara göre dağılımı.

Kaynaklar

1. Giovanni Scognamillo, Türk Sinema Tarihi (3. bas.), 2010
2. Odabaş, Battal. "Türk Sinemasının Kuruluşunda Ordunun Rolü, Belgesel Film ve Kurtuluş Savaşı Filmleri". İletişim Fakültesi Dergisi, 2006, sayfa 24
3. Aubert G. Arthur Van Gehustan Takes Neurology To The Movie. Neurology 2002 Nov; 26;59(10): 1612-8
4. Podoll K, Lüning J. History of Scientific Research Films in Neurology in Germany. Fortschr Neurol Psychiatr. 1998 Mar; 66(3): 122-32
5. Kalra G Teaching Diagnostic Approach To A Patient Through Cinema. Epilepsy Behav. 2011 Nov; 22(3): 571-3. doi: 10.1016
6. Aytaç Yiğit, Epilepsi Sözlüğü, Nobel Tıp Kitabevi, 2008; sayfa 199
7. Segers K Degenerative Dementias And Their Medical Care In The Movies. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2007 Jan-Mar; 21(1): 55-9.
8. Baxendale S. Epilepsy At The Movies: Possession To Presidential Assassination Lancet Neurol. 2003 Dec; 2(12): 764-70.
9. Baxendale S. Epilepsy on the silver screen in the 21st century . Epilepsy & Behavior 57 (2016) 270–274
10. DeAngelis LM .Brain Tumors. New English Journal Medicine, 2001; 344(2): 114-123
11. Baxendale S. Memories Aren't Made Of This: Amnesia At The Movies. BMJ. 2004 Dec; 329: 1480-3
12. Marshman LA, Jakabek D, Hennessy M, Quirk F, Guazzo EP. Post-Traumatic. Journal of Clinical Neuroscience, 2013; 20: 1475–1481

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Cerrahi Tedavi Gerektiren İnce Barsak İntussusepsiyonlu Çocuk Hastaların Radyolojik Ve Klinik Özellikleri****Doktor Öğretim Üyesi Tülin Öztaş***SBÜ Gaziyaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Cerrahi Anabilimdalı.***Özet**

Semptomatik ince barsak intussusepsiyonlu vakaların çoğunda konservatif tedavi uygulanmasına rağmen, bazı hastalarda cerrahi tedavi gerekli olabilir. Bu çalışmanın amacı cerrahi tedavi gerektiren ince barsak intussusepsiyonlu çocuk hastaların radyolojik, klinik özelliklerini ve sonuçlarını değerlendirmektir. Ultrasonda ince barsak intussusepsiyonu saptanan 74 hastanın klinik ve radyolojik özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların ultrasonografi raporlarında intussusepsiyonun çapı, lead point, mezenterik lenfoid hiperplazi, batında serbest mayii gibi parametreler incelendi. Yaş, cinsiyet, hastaneye başvuru semptomları, fizik muayene bulguları, operasyon bulguları, klinik seyri ve sonuçları kaydedildi. Yaşları 1-158 ay arasında değişen 74 hastanın 45'i erkek, 29'ı kız çocuğuydu. Hastaların %93.2'sinde konservatif tedavi yapılırken, %6.8'inde cerrahi tedavi yapıldı. Cerrahi tedavi yapılan hastaların yaşları 4-60 ay arasında değişmekteydi, öyküde kusma, fokal karın ağrısı, huzursuzluk vardı. Ortalama intussusepsiyon çapı 44.6 mm (30-80mm) idi. İleoileal intussusepsiyonlu iki hastada operasyonda lead point saptandı. 3cm'den büyük ince barsak intussusepsiyonu, fokal karın ağrısı ve kanlı gaitası olan çocuklarda cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk intussusepsiyon, İnce Barsak İntussusepsiyon, İntussusepsiyonun Cerrahi Tedavisi.

Radiographic and Clinical Characteristics of Paediatric Patients with Small Bowel İntussusception Requiring Surgical Treatment**Abstract**

Despite conservative treatment for the majority of symptomatic SBI cases, surgical treatment may be necessary for some patients .The study aim is to evaluate the radiological and clinical characteristics and the outcomes of patients with small bowel intussusception requiring surgical treatment.A retrospective evaluation was made of the clinical and radiological characteristics of 74 paediatric patients determined with small bowel intussusception on ultrasound. Parameters such as the intussusception diameter, leadpoint, mesenteric lymphoid hyperplasia, and free fluid in the abdomen were examined from the ultrasonography reports of the patients. Age, gender, symptoms on presentation, physical examination findings, operative findings, clinical course and follow-up were evaluated in patients.The total 74 patients comprised 45 males and 29 females, ranging in age from 1 to 158 months. Conservative treatment was applied to 93.2% of these patients and surgical treatment to 6.8%. The ages of the patients who underwent surgical treatment varied 4 to 60 months. All had a history of vomiting, focal abdominal pain and restlessness. The mean intussusception diameter was 44.6 mm (range, 30-80 mm). The lead point was seen in 2 (40%) of these patients determined with ileoileal intussusception in the operation. Surgical treatment should be considered in children with focal abdominal pain and fecal blood and small intestinal intussusception> 3 cm in diameter.

Keywords: Pediatric intussusception, .Small bowel intussusception, Surgical treatment of intussusception,



1.Giriş

İnce barsak intussusepsiyonu çocuklarda sık görülen gastrointestinal sorunlardan biridir. Genellikle farklı nedenlerle yapılan radyolojik incelemelerde tesadüfen saptanır, ancak postoperatif dönemde veya anatomik lead pointe bağlı olarak da oluşabilir.¹ İnce barsak intussusepsiyonlu hastalar konservatif tedaviden cerrahiye kadar birçok şekilde tedavi edilebilir. Gereksiz ve/veya gecikmiş cerrahiden dolayı oluşabilecek morbidite ve mortalite göz önüne alındığında karın ağrısı ve kusması olup ultrasonografide (US) ince barsak intussusepsiyonu saptanan pediatrik hastaların değerlendirilmesi zor bir süreçtir. Bu çalışmanın amacı cerrahi tedavi gerektiren ince barsak intussusepsiyonlu hastaların radyolojik, klinik özelliklerini ve sonuçlarını değerlendirmektir.

2.Gereç Ve Yöntem

Kasım 2017 – Aralık 2019 tarihleri arasında kusma, karın ağrısı, huzursuzluk semptomları ile hastanemiz acil servisine gelen, US’da ince barsak intussusepsiyonu saptanan 74 hastanın klinik ve radyolojik özellikleri retrospektif olarak incelendi. Farklı nedenlerle yapılan incelemelerde tesadüfen saptanan, asemptomatik, gastroenteriti olan, ileokolik intussusepsiyon saptanan ve US eşliğinde pnömotik redüksiyon yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Kusma, kabızlık, karın ağrısı, kanlı gaita, ağrının süresi, abdominal cerrahi öyküsü, ince barsak intussusepsiyonuna neden olabilecek hastalık öyküsü değerlendirildi. Hastaların US raporlarında intussusepsiyonun çapı, lead point, mezenterik lenfoid hiperplazi, batında serbest sıvı gibi parametreler incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastaneye başvuru semptomları, fizik muayene bulguları, operasyon bulguları, klinik seyri ve takipleri kaydedildi.

3. Bulgular

Yaşları 1-158 ay (ortalama:46.1 ay) arasında değişen toplam 74 hastanın 45’i erkek, 29’u kız çocuğuydu. Bu hastaların %93.2’sinde konservatif tedavi uygulanırken, %6.8’ inde cerrahi tedavi yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve radyolojik özellikleri tablo 1 de sunuldu.

Konservatif tedavi yapılan hastaların %80’nin öyküsünde bir gün önce başlayan karın ağrısı, kusma ve huzursuzluk şikayeti vardı. %20’sinde iki günden beri karın ağrısı, kusma ve kabızlık vardı. Bir hastada lead point (henöch schönlein vaskülit) vardı. US’da ortalama intussusepsiyon çapı: 26.4 mm idi. Hastaların %21.8’inde mezenterik bölgede 10 mm den küçük çapta lenf nodu saptanmıştı. Hastalara birkaç saat klinik gözlem sonrası, kontrol US yapıldı. Ultrasonografik olarak intussusepsiyonun redükte olduğu doğrulanan hastalar taburcu edildi.

Cerrahi tedavi yapılan beş hastanın üçü erkek ve ikisi kız çocuğuydu. Yaşları 4-60 ay arasında değişmekteydi ve intussusepsiyon çapı ortalama 44.6 mm (30-80mm) idi. Hastalar birkaç saat gözlemlendi, semptomları gerilemeyen ve kontrol US da intussusepsiyon saptanan hastalar opere edildi. Hastaların %40’ında operasyonda lead point görüldü.

Operasyonda lead point saptanan hastalardan biri 60 aylık erkek olup öyküsünde iki günden beri karın ağrısı ve safralı olmayan kusma şikayeti vardı. Fizik muayenede fokal ağrı saptanmış, US’da 43 mm uzunluğunda ince barsak intussusepsiyonu ve batında çok sayıda 1cm çapında lenf nodu görülmüştü. Pelviste minimal serbest sıvı saptanmıştı. Operasyonda ileumda antimezenterik tarafta 40 mm çapında kitle saptandı. Rezeksiyon anastomoz yapıldı. Histopatolojik inceleme sonucu Burkitt lenfoma olarak değerlendirildi. Hasta hematoloji bölümüne yönlendirildi.

Lead point saptanan diğer hasta dört aylık kız çocuğu idi. Öyküsünde bir gün önce başlayan huzursuzluk ve kusma vardı. Hastanın gaitasında kan görülmüştü ve fizik muayenede fokal ağrı saptanmıştı. US da 40 mm çapında ince barsak intussusepsiyonu görülmüş idi. Laparotomi de ileumda 25 mm çaplı duplikasyon kisti saptandı. Rezeksiyon anastomoz yapıldı. Postoperatif altıncı gün hasta sorunsuz taburcu edildi.

Manuel redüksiyon yapılan ve lead point saptanmayan hastaların ikisi erkek, biri kız çocuğuydu. Yaşları 13-30 ay arasında değişiyordu. Hastaların öyküsünde bir gün önce başlayan huzursuzluk, kusma, kabızlık vardı. Kanlı gaita öyküsü olan ve muayenede fokal ağrı saptanan bir hastanın US'da 80 mm çapında ince barsak intussusepsiyonu ve mezenterde çok sayıda 10 mm'den küçük çapta lenf nodu saptanmıştı. Diğerlerinde ise 30 mm çapında ince barsak intussusepsiyonu saptanmıştı. Laparotomi ve manuel redüksiyon yapıldı. Postoperatif ikinci gün hastalar sorunsuz olarak taburcu edildi.

Cerrahi tedavi yapılan hastaların bir yıllık takiplerinde rekürrens saptanmadı.

4.Tartışma

Çocuklarda intestinal obstrüksiyonun en sık nedenlerinden biri olan ince barsak intussusepsiyonunun genellikle tedavi gerektirmediği ve kendiliğinden iyileştiği raporlanmıştır.² Ko ve ark yaptığı çalışmada tüm intussusepsiyonlu olguların %1.6'sının,³ Koh ve ark yaptığı çalışmada ise %3.5'inin cerrahi tedavi gerektirdiği belirtilmiştir.⁴ Yapılan çalışmalarda ince barsak intussusepsiyonlu hastalarda cerrahi tedavi yapılma oranının %37-%34.7-%7.9 gibi farklı değerlerde olduğu bildirilmiştir.⁵⁻⁷ Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu olup semptomatik ince barsak intussusepsiyonlu hastaların %6.8'inde cerrahi tedavi uygulanmıştır.

İnce barsak intussusepsiyonun iki yaşından büyük çocuklarda daha sık görüldüğü raporlanmıştır.^{1,8-10} Koh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise çalışmamızda olduğu gibi cerrahi tedavi yapılan ince barsak intussusepsiyonlu hastaların %60'ının iki yaşından küçük olduğu raporlanmıştır.⁴ İntussusepsiyonlu çocuklarda karın ağrısı, kusma, huzursuzluk, kabızlık, kanlı gaita yapma gibi semptomlar görülebilir. Ancak bu semptomlar cerrahi tedavi gerektiren ince barsak intussusepsiyonuna spesifik değildir.^{4,8} Geçirilmiş operasyon öyküsü ve fokal abdominal ağrı varlığı cerrahi endikasyonu olarak tanımlanmıştır.⁷ Çalışmamızda cerrahi tedavi uygulanan hastaların fizik muayenesinde fokal ağrı saptanmıştı, hiçbirinde cerrahi öyküsü yoktu. Konservatif tedavi uygulanan hastaların yaş ortalaması (46.1 ay) cerrahi tedavi yapılanlardan (26.2 ay), daha büyüktü. Çalışmamızın sonuçları küçük yaş ve fokal ağrısı olan hastaların yakın takip gerektirdiğini ve cerrahi tedavi gereksinimi olabileceğini düşündürmektedir.

Cerrahi tedavi gerektiren ince barsak intussusepsiyonlu hastalarda meckel divertikülü, duplikasyon kisti, intestinal polip, lenfoma gibi lead point görüldüğü ifade edilmiştir.^{3,4,6} Lead point saptanan hastaların tedavisi ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda lead point varlığının cerrahi endikasyonlarından biri olduğu belirtilirken,^{5,7,9,12} bir diğer çalışmada Henoch schönlein vaskülit ve çöliak hastalığı gibi lead point saptanan olguların da konservatif tedavi edilebileceği belirtilmiştir.⁴ Çalışmamızda anatomik lead pointi olan hastalarda intussusepsiyon redüksiyonun cerrahi tedavi ile yapılabildiği görülmüştür. Operasyon öncesi Henoch schönlein vaskülit saptanan bir hastamızda konservatif tedavi yapıldı. Çalışmamızın sonuçlarına göre hastalarda gereksiz cerrahiye önlemek için anatomik olmayan lead pointi olan hastalar gözlem ve tekrarlanan muayene ile değerlendirilmeli, semptomları gerilemeyen hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Semptomatik, 35 mm'den uzun intussusepsiyonu olan hastalarda cerrahi tedavi önerilmiştir.⁶ Güney ve ark yaptığı çalışmada ise 40 mm'den büyük intussusepsiyonun spontan redükte olamayacağı ve cerrahi tedavi yapılması gerektiği raporlanmıştır.¹³ Farklı çalışmalarda cerrahi tedavi yapılan hastalarda intussusepsiyon çapının 32 mm olduğu, 25 mm ve daha küçük çaplı intussusepsiyonların müdahalesiz iyileşebildiği raporlanmıştır.^{1,14,15} Çalışmamızda cerrahi tedavi uygulanan hastalarda intussusepsiyon çapı ≥ 30 mm idi, konservatif tedavi uyguladığımız hastaların %11.8'inde ise intussusepsiyon çapı 40 mm'den büyük idi.

Çalışmamızın bulgularına göre 30 mm'den daha küçük intussusepsiyonlarda cerrahi tedavi olasılığının düşük olduğu kanaatine varılmıştır.

5. Sonuç

Semptomatik ince barsak intussusepsiyonlu hastaların çoğu konservatif tedavi edilmesine rağmen fizik muayenede fokal ağrı saptanan ve 30 mm'den büyük ince barsak intussusepsiyonlu çocuklarda cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Kim JH. US features of transient small bowel intussusception in pediatric patients. *Korean J Radiol.* 2004;5(3):178-184.
2. Doi O, Aoyama K, Hutson JM. Twenty-one cases of small bowel intussusception: The pathophysiology of idiopathic intussusception and the concept of benign small bowel intussusception. *Pediatr Surg Int* 2004;20(2):140-143
3. Ko SF, Lee TY, Ng SH, et al. Small bowel intussusception in symptomatic Pediatric Patients: experiences with 19 surgically proven cases. *World J Surg* 2002;26(4):438-443.
4. Koh EP, Chua JH, Chui CH, Jacobsen AS. A report of 6 children with small bowel intussusception that required surgical intervention. *J Pediatr Surg.* 2006;41(4):817-820.
5. Rajagopal R, Mishra N, Yadav N, Jhanwar V, Thakur A, Mannan N. Transient versus surgically managed small bowel intussusception in children: Role of ultrasound. *Afr J Paediatr Surg.* 2015;12(2): 140–142.
6. Munden MM, Bruzzi JF, Coley BD, Munden RF. Sonography of pediatric small-bowel intussusception: differentiating surgical from nonsurgical cases. *American Journal of Roentgenology.* 2007;188(1):275-279.
7. Vandewalle RJ, Bagwell AK, ShieldS JR, Burns RC, Brown BP, Landman MP. Radiographic and clinical factors in pediatric patients with surgical small-bowel intussusception. *Journal of surgical research* 2019;233:167-172.
8. Zhang Y, Bai YZ, Li SX, Liu SJ, Ren WD, Zheng LQ. Sonographic findings predictive of the need for surgical management in pediatric patients with small bowel intussusceptions. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(7):1035-1040.
9. Kornecki A, Daneman A, Navarro O, Connolly B, Manson D, Alton DJ. Spontaneous reduction of intussusception: clinical spectrum, management and outcome. *Pediatr Radiol* 2000;30(1):58-63.
10. Park NH, Park SI, Park CS, et al. Ultrasonographic findings of small bowel intussusception, focusing on differentiation from ileocolic intussusception. *Br J Radiol.* 2007;80(958):798-802.
11. Nelson MJ, Paterson T, Raio C. Case report: transient small bowel intussusception presenting as right lower quadrant pain in a 6-year-old male. *Crit Ultrasound J* 2014;6(1):7
12. Koc AS, Ozcelik S, Gorgulu FF. Idiopathic ileoileal intussusception without lead point in a- 4 year-old child. *The European Research Journal* 2018;4(4): 439-443
13. Guney LH, Fakioglu E, Acer T, et al. Is every intussusception treatment an emergency intervention or surgery? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016;22(2):139-144
14. Mateen MA, Saleem S, Rao PC, Gangadhar V, Reddy DN. Transient small bowel intussusceptions: ultrasound findings and clinical significance. *Abdom Imaging* 2006;31(4):410-416.
15. Melvin JE, Zuckerbraun NS, Nworgu CR, Mollen KP, Furtado AD, Manole MD. Management and outcome of pediatric patients with transient small bowel-small bowel intussusception. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37(3):e110-e115.

Tablo 1. Çalışmaya katılan hastaların klinik ve radyolojik özellikleri.

Özellik sayı (%)	Cerrahi tedavi uygulanan hastalar n=5	Konservatif tedavi uygulanan hastalar n=69
Ortalama yaş (ay)	26.2(4-60)	46.1(1-158)
Cinsiyet		
Kız	2(40)	27(40)
Erkek	3(60)	42(60)
Karın ağrısı	5(100)	69(100)
Kusma	5(100)	69(100)
Kabızlık	1(20)	55(80)
Kanlı gaita	4(80)	1(0.9)
Fokal ağrı	4(80)	0(0)
Lead point	2(40)	1(0.9)
Ortalama uzunluk(mm)	44.6(30-80)	26.4(11-52)
Mezenterik lenf nodu	2(40)	24(21.8)
Pelviste serbest sıvı	1(20)	1(0.9)

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Superior Vena Cavada Santral Venöz Katater Malpozisyonu Central Venous Catheter Malposition In Superior Vena Cava****Dr. Öğretim Üyesi Veysel Garani SOYLU¹**¹Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım BD**Özet**

Giriş: Santral venöz kataterler(SVK); yoğun bakım ünitelerinde ve ameliyathanelerde venöz dolaşım sistemine erişim için sıkça kullanılan kanulasyon cihazlarıdır. Santral venöz kateter yerleştirme işlemi sırasında bazı komplikasyonlar gerçekleşebilir. Bu olgu sunumu ile superior vena cavada king yapmış olan bir santral venöz kateter olgusunu paylaşmayı amaçladık. Olgu: Yoğun bakım ünitesinde;toplum kaynaklı pnomoni ve tip 1 solunum yetmezliği tanıları ile orotrakeal entübe halde takip edilen 87 yaşında ki erkek hastaya, sıvı izlemi ve total parenteral beslenme amaçlı santral venöz kateter planlandı. Hastaya sağ subclavian ven yoluyla santral venöz kateter işlemi uygulandı. İşlem sonrası kontrol amacıyla ön-arka akciğer grafisi çekildi. Grafide SVK'nın sağ atriumda olmadığı, superior vena cava içinde king yapıp superior lokalizasyona doğru ilerlemiş olduğu görüldü. Tartışma: Santral venöz kateterler; yoğun bakım ve ameliyathaneler öncelikli olmak üzere hastane yatışlarında bazı endikasyonlar dahilinde kullanılan girişimsel kateterlerdir. Kateterin uygulama yerleri endikasyon, olası komplikasyonlar, kullanım kolaylığı, enfeksiyon gelişme oranları açısından farklılık gösterebilmektedir. Santral venöz kateter takılma işlemi bazı referans belirteçlerin klavuzluğunda yapılır. İnternal juguler arterin palpasyonu sonrasında arterin lateralinden internal juguler vene, femoral arterin palpasyonu sonrasında arterin medialinden femoral vene kateter yerleştirme işlemi yapılabilir. En güvenli yol ise literatürde de belirtildiği gibi ultrasonografi(US) eşliğinde kateter yerleştirilmesidir. Santral venöz katater uygulamalarında bazı komplikasyonlar görülebilir. Komplikasyonlar multifaktöryel olup görülme sıklığı %5-19'dur. Santral venöz kateter uygulaması sonrası malpozisyon sık karşılaşılan bir durumdur. İnternal juguler ven kateterizasyonu sonrası malpozisyon görülme oranı %5,3 iken subklavian vene işlem sonrası %9,3 oranında görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Malpozisyon, Santral venöz kateter, Komplikasyon.

Abstract

Introduction: Central venous catheters (CVC); Cannulation devices are frequently used in intensive care units and operating rooms for access to the venous circulation system. Some complications may occur during central venous catheter placement. With this case report, we aimed to share a central venous catheter case with a fracture in the superior vena cava. Case: A central venous catheter for fluid monitoring and total parenteral nutrition was planned for an 87-year-old male patient, who was followed up in the intensive care unit with the diagnosis of community-acquired pneumonia and type 1 respiratory failure, in orotracheal intubation. A central venous catheter was applied to the patient through the right subclavian vein. Anteroposterior chest radiography was taken for post-procedure control. On the graph, it was seen that the SVC was not in the right atrium, but made a king in the superior vena cava and advanced towards the superior location. Discussion: Central venous catheters; These are interventional catheters used for some indications in hospital admissions, primarily in intensive care and operating rooms. The places of application of the catheter may differ in terms of indication, possible complications, ease of use, infection development rates. Central venous catheter insertion is performed under the guidance of some reference markers. After palpation of the internal jugular artery, catheter can be placed from the lateral of the artery to the internal jugular vein, and after the palpation of the femoral artery, catheter can be placed into the femoral vein from the medial of the artery. The safest way, as stated in the literature, is to place a catheter under ultrasonography (US) guidance. Some complications can be seen in central venous catheter

applications. Complications are multifactorial and their incidence is 5-19%. Malposition is a common condition after central venous catheter application. While the rate of malposition after internal jugular vein catheterization is 5.3%, it is seen at 9.3% after subclavian vein procedure.

Keywords: Malposition, Central venous catheter, Complication.

1.Giriş

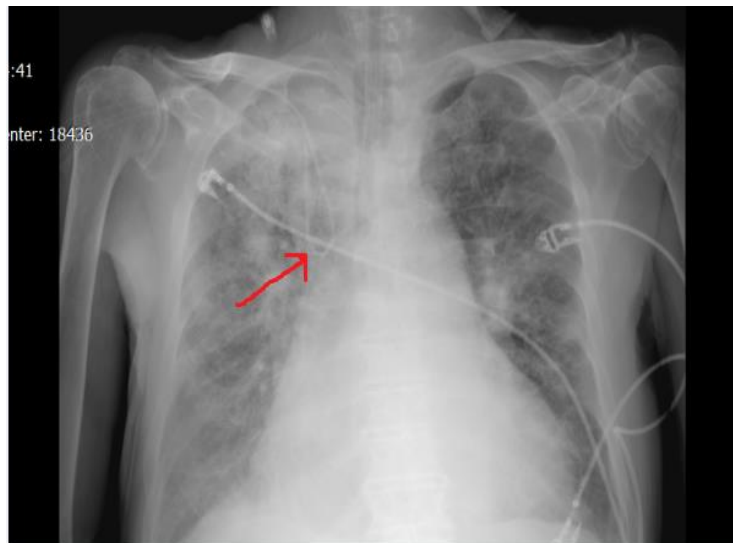
Santral venöz kataterler(SVK); yoğun bakım ünitelerinde ve ameliyathanelerde venöz dolaşım sistemine erişim için sıkça kullanılan kanulasyon cihazlarıdır.¹ Tel klavuzluğu eşliğinde(Seldinger yöntemi) venöz sisteme giriş sağlanır. Kullanım endikasyonları arasında; yüksek volumde sıvı tedavisi, potansiyel olarak tahriş edici etkisi olabilen ilaçlar(Potasyum,Klaritsomisin vb.), kan ürünleri ve parenteral beslenme sayılabilir. Diğer durumlarda santral venöz kateterler; kardiyak çıkışı ölçerek merkezi dolum basıncı, hemodiyaliz, transvenöz kalp pili ve hemodinamik izlem için kullanılabilir.²

Santral venöz kateter yerleştirme işlemi sırasında bazı komplikasyonlar gerçekleşebilir. Kateter yerleştirme işlemi sonrasında kateterin istenilen pozisyonda olup-olmadığı kontrol edilmelidir. Bu olgu sunumu ile superior vena cavada king yapmış olan bir santral venöz kateter olgusunu paylaşmayı amaçladık.

2.Olgu

Yoğun bakım ünitesinde;toplum kaynaklı pnomoni ve tip 1 solunum yetmezliği tanıları ile orotrakeal entübe halde takip edilen 87 yaşında ki erkek hastaya, sıvı izlemi ve total parenteral beslenme amaçlı santral venöz kateter planlandı. Hastanın bilinen hipertansiyon ek hastalığı olup, hemodinamik bulguları stabildi. Kanama diyatezi ve platelet değerleri normal olan hastaya; elektrokardiyogram (EKG), periferik oksijen satürasyonu (SpO2), sistemik arter basınç izlemi yapılarak seldinger yöntemiyle sağ subclavian ven yoluyla santral venöz kateter işlemi uygulandı. İşlem sonrası kontrol amacıyla ön-arka akciğer grafisi çekildi. Grafide SVK'nın sağ atriumda olmadığı, superior vena cava içinde king yapıp superior lokalizasyona doğru ilerlemiş olduğu görüldü(Şekil 1). Majör bir komplikasyona neden olmayan SVK çıkartılıp; ultrason eşliğinde sol internal juguler venden yeni bir SVK takılma işlemi yapıldı ve grafi ile kateterin sağ atriumda olduğu tespit edildi.

Şekil 1: Superior vena cavada king yapmış olan SVK



3.Tartışma

Santral venöz kateterler; yoğun bakım ve ameliyathaneler öncelikli olmak üzere hastane yatışlarında bazı endikasyonlar dahilinde kullanılan girişimsel kateterlerdir. Kateterin uygulama yerleri endikasyon, olası komplikasyonlar, kullanım kolaylığı, enfeksiyon gelişme oranları açısından farklılık gösterebilmektedir.³ Kateterlerin uygulama alanları; sağ-sol internal juguler venler, sağ-sol subklavian venler, sağ-sol femoral venler sayılabilir. Mevcut literatürde çalışmalar genel olarak santral venöz kateter için kullanılan venöz yapının internal juguler venler olduğunu göstermektedir.⁴ Kanulasyonu kolay olması, mekanik komplikasyonların az olması ve eksternal bası ile kanama kontrolünün sağlanabilecek olması öncelikli olarak internal juguler venin tercih edilmesinde etkili faktörlerdir. Femoral alanın enfeksiyon açısından daha riskli olması, subklavian bölgeden yapılacak girişimlerinde komplikasyon açısından yüksek riskli olması nedeniyle daha az tercih edilen alanlardır.⁵

Santral venöz kateter takılma işlemi bazı referans belirteçlerin klavuzluğunda yapılır. İnternal juguler arterin palpasyonu sonrasında arterin lateralinden internal juguler vene, femoral arterin palpasyonu sonrasında arterin medialinden femoral vene kateter yerleştirme işlemi yapılabilir. En güvenli yol ise literatürde de belirtildiği gibi ultrasonografi(US) eşliğinde kateter yerleştirilmesidir. ⁶

Kateter ucu için en uygun yerleşim yerinin, yapılan pek çok çalışmada vena kava superior'un kaval-atriyal bileşkesinin 3-5 cm proksimali olarak bildirilmiştir. Kateter yerleştirme işleminden sonra, kateter ucunun lokalizasyonu için röntgen görüntülemesi yapılmalıdır.⁷ Kanın kateterden aspirasyonu malpozisyonu ekarte ettirmemektedir.⁸

Santral venöz katater uygulamalarında bazı komplikasyonlar görülebilir. Komplikasyonlar multifaktöryel olup görülme sıklığı %5-19'dur.⁹ Erken dönemde pnomotoraks, kateter malpozisyonu, vasküler yaralanmalar(psödoanevrizma, arteriyovenöz fistül, hava embolisi gibi), norolojik komplikasyonlar(serebrovasküler olay, horner sendromu) görülebilir. Geç dönemde ; sepsis, endokardit, venöz tromboz gibi komplikasyonlar gelişebilir.¹⁰ Klavuz telin kıvrılması, kopması ise nadir görülen komplikasyonlardır.¹¹

Santral venöz kateter uygulaması sonrası malpozisyon sık karşılaşılan bir durumdur. Internal juguler ven kateterizasyonu sonrası malpozisyon görülme oranı %5,3 iken subklavian vene işlem sonrası %9,3 oranında görülmektedir.¹² Literatürde mevcut olan iki olguda santral venöz kateterin ilkinde sol internal juguler venden sağ internal juguler vene ve diğerinde de sol subclavian venden sol internal juguler vene yönlendiği gözlemlenmiştir.¹³

4.Sonuç

Kateter malpozisyonu SVK işlemi sonrası sıklıkla görülebilmektedir. Kateterden kan gelmesi malpozisyonu ekarte ettirmemektedir. Mutlaka röntgen görüntülemesi ile kateter pozisyonu teyit edilmelidir.

Kaynakça

1. Roldan CJ, Paniagua L. Central Venous Catheter Intravascular Malpositioning: Causes, Prevention, Diagnosis, and Correction. West J Emerg Med. 2015 Sep;16(5):658-64. doi: 10.5811/westjem.2015.7.26248.
2. Ganeshan A, Warakulle DR, Uberoi R. Central venous access. Cardiovasc Intervent Radiol. 2007 Jan-Feb;30(1):26-33. doi: 10.1007/s00270-006-0021-z.

3. Kuş S, Pempeci S, Argüder E, et al. Santral venöz kateter malpozisyonu ilişkili akciğer komplikasyonu. *Türkiye Klinikleri Arch Lung* 2018;19(1):26-9
4. Pikwer A, Bååth L, Davidson B, Perstoft I, Åkeson J. The incidence and risk of central venous catheter malpositioning: a prospective cohort study in 1619 patients. *Anaesth Intensive Care*. 2008 Jan; 36(1):30-7.
5. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ. Patient monitors *Clinical Anesthesiology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2018:100-104
6. Steenvoorden TS, Smit JM, Haaksma ME, Tuinman PR. Necessary additional steps in ultrasound guided central venous catheter placement: getting to the heart of the matter. *Crit Care*. 2017 Dec 19;21(1):307. doi: 10.1186/s13054-017-1900-1.
7. Guth AA. Routine chest X-rays after insertion of implantable long-term venous catheters: necessary or not? *Am Surg*. 2001 Jan;67(1):26-9.
8. Hohlrieder M, Schubert HM, Biebl M, Kolbitsch C, Moser PL, Lorenz IH. Successful aspiration of blood does not exclude malposition of a large-bore central venous catheter. *Can J Anaesth*. 2004;51:89-90. <https://doi.org/10.1007/BF03018557>
9. Kusminsky RE. Complications of central venous catheterization. *J Am Coll Surg* 2007;204:681-96.
10. Fisher R, Ferreyro R. Evaluation of current techniques for nonsurgical removal of intravascular iatrogenic foreign bodies. *Am J Roentgenol* 1978;130:541-8
11. Taşoğlu İ, Özgül H, İmren Y, Gökgöz L. Santral venöz kateterizasyon sonrası nadir bir komplikasyon: Subklavyan vende bırakılan kılavuz tel. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2007;15:174-5.
12. Ruesch S, Walder B, Tramer MR. Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access -a systematic review. *Crit Care Med*. 2002;30:454-60
13. Bektaş Ş, Ceylan İ, Eser M, Ulus F. Yoğun bakımda santral venöz kateter malpozisyonu: İki olgu sunumu. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2015;6(2):113-5

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Propofole Bağlı Enjeksiyon Ağrısını Azaltmada 0.5 Mg/kg Dexmedetomidinin Analjezik Etkisi****Dr. Öğretim Üyesi Mustafa Kaçmaz¹**¹Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi

*Corresponding author: Mustafa Kaçmaz

Özet

Amaç: Propofol ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında; etkisinin hızlı başlaması, derlenmenin çabuk olması nedeniyle tercih edilen bir hipnotiktir, ancak en büyük dezavantajı enjeksiyon ağrısıdır. Çalışmamızda dilatasyon ve küretaj (D&C) uygulanan hastalarda propofol enjeksiyon ağrısının önlenmesinde 0.5 µg/kg deksmedetomidinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya D&C planlanan 18-65 yaş arası ASA-I ve II grubu 90 hasta alındı. Çalışma randomize çift kör ve plasebo kontrollü olarak yapıldı. Hastalar 30'ar kişiden oluşan 3 gruba ayrıldı; Grup D'ye 0.5 µg/kg deksmedetomidin, Grup L'ye 0.5 mg/kg lidokain, Grup P'ye izotonik NaCl 5 ml verildi. Hastalara sözel tanımlayıcı skala (VRS) değerleri soruldu ve kaydedildi. Hastaların işlem sonrası ve sonrasında hemodinamik verileri, yan etkiler, Ramsey sedasyon skorları (RSS), Aldrete derlenme skorları ile taburculuk (PADSS) süreleri de kaydedildi.

Bulgular: Grup D ve Grup L'de şiddetli ağrı (VRS=3) sıklığının Grup P'e göre daha az olduğu saptanmıştır (P=0.001). Grup D ve Grup L ile karşılaştırıldığında orta düzeyde ağrı (VRS=2) sıklığı Grup D'de istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur (P=0.025). Hiç ağrısı olmayan yada hafif ağrı tanımlayan (VRS=0 ve 1) hasta oranı; Grup D, L ve P de sırasıyla; %100, %83.3 ve %20 idi. İşlem sırasında sistolik kan basıncı, Grup L'de Grup P'e göre anlamlı oranda düşük olarak saptandı (P=0.03). İşlem sonrası sistolik kan basıncı değerleri Grup P'de Grup L ve D gruplarına göre anlamlı oranda yüksek olarak saptandı (P=0.003). Grup D'de RSS değerleri diğer gruplara göre daha düşük bulundu (P=0.005). Aldrete ve PADSS değerleri gruplar arasında benzer olarak bulundu.

Sonuç: Propofola bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede; 0.5 µg/kg deksmedetomidin, 0.5 mg/kg lidokain ve kontrol grubundan daha etkili bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Deksmetomidin, lidokain, propofol enjeksiyon ağrısı.

Giriş

Jinekolojik tanı ve tedavi amacıyla yapılan küretaj işlemi sırasında sedasyon ve analjezi amacıyla intravenöz (iv) anesteziklerle birlikte opioidler, steroid olmayan antiinflamatuvar (NSAİD) ilaçlar kullanılmaktadır (1) Cunningham FG-2001

Propofolün anestezi özellikleri ilk olarak Ocak 1973'te Imperial Chemical Industries (ICI) tarafından bildirilmiştir (2). Xu S-2000 Propofol etkili bir anestezi ajan olmakla beraber yüksek oranda enjeksiyon ağrısı ve kabul edilemez oranda anafilaktoid reaksiyon oluşturmuştur (3). Mori K-2005 Bu ilacın piyasadan geri çekilmesine ve yeni formüllerin geliştirilmesine neden olmuştur. Propofol; kısa süreli ve gününbirlik cerrahi girişimlerde, etkisinin hızlı başlaması ve derlenmenin çabuk olması, bulantı-kusma, baş ağrısı, huzursuzluk gibi postoperatif yan etkilerinin az olması nedeniyle anestezi indüksiyonu, idamesinde ve sedasyonda tercih edilen bir anestezi ajandır, ancak en büyük dezavantajı enjeksiyonunun ağrılı olmasıdır (4)

Propofolün enjeksiyon ağrısını önlemek için çeşitli ilaçlar kullanılmıştır; lidokain, ondansetron, metoklopramid, opioidler, magnezyum, tiyopental, metoprolol bunlar arasında sayılabilir. Ayrıca enjeksiyondan önce ilacın ısıtılması, soğutulması, dilüe edilmesi, büyük venlerin tercih edilmesi gibi yöntemler de kullanılmıştır (5). Asik I-2003

Dexmedetomidin supraspinal, spinal ve periferik etkiye sahiptir. Ayrıca kan damarlarında bulunan alfa 2-adrenoreseptörler, norepinefrin salınımını inhibe ederek prostaglandinlerin salınmasına neden olur bu sayede venokonstriktörü antagonize eden vazodilatasyon oluşur.(6)

Lidokain ise, propofol enjeksiyon ağrısını önlemede önerilen ajan olmasına rağmen lidokain uygulanan hastalarda da % 13-32 arasında ağrı görüldüğü bildirilmektedir (7). Cheong MA-2002

Deksmedetomidin ise kombine etkileri ile analjezi, sedasyon ve anksiyoliz sağlar. Deksmedetomidinin sedatif ve analjezik özelliklerinden α_2 -adrenöseptör alt tipinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (8). Hunter JC-1992

Çalışmamızın amacı; propofole bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde, 0.5 µg/kg deksmedetomidinin etkinliğini ve yan etkilerini, 0.5 mg/kg lidokain ve kontrol grubu olarak belirlenen izotonik NaCl enjeksiyonu ile karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Metot

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmaya öncesi Yerel Etik Kurul onayı alındı . Çalışmaya alınan hastalar araştırma ve ilaç hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

Çalışmaya çeşitli jinekolojik endikasyonlarla dilatasyon ve küretaj müdahalesi yapılacak hastalar dahil edildi. Çalışma randomize çift kör olarak yapıldı. Çalışmamıza, 18-65 yaş aralığında, ASA-I veya II olan, toplam 90 kadın hasta alındı. Hastalar 30'ar hastadan oluşan 3 gruba ayrıldı. Grup P: Plasebo grubu, Grup L: Lidokain grubu, Grup D: Deksmedetomidin grubu olarak adlandırıldı. Çalışmanın tamamı Helsinki deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Çalışmaya alınan hastaların yaş, kilo, uygulanan ilaç dozları, işlem süresi, taburculuk süresi, işlem sırasında ve işlem sonrasında oluşan yan etkiler, hemodinamik verileri, sedasyon skorları ve VRS (verbal rating scale, 0-3) değerleri kaydedildi.

Çalışmaya katılmak istemeyen, kullanılan ilaçlara bilinen allerjik öyküsü olan, nöro-psikiyatrik hastalığı olan ve mental retardasyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların müdahale öncesi periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), EKG ve non-invaziv kan basınçları monitörize edildi. Kalp atım hızı, arteriyel kan basıncı, SpO₂ değerleri sedasyon indüksiyonu öncesi kaydedildi. Aynı zamanda bu değerler; sedasyon indüksiyonundan sonra, intraoperatif 5., 10. ve 15. dakikada ve postoperatif 30. ve 60. dakikada tekrar ölçülerek kaydedildi. Bütün hastalara işlem öncesi açlığa bağlı sıvı kayıpları için 500 ml serum fizyolojik verildi. Bütün hastalara sedasyon indüksiyonu için fentanil 1 µg/kg, propofol 1.5 mg/kg dozunda uygulandı.

Grup P

Plasebo olarak 5 ml % 0.9 NaCl, el sırtındaki vene 20-G intraket takıldı, 0,5 ml/sn hızında verildi ve ardından 1 dakika süre ile kauçuk turnike ile venöz dönüş engellendi. Daha sonra 50 mg propofol (Propofol %1 Fresenius, Fresenius Kabi Avusturya GmbH) 20 saniye içinde uygulandı. Grup L: Lidokain 0,5 mg/kg serum fizyolojikle sulandırılarak toplam 5 ml volümde el sırtındaki vene 20-G intraket takılarak 0,5 ml/sn hızında verildi ve ardından 1 dakika süre ile kauçuk turnike ile venöz dönüş engellendi. Daha sonra 50 mg propofol, 20 saniye içinde uygulandı. Analjezik olarak fentanil 1 µg/kg verildikten sonra, propofolün geri kalan dozu uygulandı. Grup D: 0,5 µg/kg deksmedetomidin serum fizyolojik ile sulandırılarak toplam 5 ml volümde el sırtındaki vene 20-G intraket takılarak 0,5 ml/sn hızında verildi ve ardından 1 dakika süre ile

kauçuk turnike ile venöz dönüş engellendi. Daha sonra 50 mg propofol, 20 saniye içinde uygulandı. Analjezik olarak fentanil 1 µg/kg verildikten sonra, propofolün geri kalan dozu uygulandı.

Propofol enjeksiyon ağrısı, tüm gruplarda VRS ile değerlendirildi (VRS 0: Ağrı yok. VRS 1: Ağrı hafif. VRS 2: Ağrı orta şiddetli. VRS 3: Ağrı en şiddetli). Daha sonra analjezik olarak fentanil 1 µg/kg verildikten sonra, propofolün geri kalan dozu uygulandı.

Her üç grupta işlem sonunda tüketilen toplam propofol dozu, Modifiye Aldrete Skoru ≥ 9 olana kadar geçen süre derlenme süresi olarak kaydedildi (9). White PF-1999

Hastalar işlem sonrası 2 saat süre ile izlenirken yan etki ve yakınmaları da (baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı ve kusma, kaşıntı vb.) kaydedildi. Hastaların taburcu olma kriterleri PADSS (Post Anesthesia Discharge Scoring System-Anestezi sonrası taburculuk skorlama sistemi) ≥ 9 olacak şekilde uygulandı. PADSS'i ≥ 9 sağladığı süre de kaydedildi (10). Chung F-1995

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences) ve SigmaStat for Windows 3.5 (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA) programları ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Nitel verilerin gruplar arası değerlendirilmesi Ki-kare testleri ile, nicel verilerin gruplar arası değerlendirilmesi Kruskal-Wallis varyasyon analizleri ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırmalar için Tukey ve Dunn's testleri kullanıldı. . Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

Bulgular

Çalışma gruplarında yer alan hastalar yaş ve kilo yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.696$ ve 0.794) (Tablo 3). Gruplara uygulanan propofol dozları medyan değerleri sırayla 120, 130 ve 120 mg idi. Uygulanan propofol dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.116$). Tüm grupların işlem süreleri medyan değerleri 6 dk idi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.768$) (Tablo 1).

VRS sonuçları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$). Buna göre plasebo grubunda Grup D ve Grup L ile kıyaslandığında şiddetli ağrı (VRS=3) daha sık görüldü. Grup D ve Grup L karşılaştırıldığında orta düzeyde ağrı (VRS=2) sıklığı lidokain grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0.025$) (Tablo 2).

İntraoperatif yan etkiler olan hipertansiyon, hipotansiyon, aritmi bradikardi, yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.70$). Postoperatif yan etkiler değerlendirildiğinde, bulantı ve kusma, bulantı ve karın ağrısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.53$). Gruplar arasında, ek hastalık görülme sıklığı açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($P=0.364$) (Tablo 3).

Gruplar arasında işlem sırasındaki kalp atım hızı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($P=0.62$) ($P=0.94$). (Grafik-1). İşlemin 0. 1. ve 5. dakikalarındaki sırasında sistolik kan basıncı, Grup L'de Grup P'e göre anlamlı oranda düşük olarak saptandı ($P=0.03$). İşlem sonrası 0., 15. ve 30. dakikalarındaki sistolik kan basıncı değerleri Grup P'de Grup L ve D gruplarına göre anlamlı oranda yüksek olarak saptandı ($P=0.003$). (Grafik-1). Gruplar arasında işlem sırasındaki diastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($P=0.29$) ($P=0.44$). (Grafik-2). SpO2 değerleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($P=0.67$) ($P=0.33$) (Grafik-3).

RSS ilaç öncesi ortanca değerleri tüm gruplarda 2 idi ve anlamlı fark yoktu ($P=0.85$). RSS ilaç sonrası ortanca değerleri Grup P, L ve D'de sırasıyla 4, 4 ve 3 idi. RSS açısından Grup P ve Grup L ile Grup D arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P=0.005$). ALDRETE ortanca değerleri Grup P, L ve D'de

sırasıyla 8, 9.5 ve 8 idi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($P=0.60$) PADSS ortanca değerleri Grup P, L ve D'de sırasıyla 31.5, 32.5 ve 30 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($P=0.46$) (Tablo 4).

Tartışma

Propofol hızlı indüksiyon ve etkisinin hızlı geri dönmesi nedeniyle, anestezi indüksiyonu amacıyla sık tercih edilir. Propofol enjeksiyon ağrısı veya rahatsızlığı sık görülmektedir. Bu ağrıdan dolayı sıklıkla elin geriye çekilmesi ve venöz kanülün yerinden çıkması gibi sorunlar da meydana gelmektedir. Ayrıca anestezi indüksiyonu sırasında meydana gelen ağrı, emosyonel stres gibi durumlar bronkospazma ve miyokardial iskemiye yol açabilir (11). Scott RP-1988 Turan ve ark'nın (12)Turan A-2005 randomize ve çiftkör plasebo kontrollü çalışmasında, propofol enjeksiyon ağrısını önlemede; 0.25 µg/kg deksmedetomidin, 0.5 mg/kg lidokain kadar etkili bulunmuştur. Buna karşın Ayoğlu ve ark'nın (11) Ayoglu H-2007 propofol ve roküronyum enjeksiyon ağrısına deksmedetomidin ve lidokain etkisini araştırdıkları randomize, çiftkör, plasebo kontrollü çalışmalarında, enjeksiyon öncesi deksmedetomidin ile ön tedavinin propofol enjeksiyon ağrısını azaltmada etkili olmadığını buna karşın, roküronyuma bağlı el çekme hareketini lidokain kadar zayıflatılabildiği rapor edilmiştir.

Tüm fenoller cildi ve mukoza membranını tahriş eder. Bu nedenle, bir alkilfenol olan propofolün, neredeyse izotonik olmasına rağmen ağrıya neden olması beklenir. Propofole bağlı enjeksiyon (POPI) ağrısı üzerinde anjialji olarak ta adlandırılır. POPI'ye bağlı ani ağrı damar endotelinin irritasyonu ile meydana gelirken, gecikmiş ağrı ise, kinin kaskadının aktivasyonu nedeniyle olmaktadır(4) .Memiş ve ark.'nın (13) Memis D-2005 yaptıkları çalışmalarında 0.2 µg/kg deksmedetomidinin roküronyum enjeksiyon ağrısını önleyebileceğini ifade etmişlerdir. Sıvı içindeki propofol konsantrasyonunun propofole bağlı oluşan ağrıda en önemli değişken olduğu bazı yazarlar tarafından ileri sürülmüştür. Erickson ve ark (14) Eriksson M-1997 % 1'lik propofole değişen konsantrasyonlarda lidokain eklenmesi ve takibindeki pH değişimi ile propofole bağlı ağrının azaldığını göstermişlerdir.

Başka bir çalışmada da Hwang ve ark (15) Hwang I-2010 mikroemülsiyon propofole bağlı ağrıyı engellemede lidokain ve ketamin kombinasyonu ve bu ilaçların ayrı ayrı etkilerini araştıran bir çalışma yapmışlardır. Birinci gruba 40 mg lidokain, ikinci gruba 25 mg ketamin ve üçüncü gruba da 40 mg lidokain ve 25 mg ketamin kombinasyonu uygulamışlardır. Çalışma sonunda kombinasyon grubunda ağrı sıklığı ve şiddetinin lidokain ve ketamin verilen gruba göre daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Bir meta-analiz, intravenöz deksmedetomidinin, propofol enjeksiyon ağrısını hafifletmekte etkili bir yaklaşım olarak birlikte <1 µg / kg dozlarında deksmedetomidin ketamin ve lidokaine göre önemli bir avantaj göstermediğini iddia etmişlerdir (16). Ancak bu sonuç toplam ağrı skorları birlikte değerlendirilerek elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda dexmedetomidin lidokaine göre ağrısız enjeksiyon sağlamada 0.5 mq/kg dozunda eşit etkinlikte bulunmuştur. Bununda düşük maliyet ile etkin analjezik etkinliği göstermesi açısından önemli olduğu düşüncesindeyiz.

Xiang Li ve ark.(17) Elektrokonvülfik tedavi uyguladıkları hastalarda 0.2 mq/kg ve 0.5mq/kg dozlarında dexmedetomidin uyguladıkları hastalarda doza bağlı olarak propofol enjeksiyon ağrısının azaldığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda farklı doz konsantrasyonları kullanmadığımız için bu etkiyi kıyaslayamadık

Liang heve ar (18) üçfarklı konsantrasyonda ve propofol enjeksiyonundan beş ve on dakika öncesinde uyguladıkları dexmedetomidinin yan etkiye yol açmadan 0 ve 6 derce arasında değerlendirdikleri ve ikininaltını kabul eilebilir olarak değerlendirdikleri ağrıyı engellemede aralarında fark olmadığını iddiaetmişlerdir. Bizim çalışmamızda da 0,5mq/kg dexmedetomidin dozunun şiddetli ve orta derecede ağrıyı engelleme de etkili olduğunu gözlemledik.

Fujii ve ark (19) Fujii Y-2006 lidokainin farklı dozlarının ağrıyı azaltmadaki etkinliğini araştırmışlar ve 20-40 yaş arası daha genç grupta 40 mg lidokainin plaseboya göre anlamlı oranda ağrıyı düşürürken 40 yaş ve üzeri grupta 20 mg lidokainin ağrıyı azaltmada yeterli olduğunu bildirmişlerdir.

Oğurlu ve ark (20) Ogurlu M-2010 tarafından yapılan bir çalışmada dilatasyon ve küretaj yapılan hastalarda bolus remifentanil-propofol uygulanmasının, fentanil-propofol uygulanması ile benzer etkinlik ve güvenliğe ve hızlı iyileşmeye sahip olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu sonuç enjeksiyon ağrısını önlemekten çok analjezik etkinlik ile ilgilidir.

Jeong ve ark (21) Jeong CW-2011 yaptıkları çalışmalarında, elektif cerrahi uygulanan ASA I-II toplam 160 yetişkin hastadan oluşan 4 gruba plasebo olarak %0.9 NaCl, 0.3 µg/kg remifentanil, 0.5 µg/kg remifentanil, ve 1.0 µg/kg remifentanil uygulamasından bir tanesini uygulamışlar ve 90 saniye sonra ise tüm hastalara 40 mg lidokain katılan 2 mg/kg'dan mikroemülsiyon propofol enjekte etmişlerdir. 0.5 µg/kg remifentanil uygulamasının 1.0 µg/kg remifentanile benzer analjezik etkinlik gösterdiği bildirilmişlerdir.

Manisha Sapate ve ark. 0.2 mg/kg dexmedetomidin ve 0.2 mg/kg lidokain kullanarak yaptıkları çalışmada propofol enjeksiyonuna bağlı şiddetli ağrıyı engellemede eşit etkinlikte olduklarını göstermişlerdir.(22) Bizim çalışmamızda ise özellikle orta düzede ağrıyı engellemede Dexmedetomidin Lidokaine göre daha üstün bulundu. Her iki grupta da şiddetli ağrıya rastlanmadı.

Sim ve ark (23) Sim JY-2009 propofolün mikroemülsiyon formu ile lipid emülsiyon formunu karşılaştırmışlardır. Mikroemülsiyon propofolün, lipid emülsiyon propofole göre daha sık ve şiddetli ağrı yaptığını ve bunun sebebinin de mikroemülsiyon propofoldeki serbest propofol konsantrasyonunun yüksek olmasına bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda propofolün lipid emülsiyon formunu kullandık.

Kaya ve ark (24) Kaya S-2007 propofole bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede prospektif randomize çift kör bir çalışma ile erişkinlerde turnike ile yapılan venöz oklüzyon süresinin etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada; venöz oklüzyon yapılsın ya da yapılmaz, 20 mg lidokain ile yapılan uygulama, venöz oklüzyon yapılmadan uygulanan %0.9 NaCl ile kıyaslandığında enjeksiyon ağrısını azalttığını, ek olarak 60 saniye venöz oklüzyon ile beraber uygulanan 20 mg lidokainin, venöz oklüzyon yapılmadan uygulanan lidokaine göre ağrı insidansını daha da azalttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da tüm gruplara uygulanan turnike süresi 60 saniye idi.

Kang ve ark (25) Kang HJ-2010 propofol enjeksiyon ağrısını etkileyen faktörleri araştırdıkları bir çalışmada; genç hastaların, periferik damar yolu kullanılanların ve kadın hastaların propofol enjeksiyon ağrısına daha duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda grupların tamamı kadın hastalardan oluşmakta idi bu nedenle cinsiyete göre bir duyarlılık analizi yapamadık.

Çalışmamızda temel amacımız propofol enjeksiyon ağrısına deksmedetomidinin etkisini araştırmak olmakla birlikte, aynı zamanda yan etki sıklıkları, hemodinamik parametrelere etkisini de karşılaştırdık. Her üç gruptaki hastalarda görülen yan etki sıklıkları incelendiğinde en sık görülen yan etkinin hipotansiyon olduğu dikkat çekmekle birlikte gruplar arasında bu ve diğer komplikasyonlar açısından anlamlı fark görmedik.

Çalışmamızdaki gruplar incelendiğinde; aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da, Grup D'de her iki yan etkinin diğer gruplara nazaran daha düşük olduğunu tespit ettik. Deksmetomidinin analjezik etkisi, bulantı-kusma ya da konstipasyon yapmaması nedeniyle ideal bir sedatif ajan olduğu daha önce yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir (26). Carollo DS-2008

Bazı araştırmacılar, propofole bağlı enjeksiyon ağrısı ile menstrüel siklus arasında ilgi olup- olmadığını araştırmışlardır. Hancı ve ark (27) Hancı V-2010 luteal fazda enjeksiyon ağrısının daha fazla hissedildiğini bildirmişlerdir. Menstrüel siklus esnasında estradiol, progesteron ve bazı metabolitlerin, nörotransmitter ve santral sinir sistemindeki nöropeptid aktiviteyi düzenlediği bilinmektedir. Östrojen kişinin kendini iyi

hissetmesini sağlarken, progesteron beta endorfin gibi eksitator ve inhibitör amino asit ve nöropeptidler tarafından düzenlenen nöronal aktivite üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. Bizim çalışmamızda luteal ve foliküler faz dağılımı bakımından gruplar arasında fark yoktu.

Çalışmamızda İşlem esnasında, işlem sonrasındaki kalp hızı değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, işlem esnasında ve işlem sonrasında sistolik kan basıncı değerleri incelendiğinde plasebo grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yükseklik olduğunu tespit ettik. Bunun nedeni plasebo grubunda ağrı düzeyinin fazla olması ve bu sebeple kan basıncı değerlerinin yüksek seyretmesi olabilir. Ayrıca deksmedetomidin plazma norepinefrin konsantrasyonunda düşmeye ve bunun sonucunda kan basıncında düşmeye sebep olmuş olabilir.

Gruplar RSS açısından karşılaştırıldığında, Grup D' de ilaç sonrası skorun diğer gruplara göre anlamlı oranda daha düşük olduğunu tespit ettik. Bu sonuç deksmedetomidinin diğer gruplara kıyasla daha fazla analjezik etki yaparken, kullanılan dozsa önemli bir sedatif etkisinin olmadığını göstermektedir.

Bu çalışma; 0.5µg/kg deksmedetomidinin propofole bağlı enjeksiyona bağlı orta düzeyde ağrıyı, 0.5 mg/kg lidokainegöre tüm düzeylerdeki ağrıyı ve plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığını göstermiştir. Deksmmedetomidinin bu etkisi santral ve periferel sinir sistemi üzerindeki α2-adrenoreseptörler aracılığıyla yaptığı güçlü sempatolitik, vazodilatator analjezik ve sedatif etkilerine bağlı olabilir.

Limitasyonlar

Çalışmamızda dexmedetomidini propofole bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede 0.5 mq/kg dozunda kullandık daha düşük ve yüksek dozları kullanarak gruplar oluşturmamış olmamız çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Çalışmamız 30'ar kişilik nispeten düşük sayıda hasta grubu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Daha yüksek sayıda hasta gruplarıyla çalışmamış olmamız çalışmamızın diğer kısıtlılığıdır.

Sonuç

0.5µg/kg bolus deksmedetomidin propofole bağlı enjeksiyon ağrısını azaltmada etkili bir ilaçtır. İşlem sırasında ve sonrasında sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı değerleri etkili analjezi sağlanmadığında daha yüksek seyretmektedir. İntraoperatif ve postoperatif yan etki sıklığı tüm gruplarda benzer görülmektedir. RSS, deksmedetomidin uygulananlarda daha düşük bulunmaktadır. Dexmedetomidin derlenme (Aldrete) ve taburculuk (PADSS) sürelerini değiştirmemektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, propofol enjeksiyon ağrısını önlemede 0.5 µg/kg deksmedetomidin 0.5 mg/kg lidokaine ve plasebo grubuna göre derlenme ve taburculuk sürelerini uzatmadan, daha etkili analjezik etkinlik göstermektedir. Propofole bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede 0.5 mq/kg dozda dexmedetomidin kullanılmasını önermekteyiz.

Kaynaklar

1. Humber N. The occasional D & C. Can J Rural Med. 2009;14(3):115-8.
2. Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. Biochim Biophys Acta. 2000;1482(1-2):298-307.
3. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. J Clin Invest. 2005;115(3):610-21.
4. Desousa KA. Pain on propofol injection: Causes and remedies. Indian journal of pharmacology. 2016;48(6):617-23.
5. Asik I, Yorukoglu D, Gulay I, Tulunay M. Pain on injection of propofol: comparison of metoprolol with lidocaine. Eur J Anaesthesiol. 2003;20(6):487-9.
6. Kamibayashi T, Maze M, Weiskopf RB, Weiskopf RB, Todd MMJTJotASoA. Clinical uses of α2-adrenergic agonists. 2000;93(5):1345-9.

7. Cheong MA, Kim KS, Choi WJ. Ephedrine reduces the pain from propofol injection. *Anesth Analg*. 2002;95(5):1293-6, table of contents.
8. Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR, Jasper JR, Lewis R, Link RE, et al. Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol*. 1997;122(7):1339-44.
9. White PF, Song D. New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. *Anesth Analg*. 1999;88(5):1069-72.
10. Chung F. Discharge criteria--a new trend. *Can J Anaesth*. 1995;42(11):1056-8.
11. Ayoglu H, Altunkaya H, Ozer Y, Yapakci O, Cukdar G, Ozkocak I. Does dexmedetomidine reduce the injection pain due to propofol and rocuronium? *Eur J Anaesthesiol*. 2007;24(6):541-5.
12. Turan A, Memis D, Kaya G, Karamanlioglu B. The prevention of pain from injection of propofol by dexmedetomidine and comparison with lidocaine. *Can J Anaesth*. 2005;52(5):548-9.
13. Memis D, Turan A, Kaya G, Karamanlioglu B, Seker S. Preventing pain on injection of rocuronium: two doses of dexmedetomidine. *Can J Anaesth*. 2005;52(4):437-8.
14. Eriksson M, Engleson S, Niklasson F, Hartvig P. Effect of lignocaine and pH on propofol-induced pain. *Br J Anaesth*. 1997;78(5):502-6.
15. Hwang I, Noh JI, Kim SI, Kim MG, Park SY, Kim SH, et al. Prevention of pain with the injection of microemulsion propofol: a comparison of a combination of lidocaine and ketamine with lidocaine or ketamine alone. *Korean J Anesthesiol*. 2010;59(4):233-7.
16. Ji L, Sun W, Lan Y, Xia C, Yu G, Wu Q, et al. Dexmedetomidine for prevention of propofol injection pain upon induction of anesthesia: a meta-analysis. 2020;76:1103-10.
17. Li X, Chen C-j, Tan F, Pan J-r, Xing J-b, Zhu Q-q, et al. Effect of dexmedetomidine for attenuation of propofol injection pain in electroconvulsive therapy: a randomized controlled study. 2018;32(1):70-6.
18. He L, Xu J-M, He T, Liu L, Zhu RJUjoms. Dexmedetomidine pretreatment alleviates propofol injection pain. 2014;119(4):338-42.
19. Fujii Y, Shiga Y. Influence of aging on lidocaine requirements for pain on injection of propofol. *J Clin Anesth*. 2006;18(7):526-9.
20. Ogurlu M, Kucuk M, Bilgin F, Sizlan A, Yanarates O, Eksert S, et al. Comparison of bolus remifentanyl-propofol versus bolus fentanyl-propofol for dilatation and sharp curettage. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2010;37(3):209-12.
21. Jeong CW, Lee SH, Ju J, Jeong SW, Lee HG. The effect of priming injection of different doses of remifentanyl on injection pain of microemulsion propofol premixed with lidocaine. *Korean J Anesthesiol*. 2011;60(2):78-82.
22. Sapate M, Andurkar U, Markandeya M, Gore R, Thatte WJRbda. To study the effect of injection dexmedetomidine for prevention of pain due to propofol injection and to compare it with injection lignocaine. 2015;65(6):466-9.
23. Sim JY, Lee SH, Park DY, Jung JA, Ki KH, Lee DH, et al. Pain on injection with microemulsion propofol. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(3):316-25.
24. Kaya S. Lidocaine for prevention of propofol injection-induced pain: A prospective, randomized, double-blind, controlled study of the effect of duration of venous occlusion with a tourniquet in adults. *Current therapeutic Research*. 2007;69:29-35.
25. Kang HJ, Kwon MY, Choi BM, Koo MS, Jang YJ, Lee MA. Clinical factors affecting the pain on injection of propofol. *Korean J Anesthesiol*. 2010;58(3):239-43.
26. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(4):457-61.
27. Hanci V, Ayoglu H, Yilmaz M, Yurtlu S, Okyay RD, Erdogan G, et al. Effect of menstrual cycle on the injection pain due to propofol. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(5):425-7.

Tablo 1: Demografik veriler ve İntraoperatif verilerin gruplara göre dağılımı

	Grup P n:30 Ortanca (%25-75)	Grup L n:30 Ortanca (%25-75)	Grup D n:30 Ortanca (%25-75)	P
Yaş (yıl)	45 (36-50)	44.5 (30-50)	40 (33-47)	0.697
Ağırlık (kg)	70 (60-80)	70 (60-80)	80 (60-80)	0.794
Propofol (mg)	120 (90-140)	130 (110-140)	120 (100-120)	0.116
İşlem süresi (dk)	6 (5-7)	6 (5-7)	6 (5-7)	0.768

Tablo 2: Grupların VRS ağrı skoruna göre karşılaştırılması

İlaç grubu	n	VRS			
		0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)
Grup P	30	3 (%10) *	3 (%10)	7 (%23.3)	17 (%56.7) *
Grup L	30	22 (%73.3)	3 (%10)	5 (%16.7)#	0 (%0)
Grup D	30	22 (%73.3)	8 (%26.7)	0 (%0) ¥	0 (%0)

* Grup L ve Grup D ile karşılaştırıldığında $P<0.001$ # Grup L ile Grup D birbiriyle karşılaştırıldığında $P=0.025$ ¥ Grup P ile karşılaştırıldığında $P<0.001$

Tablo 3: Grupların intraoperatif ve postoperatif yan etki sıklığı ve yandaş hastalık yönünden karşılaştırılması

Gruplar				
İntraop. yan etki	Grup P n:30	Grup L n:30	Grup D n:30	P
Hipotansiyon	4	5	7	0.70
Hipertansiyon	1	0	0	
Aritmi	1	0	1	
Bradikardi	3	1	2	
Hipotan.+bradikardi	0	2	1	
Postop. yan etki				
Bulantı-kusma	4	4	2	0.53
Bulantı-karın ağrısı	8	8	4	
Yandaş Hastalık				
Hipertansiyon	0	4	5	0.364
Anemi	1	1	1	
Meme CA	4	0	2	
KOAH	2	1	1	
Ülseratif kolit	0	1	0	
Mitral stenoz	1	1	0	

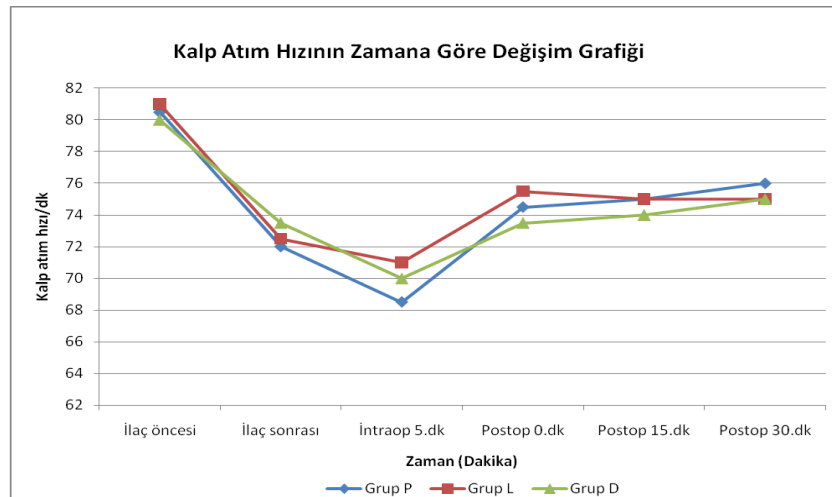
Mitral kapak repl.	1	0	0	
Diabetes mellitus	2	1	0	

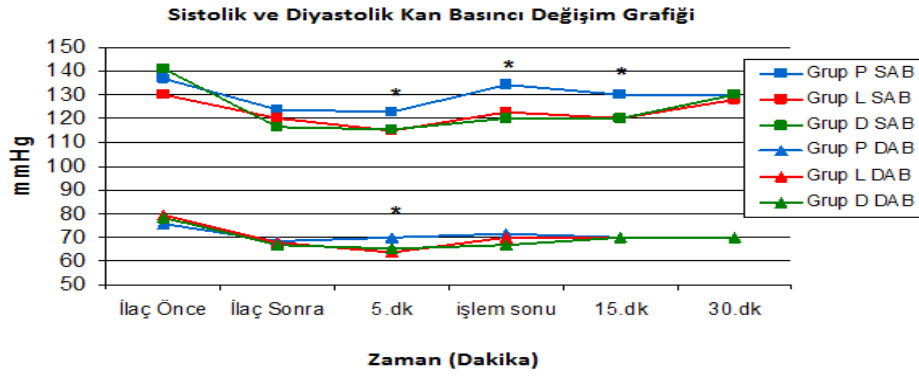
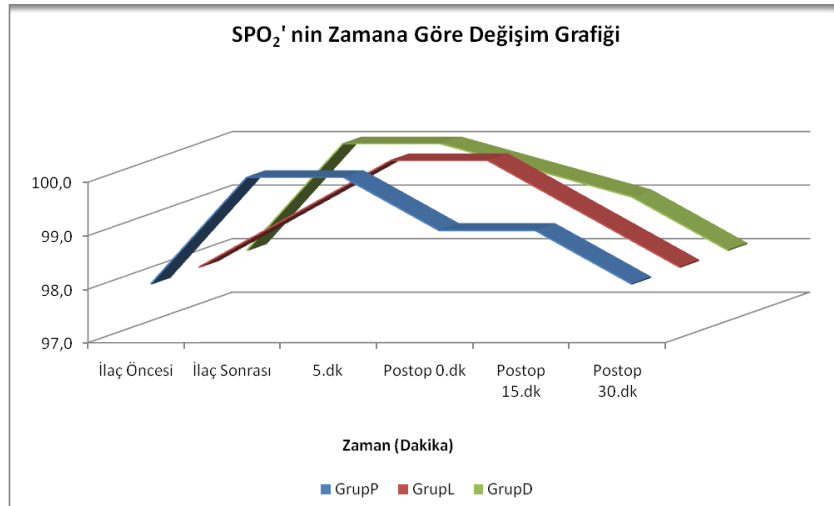
Tablo 4: RSS, PADSS ve ALDRETE Skorlarının karşılaştırılması

	İlaç grubu			P
	Grup P Ort±SD	Grup L Ort±SD	Grup D Ort±SD	
ALDRETE	8 (7-10)	9.5 (8-10)	8 (7-10)	0.60
PADSS	31.5 (25-35)	32.5 (30-40)	30 (30-35)	0.46
RSS ilaç öncesi	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	0.85
RSS ilaç sonrası	4 (4-4)	4 (4-4)	3 (3-4)*	0.005

*Grup L ve Grup P ile karşılaştırıldığında P=0.005.

Grafik 1: Kalp Atım Hızının Zamana Göre Değişim Grafiği



Grafik 2: Sistolik ve Diastolik Kan Basıncının Zamana Göre Değişim Grafiği**Grafik 3: SPO₂'nin Zamana Göre Değişim Grafiği**

Presentation ID/Sunum No= 76

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Preoperatif Farklı İnflamatuvar Belirteçlerin Mide Karsinomlarında Prognozla İlişkileri

Uzman Dr. Recep Çağlar¹

¹Mersin Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi

*Corresponding author: Recep Çağlar

Abstract

Objective: To investigate the effect of various different preoperative inflammatory markers on the prognosis of gastric carcinoma.

Material and Method: The medical data and the mortality status of 91 patients who underwent total or subtotal gastrectomy operation for gastric carcinoma at Mersin City Training and Research Hospital between 2016 and 2020 were retrospectively reviewed from the hospital records and patient files. The patients' demographic characteristics, tumor location, histopathological diagnosis, pathological stage, tumor markers, and preoperative inflammatory and hematological markers were analyzed. Based on these data, tumor stage, metastatic lymph node ratio (MLR), lactate dehydrogenase albumin ratio (LAR), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), and platelet lymphocyte ratio (PLR) were calculated. The relationship between these parameters and postoperative survival was analyzed. Statistical analyses were performed with IBM SPSS for Windows, version 17.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States).

Results: The correlation analysis of the parameters affecting survival showed that, in addition to an advanced tumor stage, inflammatory parameters like NLR, PLR, and LAR adversely affected survival.

Conclusion: Preoperative NLR, PLR, LAR, and an advanced tumor stage may help determine the survival of gastric carcinoma patients. Multiple studies with larger series are needed on this subject.

Keywords: Gastric carcinoma, inflammatory markers, prognosis, survival

Introduction

Although its incidence has decreased in recent years, gastric carcinoma is still the second leading cause of cancer-related death worldwide (1). Ninety percent of cases are sporadic, while the remaining 10% show a hereditary transmission. The cases with hereditary transmission are divided into the diffuse and intestinal types (2).

Since gastric carcinoma remains asymptomatic at the early stages, its diagnosis is delayed, and the disease is usually diagnosed at a locally advanced or metastatic stage (3). Despite advances in surgical techniques and adjuvant chemotherapy, the overall postoperative survival of gastric carcinoma cases remains short due to relatively late diagnosis (4). Although there are many prognostic factors affecting mortality in gastric carcinoma cases, none of them is an excellent predictor of mortality. Clinical patient characteristics, histopathological tumor subtype, local invasion status, presence of metastatic lymph nodes, presence of distant metastases, and advanced tumor stage directly affect the prognosis of gastric carcinoma and are associated with high mortality. The peritoneal carcinomatosis risk increases in advanced tumors (5). Surgery is the

curative treatment for gastric carcinoma. The five-year survival rate rises up to 50-70% with early diagnosis and treatment. Despite advances in the current treatment of gastric carcinoma, it remains a major public health issue (6). Novel biomarkers with high specificity and sensitivity are needed to determine the likelihood of death of gastric carcinoma patients using preoperative tests. Inflammatory reaction plays an important role in many cancer types, including gastric carcinoma. In this study, we aimed to examine the relationship between different preoperative inflammatory markers and survival in gastric carcinoma patients, as well as to compare our findings with the literature data.

Material and Method

The medical data and the mortality status of 91 patients who underwent total or subtotal gastrectomy operation for gastric carcinoma at Mersin City Training and Research Hospital between 2016 and 2020 were retrospectively reviewed from the hospital records and patient files. We analyzed the data regarding demographic characteristics, tumor location, histopathological diagnosis, type of surgical operation (total/subtotal gastrectomy), histopathological diagnosis (tumor size, the total number of excised lymph nodes, number of metastatic lymph nodes), pathological stage, preoperative hematological markers including serum hemoglobin, hematocrit, erythrocyte count, leukocyte count, neutrophil count, and lymphocyte count, serum albumin, lactate dehydrogenase, and tumor markers including carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9), and alpha-fetoprotein (AFP) (Table 1).

Based on the above data, we calculated tumor stage, metastatic lymph node ratio (MLR), lactate dehydrogenase albumin ratio (LAR), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), and platelet lymphocyte ratio (PLR). The correlation of these parameters with postoperative survival was analyzed.

The final follow-up date was 30 September 2020. The time to mortality was accepted as the time from surgery to death or to the final follow-up visit. Patients with missing medical records were excluded from the study.

Table 1. Demographic and histopathological variables of 91 patients

Variable	n (91)	%
Sex		
Male	63	69.2
Female	28	30.8
Age (years)	63.4±12.1	
Mean survival time	15.5±14.6	
Grade		
Well or moderately differentiated	33	36.3
Poorly differentiated	58	63.7
Location		
Lower	42	46.1
Middle	39	42.8
Upper	10	11.1
Histopathological type		

Adenocarcinoma	66	72.5
Signet Ring-cell carcinoma	25	27.5
TNM Stage		
1 A	10	11.0
1 B	11	12.1
2 A	8	8.8
2 B	24	26.4
3 A	25	27.5
3 B	6	6.6
3 C	2	2.2
4	5	5.5
Lymphocyte count	1.6±0.6	
Neutrophil count	4.9±2.3	
Thrombocyte count	307.5±115.5	
PLR	249.3±264.7	
NLR	4.3±5.9	
LAR	5.6±2.6	
Mortality (n %)	31	34.1

Statistical Analysis

IBM SPSS for Windows, version 17.0 (IBM statistics for Windows version 17, IBM Corporation, Armonk, New York, United States) software package was used for all statistical analyses. The distribution of the study data was tested with the Kolmogorov-Smirnov test. Categorical data were presented as n (number) and percentage (%) and quantitative data as mean $\pm$ SD (standard deviation). Paired groups were compared with either Student's t-test or Mann Whitney-U test, depending on data distribution. Pearson's and Spearman's correlation analyses were used for determining risk factors for mortality, and the optimal cut-off points of the parameters significantly correlated to mortality were determined for mortality prediction using Receiver operating characteristics (ROC) curves. Survival rates were calculated using Kaplan-Meier survival analysis. Areas under the curves (AUC) were reported at a confidence interval (CI) of 95%. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Among 91 patients operated, 63 (69.2%) were male, and 28 (30.8%) were female. The mean age of the patients was 63. The mean survival duration was 15.5 ± 14.6 months. The tumor had a distal location in 46.1% of the patients, a mid-location in 42.8%, and a proximal location in 11.1%. The tumors were well or moderately- well-differentiated in 36.3% of the patients and poorly differentiated in 63.7%. When the patients were grouped as the deceased patients ($n=31$) and the survivors ($n=60$), it was shown that different inflammation scores like preoperative neutrophil /lymphocyte ratio (NLR) ($p < 0.001$), thrombocyte/lymphocyte ratio (PLR) ($p < 0.001$), and lactate dehydrogenase/albumin ratio (LAR) ($p = 0.001$)

were significantly greater in the deceased patients. The correlation analyses of factors affecting mortality showed that the inflammatory parameters NLR ($r:-0.361$, $p<0.001$), PLR ($r:-0.390$, $p<0.001$), LAR ($r:-0.357$, $p=0.001$) adversely affected survival in addition to an advanced tumor stage ($r:-0.416$, $p<0.001$) (Table 2,3).

Table 2.

Variables	Survivors (n=60)	Deceased patients (n=31)	P
Sex			0.079
Male	45	18	
Female	15	13	
Age (years)	63.9±11.4	63.1±12.4	0.751
Grade			0.216
Well or moderately differentiated	27	6	
Poorly differentiated	33	25	
Location			0.783
Lower	26	16	
Middle	27	12	
Upper	7	3	
Histopathological type			0.311
Adenocarcinoma	42	24	
Signet ring-cell carcinoma	18	7	
TNM Stage			0.012
1 A	6	4	
1 B	8	3	
2 A	6	2	
2 B	20	4	
3 A	11	14	
3 B	6	0	
3 C	2	0	
4	1	4	
Neutrophil count	4.6±1.6	5.6±3.3	0.050
Lymphocyte count	1.7±0.5	1.4±0.8	0.079
Thrombocyte count	282.6±81.13	355.6±153.3	0.004
Albumin	45.2±6.8	37.4±6.6	0.359
Lactate dehydrogenase	195.6±53.3	244.1±92.6	0.004
NLR	2.8±1.2	7.3±9.4	<0.001
PLR	175.5±68.8	392.2±410.9	<0.001
LAR	4.9±1.5	6.9±3.8	0.001

Table 3.

	Survival	
	r	p
Age	-0.034	0.751
Sex (Female)	0.174	0.099

Histological type	0.079	0.458
Stage	-0.416**	<0.001
NLR	-0.361**	<0.001
PLR	-0.390**	<0.001
LAR	-0.357**	0.001

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

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

LAR; lactate dehydrogenase albumin ratio, NLR; Neutrophil lymphocyte ratio, PLR; Platelet lymphocyte ratio

Discussion

An inflammatory reaction is a physiological defense mechanism that induces the repair of injured tissues. Inflammation may cause cancer development, recurrence, and metastasis (7). Cancer-induced inflammation has cellular (neutrophils, lymphocytes, and thrombocytes), humoral (C-reactive protein), and albumin components (8).

An increased count of circulating neutrophils and an increased amount of circulating cytokines cause tumor cell growth and metastasis by inducing angiogenesis (9). Lymphocyte reaction is one of the important factors preventing tumor progression (10). Thrombocytes promote tumor development by initiating inflammatory events by releasing a wide variety of cytokines. An increased count of circulating thrombocytes is associated with a poor prognosis (11).

Inflammatory reaction plays an important role in many cancer types, including gastric carcinoma. A plethora of studies has recently shown that preoperative inflammatory markers play an important role in the prediction of inflammatory and malignant disorders (12). In a study on 2494 gastric carcinoma patients, Kim et al. reported that increased NLR and PLR were poor prognostic signs, and NLR was an independent prognostic factor for overall survival (13). In another study on 850 gastric carcinoma patients, Jiang et al. found that PLR was an important predictor of overall survival in early-stage gastric carcinomas and NLR in all stages of gastric carcinomas (14). Similarly, our study found that high NLR and PLR were poor prognostic factors for overall survival.

Zhi-de Hu et al. reported that an increased NLR level was a prognostic factor for gastric carcinoma patients (15). On the other hand, some studies have shown that NLR and PLR had no effect on in-hospital mortality of gastric carcinoma patients (16). Matteo Piciocchi et al. demonstrated that different inflammation-based scores such as NLR, PLR, and C-reactive protein/albumin ratio were significantly related to the prognosis of pancreatic cancer (17.) Xia and Hu showed that preoperative PLR value was an independent prognostic factor in patients with renal cell carcinoma and osteosarcoma (12,18). Dinç et al. reported that NLR, MLR, age, stage, and sex were effective on overall mortality (19).

Our study supports the results of many other studies focusing on this subject. Our study demonstrated significantly greater inflammation scores such as NLR, PLR, and LAR in patients who died from gastric carcinoma. Correlation analysis to determine the parameters that affected mortality indicated that, in addition

to an advanced tumor stage, higher levels of inflammatory parameters like NLR, PLR, and LAR adversely affected prognosis (Figure 1,2,3,4).

Figure 1

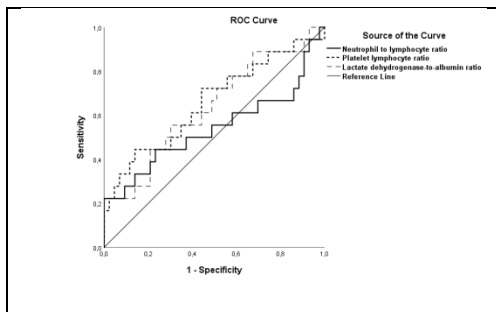


Figure 2. NLR

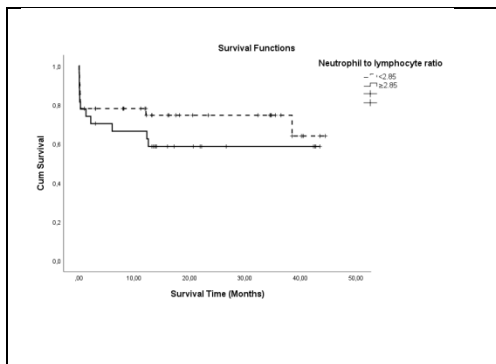


Figure 3. PLR

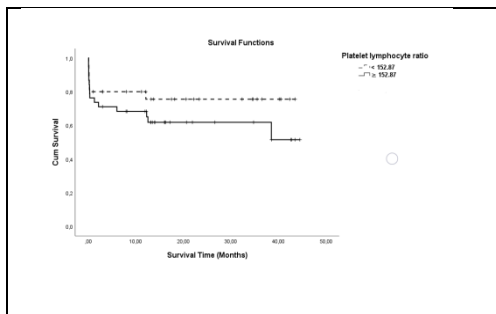
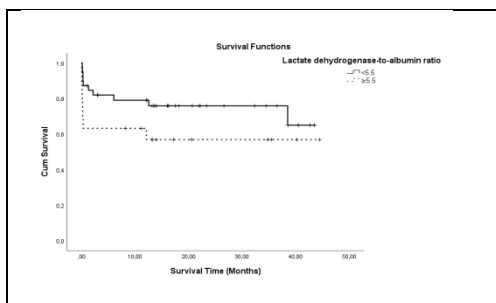


Figure 4. LAR



In a study reported by Wang et al., age was a prognostic factor for the overall survival of gastric carcinoma patients (20).

There occurs a significant decrease in survival and an increase in the likelihood of distant metastasis and recurrence in intermediate and advanced stage gastric carcinomas (21). Young age has been determined as a poor prognostic sign in some studies. In a study on 3242 patients reported by Chung et al., gastric carcinoma had a more advanced stage and a worse prognosis in young patients and women. This may be due to the familial nature of the disease and a late diagnosis (22). Our study also demonstrated that a high tumor stage was a poor prognostic factor among deceased patients. The mean age of our patients was 63 years, and 69.2% of them were male. Age and sex were not found to be significant prognostic factors for overall survival.

Lorenzo et al. found that MLR was a significant predictor of recurrence and mortality (23). In our study, on the other hand, MLR was found to have a significant prognostic impact on mortality but no recurrence.

In conclusion, using different low cost and easy-to-use inflammatory markers such as preoperative NLR, PLR, LAR can be promising, albeit imperfect, approach to predict the prognosis of patients with gastric carcinoma. Novel biomarkers with high specificity and sensitivity are needed to determine mortality among gastric carcinoma patients

References

1. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Siu HC, Leung SY, Stratton MR. A mutational signature in gastric cancer suggests therapeutic strategies. *Nat Commun.* 2015; 6:8683.
2. Oliveira C, Seruca R, Carneiro. Hereditary gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 23(2):147–157. doi:10.1016/j.bpg. 2009.02.003.
3. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12:354-62.
4. Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, Zou XN. The incidences and mortalities of major cancers in China, 2010. *Chin J. Cancer.* 2014;33(8):402–5. doi:10.5732/cjc.014.10084.
5. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, et al. Clinicopathologic significance of expression of nuclear factor- κ B RelA and its target gene products in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2012;18:4744–4750.
6. Cervantes A, Roda D, Tarazona N, Rosello S, Perez-Fidalgo JA. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rev* (2013). 39(1):60–67. doi:10.1016/j.ctrv.2012.09.007
7. Hensler T, Hecker H, Heeg K, Heidecke CD, Bartels H, Barthlen W, et al. Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery. *Infect Immun* 1997;65:2283-2291.
8. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis.* 2009; 30(7):1073–1081.
9. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58(1):15-23.
10. Fumagalli LA, Vinke J, Hoff W, Ypma E, Brivio F, Nespoli A. Lymphocyte counts independently predict overall survival in advanced cancer patients: a biomarker for IL-2 immunotherapy. *J Immunother* 2003;26(5):394-402.
11. Benoy I, Salgado R, Colpaert C, Weytjens R, Vermeulen PB, Dirix LY. Serum interleukin 6, plasma VEGF, serum VEGF, and VEGF platelet load in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2002;2(4):311-5.
12. Hu, H. et al. Prognostic value of preoperative NLR, dNLR, PLR, CRP in surgical renal cell carcinoma patients. *World J Urol.* (2017). 35(2), 261–270
13. Kim EY, Lee JW, Yoo HM, Park CH, Song KY. The platelet-to-lymphocyte ratio versus neutrophil-to-lymphocyte ratio: which is better as a prognostic factor in gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4363-4370.
14. Jiang N, Deng JY, Liu Y, Ke B, Liu HG, Liang H. The role of preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in patients after radical resection for gastric cancer. *Biomarkers* 2014;19(6):444-51.

15. Hu ZD, Huang YL, Qin BD, Tang QQ, Yang M, Ma N et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for gastric cancer. *Ann Transl Med* 2015;3(4): 50.
16. Dinc T, Yildiz BD, Kayilioglu I, Sozen I, Tez M, Coskun F. Prognostic value of preoperative inflammation-based prognostic scores on hospital mortality after gastric cancer surgery. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(18): 7909-11.
17. Matteo Piciocchi, Serena Stigliano, Livia Archibugi et al., The Neutrophil/Lymphocyte Ratio at Diagnosis Is Significantly Associated with Survival in Metastatic Pancreatic Cancer Patients, *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 730; doi:10.3390/ijms18040730
18. Xia, W. K. et al. Prognostic performance of pre-treatment NLR and PLR in patients suffering from osteosarcoma. *World J Surg Oncol.* 14, 127 (2016).
19. Dinc T, Kayilioglu SI, Tez M, Coskun F, Factors Effecting Mortality on Patients Operated on Due to Gastric Carcinoma, *J Clin Anal Med* 2017;8(1): 52-5. DOI: 10.4328/JCAM.4704
20. Wang C, Weber A, Graham DY. Age, period, and cohort effects on gastric cancer mortality. *Dig Dis Sci* 2015;60(2):514-23.
21. Zhou X, Du Y, Xu J, Huang Z, Qiu T, Wang Xb et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcomes in patients with stage II/III gastric cancer. *Tumour Biol* 35(11):11659-66.
22. Chung HW, Noh SH, Lim JB. Analysis of demographic characteristics in 3242 young age gastric cancer patients in Korea. *World J Gastroenterol* 2010;16:256-3.
23. Lorenzon L, Mercantini P, Ferri M, La Torre M, Sparagna A, Balducci G et al. Lymph-node ratio classification strongly correlates with cancer survivals of patients who underwent r0 resection for gastric cancer with more than 15 nodes harvested. *Eur Surg Res* 2014;53(1-4): 1-1

Presentation ID/Sunum No= 87

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kalabalık Acil Servislerin Sevk ve İdaresinde Etkin Triyaj Uygulamalarının Önemi

Uzman Dr. Mehmet Akçimen¹

¹*Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

**Corresponding author: Mehmet Akçimen*

Özet

Giriş Ve Amaç: Ülkemiz, nüfusuna oranla, acil servis başvurusu en yoğun olan ülkelerin başındadır. Bu yoğunluğa yol açan çeşitli nedenlerin çözüme kavuşturulması ve işleyişin etkin ve verimli hale getirilmesi için elimizdeki en önemli enstrüman 'Acil Servis Triyaj Uygulamaları'dır. Bu çalışmadaki amacımız, Acil servis triyajının oynaması gereken 'anahtar rol' konusunda acil servislerimizde görev yapan hekimlerimizin farkındalıklarını araştırmak ve etkin triyaj uygulamaları ile ilgili yapılabilecek iyileştirmeler konusundaki görüşlerini tartışmaya açmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma prospektif bir anket çalışması olarak planlandı. Araştırma ile ilgili üç aşamalı anket tasarlandı. Birinci bölümde, kalabalık acil servislerin sevk ve idaresinde triyajın oynaması gereken anahtar rol konusunda ortak farkındalık yaratacak bilgiler verildi. İkinci bölümde, acil hekimlerinin kendi çalıştıkları birimlerdeki triyaj uygulamalarının ana hatları ve yaşadıkları zorluklar sorgulandı. Son bölümünde ise, triyaj uygulamalarının efektif hale getirilmesiyle ilgili neler yapılabileceği konusundaki düşünceleri soruldu.

Bulgular: Çalışmaya 66 pratisyen, 88 asistan ve 115 uzman olmak üzere toplamda 269 acil hekimi katıldı. Hekimlerin %46'sının görev süresi 5 yılın altında, %22'sinin ise 10 yıl ve üzerinde idi. Hekimlerin %58'i triyaj eğitimi almıştı. Çalışmaya katılanların %87'si nüfusa oranla acil servis başvuru yoğunluğunu yüksek buldu. %92'si acil servislerin sevk ve idaresinde anahtar rolün triyajda olduğunu söyledi. Katılımcıların %99'u acil servislerin uygunsuz kullanıldığını belirtti. Tüm gruplarda acillerde şiddet varlığı %92 ile kabul edildi. Acil servislere birden fazla hasta yakını alınmasının doğru olmadığı %98 ile tüm gruplarca kabul edildi. Tanıklı resüsitasyon uygulaması tüm gruplarca %78 ile olumlu karşılandı.

Tartışma ve Sonuç: Acil servis yoğunluğunun kısa vadede çözülmesi zordur, fakat bu yoğunluğun sevk ve idaresinde etkin triyaj anahtar rol oynar.: Acil servislerde sözlü ya da fiziksel şiddet yaygın olarak gözükmemektedir. Bu sorun salt güvenlik tedbirleriyle çözülemez ve etkin triyaj şiddete çözüm noktasında da katkı sağlayabilir. Bu nedenle triyaj personeli hastaya yaklaşım ve medikal olarak iyi eğitilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Acil Servis, Etkin Triyaj, Hasta ve Çalışan Memnuniyeti

The Importance of Effective Triage Applications in the Management and Management of Crowded Emergency Services

Introduction: Our country is one of the countries with the highest number of emergency service admissions compared to its population. The most important instrument we have in order to solve the various reasons that lead to this intensity and to make the operation effective and efficient is Emergency Service Triage Applications. Our aim in this study is to investigate the awareness of our physicians working in our emergency services about the 'key role' that emergency room triage should play, and to open their views on the improvements that can be made regarding effective triage practices.



Materials And Methods: This study was planned as a prospective survey study. A three-stage questionnaire about the research has been designed. In the first part, information was given to raise awareness about the key role triage should play in the management and administration of crowded emergency services. In the second part, the main lines of triage practices and the difficulties encountered by emergency physicians in the units where they work were questioned. In the last part, their thoughts on what can be done to make triage practices effective were asked.

Results: A total of 269 emergency physicians, 66 practitioners, 88 residents and 115 specialists, participated in the study. The tenure of 46% of the physicians was less than 5 years, and 22% were 10 years or more. 58% of the physicians had received triage training. 87% of those participating in the study found the density of emergency service admissions higher compared to the population. 92% said that the key role in the administration and management of emergency services is in triage. 99% of the participants stated that emergency services are used improperly. In all groups, the presence of violence in emergencies was accepted by 92%. It was accepted by all groups with 98% that it is not correct to take more than one patient's relative to emergency services. Witnessed resuscitation practice was welcomed by 78% by all groups.

Discussion and Conclusion: Emergency room intensity is difficult to resolve in the short term, but effective triage plays a key role in the management and management of this intensity. Verbal or physical violence seems to be common in emergency departments. This problem cannot be solved solely with security measures, and effective triage can also contribute to the solution to violence. For this reason, triage personnel should be well trained in approach to the patient and medically.

Keywords: Emergency Service, Effective Triage, Patient and Employee Satisfaction

Giriş

Son yüzyılda dünya nüfusunun hızlı artışı ile birlikte, bilimsel, teknolojik ve siyasal gelişimlerin de hızlanması ile artan ve farklılaşan toplumsal ihtiyaçlar, bu ihtiyaçların karşılanması sorununu da beraberinde getirmiştir.(1) Hızla gelişen ve karmaşıklaşan yaşam koşulları nedeniyle artan ihtiyaç alanlarının en önemlilerinden biri de ‘acil sağlık hizmetleri’ne olan ihtiyaç artışıdır. İhtiyaçlar çok, kaynaklar kısıtlı olduğunda yapılması gereken en önemli şey kısıtlı kaynakları doğru bir şekilde en hayati olana doğru yönlendirmektir. Bu anlayıştan yola çıkılarak ortaya atılan triyaj kavramı 18. Yüzyılda Napolyon savaşları sırasında ilk kez hayata geçirilmiş, I. ve II. Dünya savaşlarında geliştirilmiş, daha sonraları afet durumları için uyarlanmış ve 1960’lı yıllarda da büyük hastanelerde ve acillerde kendisine yaşam alanı bulmuştur.(2,3) Dünyada ve son yıllarda ülkemizde çeşitli faktörlere bağlı olarak acil servislere başvuru yoğunluğunun daha da artması sonucunda, 1960’lardan itibaren geliştirilmesine çalışılan ‘Acil Servis Triyajı’ kavramı günümüzde daha da önem kazanmıştır.

Doğaldır ki acil servislere başvuran her hastanın durumu aynı aciliyette değildir. Aciliyet durumuna göre klinik önceliğin hangi hastada olduğunu, kaynakların nasıl sunulacağını ve dağıtılacağını belirleyen sınıflamaya ‘triyaj’ denir. Bu uygulama sayesinde çok yoğun hasta akışını ve birim trafiğini rahatlatmak amacıyla hastalar, tıbbi durumları ve aciliyet durumları dikkate alınarak, tanı ve tedavi işlemleri için sıraya konulur ve triyaj koduna uygun olan alana alınırlar.(4)

Ülkemiz dünya üzerinde, nüfusuna oranla acil servis başvurusunun en yoğun olduğu ülkelerden birisidir. Bu durum acil servislerimizde ciddi bir yoğunluğa neden olmakta, hastaların muayene öncesi bekleme sürelerini uzatmakta, hem hasta veyahut yakınlarının hem de sağlık çalışanlarının stres yükünü artırmakta ve hizmet kalitesini olumsuz etkilemektedir.(5)

Bu çalışmanın ana amacı, yoğunluk nedeniyle aciliyet durumuna göre beklemeye alınan hasta gruplarında, ‘bekleme sürelerinin uygun olmayan koşullarda ve boş geçirilmesi yerine hasta lehine olacak şekilde efektif bir zaman dilimi haline getirilmesi amacıyla neler yapılabileceği konusunda farkındalık



yaratmaktadır. Triyaj alanının yapısal düzenlemelerle daha uygun hale getirilmesi, önceden belirlenen kurallar çerçevesinde hasta – hekim buluşmasından önce, hekimin gerek görebileceği bazı ön tetkiklerin bu iş için eğitilmiş triyaj personeline istenmesi ve bazı semptomatik tedavilerin hemen başlatılması ve benzeri birçok uygulama sayesinde hasta memnuniyeti ve bekleme kalitesinin artırılmasının, gerginliğin ve istenmeyen olayların azaltılmasında ve çalışanlar üzerindeki olumsuz baskıyı azaltarak hizmet kalitesinin artırılmasında etkili olup olmayacağını, tasarladığımız bir anket çalışması aracılığıyla ülkemiz acil servislerinde çalışan hekimlerimiz arasında tartışmaya açtık ve elde ettiğimiz bulguların ışığında bir sonuca varmaya çalıştık.

Gereç Ve Yöntem

Çalışma için Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik onay alındı. Çalışmanın ülke genelini temsil edebilmesi amacıyla Acil Tıp Dernekleri, acil hekimlerinin oluşturduğu internet siteleri, sosyal medya vasıtası ile ve ülkenin dört bir yanında görev yapmakta olan acil hekimlerine bireysel çabalarla ulaşmak yoluyla çalışmayla ilgili ankete katılımları sağlandı.

Acil tıp uzmanlarının yetiştirilerek sisteme kazandırılmasından önce hastane acil servislerinde sadece pratisyen hekimler görev yapmaktaydı ve acil uzmanlarının eksik kaldığı bölgelerde hala pratisyen hekimler acil servislerde görev yapmaktadır. Bu yüzden çalışmada acil hekimi olarak pratisyen hekimlerin de anket formu doldurarak tecrübelerinden ve görüşlerinden yararlanılmaya çalışıldı.

Çalışma prospektif yapıda bir anket çalışması olarak planlandı. Araştırma ile ilgili anket üç aşamalı olarak tasarlandı. Anketin birinci bölümünde; kalabalık acil servislerin sevk ve idaresinde triyajın oynaması gereken anahtar rol konusunda ortak farkındalık yaratacak bilgiler verildi, ikinci bölümünde; acil hekimlerimizin kendi çalıştıkları birimlerdeki triyaj uygulamalarının ana hatları ve yaşadıkları zorluklar sorgulandı ve son bölümünde ise; triyaj uygulamalarının efektif hale getirilmesiyle ilgili neler yapılabileceği konusundaki düşünceleri öğrenilmeye çalışıldı.

Toplamda 269 Acil hekime ulaşıldı ve bu çalışmaya katılımları sağlandı.

Bulgular

Çalışmaya 66'sı pratisyen hekim, 88'i asistan hekim olmak üzere toplamda 269 acil hekimi katıldı. Çalışmaya katılan acil hekimlerinin ünvanları ve sayıları Tablo-1'de verildi.

Tablo 1: Ankete Katılan Acil Hekimlerinin Ünvanları

Hekim Ünvanı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Pratisyen Hekim	66	24.5
Asistan Hekim	88	32.7
Uzman Hekim	87	32.3
Başasistan	2	0.7
Yardımcı Doçent	13	4.8
Doçent	8	3.0
Profesör	5	1.9
Toplam	269	100



Çalışmaya katılan hekimlerin %19.3'ü 0-2 yıl, %46.1'i 0-4 yıl hizmet sürelerine sahipti. Çalışmaya katılan hekimlerin hizmet süreleri dağılımları Tablo-2'de verildi.

Tablo 2: Ankete Katılan Hekimlerinin Hizmet Süreleri

Hizmet Süresi	%	Kümülatif Oran (%)
0-2 yıl	19.3	19.3
2-4 yıl	26.8	46.1
4-10 yıl	32.0	78.1
10 yıl ve üzeri	21.9	100
Toplam	100	

En fazla uzman hekimler triyaj eğitimi almıştı. Triyaj eğitimi konusunda ünvan grupları arasında anlamlı fark tespit edildi ($p=0.002$). Triyaj eğitimi ile ilgili bilgi Tablo-3'te verildi.

Tablo 3: Ünvan Gruplarına Göre, Triyaj Eğitimi Tablosu

Ünvan	Trijaj Eğitimi	
	Evet (%)	Hayır (%)
Pratisyen Hekim	53.1	46.9
Asistan Hekim	43.2	56.8
Uzman Hekim	72.2	27.8
Toplam	58	42

$p=0.002$

Çalışma sorusunda katılımcılara, “Çalıştığınız AS’de nüfusa oranla başvuru yoğunluğu yüksek mi?” sorusu yöneltildi. Katılımcıların %87’si “evet” cevabı verdi. ‘Ünvan’ grupları ($p=0.842$) ve ‘Görev Süresi’ grupları arasında ($p=0.811$) anlamlı fark gözlenmedi. Durum Tablo-4’te özetlendi.

Tablo 4: “AS’lere Başvuru Yoğunluğu Yüksek mi?”

Değişken	Verilen Cevap	
Ünvan	Evet n (%)	Hayır n (%)
Pratisyen	58 (25)	8 (22)
Asistan	77 (33)	11 (31)
Uzman	98 (42)	17 (47)
Toplam	233 (100)	36 (100)
Görev Süresi		
0-4 yıl	107 (46)	17 (47)
5-10 yıl	76 (33)	10 (28)
10 + yıl	50 (21)	9 (25)
Toplam	233 (100)	36 (100)

Sorunun (b) bendinde ise, “Bu yoğunluğun sevk ve idaresinde triyaj uygulamalarının anahtar rol oynadığı görüşüne katılır mısınız?” sorusu yöneltildi. Katılımcıların %91.8’i “evet” dedi. ‘Ünvan’ grupları

($p=0.847$) ve ‘Görev Süresi’ grupları arasında($p=0.640$) anlamlı fark gözlenmedi. Durum Tablo-5’de özetlendi.

Tablo 5: “AS’lerin Sevk ve İdaresinde Triyaj Uygulamaları Anahtar Rol Oynar mı?”

Değişken	Verilen Cevap	
Ünvan	Evet n (%)	Hayır n (%)
Pratisyen	60 (24)	6 (27)
Asistan	82 (33)	6 (27)
Uzman	105 (43)	10 (46)
Toplam	247 (100)	22 (100)
Görev Süresi		
0-4 yıl	115 (47)	9(41)
5-10 yıl	77 (31)	9 (41)
10 + yıl	55 (22)	4 (18)
Toplam	247 (100)	22 (100)

Çalışmanın diğer sorusunda katılımcılara, “Çalıştığınız AS’de ‘acillerin kötüye kullanımı’ diyebileceğiniz olaylar görülüyor mu” sorusu yöneltildi. Sadece 4 (%1) hekim (sadece uzman hekim) bu soruya ‘hayır’ cevabını verdi.

Çalışmanın bir başka sorusunda katılımcılara, “Çalıştığınız AS’de, sağlık çalışanlarına karşı önyargılı tutumlar var mı? Şiddet olduğunu düşünüyor musunuz?” sorusu yöneltildi. Katılımcıların %92’si “evet” cevabı verdi. ‘Ünvan’ grupları arasında ($p=0.307$) ve ‘Görev Süresi’ grupları arasında ($p=0.508$) anlamlı fark gözlenmedi. Durum Tablo-6’da özetlendi.

Tablo 6: “AS’lerde Sağlık Çalışanlarına Karşı Önyargılı Bir Tutum Var mı?”

Değişken	Verilen Cevap	
Ünvan	Evet n (%)	Hayır n (%)
Pratisyen	59 (24)	7 (32)
Asistan	84 (34)	4 (18)
Uzman	104 (42)	11 (50)
Toplam	247 (100)	22 (100)
Görev Süresi		
0-4 yıl	114 (46)	10 (45)
5-10 yıl	77 (21)	9 (41)
10 + yıl	56 (23)	3 (14)
Toplam	247 (100)	22 (100)

Sorunun (b) bendinde ise, “AS’lerde salt güvenlik tedbirleriyle, istenmeyen olayların önüne geçmek, sizce mümkün mü?” sorusu yöneltildi. Katılımcıların %12’si “evet” dedi. ‘Ünvan’ grupları arasında ($p=0.162$) ve ‘Görev Süresi’ grupları arasında ($p=0.187$) anlamlı fark gözlenmedi. Durum Tablo-7’de özetlendi.

Tablo 7 “AS’lerde İstenmeyen Olaylar Salt Güvenlik Tedbirleriyle Önlenebilir mi”

Değişken	Verilen Cevap	
Ünvan	Evet n (%)	Hayır n (%)
Pratisyen	5 (16)	61 (26)

Asistan	15 (47)	73 (31)
Uzman	12 (37)	103 (43)
Toplam	32 (100)	237 (100)
Görev Süresi		
0-4 yıl	17 (53)	107 (45)
5-10 yıl	12 (38)	74 (31)
10 + yıl	3 (9)	56 (24)
Toplam	32 (100)	237 (100)

Çalışmadaki diğer soruda katılımcılara, “Çalıştığınız AS’de, ‘hasta yakınlarının’ acil servislerin kaotik ortamına ve istenmeyen olayların ortaya çıkmasına katkıları belirgin mi?” sorusu yöneltildi. Katılımcıların %98’i “evet” cevabı verdi. ‘Ünvan’ grupları arasında ($p=0.113$) ve ‘Görev Süresi’ grupları arasında ($p=0.847$) anlamlı fark gözlenmedi.

Sorunun (b) bendinde ise, “Bir kişi dışında hasta yakınlarının acillere alınmaması konusunda birliktelik sağlanabilir mi?” sorusu yöneltildi. Katılımcıların %73’ü “evet” dedi. ‘Ünvan’ grupları arasında ($p=0.477$) ve ‘Görev Süresi’ grupları arasında ($p=0.942$) anlamlı fark gözlenmedi. Durum Tablo-8’de özetlendi.

Tablo 8: “AS’lere Bir Kişi Dışında Hasta Yakını Alınmaması Sağlanabilir mi?”

Değişken	Verilen Cevap	
Ünvan	Evet n (%)	Hayır n (%)
Pratisyen	51 (26)	15 (21)
Asistan	66 (33)	22 (30)
Uzman	80 (41)	35 (49)
Toplam	197 (100)	72 (100)
Görev Süresi		
0-4 yıl	92 (47)	32 (45)
5-10 yıl	62 (31)	24 (33)
10 + yıl	43 (22)	16 (22)
Toplam	197 (100)	72 (100)

Çalışmanın bir diğer sorusunda katılımcılara, “Hasta yakınlarına resüsitasyon sırasında hastalarının gösterilmesi ve bilgi verilmesi durumunda olayı daha rahat kabullenmeleri durumuna, çalıştığınız AS’de şahit oldunuz mu?” sorusu yöneltildi. Katılımcıların %78’i “evet” cevabı verdi. ‘Ünvan’ grupları arasında ($p=0.173$) ve ‘Görev Süresi’ grupları arasında ($p=0.298$) anlamlı fark gözlenmedi. Durum Tablo-9’da özetlendi.

Tablo 9: “AS’lerdeki Resüsitasyon Sırasında Hastanın Yakınlarına Gösterilmes ve Bilgi Verilmesi Olumlu Etkisi Var mı?”

Değişken	Verilen Cevap	
Ünvan	Evet n (%)	Hayır n (%)
Pratisyen	55(26)	11(19)
Asistan	72(34)	16(28)



Uzman	84(40)	31(53)
Toplam	211(100)	58(100)

Tartışma

Acil Servis’ler (AS) hastanelerin kesintisiz hizmet veren birimleridir.(6) Acil servislere başvuru sayısı sınırlandırılmaz ve hastalar çok değişik şikayetleri içeren sağlık sorunları nedeniyle acil servislere başvurabilirler.(7) AS’lerin kalabalık olması, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artarak devam etmekte olan bir sorundur.(8) Bu yoğunluğun yönetimi üzerinde çeşitli önlemler önerilmektedir. Biz yaptığımız çalışmada, yoğun acil servis yönetiminde triyaj uygulamalarının etkinliğini araştırmayı hedefledik.

Çalışmamıza katılan sağlık personelinin, acil servis yoğunluğunun sevk ve idaresinde triyaj uygulamalarının anahtar rol oynadığı görüşüne%91.8 oranla katılmaları, çözüm konusunda etkin bir yöntem olarak değerlendirildi. Acil servis yoğunluğuna sebep olan klasik nedenler dışında katılımcıların %50’siyoğunluğa yol açan başka nedenler olduğunu belirtti. Literatüre göre, bu nedenlerin önde gelen sebepleri; Acil Olmayan Başvurular(AOB)(9) ve acillerde “diğer servislere yatış” için bekleyen hastaların çokluğuydu(10) AOB’lerin giderek artmasının nedeni olarak “aciliyet algısı” açısından bir standardın olmaması ve hastalarla birinci basamak hekimleri arasında yeterli koordinasyonunun sağlanamaması gibi nedenler sıralanmaktadır.(9) Gençlerin, kadınların, bekarların, eğitim düzeyi ve sosyoekonomik düzeyi yüksek olan hastaların aciliyet uygunluğunun daha düşük olduğu bulunmuştur.(9) Bu bulgular bizim çalışmamızda öne sürdüğümüz ‘eğitimsizlik’, ‘düşük sosyoekonomik düzey’ gibi önermelerin yanlış olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamıza katılanların %75’ine göre AS yoğunluğu kısa vadede çözülemez. Başka çalışmalarda da ortaya konulduğu gibi öncelikle hastaneler ‘AS kalabalıklığını’ sadece acil servise değil, tüm hastaneye ait bir sorun olarak kabul etmelidir(8) Bu çalışmalarda; diğer bölümlerin acil tıp sistemini henüz çok iyi anlamadıkları, bazı ön yargıların bulunduğu ve işleyişte AS’in iş yüküne ortak olmak istemedikleri görüldü(10) Daha iyi bir acil sistemi hastanenin diğer bölümleriyle yapıcı bir işbirliği içinde olmakla mümkündür.

“Çalıştığınız acil birimde de, sağlık çalışanlarına karşı önyargılı tutumlar hissediyor musunuz?” sorusuna katılımcıların %92’si“evet” demiştir. Hasta ve hasta yakınlarının bakış tarzı ile ‘sağlıkta şiddetin nedenlerini’ tespit etmeye çalışan başka bir çalışmada; gençlerde ve asgari ücret alanlarda ve eğitim düzeyi yükseldikçe tartışma yaşayanların oranında artış olduğu görülmüştür (%65.1).(11) Sağlıkta şiddetin nedenleri sorulduğunda; personelin kaba davranması (%60.3), uzun bekleme süresi (%74.1), hasta ve yakınlarının sabırsız ve stresli olması (%55.3), tedavi memnuniyetsizliği (%33), muayenede ihmal (%30.2), sağlık çalışanlarının hastalara yeterli ilgi göstermemesi (%28.9), muayene önceliğinde adaletsizlik (%25.4), sağlık çalışanlarının hastadan çok prosedürle uğraşması (%24.9) olarak belirtilmiştir.(11) Şiddet çalışanlarda iş memnuniyeti ve çalışma veriminde azalmaya neden olmaktadır.(12)

Hasta bakımı esnasında, hastanın bir yakını yanında bulundurma hakkı vardır fakat birden fazla hasta yakını olduğunda sorun oluşumu ve alevlenmesi hızlanmaktadır. Türkiye genelindeki acil tıp asistanlarının katıldığı bir çalışmada; sözel şiddete uğrayanların %82.9’u, fiziksel şiddete uğrayanların %31.5’i şiddetin “hasta yakınları” tarafından gerçekleştirildiğini belirtti. Katılımcıların acillerde şiddet olaylarına en sık katkı yapan etmenler olarak; hastaların sevk zinciri olmadan direk olarak acil servise başvurabilmeleri, ‘hasta



yakınlarının’ kontrolsüz giriş ve çıkışları, güvenlik ve eğitimle ilgili problemler olarak yanıtladıkları saptandı.(12) Yapılan başka bir çalışmada çıkan sonuçlara göre Türkiye genelindeki acil servislerde saldırgan davranış bakımından en fazla ‘hasta yakınından’ çekinilmektedir. Birden fazla hasta yakını daha fazla problem potansiyeline sahiptir.(11)

Sonuç

1. Acil servis yoğunluğunun kısa vadede çözülmesi zordur fakat bu yoğunluğun sevk ve idaresinde etkin triyaj anahtar rol oynar.
2. Acil servislerimizin kötüye kullanımı ya da suistimali söz konusudur.
3. Yoğunluk nedeni ile kendisine verilen hizmetten fiziksel ve duygusal olarak tatmin olmayan hastaların, tekrar tekrar acillere başvurması sonucu ‘acil servislerde kaotik bir kısır döngü’ oluşmaktadır.
4. Acil servislerimizde hasta ve/veya yakınlarında sağlık çalışanlarına karşı ön yargılı tutumlar görülebilmektedir.
5. Acil servislerde sözlü ya da fiziksel şiddet yaygın olarak gözükmemektedir. Bu sorun salt güvenlik tedbirleriyle çözülemez ve etkin triyaj şiddete çözüm noktasında da katkı sağlayabilir.
6. Acil servis güvenlik personeli çeşitli nedenlerde zaman içinde kendisini pasif bir pozisyona çekmektedir.
7. Her acil servisin bir triyaj sistemi olmalıdır ve 3’lü 4’lü ya da 5’li triyaj sistemlerinden birini kullanabilir. Bu konuda acil servis triyaj personeli iyi eğitilmelidir ve mümkünse paramedikler triyaj alanında istihdam edilmelidir.
8. Yaşlı nüfus giderek artmaktadır ve acil servis yoğunluğunu oluşturan etmenlerden biridir. Yaşlı nüfus için ayrı bir yapılanma ihtiyacı mevcuttur.
9. Triage kelimesi Fransızca bir kelimedir ve acil servis personeline ortak algı oluşturmada yetersiz kalmaktadır. Bunun yerine Türkçe bir kelime kullanılması ortak algı yaratmada uygun olabilir.
10. Acil servis yoğunluğu “Kırmızı Alan” hastalarında da tanı ve tedavilerde de gecikmelere neden olmaktadır. Bu sebeple “Kırmızı Alan” hastalarında da kendi içinde ayrı bir yapılanmaya gitme ihtiyacı vardır.
11. Hastaların bekleme salonları yerine aciliyet durumlarına göre gözetim altında tutuldukları ve hemşire tarafından takip edildikleri donanımlı özel alanlara ihtiyaç vardır.
12. Hasta-hekim karşılaşması öncesi triaj personeline bazı ön tetkiklerin istenmesi ve tanıyı değiştirmeyecek basit tedavilerin uygulanması acil servis işleyişine olumlu katkı sağlayabilir.

Kaynakça

1. Cander B, Acil Triage Eğitim Rehberi, 2015, T.C. Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Kurumu
2. Boer J., Dubouloz M. Handbook of Disaster Medicine, 2000.
3. Medical Triage, Oxford Yayını, 2000.
4. Oktay, C. Afetlerde Hastane Öncesi Müdahale Ve Triage. (2002). Sted Dergisi, 11(4), 136-139
5. T.C. Sağlık Bakanlığı İstatistik, Analiz ve Bilgi Sistemleri Daire Başkanlığı, 2015.
6. Bilgin R., Ozhasenekler A. Questionnaire study on the emergency service crowd living in 3RD level health services in Turkey. Uzmanlık Tezi. Yüksek Öğretim Kurumu Tübitak Tez Merkezi. Tez No: 443785
7. Balci C., Guven FMK. Investigating the effectiveness of residents of emergency medicine throughout the diagnosis process among patients applying to department of emergency medicine in Cumhuriyet



University Medical Faculty. Uzmanlık Tezi. Yüksek Öğretim Kurumu Tübitak Tez Merkezi. Tez No: 306104

8. Ergin, M. (2008). Acil servis kalabalığının bilimsel yöntemler ile ölçümü. Uzmanlık tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı.
9. Gevrek, O., Sari, O., Aydoğan, Ü., Akbulut, H., Sağlam, K., & Özcan, O. (2015). Perceptions of Parents of Children Admitted to the Emergency Room and of Doctors Regarding the Urgency of Situation and the Factors Affecting Perceptions. *Journal of Academic Emergency Medicine*, 14(4), 183.
10. Ceyhan, M. A. Factors affecting long wait times of patients in emergency department (Doctoral dissertation, Thesis of specialization) Kayseri 2007 (<http://www.belgeler.com/blg/v1e/acil-serviste-hastalarin-uzun-bekleme-surelerine-etki-ed-en-faktorler-factors-affecting-long-wait-times-of-patients-in-emergency-department>) 2010).
11. Ayrancı, U. (2005). Violence toward health care workers in emergency departments in west Turkey. *The Journal of emergency medicine*, 28(3), 361-365.
12. Alioğlu M., Ayrik C. Violence towards emergency medicine residents: Its levels, causes and consequences. Uzmanlık Tezi. Öğretim Kurumu Tübitak Tez Merkezi. Tez No: 347839

Presentation ID/Sunum No= 88

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Ünitemizde İzlediğimiz Yardımcı Üreme Tekniği Ürünü Olan Yenidoğan
Bebeklerde Morbidite ve Mortalite****Dr. Öğretim Üyesi Fatma Çakmak Çelik¹**¹Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi**Özet**

Günümüzde sosyoekonomik nedenlerden dolayı gebelik yaşının ileri yaşlara kayması yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sonucu dünyaya gelen bebek sayısında artışa neden olmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebeliklerde doğum öncesi, sırası ve sonrasında oluşabilecek komplikasyonlar spontan gebeliklere göre artmıştır. Bu çalışmada yardımcı üreme teknikleri ürünü olup Ünitemizde izlediğimiz bebeklerdeki morbidite ve mortalitenin değerlendirilmesi amaçlandı.

Retrospektif olarak planlanan çalışma için 20/11/2016-20/02/2021 tarihleri arasında ünitemizde takip ettiğimiz YÜT ürünü bebeğin dosyaları geriye dönük incelendi. Bebeklerin demografik özellikleri, solunum sorunları, metabolik sorunlar, polistemi, sepsis, konjenital kalp hastalığı, maternal sorunlar gibi veriler hasta dosyalarından kaydedildi. Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizleri SPSS 25 programı ile yapıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirildi. Çalışma dönemi boyunca ünitemizde izlediğimiz 712 hastadan 154 (%21,6)'ü yardımcı üreme tekniği sonucu ile dünyaya geldi. 134 (%87) bebek in-vitro fertilizasyon, 12 (%7,8) bebek ovülasyon indüksiyonu, 8(%5,2) bebek intrauterin inseminasyon ile oluşmuştu. Bebeklerin %84,4'ü hastanemizde doğmuştu. Hastaların 85(%55,2)'i erkekti. Dört (%2,6) bebek spontan vajinal yol ile doğmuştu. Ortalama doğum ağırlığı $2085 \pm 771,3$ gr olup ortalama gebelik haftası $33,4 \pm 3,1$ haftaydı. Maternal sorunlar; erken membran ruptürü 13 (%8,4), preeklampsi 34(%22,1), hipertansiyon 15(%9,7) gestasyonel diyabetes mellitus 27(%17,5) olarak tespit edildi. Hastaların 124(%80,5)'ü prematüreydi. En sık solunumsal sorun olan yenidoğanın geçici takipnesi sıklığı 103(%66,8) idi. Respiratuvar distress sendromu sıklığı 40(%26) idi. Bebeklerin %42,2(65)'inde doğumda resüsitasyon ihtiyacı gerekti. İzleminde entübasyon ihtiyacı olan bebek %41,6(64) idi. Mortalite oranı 6(%3,8) idi.

Spontan gebelik ürünü olan bebeklerle karşılaştırıldığında YÜT ürünü bebeklerde doğum ağırlığı, gebelik haftası anlamlı olarak daha düşük, sezaryen doğum, preterm doğum daha yüksek oranda bulundu (hepsi için $p < 0,001$). Doğumda resüsitasyon ihtiyacı, prematüre retinopatisi (ikisi için $p = 0,001$), respiratuvar distress sendromu ($p < 0,001$), polisitemi ($p = 0,003$) YÜT ürünü bebeklerde anlamlı olarak yüksekti. Herhangi bir maternal sorun varlığı YÜT grubunda spontan gebeliklere göre daha sık olup ($p < 0,001$), preeklampsi ($p < 0,001$), hipertansiyon ($p < 0,001$) ve gebelik kolestazi ($p = 0,001$) anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Sonuç olarak YÜT ürünü olan bebekler solunumsal problemler başta olmak üzere yoğun bakım ihtiyacı açısından yakından izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Yardımcı üreme teknikleri, infant, morbidite, mortalite.

Abstract

Babies born by assisted reproductive technologies (ART) are increasing due to shifting of maternal age to advanced ages. It has been reported in the literature that prenatal, perinatal and postnatal complications occurring with assisted reproductive techniques are more common than spontaneous pregnancies. In this study, we evaluate morbidity and mortality of babies who are the product of ART followed in our Neonatal Intensive Care Unit (NICU).



Files of babies followed in between 20/11/2016-20/02/2021 were retrospectively analysed. Demographic features of babies and mothers, maternal problems and NICU course were recorded.

154 (21.6%) of the 712 patients followed in our unit during the study period were born by ART. In-vitro fertilization, ovulation induction, intrauterine insemination rates were 134 (87%), 12 (7.8%) and 8 (5.2%), respectively. Mean birth weight and mean gestational age were 2085 ± 771.3 g and 33.4 ± 3.1 weeks, respectively. Maternal problems; premature rupture of membranes was 13 (8.4%), preeclampsia was 34 (22.1%), hypertension was 15 (9.7%) gestational diabetes mellitus was 27 (17.5%). 124 (80.5%) of babies were premature. The frequency of transient tachypnea of newborn, which is the most common respiratory problem, was 103 (66.8%). Respiratory distress syndrome frequency was 40 (26%). 42.2% (65) of all, resuscitation was required at birth. Frequency of intubation requirement during follow-up was 41.6%. Mortality rate was 6 (3.8%)

Birth weight, gestational week were significantly lower, cesarean section and preterm delivery were higher in ART infants than babies that spontaneous pregnancy products ($p < 0.001$ for all). Resuscitation requirement at birth, retinopathy of prematurity ($p = 0.001$ for both), respiratory distress syndrome ($p < 0.001$) and polycythemia ($p = 0.003$) were significantly higher in ART infants. Presence of any maternal problem was more common in the ART group ($p < 0.001$), preeclampsia ($p < 0.001$), hypertension ($p < 0.001$) and cholestasis in pregnancy ($p = 0.001$) were found to be significantly higher in ART group.

In conclusion, infants that are ART products should be closely monitored in terms of need for intensive care, especially for respiratory problems.

Key Words: Assisted reproductive technologies, infant, morbidity, mortality.

Giriş

Günümüzde kadınların yaşam şeklinde, iş hayatındaki değişiklikler gibi sosyoekonomik nedenlerden dolayı gebelik yaşının ileri yaşlara kayması yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sonucu dünyaya gelen bebek sayısında artışa neden olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde YÜT ile oluşan gebelik sıklığı %1-3 olarak bildirilmiştir^{1,2}. Yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebeliklerde doğum öncesi, sırası ve sonrasında oluşabilecek komplikasyonlar spontan gebeliklere göre daha fazladır^{3,4}. Buna karşın ikiz doğum ve prematürite dışında neonatal sonuçlar açısından belirgin fark olmadığını bildiren çalışmalar yanında^{5,6}, neonatal ölümü YÜT ürünü bebeklerde spontan gebelik ürünü bebeklere göre artmış olarak bildiren çalışmalar da vardır⁷. Günümüzde tek embriyo transferinin yaygınlaşması ile çoğul gebelik oranının azaltılmaya çalışılması da perinatal komplikasyonları tamamen yok etmemektedir.

Bu çalışmada yardımcı üreme teknikleri ürünü olup Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde izlediğimiz bebeklerdeki morbidite ve mortalitenin değerlendirilmesi amaçlandı.

Method

Retrospektif olarak planlanan bu çalışma için 20/11/2016-20/02/2021 tarihleri arasında ünitemizde takip ettiğimiz 154 YÜT ürünü bebeğin dosyaları geriye dönük incelendi. Bebeklerin demografik özellikleri, solunum sorunları, metabolik sorunlar, polistemi, sepsis, konjenital kalp hastalığı, maternal sorunlar gibi veriler hasta dosyalarından kaydedildi. Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizleri SPSS 25 programı ile yapıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma dönemi boyunca ünitemizde izlediğimiz 712 hastadan 154 (%21,6)'ü yardımcı üreme tekniği sonucu ile dünyaya geldi. 134 (%87) bebek in-vitro fertilizasyon, 12 (%7,8) bebek ovülasyon indüksiyonu, 8(%5,2) bebek intrauterin inseminasyon ile oluşmuştu. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenip



çalışmaya dahil edilen 154 bebekten 130(%84,4)'u hastanemizde doğmuştu. Hastaların 85 (%55,2)'i erkekti. Dört (%2,6) bebek spontan vajinal yol ile doğmuştu. Ortalama doğum ağırlığı $2085 \pm 771,3$ gr idi. Ortalama gebelik haftası $33,4 \pm 3,1$ hafta idi. Hastaların ve annelerin demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Maternal sorunlar (Tablo 2); erken membran ruptürü 13 (%8,4), plasenta previa 8(%5,2), ablasyo plasenta 2(%1,3), preeklampsi 34(%22,1), gebelik kolestazı 11(%7,1), hipertansiyon 15(%9,7) bunların 9 tanesi kronik hipertansiyon ve 6 tanesi gebeliğe bağlı hipertansiyon idi, oligohidramniyoz 20(%13), gestasyonel diyabetes mellitus 27(%17,5) olarak tespit edildi. Maternal tip 1-2 diyabetes mellitus tespit edilmedi. Hastaların 124(%80,5)'ü prematüre idi. Antenatal steroid uygulanma oranı 95(%61,7) idi. Yenidoğanın geçici takipnesi en sık solunumsal sorun olup 103(%66,8) idi. Respiratuvar distress sendromu bebeklerin 40(%26)'inde, polisitemi 14(%9,1) bebekte, hipoglisemi 9(%5,8) bebekte, vitamin D eksikliği 7(%4,5) bebekte, beslenme problemi 3(%1,9) bebekte, kültür pozitif sepsis 17(%11) bebekte, klinik sepsis 50 (%32,5) bebekte tespit edildi. Bebeklerin %42,2(65)'sında doğumda resüsitasyon ihtiyacı gerekti. İzleminde entübasyon ihtiyacı olan bebek %41,6(64) idi. Konjenital kalp hastalığı; 19(%13,3) bebekte 13 bebekte ASD, 6 bebekte VSD tespit edildi. 1 hasta evre 3 HİE tanısı ile izlenerek taburcu edildi. Bir bebekte özefagus atrezisi ve bir bebekte de konjenital diyafragma hernisi tespit edildi. Altı bebek kaybedildi. Bunlardan 5'i 1000gr altında doğmuş ve prematürelilik sorunları nedeniyle kaybedilmişti. Kaybedilen bir bebek konjenital diyafragma hernisi tanısıyla izlenmişti. Hastaların Ünitemizdeki izlem tanıları Tablo 3'de görülmektedir.

Spontan gebelik ürünü olan bebekler ile YÜT ürünü olan bebeklerin demografik özellikleri ve takip tanıları karşılaştırıldığında, YÜT ürünü bebeklerde doğum ağırlığı, gebelik haftası anlamlı olarak daha düşük, sezaryen doğum, preterm doğum daha yüksek oranda bulundu (hepsi için $p < 0,001$). Doğumda resüsitasyon ihtiyacı, prematüre retinopatisi YÜT ürünü bebeklerde anlamlı olarak yüksekti (ikisi için $p = 0,001$). YÜT ürünü bebeklerde prematüre doğum daha fazla olduğu için beklenildiği üzere respiratuvar distress sendromu ($p < 0,001$), polisitemi ($p = 0,003$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Diğer morbiditeler ve mortalite açısından fark yoktu (Tablo 4).

Spontan gebelik ürünü olan bebekler ile YÜT ürünü olan bebekler maternal sorunlar açısından karşılaştırıldığında; herhangi bir maternal sorun varlığı YÜT grubunda daha sık olup ($p < 0,001$), preeklampsi ($p < 0,001$), hipertansiyon ($p < 0,001$) ve gebelik kolestazı ($p = 0,001$) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 5).

Tablo 1:Bebek ve annelerin demografik özellikleri

	Ortalama±standart sapma (min-maks)
Doğum ağırlığı (gr)(ort±std sapma)	$2085 \pm 771,3$ (340-4440)
Boy (cm)(ort±std sapma)	$44,2 \pm 4,98$ (25,0-56,0)
Baş Çevresi (cm)(ort±std sapma)	$30,9 \pm 3,3$ (19,5-37,0)
Gebelik Haftası (hafta)(ort±std sapma)	$33,4 \pm 3,1$ (25-39)
Anne Yaşı (ort±std sapma)	$33,5 \pm 6,0$ (22-55)
Anne VKI (ort±std sapma)	$26,0 \pm 4,8$ (17,0-39,5)

Hastanede yatış günü (ort±std sapma)(median)	23,6±29,5(1-291)(16)
	n(sayı) (%)
İn-vitro fertilizasyon	134 (87)
Ovülasyon indüksiyonu	12 (7,8)
İntrauterin inseminasyon	8(5,2)
Antenatal steroid uygulanması	95(61,7)
Hastanemizde doğan/Dış merkezde doğan	130/24(84,4/15,6)
Prematüre	124(80,5)
AGA/LGA/SGA	129/7/18(83,8/4,5/11,7)
Doğum şekli SVY/SD	2/152(2,6/97,4)
Cinsiyet Kız/Erkek	69/85 (44,8/55,2)

Not: **AGA**:Gebelik haftasına uygun, **LGA**:Gebelik haftasından büyük, **SGA**:Gebelik haftasından küçük, **VKI**:Vücut Kitle İndeksi, **SVY**:Spontan Vajina Yol, **SD**:Sezaryen Doğum.

Tablo 2:Bebeklerin maternal Sorunları

	n(sayı)(%)
Maternal Sorun varlığı	139(90,3)
Preterm eylem	57(37,06)
Gebelik kolestazi	11(7,1)
Gestasyonel diyabetes mellitus	27(17,5)
Erken membran ruptürü	13 (8,4)
Ablasyo plasenta	2(1,3)
Plasenta Previa	8(5,2)
Preeklampsi	34(22,1)
Oligohidramniyoz	20(13)

Tablo 3:Tüm bebeklerin takip tanıları

	n(sayı) %
Doğumda resüsitasyon ihtiyacı	65(42,2)
Tüm izlem boyunca entübasyon ihtiyacı olması	64(41,6)



Yenidoğanın geçici takipnesi	103(66,8)
Respiratuvar distress sendromu	40(26)
Hipoglisemi	9(5,8)
polisitemi	14(9,1)
Fototerapi gerektiren sarılık	10(4,3)
Beslenme yetersizliği	3(1,9)
Kültür pozitif sepsis	17(11)
Vitamin D eksikliği	7(4,5)

Tablo 4: Spontan gebelik ürünü olan bebekler ile yardımcı üreme tekniği ürünü olan bebeklerin demografik özellikleri ve takip tanıların karşılaştırılması

	Spontan Gebelik Ürünü n(%)	Yardımcı Üreme Tekniği Ürünü(%)	p
Antenatal steroid uygulanması	148(26,8)	95(61,7)	<0,001
Sezaryen doğum	452 (81,0)	150(97,4)	<0,001
Hastanemizde doğan	329(59,0)	130(84,4)	<0,001
Preterm doğum	297(53,2)	124(80,5)	<0,001
Doğumda resüsitasyon	155(27,8)	65(42,2)	0,001
Kız/erkek	223(40)/335(60)	69(44,8)/85(55,2)	0,280
AGA/LGA/SGA	484(86,7)/29(5,2)/45(8,1)	129(83,8)/7(4,5)/18(11,7)	0,365
Eksitus	13(2,3)	6(3,9)	0,469
BPD	14(2,5)	10(6,5)	0,015
İKK	22(3,9)	10(6,5)	0,159
İHB	39(7,0)	3(1,9)	0,019
Hipoglisemi	27(4,8)	9(5,8)	0,614
Kültür pozitif sepsis	37(6,6)	17(11,0)	0,067
Takip boyunca entübasyon ihtiyacı	190(34,1)	64(41,6)	0,085
Polisitemi	19(3,4)	14(9,1)	0,003
YGT	358(66,4)	102(66,7)	0,954
PR	20(3,6)	16(10,5)	0,001
RDS	77(13,8)	40(26,0)	<0,001
	Spontan Gebelik Ürünü (ort±ss)(min-maks) (median)	Yardımcı Üreme Tekniği Ürünü (ort±ss)(min-maks)(median)	p

Gebelik haftası (hafta)	36±4(21-42)	33±3(25-39)	<0,001
Doğum ağırlığı (g)	2639±826 (240-4910)	2085±771 (340-4440)	<0,001
Boy (cm)	46,9±5,1(20-56)	44,2±5(25-56)	<0,001
Baş çevresi (cm)	32,6±3,4(13-38)	30,9±3,3(19-37)	<0,001
Yatış Süresi (gün)	14±19(1-157)(7)	24±30(1-291)(16)	<0,001

Not:AGA:Gebelik haftasına uygun, **LGA:**Gebelik haftasından büyük, **SGA:**Gebelik haftasındanküçük,**BPD:**Bronkopulmoner displazi, **İHB:**İndirekt hiperbilirubinemi, **İKK:**İntrakranial kanama,**YGT:**Yenidoğan geçici takipnesi, **PR:**Prematüre retinopatisi **RDS:**Respiratuvar distress sendromu

Tablo 5: Spontan gebelik ürünü olan bebekler ile yardımcı üreme tekniği ürünü olan bebeklerin maternal sorunlarının karşılaştırılması

	Spontan Gebelik Ürünü n(%)	Yardımcı Üreme Tekniği Doğan n(%)	p
Maternal sorun	369(66,1)	139(90,3)	<0,001
Diyabetes Mellitus	75(13,4)	27(17,5)	0,199
Hipertansiyon	15(2,7)	14(9,2)	<0,001
Oligohidramniyoz	60(10,8)	20(13,0)	0,437
Preeklampsi	44(7,9)	34(22,1)	<0,001
Erken membran ruptürü	47(8,4)	13(8,4)	0,994
Kolestaz	10(1,8)	11(7,1)	0,001
Çoğul gebelik	72(12,9)	96(62,3)	<0,001
	Spontan Gebelik Ürünü (ort±ss)(min- maks) (median)	Yardımcı Üreme Tekniği Doğan (ort±ss)(min- maks)	p
Anne yaşı	31±5(16-45)	34±6(22-55)	<0,001
Anne VKİ	26,31±5,66(15,8- 49,2)	26,02±4,8(17- 39,5)	0,683

Not:VKİ:Vücut kitle indeksi

Sonuç

YÜT ile oluşan gebelikler spontan gebeliklere göre daha risklidir. Bu nedenle YÜT ürünü olan bebekler solunumsal problemler başta olmak üzere yoğun bakım ihtiyacı açısından yakından izlenmelidir.



Kaynaklar

1. Wright VC, Chang J, Jeng G, Macaluso M ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assisted reproductive technology surveillance- United States, 2005. MMWR Surveill Summ 2008; 57: 1-23.
2. Klemetti R, Gissler M, Hemminki E. Comparison of perinatal health of children born from IVF in Finland in the early and late 1990s. Hum Reprod 2002; 17: 2192-8.
3. Ballesta-Castillejos A, Gomez-Salgado J, Rodriguez-Almagro J, Ortiz-Esquinas I, Hernández-Martínez A. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive treatment in Spain. J Assist Reprod Genet. 2019;36:2435-2445. doi: 10.1007/s10815-019-01631-6.
4. Caserta D, Bordi G, Stegagno M, Filippini F, Podagrosi M, Roselli D, Moscarini M. Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;174:64-9.
5. Chen XH, Zhu JG, Yu ZB, Jiang CY, Han SP. Influence of twin pregnancy by assisted reproductive technology on neonatal outcomes. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2021;23(1):37-42.
6. Di Tommaso M, Sisti G, Colombi I, Seravalli V, Magro Malosso ER, Vannuccini S, Petraglia F. Influence of assisted reproductive technologies on maternal and neonatal outcomes in early preterm deliveries. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2019;48(10):845-848.
7. Özer EA, Türkoğlu E, Balı T, Sütçüoğlu S, Erdemir A, Coşlar H ve ark. Yardımcı Üreme Teknikleri ile Sağlanan Gebeliklerden Doğan Bebeklerde Yenidoğan Ölüm Oranı ve Kısa Dönemdeki Seyri. Turk Arch Ped 2011;46(1):37-41.

Presentation ID/Sunum No= 78

Oral Presentation / Sözlü Sunum**COVID-19 Pnömonili Hastalarda Fonksiyonel IL-6 Gen Polimorfizmlerinin (Rs1800796 ve Rs1800795) Araştırılması**

**Doç.Dr. Şebnem Yosunkaya¹, Doç.Dr. Funda Gök², Prof. Dr. Alper Yosunkaya²,
Uzman Dr. Şerife Torun³, Uzman Dr. Fatih Yücel⁴,
Öğr.Gör. Soner Demirbaş¹**

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

³Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesi

⁴Sağlık Bakanlığı Konya Şehir Hastanesi

*Corresponding author: Şebnem Yosunkaya

Özet

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19)' un değişken klinik seyri mevcuttur, bu değişkenliğin nedenlerinden biri IL6 geninin fonksiyonel polimorfizimleri olabilir. Bu çalışmanın amacı, IL6 rs1800795 ve rs1800796 polimorfizimleri ile COVID-19'un prognozu ve ciddiyeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: 11 Haziran - 31 Temmuz 2020 tarihleri arasında hastaneye yatırılan 100 COVID-19 Türk hasta üzerinde çok merkezli, prospektif, kesitsel bir çalışma yapıldı. COVID-19, nazofaringeal sürüntü ile polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile doğrulandı. Hastalardan 53'ü, akut solunumsal sıkıntı sendromu(ARDS) ve/veya sepsis tanılarıyla yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edildi. Polimorfizimler, DNA izolasyonundan sonra ters transkripsiyon-polimeraz-zincir reaksiyonu kullanılarak araştırıldı. Dahil etme kriterlerini karşılayan her hastadan tanıyı takip eden ilk 24 saat içinde deoksiribonükleik asit izolasyonu için kan örnekleri alındı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların hastaneye ilk yatışlarında klinik durumları: % 36'sı pnömoni değil, % 46'sı hafif-orta pnömoni ve % 18'i şiddetli pnömoni şeklindeydi. Pnömoni şiddeti ile ilgili olarak İki polimorfizm için de genotip dağılımlarında fark yoktu (rs1800795 için, $p = 0.761$, $\chi^2 = 1.863$; rs1800796 için, $p = 0.335$, $\chi^2 = 4.561$). Takipte YBÜ'ne kabul edilen ve YBÜ'e kabul edilmeyen hastaların araştırılan polimorfizimler açısından genotip dağılımları arasında fark yoktu (rs1800795 için, $p = 0.578$, $\chi^2 = 1.097$; rs1800796 için, $p = 0.523$, $\chi^2 = 1.295$). Genotip dağılımlarına göre bakıldığında, organ yetmezliği değerlendirme skoru(SOFA), ARDS oranı ve mortalite oranları arasında fark yoktu.

Sonuç: Çalışmamız, IL6 geninin polimorfizmlerinin pnömoninin hastalık şiddeti veya prognozunda rol oynadığını bulan tartışmalı çalışmaları desteklememektedir. Hastalıkla ilişkili patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılması için , ilişkili olabilecek diğer genetik polimorfizmlerin hastalığın seyri ve ciddiyeti üzerinde etkisinin araştırılmasında fayda vardır.

Anahtar kelimeler: Covid-19 pnömonisi, IL-6 Geni, rs1800796 polimorfizmi, rs1800795 polimorfizmi

Abstract

Objective: Coronavirus disease-2019 (COVID-19) has a variable clinical course, it was thought that this variability may be due to functional polymorphisms of the IL6 gene. The aim of this study is to evaluate the relationship between the IL6 rs1800795 and rs1800796 polymorphisms and the prognosis and severity of COVID-19.

Material and Methods: A multi-center, prospective, cross-sectional study was conducted on 100 COVID-19 Turkish patients hospitalized between June 11 and July 31, 2020. COVID-19 cases were confirmed by the polymerase chain reaction method with nasopharyngeal swabs. 53 of the patients were followed up in the intensive care unit (ICU) with the diagnosis of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and / or sepsis. Polymorphisms were investigated using reverse transcription-polymerase-chain reaction after deoxyribonucleic acid (DNA) isolation. Blood samples were taken for DNA isolation within the first 24 hours following diagnosis from each patient who met the inclusion criteria.



Results: The clinical conditions of the patients included in the study at the first hospitalization: 36% were not pneumonia, 46% were mild-moderate pneumonia and 18% were severe pneumonia. Regarding the severity of pneumonia, there was no difference in genotype distributions for both polymorphisms (for rs1800795, $p = 0.761$, $\chi^2 = 1.863$; for rs1800796, $p = 0.335$, $\chi^2 = 4.561$). There was no difference between the genotype distributions in terms of polymorphisms investigated in patients who were admitted to and not admitted to the ICU during follow-up (for rs1800795, $p = 0.578$, $\chi^2 = 1.097$; for rs1800796, $p = 0.523$, $\chi^2 = 1.295$). When analyzed by genotype distributions, there was no difference between organ failure assessment score (SOFA), ARDS rate and mortality rates.

Conclusion: Our study does not support controversial studies that found that polymorphisms of the IL6 gene play a role in the disease severity or prognosis of pneumonia. In order to elucidate the pathophysiological mechanisms associated with the disease, it is useful to investigate the effects of other genetic polymorphisms that may be related to the course and severity of the disease.

Key words: COVID-19 Pneumonia, IL-6 Gene, rs1800796 polymorphism, rs1800795 polymorphism

1.Giriş

SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalık, koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), olarak adlandırıldı ve 2020'nin ilk yarısında küresel bir pandemi olarak ortaya çıktı¹. Hastalık konağın enflamatuvar cevabının yönlendirdiği çeşitli aşamalarla karakterizedir². Hastalığın ciddiyeti ve ölüm oranı ile ilişkili olan predispozan faktörler erkek cinsiyet, ileri yaş ve kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, astım dışı kronik akciğer hastalıkları ve obezite gibi komorbiditelerdir³. Bununla birlikte, sitokin gen polimorfizmi, in vitro sitokin gen ekspresyonu, hastalıklara yatkınlık ve klinik şiddet arasında ilişki olabilir⁴. Düzensiz ve aşırı immün yanıtlar immünopatolojiye neden olabilirken, hızlı ve iyi koordine edilmiş doğal immün yanıt, viral enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattıdır^{5,6}. IL-6 ve diğer proinflatuvar sitokinlerin aşırı üretimi, COVID-19'a karşı düzensiz bir immün yanıtın göstergesidir⁷. Tip I interferonlar ve interlökin (IL) -6 inflamatuvar yanıtların düzensizliği⁸ gibi immünite faktörlerine ek olarak, kompleman ve koagülasyon kaskadlarının transkripsiyonel kontrolünün bozulması SARS-CoV'de gösterilmiştir⁹.

Sitokin genlerinin polimorfik doğası, immün yanıtın esnekliğine neden olabilir¹⁰. Sitokin profillerindeki bireyler arası varyanslar, kısmen sitokin geninin düzenleyici bölgelerindeki allelik polimorfizmlere bağlıdır¹¹. IL-6'yı kodlayan gen, insan kromozomu 7'de (7p21) bulunur. IL6'da, promoter bölgesinin -174 ve -572 pozisyonlarındaki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) en kapsamlı çalışılanlardır¹²⁻¹⁷ IL-6 geninin (rs1800795 SNP ve rs1800796 SNP) promotör bölgesinde -174 konumunda G> C SNP ve -572 konumunda G> C SNP, standartlaştırılmış bir enflamatuvar uyarana karşı artmış bir plazma IL-6 yanıtı ile ilişkilidir^{12,17}. Ateroskleroz¹³, toplum kökenli pnömoni¹⁴, pnömoni ile ilişkili sepsis¹⁵ gibi çeşitli inflamatuvar hastalık durumlarının prevalansı, insidansı ve / veya prognozu ile bu SNP'ler arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

COVID-19 enfeksiyonlarında yaş, cinsiyet, ve komorbiditelerin yanı sıra genetik farklılıklar sonuçlara katkı sağlayabilir. Bu çalışmada biz, COVID-19 hastalarında IL-6 polimorfizmleri ile inflamatuvar belirteçler, sepsis, ARDS, mortalite oranları ve pnömoni şiddeti arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeye çalıştık.

2.Materyal Ve Metod

2.1.Hastalar

10 Haziran - 31 Temmuz 2020 tarihleri arasında Çalışmaya Türkiye'den Konya'da üç farklı hastanede yatan COVID-19'lu toplam 100, 18 yaş üstü hasta dahil edildi. SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısı, bir reverse transkripsiyon-polimeraz-zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi ile kondu. COVID-19 Pnömoni tanısı semptomları (ateş, öksürük, solunum güçlüğü ve nefes darlığı) olan kişilerde bilgisayarlı tomografi (CT) taraması kullanılarak belirlendi. Tipik radyolojik bulgular buzlu cam anormallikleri ve lenfadenopati plevral efüzyon, pulmoner nodüller, ve akciğer kavitesi yokluğu olarak kabul edildi¹⁸.



Dışlama kriterleri: bilgilendirilmiş onam alınamayan, Türk olmayan, kronik veya akut glukokortikoid kullanımı, kanıtlanmış bakteriyel enfeksiyonu olanlar, hamilelik, immun yetmezlik, kollajen doku hastalığı varlığı, veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar

Protokol, TC Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınarak Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (2020/2607) yerel etik kurulu tarafından onaylandı. Araştırma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapıldı.

2.2.Klinik Veriler

Yaş, cinsiyet, hastane kabulü, uygun bakım kabulü ve taburculukta vital bulgular (vücut ısısı, periferik oksijen saturasyonu [SpO₂], kalp hızı ve solunum hızı [RR]), kan basıncı (BP), komorbiditeler (diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, kanser, kalp yetmezliği,) ve mevcut tedaviler dahil olmak üzere demografik ve klinik veriler elde edildi. Hastalık şiddeti Dünya Sağlık Örgütü'nün ve ulusal kılavuzlara göre hastaların klinik ve radyolojik özelliklerine göre tanıdan sonra 24 saat içinde değerlendirildi¹⁸⁻²⁰. Buna göre hastalar Komplike olmamış hastalık (Pnömoni yok), Hafif-orta seyirli pnömoni, Ağır pnömoni olarak sınıflandı. Takipte hastalar, yoğun bakıma alınanlar ve alınmayanlar olarak sınıflandı. Yoğunbakıma alınanlar Akut solunum sıkıntısı sendromu) ARDS, Sepsis olarak sınıflandı^{18,19}. Çoklu organ yetmezliği ve mortalite riskleri, standartlaştırılmış organ yetmezliği değerlendirme (SOFA) skoru ile değerlendirildi²¹. ARDS sepsis yada şiddetli pnömoni nedeniyle Yoğun bakıma kabul edilen COVID-19 pnömonili hastalar çalışma grubunu oluşturuldu. Kontrol grubu ise, pnömoni olmayan yada COVID-19 pnömonisi olan ancak yoğun bakım gerektirmeyen ve yaşları, cinsiyetleri ve etnik kökenleri açısından ağır vakalara benzeyen hastalardan oluşuyordu. Ayrıca, incelenen polimorfizmler için sağlıklı deneklerin, alellerin ve genotiplerin frekansları, yaygın insan genetik varyasyonlarının geniş bir temsiliyi sağlayan 1000 Genom Projesi web sitesi (<http://www.1000genomes.org/home>) kullanılarak elde edildi²². 5008 kişiden oluşan "küresel popülasyon" usectik (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800795>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800796>).

Tüm hastaların yatış günü Beyaz kan hücresi sayımı (WBC), nötrofil, lenfosit, hemoglobin (Hb), trombosit, D-dimer, fibrinojen (FBG), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, laktat dehidrojenaz (LDH), troponin albümin, protein, açlık kan şekeri (AKŞ), üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat ve arteriyel oksijen saturasyonu dahil ölçümleri kaydedildi. Çalışma grubunda yoğun bakım ünitesine kabul gününde, kontrol grubunda ise taburculuk gününde ölçümler tekrarlandı. Hastaneye yatırıldıktan sonraki ilk 24 saat içinde dahil edilme kriterlerini karşılayan her hastadan deoksiribonükleik asit (DNA) izolasyonu için kübital venöz ponksiyon kullanılarak kan örnekleri alındı.

2.3.DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu için kullanılan materyalin markası, adı ve katalog numarası aşağıdaki gibidir: Exgene Blood SV Gene All. Katalog no: 105-326. DNA izolasyonu sonrasında Real-Time PCR aşamasına geçilmiştir. Real-Time PCR reaksiyonu için kullanılan kitlerin markası, adı ve katalog numarası sırasıyla şöyledir: ABT™, 2X qPCR Probe MasterMix, Q01-01-01; ThermoFisher Scientific, TaqMan™ SNP Genotyping Assay (rs1800795), 4351379; ThermoFisher Scientific, TaqMan™ SNP Genotyping Assay (rs1800796), 4351379. Real-Time PCR analizi için ABI 7500 Fast Real-Time PCR cihazı kullanılmıştır. PCR reaksiyonu için kullanılan mastermix bileşikleri ve hacimleri şunlardır: 2X qPCR Probe MasterMix (10 µl), TaqMan™ SNP Genotyping Assay (40X) (0.5 µl), Template DNA (2.5 µl), Water (7 µl), toplam (20 µl). PCR için kullanılan reaksiyon koşulları: Initial Denaturation: 95°C, 10 min., 1 Cycle; Denature: 95°C, 10 sec., 40 Cycle; Anneal: : 60°C, 60 sec., 40 Cycle.

2.4.İstatistik

Gözlemlenen genotip frekanslarının Hardy – Weinberg dengesine ayarlanması çevrimiçi olarak belirlendi (<https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg>). Nominal değişkenler, frekanslar



kullanılarak karakterize edildi. Kantitatif değişkenler, Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normal dağılım için test edildi ve ortalama ve standart sapma (SD) kullanılarak karakterize edildi. Niceliksel değişkenler, uygun şekilde tek yönlü ANOVA testi, Mann-Whitney testi veya Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Genotip dağılımı ile diğer kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için, beklenmedik durum tabloları ve ki-kare testi kullandık. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler, SPSS yazılım versiyonu 17 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak analiz edildi.

3.Bulgular

3.1.Çalışmaya katılan hastaların özellikleri

Çalışmaya dahil edilen toplam 100 hastanın ortalama yaşı $60,47 \pm 16,89$ (min : 18, maks : 91) idi. Katılımcıların 42'si kadın (K) ve 58'i erkekti (E). Çalışmaya alınan hastaların hastaneye kabul sırada klinik şiddeti şu şekildeydi: 36 (% 36) pnömoni yok, 46 (% 46) hafif-orta pnömoni, 18 (% 18) şiddetli pnömoni idi. 53 hastanın hastalığı medyan dört (min:1, maks: 11) gün içinde ilerledi, 21'inde (% 39.6) ARDS, 47'sinde (% 88.6) sepsis yada septik şok ile beraber solunum yetmezliği gelişti. Çalışmaya katılanların, 75'i (% 75) medyan yedi gün içinde (min : üç, maks : 65 gün) iyileşti ve taburcu edildi. Hastaların 25'i (% 25) medyan 24 gün içinde (min : 7, maks: 42 gün) öldü.

COVID-19 hastalarında ve sağlıklı deneklerde rs18600796 SNP (sırasıyla, C: 0.21 ve C: 0.31) ($\chi^2 = 2.332$ $p = 0.127$) ve rs18600795 SNP (sırasıyla, C = 0.26 ve C = 0.14) ($\chi^2 = 3.441$ $p = 0.64$). için Minör Allel frekanslarında (MAF) anlamlı bir fark yoktu

Klinik şiddetine göre başvuru semptomlarına bakıldığında Balgam ve nefes darlığı pnömoni olmayan grupta anlamlı olarak daha azdı ($p = 0,014$, $\chi^2 = 12,418$, $p = 0,041$, $\chi^2 = 9,945$) diğer semptomlarda gruplar arasında farklılık yoktu (ateş, $p = 0.800$, $\chi^2 = 1.646$; boğaz ağrısı, $p = 0.267$, $\chi^2 = 2.644$; baş ağrısı, $p = 0.288$, $\chi^2 = 2.492$; yorgunluk, $p = 0.851$, $\chi^2 = 1.360$; tat ve koku kaybı, $p = 0.289$, $\chi^2 = 2.484$; kas ağrısı, $p = 0.374$, $\chi^2 = 1.969$; göğüs ağrısı, $p = 0.508$, $\chi^2 = 1.356$; öksürük $p = 0.695$, $\chi^2 = 2.220$ ve ishal-kusma, $p = 0.380$, $\chi^2 = 1.934$). Hastaların hastaneye yatış anında klinik şiddetine göre özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. COVID19'lu Hastaların Hastaneye Başvuru Esnasındaki Laboratuvar ve Klinik Bulgularının Klinik Şiddete Göre Karşılaştırması

	Pnömoni yok (n=36)	Hafif-orta-Pnömoni (n=46)	Şiddetli Pnömoni (n=18)	p
Yaş,yıl,	57.02±18.93	64±15.54	67.16±12.30	0.089 ^a
Cins,Erkek, n (%)	21 (58)	24 (52.2)	10 (83)	0.149 ^b
Lökosit, uL	6496.67±2590.9	6409.67±2590.97	8965±4336.42	0.123 ^c
Nötrofil, uL	4506.33±2419.7	5105.68±2714.03	7523.33±4198.08	0.027^c
Lenfosit, uL	1480.00±750	1298.91±672.809	913.33±314.68	0.012^c
Hemoglobin, g/dL	13.87±2.01	12.83±2.03	13.18±1.91	0.074^a
Trombosit, uL	221.75±64.81	213.89±94.49	211.13±67.18	0.410 ^c
D-Dimer, ng/dL	214.52±312.22	499.73±971.58	541.33±547.75	0.004^c
Fibrinojen, mg/dL	431.89±176.00	477.55±185.34	509.04±132.75	0.031^c
C-reactive Protein, mg/L	40.19±59.92	96.41±109.39	100.20±58.54	0.000^c
Prokalsitonin, ug/L	0.221±0.538	0.282±0.76	0.36±0.30	0.004^c
Laktat dehidrogenaz, U/L	268.75±167.97	336.96±133.58	417.08±214.82	0.000^c
Troponin, ug/L	0.10±0.00	0.13±0.11	0.36±0.30	0.481 ^c
Albumin, g/L	41.25±5.86	37.47±5.46	38.05±3.71	0.002^a
Protein, g/L	67.73±8.75	68.83±12.20	67.86±4.38	0.029^c
AçlıkKanŞekeri, mg/dL	122.06±58.57	136.10±57.39	172.00±54.74	0.002^c
Üre, mg/dL	36.63±22.31	42.71±34.32	57.28±27.16	0.047^c
Kreatinin, mg/dL	1.06±0.27	1.23±0.58	1.31±0.48	0.211 ^c
Aspartat aminotransferaz, U/L	38.47±53.42	33.03±41.79	26.94±20.71	0.717 ^c
Alanine aminotransferaz, U/L	47.40±54.45	43.92±41.08	41.63±28.94	0.595 ^c

Laktat	1.61±0.83	1.70±0.61	1.95±1.03	0.172 ^c
O ₂ saturasyonu, %	98.39±3.27	93.87±4.23	89.67±3.93	0.000^c
Hipertansiyon, n (%)	9 (25)	18 (39)	10 (55)	0.058^b
KoronerArterHst, n (%)	-	6 (13)	1 (5.5)	0.251^b
Diabetes mellütis, n (%)	7 (19.4)	21 (45.6)	1 (5.5)	0.008^b
Kr.BöbrekYetmezliği, n (%)	-	2 (4.5)	1 (5.5)	0.328 ^b
Kanser, n (%)	-	3 (6.5)	-	0.037^b
Kalp yetmezliği, n (%)	1 (2.7)	6 (13)	2 (11.1)	0.164 ^b
Hastanede kalış süresi, gün	5.25±4.55	23.03±15.64	33.48±14.84	0.000^c
ARDS oranı,n (%)	-	9 (19.5)	15 (83.0)	0.000^b
YoğunBakımÜnitesi yatış oranı,n (%)	2 (5.5)	35 (76)	16 (88.8)	0.000^b
Mortalite oranı,n (%)	2 (5.5)	12 (26)	6 (33.3)	0.416 ^b
Taburcu oranı,n(%)	34 (94.4)	34 (73.9)	12 (66.7)	

a.One-way ANOVA, b. chi-square test c. Kruskal–Wallis test. SOFA: sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirmesi, ARDS: akut solunumsal sıkıntı sendromu,

Üç grup arasında iki SNP için genotiplerde önemli bir fark görülmedi (rs1800795 için, p = 0.761, $\chi^2 = 1.863$; rs1800796 için, p = 0.335, $\chi^2 = 4.561$) (Tablo 2).

Tablo 2. COVID-19'lu Hastaların Klinik Durumlarına Göre IL-6 Gene Polimorfizimlerinin (Rs1800796 And Rs1800795) Dağılımları

	Pnömoni yok (n=36)	Hafif-orta- Pnömoni (n=46)	Şiddetli Pnömoni (n=18)	p
Rs1800795 GG, n (%)	20 (55.5)	26 (56.5)	9 (50)	0.761 ^b
Rs1800795 GC, n (%)	14 (38.8)	16 (34.7)	8 (44.4)	
Rs1800795 CC, n (%)	2 (5.5)	4 (8.6)	1 (5.5)	
Rs1800796 GG, n (%)	23 (63.8)	32 (69.5)	11 (61.1)	0.054 ^b
Rs1800796 GC, n (%)	10 (27.7)	8 (17.3)	7 (38.8)	
Rs1800796 CC, n (%)	3 (8.3)	6 (13)	0	

3.2.Yoğun Bakım Hastalarının Özellikleri

Takip sırasında YBÜ'e yatırılan hastaların (n = 53) ve YBÜ'ne alınmayanların (n = 47) karşılaştırmaları Tablo 3'te verilmiştir. Ek hastalıklar açısından yoğun bakıma alınan ve alınmayan gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu: hipertansiyon:% 62,2 ve % 42,1 (p = 0,057 $\chi^2 = 3,610$); koroner arter hastalığı:% 7,5 ve % 6,3 (p = 0,565, $\chi^2 = 1,143$); diyabet:% 32 ve % 29,8 (p = 0,797, $\chi^2 = 0,050$); kronik böbrek yetmezliği:% 5.6 ve % 0 (p = 0.078, $\chi^2 = 3.099$); kronik akciğer hastalığı:% 18,8 ve % 10,6 (p = 0,242, $\chi^2 = 1,343$); kalp yetmezliği:% 15 ve % 4,3 (p = 0,080, $\chi^2 = 3,072$); kanser:% 3.7 ve % 2.1 (p = 0.557, $\chi^2 = 0.344$).

Tablo 3. Yoğun Bakıma Alınanve Alınmayan COVID-19'lu Hastaların Klinik Ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırması

	YBÜ Alınmayanlar (n=47)	YBÜ Alınanlar (n=53)	P
Yaş,yıl	54.88±17.20	68.53±13.54	<0.001^a
Cins, kadın, n (%)	23 (48.9)	19 (35.8)	0.143 ^b
Lökosit, u/L	6463.40±1945.33	11312.34±5273.85	<0.001^c
Nötrofil, u/L	3970.64±1667.12	9854.68±5263.37	<0.001^c
Lenfosit, u/L	1998.51±674.44	725.11±589.90	<0.001^c
Hemoglobin, g/dL	13.20±1.81	11.58±1.98	<0.001^a
Trombosit, u/L	292.40±111.21	247.66±120.56	0.065 ^c
D-Dimer, ng/dL	326.78±432.76	1947.13±5223.034	<0.001^c
Fibrinogen, mg/dL	265.42±361.50	1384.65±2145.10	<0.001^c
CRP, mg/L	12.22±21.70	148.83±80.66	<0.001^c
Procalcitonin, ug/L	0.095±0.21	0.97±0.87	<0.001^a
LDH, U/L	227.27±83.76	466.74±390.67	<0.001^d
Troponin, ug/L	0.10±0.01	0.15±0.12	0.033 ^d
Albumin, g/L	42.19±4.07	35.80±5.24	<0.001^a
Protein, g/L	70.60±4.11	61.86±12.11	<0.001^c

AKŞ, mg/dL	140.67±73.45	132.43±46.47	0.470 ^c
Üre, mg/dL	34.88±20.53	49.49±33.11	<0.001^c
Kreatinin, mg/dL	1.02±0.30	1.27±0.55	0.009^c
AST, U/L	42.68±69.09	29.26±19.81	0.526 ^c
ALT, U/L	38.39±50.97	47.76±39.82	0.003^c
Laktat	1.53±0.68	1.80±0.79	0.033^c
O ₂ saturasyonu, %	95.40±2.76	89.96±4.29	<0.001^c
Hastanede kalış süresi, gün	6.46±2.85	28.23±14.46	<0.001^b
ARDS oranı, n (%)	-	21 (39.6)	<0.001^b
SOFA skoru	0	3.65±1.23	<0.001^b
Mortalite oranı, n (%)	-	25 (47.2)	<0.001^b
Taburcu oranı, n (%)	47 (100.0)	28 (52.8)	

a. One-way ANOVA, b. chi-square test, c. Kruskal–Wallis test. SOFA: sequential organ failure assessment, ARDS: akut solunum sıkıntısı sendromu. YBU: yoğunbakım ünitesi. CRP: C-reactive Protein, LDH: Laktat dehidrogenaz, AKŞ :açlık kan şekeri, AST:Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Yoğun bakıma giren ve girmeyen hastalar arasında her iki SNP için de genotip dağılımları arasında fark saptanmadı (rs1800795 için, $p = 0.578$, $\chi^2 = 1.097$; rs1800796 için, $p = 0.523$, $\chi^2 = 1.295$) (Tablo 4).

Tablo 4. Yoğunbakım Ünitesine Alınan Ve Alınmayan Covid-19 Hastalarının IL-6 Gen Polimorfizimleri (Rs1800796 And Rs1800795) dağılımları

	YBÜ alınmayan (n=47)	YBÜ e alınan (n=53)	P
Rs1800795 GG, n (%)	29 (61.7)	26 (49)	0.578 ^b
Rs1800795 GC, n (%)	15 (31.9)	23 (43.3)	
Rs1800795 CC, n (%)	3 (6.3)	4 (7.5)	
Rs1800796 GG, n (%)	30 (63.8)	36 (67.9)	0.523 ^b
Rs1800796 GC, n (%)	11 (23.4)	14 (26.4)	
Rs1800796 CC, n (%)	6 (12.8)	3 (5.6)	

b. chi-square test

3.3. IL - 6 Polimorfizminin Özellikleri

Rs1800795 SNP GG genotipinde lökosit seviyeleri daha yüksekti ($p = 0.038$). Bunun dışındaki parametreler açısından Rs1800795 SNP ve Rs1800796 SNP için genotipler arasında farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). ARDS oranı ($\chi^2 = 0.209$, $p = 0.901$), sepsis oranı ($\chi^2 = 1.097$, $p = 0.578$), mortalite oranları ($\chi^2 = 0.372$, $p = 0.830$) genotip dağılımına göre farklılık göstermedi (Tablo 5) (Tablo 6).

Tablo 5. Rs1800795 Genotiplerine Göre COVID-19'lu Hastaların Laboratuvar ve Klinik Sonuçları

Rs1800795 Genotipleri	GG (n=55)	GC (n=38)	CC (n= 7)	P
Lökosit, u/L	9718.48±3817.07	8646.55±5127.54	6531.67±3486.19	0.038^a
Nötrofil, u/L	6726.18±5282.37	7566.36±4328.16	5026.67±3800.16	0.144 ^a
Lenfosit, u/L	1376.55±811.08	1379.70±1053.46	947.78±420.02	0.104 ^a
Hemoglobin, g/dL	12.52±2.14	12.04±1.79	13.21±2.62	0.353 ^b
Trombosit, u/L	278.56±116.49	266.79±119.73	215.17±118.65	0.369 ^a
D-Dimer, ng/dL	1279.69±4802.30	1057.47±1543.65	387.50±269.19	0.853 ^a
Fibrinojen, mg/dL	791.59±1727.89	883.44±1594.04	810.33±1033.37	0.444 ^a
CRP, mg/L	77.64±92.22	88.50±91.77	63.14±72.58	0.751 ^a
Prokalsitonin, ug/L	0.436±0.99	0.722±1.20	0.440±0.76	0.396 ^a
LDH, U/L	357.69±377.49	355.48±168.26	312.50±116.48	0.845 ^a
Troponin, ug/L	0.13±0.11	0.13±0.10	0.09±0.03	0.154 ^a
Laktat	1.89±0.95	1.86±1.47	1.52±0.41	0.790 ^a
Hastanede kalış süresi, gün	20.50±16.10	21.62±15.35	20.11±15.26	0.776 ^a
SOFA skoru	2.12±1.96	1.65±2.05	1.83±2.40	0.293 ^a
ARDS oranı, n (%)	11 (20)	8 (21.7)	1 (14.2)	0.600 ^c
SOFA >2 oranı, n (%)	25 (45)	21 (55.2)	4 (57.1)	0.578 ^c
Taburcu olma oranı, n (%)	42 (76.3)	28 (73.6)	6 (85.7)	0.830 ^c
Mortalite oranı, n (%)	13 (23.6)	10 (26.3)	1 (14.3)	

a. Kruskal–Wallis Test, b. One-way ANOVA test, c. chi-square test. SOFA:sepsisilişkili organ yetmezliği değerlendirmesi, ARDS: akut solunum sıkıntısı sendromu. CRP: C-reactive Protein, LDH: Laktat dehidrogenaz

Tablo 6. Rs1800796 Genotiplerine Göre COVID-19 Lu Hastaların Laboratuvar Ve Klinik Sonuçlarının Dağılımı

Rs1800796 Genotiplerine	GG (n= 66)	GC (n=25)	CC (n=9)	P
Lökosit, u/L	8958.79±4714	9779.47±5092	6485.56±1841.66	0.281 ^a
Nötrofil, u/L	6983.64±4802	7950.00±5818	4202.22±1604.39	0.307 ^a
Lenfosit, u/L	1303.33±882.3	1400.53±905.9	1708.89±1019.56	0.467 ^a
Hemoglobin, g/dL	12.22±2.12	12.35±1.69	13.76±2.01	0.108 ^b
Trombosit, u/L	258.53±112.61	275.46±94.31	342.89±174.32	0.126 ^a
D-Dimer, ng/dL	954.26±2092.1	2128.21±7510.3	453.78±697.77	0.729 ^a
Fibrinojen, mg/dL	521.60±214.35	429.11±193.87	422.44±181.75	0.105 ^a
CRP, mg/L	86.23±89.51	84.69±105.48	29.92±40.24	0.367 ^a
Prokalsitonin, ug/L	0.500±0.98	0.739±1.38	0.338±0.83	0.355 ^a
LDH, U/L	372.34±356.22	296.94±103.29	266.88±113.69	0.531 ^a
Troponin, ug/L	0.13±0.12	0.13±0.08	0.10±0.00	0.329 ^a
Laktat	1.98±1.25	1.68±0.79	1.33±0.65	0.081 ^a
Hastanede kalış süresi, gün	18.09±16.07	17.38±13.73	10.66±6.65	0.761 ^a
SOFA skoru	1.90±2.03	1.89±2.20	1.11±1.69	0.542 ^a
ARDS oranı, n (%)	15 (22.7)	6 (24)	0	0.252 ^c
SOFA >2 oranı, n (%)	33 (50)	11 (44)	3 (33.3)	0.523 ^c
Mortalite oranı, n (%)	18 (27.2)	7 (28)	0	0.218

a.Kruskal–Wallis Test, b. One-way ANOVA test, c. chi-square similarity ratio. SOFA: sepsisilişkili organ yetmezliği değerlendirmesi, ARDS: akut solunum sıkıntısı sendromu. CRP: C-reactive Protein, LDH: Laktat dehidrogenaz

4.Tartışma

Bu çalışmada, IL-6 geninin promoter bölgesindeki her iki polimorfizm (rs1800795 ve rs1800796) için COVID-19lu hastalarda hastalık şiddetine göre ve yoğun bakım yatışı gereken gerekemeyenlerde genotip dağılımlarında anlamlı farklılık gözlenmedi. Sadece Rs1800795 SNP GG genotipinde lökosit seviyelerinin GC ve CC fenotipindekilerden daha yüksek olduğunu tespit ettik. Ancak Rs1800795 SNP GG genotipinde ARDS oranı, SOFA skoru yada ölüm oranları diğer genotiplerden farklı değildi.

Literatürde, IL6 geninin tüm polimorfizmlerindeki (G-597A, G-572C ve G-174C) bu lokusların G allellerinin artmış IL-6 transkripsiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{13-17,23} [13-17,23] . Ayrıca, CC homozigot hastalarda dolaşımda daha düşük IL-6 seviyeleri bulunmuştur²⁴ Çalışmamızda IL-6 seviyeleri ölçülemese de homozigot -174 G / G SNP'ler anlamlı olarak daha yüksek lökosit seviyelerine sahipti. IL-6'nın daha önce nötrofil aktivitesini artırdığı ve pıhtılaşma yolunu aktive ettiği gösterilmiştir²⁵ Bu, -174 G / G genotipine sahip hastalarımızın daha yüksek IL-6 seviyelerine sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Şiddetli sepsis formlarında yüksek IL-6 seviyeleri tanımlanmıştır ve artan mortalite ile de ilişkili olabileceği bildirilmiştir^{26,27}. SARS-Cov⁷ve COVID-19⁸enfeksiyonlarında IL-6 artışının hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak çalışmamızda -174G / G genotipli hastalarda hastalık şiddeti ile yoğun bakım ve ölüm oranları diğer genotiplerden farklılık göstermedi

IL-6 polimorfizmlerinin, pnömokokların neden olduğu toplumdan edinilmiş pnömoni hastalarında hastalık şiddeti ve sonuçları ile IL6 -174 G / C SNP'nin ilişkili olabileceği bildirilmiştir^{13,17}. Ancak, diğer patojenlere bağlı toplum kökenli pnömonide böyle bir ilişki olmadığı bildirilmiştir²⁸. Martin LL ve diğerleri¹³. pnömonisi olan ve olmayan hastalar arasında IL-6-174 G / C'deki genotip dağılımları arasında fark olmadığını ancak, IL-6 -174 GG genotipinin, pnömokok kaynaklı toplum kökenli pnömoni hastalarında ciddi komplikasyonlara karşı koruyucu olabileceğini bildirmiştir. Toplum kökenli pnömonisi olan İspanyol hastalarda yapılan bu çalışmada, -174 GG genotipi ARDS'ye, septik şoka ve karşı koruma ile ve daha yüksek hayatta kalma oranları ile ilişkilendirildi. Benzer bir çalışmada, Schaaf ve ark.¹⁶pnömokok

enfeksiyonu olan hastalarda -174 G / C SNP'nin hastalık şiddeti üzerindeki rolünü analiz etti. Pnömonokok enfeksiyonu olan 100 hastadan oluşan bir grupta, toplum kökenli pnömonisi olan ve olmayanlar arasındaki genotip dağılımlarında anlamlı bir fark bulamadılar. Bununla birlikte, -174 G alleli için homozigotluğun , ekstrapulmoner pnömonokokal yayılma riskini azalttığını tespit ettiler.

Zidan ve ark.²⁹IL6-174 G / G homozigotluğunun, toplum kökenli pnömonisi olan çocuklarda kontrol grubuna göre daha yaygın olduğunu ve sepsis, solunum yetmezliği yoğun bakım yatışı ve hastane mortalitesi üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu buldu. Sepsisli hastalarda IL-6 seviyelerinin daha yüksek olmasına rağmen, IL-6 seviyeleri ile IL6-174 G / C promoter polimorfizmi arasında bir korelasyon olmadığı bildirildi. Aksine, bizim çalışmamıza benzer şekilde, bazı çalışmalarda toplum kökenli pnömonide, pnömoninin ciddiyeti ile IL-6 -174G / C SNP arasında bir ilişki olmadığı bildirilmektedir.³⁰Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analiz, IL-6 promoter polimorfizmi (-174 G / C) ile sepsisle ilişkili mortalite arasında bir ilişki olmadığını ve etnisiteye sepsis tipi ve kontrol gruplarına göre alt grup analizlerinde polimorfizm ile sepsis riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığını buldu.³¹Enflamatuar yanıt, özellikle IL-6 üretimi, nedensel patojene ve enfeksiyon yoluna bağlı olarak önemli ölçüde değişir.^{32,33}Farklı sonuçların nedeni bu olabilir.

Sonuçta bu çalışmada, -174G / G genotipinde daha yüksek lökosit seviyeleri tespit edilse de, pnömoni olan ve olmayan ya da yoğun bakıma alınan ve alınmayan hastalar için her iki SNP'nin genotip dağılımlarında fark yoktu. Ayrıca, genotip dağılımları ve pnömoni şiddeti, SOFA skorları, ARDS gelişme oranları ve ölüm oranları farklı değildi. Bu çalışmada, sadece sistemik inflammatuar yanıt sendromunda birincil aracı olan IL-6 polimorfizmleri araştırılmıştır. Sonraki çalışmalarda, IL-10 ve IL-1 gibi diğer sistemik anti-enflamatuar araçlar, COVID-19 hastalarında ARDS'de şiddetli pnömoni ve sepsis gelişimine kalıtsal risk faktörlerinin katkısını araştırmak için incelenebilir.

Teşekkürler

Bu çalışma Üniversite Bilimsel Araştırma Koordinasyon Merkezi tarafından desteklenmiştir (proje no: 201218012).

5.Kaynaklar

1. World Health Organization-WHO Virtual press conference on COVID-19 – 11 March 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-press-conference-full-and-final-11mar2020>.
2. Kumar V. Understanding the complexities of SARS-CoV2 infection and its immunology: A road to immune-based therapeutics. *Int Immunopharmacol.* 2020;88:106980.
3. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1985.
4. Tai DF, Lin CY, Wu TZ, Huang JH, Shu PY. Artificial receptors in serologic tests for the early diagnosis of dengue virus infection. *Clin Chem.* 2006;52(8):1486-1491.
5. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe.* 2016;19(2):181-193.
6. Cheung CY, Poon LL, Ng IH, et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J Virol.* 2005;79(12):7819-7826.
7. Reghunathan R, Jayapal M, Hsu LY, et al. Expression profile of immune response genes in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *BMC Immunol.* 2005 Jan 18;6:2.
8. Mikami T, Miyashita H, Yamada T, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med* 2020;1-10.



9. Ramlall V, Thangaraj PM, Meydan C, Foox J, Butler D, Kim J. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2020;26(10):1609-1615.
10. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(12):875-887. doi:10.1038/nri3547
11. Bidwell J, Keen L, Gallagher G, et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes Immun.* 1999;1(1):3-19.
12. Humphries SE, Luong MS, Ogg E, et al. The interleukin-6-174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J.* 2001; 22(24): 2243-2252.
13. Martín-Loeches I, Solé-Violán J, Rodríguez de Castro F, et al. Variants at the promoter of the interleukin-6 gene are associated with severity and outcome of pneumococcal community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2012;38(2):256-262.
14. Schlüter B, Raufhake C, Erren M et al. Effect of the interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) on the incidence and outcome of sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30(1), 32–37.
15. Feng B, Mao ZR, Pang K, Zhang SL, Li L. Association of tumor necrosis factor α -308G/A and interleukin-6 -174G/C gene polymorphism with pneumonia-induced sepsis *J Crit Care.* 2015;30(5):920-923.
16. Schaaf B, Rupp J, Müller-Steinhardt M, Kruse J, Boehmke F et al. The interleukin-6 -174 promoter polymorphism is associated with extrapulmonary bacterial dissemination in *Streptococcus pneumoniae* infection. *Cytokine.* 2005;31(4):324-328.
17. Fernandes MT, Fernandes KB, Marquez AS, et al. Association of interleukin-6 gene polymorphism (rs1800796) with severity and functional status of osteoarthritis in elderly individuals. *Cytokine.* 2015;75(2), 316–320
18. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS COV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. T.C. Sağlık Bakanlığı 9 Ekim 2020, Ankara.
19. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS COV-2 Enfeksiyonu) Şiddetli Pnömoni, ARDS, Sepsis and Septic Shock Yönetimi. T.C Sağlık Bakanlığı, 14 Mayıs 2020, Ankara.
20. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: Interim guidance, 27 May 2020 (No. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5). World Health Organization.
21. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710.
22. 1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015;526(7571):68-74.
23. Terry CF, Loukaci V, Green FR. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *J Biol Chem.* 2000;275(24):18138-18144.
24. Sabeļnikovs O, Ņikitina-Zaķe L, Vanags I. Association of interleukin 6 promoter polymorphism (-174G/C) with IL-6 level and outcome in severe sepsis. *Proc Latv Acad Sci B Nat Exact Appl Sci* 2008;62(4-5), 162–164.
25. Stouthard JM, Levi M, Hack CE, et al. Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans. *Thromb Haemost.* 1996;76(5):738-742.
26. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care.* 2011;26(1):54-64.
27. Palmiere C, Augsburg M. Markers for sepsis diagnosis in the forensic setting: state of the art. *Croat Med J* 2014;55(2):103-114.
28. Solé-Violán J, de Castro Fv, García-Laorden MI, et al. Genetic variability in the severity and outcome of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2010;104(3):440-447.
29. Zidan HE, Elbehedy RM, Azab SF. IL6-174 G/C gene polymorphism and its relation to serum IL6 in Egyptian children with community-acquired pneumonia. *Cytokine* 2014;67(2):60-4

30. Gallagher PM, Lowe G, Fitzgerald T, Bella A, Greene CM. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia. *Thorax* 2003;58(2):154-156.
31. Gao JW, Zhang AQ, Pan W. Association between IL-6-174G/C polymorphism and the risk of sepsis and mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 10(3), 2015; 10(3): e0118843.
32. Feezor RJ, Oberholzer C, Baker HV, et al. Molecular characterization of the acute inflammatory response to infections with gram-negative versus gram-positive bacteria. *Infect Immun* 2003;71(10):5803-5813.
33. Yu SL, Chen HW, Yang PC, et al. Differential gene expression in gram-negative and gram-positive sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(10), 1135–1143.

Presentation ID/Sunum No= 92

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Mide Kanseri Tedavisinde Açık ve Laparoskopik Distal Subtotal Gastrektominin Kısa Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması

**Öğr. Gör. Afig Gojaye¹,
Prof.Dr. Salim Demirci¹**

¹Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Bu çalışmanın amacı, mide kanseri için uygulanan laparoskopik ve açık distal subtotal gastrektomi olgularının kısa dönem sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya Ocak 2015-Ocak 2019 tarihleri arasında kliniğimizde mide kanseri nedeniyle distal subtotal gastrektomi uygulanmış toplam 111 hasta dahil edildi. Ameliyat öncesi tüm hastaların patolojik olarak mide kanseri tanısı doğrulandı. Hastalar ameliyat metoduna göre iki gruba kategorize edildi: Laparoskopik Distal Subtotal Gastrektomi (LDSG; 74 vaka) ve Açık Distal Subtotal Gastrektomi (ADSG; 37 vaka). Hasta özellikleri, ameliyat bulguları ve ameliyat sonrası kısa dönem sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaş ($p=0,359$), cinsiyet ($p=0,131$), VKİ (kg/m^2) ($p=0,418$) ve ASA skorları ($p=0,944$) gibi hasta özellikleri gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulundu. LDSG grubunun ameliyat süresi daha uzunken, ADSG grubunda kanama miktarı istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Çalışma gruplarına göre patolojik evre ($p=0,326$) ve intraoperatif transfüzyon ihtiyacı ($p=0,999$) dağılımı açısından fark gözlenmedi. ADSG grubundaki hastalara daha geç oral başlandığı görüldü ($p=0,023$). ADSG grubunun hastanede yatış süresi anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,035$). Grupların komplikasyon görülme oranları ($p=0,485$), komplikasyon türleri dağılımı ($p=0,762$), mortalite oranları ($p=0,999$) ve Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) yatış süresi ($p=0,125$) istatistiksel olarak benzerdi.

Sonuç: LDSG açık teknikle benzer morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. LDSG yapılan hastalarda yatış süresini daha kısa ve intraoperatif kanama miktarı daha az olmuştur. Sonuç olarak, LDSG mide kanseri için güvenilir ve uygulanabilir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Gastrektomi, Laparoskopi, Mide kanseri

Comparison of Short Term Outcomes of Open and Laparoscopic Distal Subtotal Gastrectomy in Gastric Cancer Treatment

Abstract

Aim: The aim of this study is to compare the short-term outcomes of laparoscopic and open distal subtotal gastrectomy cases for gastric cancer.

Method: A total of 111 patients who underwent distal subtotal gastrectomy for gastric cancer in our clinic between January 2015 and January 2019 were included in the study. All patients were pathologically diagnosed with gastric cancer before surgery. Patients were categorized into two groups according to the operation method: Laparoscopic Distal Subtotal Gastrectomy (LDSG; 74 cases) and Open Distal Subtotal Gastrectomy (ADSG; 37 cases). Patient characteristics, surgical findings and postoperative short-term outcomes were compared between the groups.

Results: Patient characteristics such as age ($p = 0.359$), gender ($p = 0.131$), BMI (kg / m^2) ($p = 0.418$) and ASA scores ($p = 0.944$) were statistically similar between the groups. While the operative time was longer in the LDSG group, the blood loss was statistically higher in the ADSG group ($p < 0.001$). There was no difference between the study groups in terms of pathological stage ($p = 0.326$) and intraoperative transfusion requirement ($p = 0.999$). It was



observed that the patients in the AD SG group started oral intake later ($p = 0.023$). The hospital stay of the AD SG group was significantly higher ($p = 0.035$). The complication rates of the groups ($p = 0.485$), the distribution of complication types ($p = 0.762$), mortality rates ($p = 0.999$) and Intensive Care Unit (ICU) stay ($p = 0.125$) were statistically similar.

Conclusion: LDSG has similar morbidity and mortality rates with open technique. Patients undergoing LDSG had shorter hospital stay and less intraoperative blood loss. In conclusion, LDSG is a safe and applicable method for gastric cancer.

Keywords: Gastrectomy, Laparoscopy, Gastric cancer

Giriş

Mide kanseri, dünyada kanser ölümlerinin üçüncü önde gelen nedenidir. Mide kanseri tedavisi, multidisipliner yaklaşım ve cerrahi teknolojinin zamanla gelişmesi sayesinde hızlı bir şekilde değişime uğramaktadır. Minimal invaziv cerrahinin ortaya çıkması ve benign vakalarda yaygın kullanması mide kanser cerrahisine de etki etmektedir. İlk olarak Kitano 1994'te erken mide kanseri için laparoskopik-yardımlı distal gastrektomi yaparak diğer cerrahlar için ilham kaynağı oldu (1). Bu zamandan beri daha sonra, laparoskopik distal subtotal gastrektomi (LDSG) özellikle Doğu ülkelerinde mide kanserinin tedavisinde daha sık kullanılmaktadır. Postoperatif ağrının az olması, bağırsak hareketlerinin hızlı geri dönmesi ve erken oral başlama bilmek gibi üstün yönlerine örnek gösterilebilir. Özellikle Doğu ülkelerinde yapılan birkaç randomize kontrollü çalışmada, LDSG'nin kısa ve uzun dönem sonuçlar açısından açık yöntemle karşılaştırılabilir olduğu belirtilmiştir (2-4). Günümüzde LDSG endikasyonları artmaktadır. Hatta lokal ileri evre mide kanserleri için bile LDSG öneren çalışmalar mevcuttur (5). Batı ülkelerinde ise hastalığın rastlanma sıklığının daha az olması nedeniyle, LDSG kullanımına dair çalışma sayı kısıtlıdır (6).

Bu çalışmanın amacı, mide kanseri için uygulanan LDSG ve AD SG olgularının kısa dönem sonuçlarını karşılaştırmak, LDSG'nin uygulanabilirliğini ve güvenliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2015-Ocak 2019 tarihleri arasında kliniğimizde mide kanseri nedeniyle distal subtotal gastrektomi uygulanmış toplam 111 hasta dahil edildi. Ameliyat öncesi tüm hastaların patolojik olarak mide kanseri tanısı doğrulandı. Hastalar ameliyat metoduna göre iki gruba kategorize edildi: Laparoskopik Distal Subtotal Gastrektomi (LDSG; 74 vaka) ve Açık Distal Subtotal Gastrektomi (AD SG; 37 vaka). Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibiydi: ameliyat öncesi histolojik olarak kanıtlanmış mide adenokarsinomu; mide kanseri nedeniyle laparoskopik ve ya açık distal subtotal gastrektomi olmak; dosya kayıtlarının tam olması; uzak metastazın olmaması. Preoperatif veya postoperatif patolojik muayenede mide lenfoması, nöroendokrin tümör, yassı hücreli karsinom, stromal tümör gibi diğer malign tümör tanısı almış olan hastalar, uzak metastazı olan ve dosya kayıtları tam olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta özellikleri, ameliyat bulguları ve ameliyat sonrası kısa dönem sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı. Hasta özelliklerine yaş, cinsiyet, VKİ, ASA skoru dahil edildi. Ameliyat bulguları olarak ameliyat metodu (laparoskopik veya açık gastrektomi), ameliyat süresi (dak.), kanama miktarı (ml), intraoperatif transfüzyon ihtiyacı değerlendirildi. Kısa dönem sonuçlara ameliyattan sonra 30 gün içinde gelişen komplikasyonlar, oral başlanma süresi, hastane yatış süresi, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatış süresi dahil edildi.

İstatistiksel analizler



Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler n(%) ve ortalama±standart sapma (SS) ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda Student's t testi kullanılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Hastaların gastrektomi gruplarına göre yaş (p=0,359), cinsiyet (p=0,131), BMI (p=0,418) ve ASA skorları (p=0,944) istatistiksel olarak benzer bulundu.

Tablo 1. Hasta özellikleri

Değişkenler	ADSG (n:37)	LDSG (n:74)	p
Yaş (yıl), ort±SS	64,3±12,9	61,8±13,9	0,359
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	26(70,3)	41(55,4)	0,131
Kadın	11(29,7)	33(44,6)	
VKI (kg/m ²), medyan(min-maks)	24(15-33)	23(15-35)	0,418
ASA, n (%)			
1	22(59,5)	45(60,8)	0,944
2	12(32,4)	22(29,7)	
3	3(8,1)	7(9,5)	

Student's t test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test.

LDSG grubunda ameliyat süresi daha uzunken AD SG grubunda kanama miktarı istatistiksel olarak daha yüksekti (p<0,001). Çalışma gruplarına göre patolojik evre (p=0,326) ve intraop transfüzyon ihtiyacı (p=0,999) dağılımı açısından fark gözlenmedi.

Tablo 2. Ameliyat bulguları

Değişkenler	ADSG (n:37)	LDSG (n:74)	p
Ameliyat süresi (dk), medyan(min-maks)	110(70-170)	130(90-235)	<0,001
Kanama miktarı (ml), medyan(min-maks)	150(100-200)	90(0-170)	<0,001
Patolojik evre, n (%)			
I	11(29,7)	28(37,8)	0,326
II	6(16,2)	17(23)	
III	20(54,1)	29(39,2)	
İntraop transfüzyon ihtiyacı, n (%)			
Yok	36(97,3)	73(98,6)	0,999
Var	1(2,7)	1(1,4)	

Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

ADSG grubundaki hastalara LDSG grubuna göre daha uzun sürede oral başlandığı görüldü (Mean Rank: 65,23 ve 51,39; sırasıyla) (p=0,023). AD SG grubunun hastanede yatış süresi LDSG grubuna göre



daha yüksekti ($p=0,035$). Grupların komplikasyon görülme oranları ($p=0,485$), komplikasyon türleri dağılımı ($p=0,762$), mortalite oranları ($p=0,999$) ve YBÜ’de yatış süresi ($p=0,125$) istatistiksel olarak benzerdi.

Tablo 3. Postoperatif kısa dönem sonuçları

Değişkenler	ADSG (n:37)	LDSG (n:74)	p
Komplikasyon, n (%)			
Yok	29(78,4)	62(83,8)	0,485
Var	8(21,6)	12(16,2)	
Komplikasyon türü, n (%)			
<i>Cerrahi</i>			
Barsak iskemisi	0(0)	1(1,35)	0,478
Duodenal güdük kaçağı	1(2,7)	3(4,05)	0,719
İleus	0(0)	1(1,35)	0,478
Kanamama	1(2,7)	1(1,35)	0,617
Karın içi abse	0(0)	1(1,35)	0,478
Anastomoz kaçağı	-	-	-
<i>Kardiyovasküler</i>			
Akut koroner sendrom	1(2,7)	0(0)	0,156
Ani kardiyak arrest	1(2,7)	1(1,35)	0,617
Postop AF	1(2,7)	1(1,35)	0,617
<i>Pulmoner</i>			
Plevral efüzyon	0(0)	1(1,35)	0,478
Mortalite, n (%)			
Yok	36(97,3)	72(97,3)	0,999
Var	1(2,7)	2(2,7)	
Hastane yatış süresi (gün), medyan(min-maks)	8(6-20)	7(5-50)	0,035
YBÜ yatış süresi (gün), medyan(min-maks)	1(1-3)	1(1-33)	0,125
Oral başlanma (gün), medyan(min-maks)	3(3-6)	3(2-15)	0,023

Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher’s Exact test.

Tartışma

Mide kanserinin standart tedavisi yeterli lenf nodu diseksiyonu ile radikal gastrektomi yapılmasıdır. Daha uzun ameliyat süresine rağmen, minimal invaziv yaklaşım açık cerrahiye göre daha az kan kaybı, düşük postoperatif morbidite, bağırsak fonksiyonunun daha hızlı iyileşmesi, daha erken mobilizasyon, hastanede kalış süresinin daha kısa olması gibi avantajlara sahiptir (7-10). Çalışmaların çoğu Doğu ülke kaynaklı olup, Batı ülke kaynaklı çalışmalara az rastlanmaktadır. Özellikle Türkiye’de bu konuyla ilgili çok az sayıda çalışma yapılmıştır. Mide kanseri tedavisinde laparoskopik yaklaşımı kullanırken, hastaların sonucunu etkileyen üç gereksinim yerine getirilmelidir: R0 rezeksiyon, yeterli lenf nodları diseksiyonu ve güvenli rekonstrüksiyon.

Yaş ($p=0,359$), cinsiyet ($p=0,131$), BMI ($p=0,418$) ve ASA skorları ($p=0,944$) gibi hasta özellikleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Bu sonuç önceki çalışmalarla uyumludur (11).

LDSG grubunda ameliyat süresi daha uzun ve kan kaybı miktarı ise daha az olmuştur ($p<0,001$). Laparoskopik vakalarda açığa konversyonun önemli nedenlerinden biri de kanamadır. O yüzden laparoskopik gastrektomi yaparken daha yavaş ve titiz davranılması yukarıdaki sonuçları açıklayabilir. İntraoperatif kan kaybının az olmasının bir diğer nedeni, kanama riskinin azaltan üç sıra farklı zımba boylarına sahip endoskopik stapler kullanılması olabilir. İntraoperatif kan transfüzyonu ihtiyacı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,999$). Birçok gastrointestinal sistem kanserlerinde olduğu gibi mide kanserinde de kan transfüzyonunun ameliyatın onkolojik sonuçlarını olumsuz etkilediği bilinmektedir (12, 13). LDSG sırasında açık cerrahiye göre az kanama olması hastalarda transfüzyon ihtiyacını azaltarak prognoza olumlu yönde fayda sağlamaktadır.

Mortaliteyi incelediğimizde LDSG grubunda 2, ADSG'de 1 mortalite olmuştur ($p=0,999$). Gastrektomi sonrası, olabilen en ciddi komplikasyonlar anastomoz kaçağı, duodenal güdük kaçağı ve kanamadır. Bu çalışmada, hem cerrahi, hem de cerrahi olmayan komplikasyonlar açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Her iki grupta da duodenal güdük kaçağı gelişse de, hiçbir grupta anastomoz kaçağı gelişmemiştir. Bu çalışmada, cerrahi morbidite oranı %9.4 olmuştur. Literatürde LDSG'nin ilk başlangıcında cerrahi morbiditenin % 10 civarında olduğu bildirilmiştir (14). Chi-Chuan Yeh ve ark. ise cerrahi komplikasyon oranının %13 olduğunu belirtmişlerdir (11). Japonya ve Kore'de erken mide kanserli hastalarda laparoskopik gastrektomiye geleneksel açık gastrektomi ile karşılaştıran iki büyük, randomize faz III çalışması vardır (9, 15). Bu çalışmalar, kısa dönem klinik sonuçlar açısından laparoskopik ve açık yöntemin benzer olduğunu gösterdi.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları mevcuttur. Birincisi retrospektif tek-merkezli olmasıdır. İkincisi, örneklem sayının büyük olmamasıdır. Üçüncüsü, ameliyatlar tek cerrah tarafından yapılmamıştır. Tüm bu faktörleri dikkate almak gerekebilir.

LDSG açık teknikle benzer morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Bu sonuçlar, mide kanseri hastaları için LDSG'nin güvenli ve uygulanabilir olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

1. Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. Surg Laparosc Endosc. 1994;4(2):146-8.
2. Nakamura K, Katai H, Mizusawa J, Yoshikawa T, Ando M, Terashima M, et al. A phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric Cancer (JCOG0912). Jpn J Clin Oncol. 2013;43(3):324-7.
3. Kim HH, Han SU, Kim MC, Kim W, Lee HJ, Ryu SW, et al. Effect of Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open Distal Gastrectomy on Long-term Survival Among Patients With Stage I Gastric Cancer: The KLASS-01 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019;5(4):506-13.
4. Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Kim W, Lee HJ, et al. Prospective randomized controlled trial (phase III) to comparing laparoscopic distal gastrectomy with open distal gastrectomy for gastric adenocarcinoma (KLASS 01). J Korean Surg Soc. 2013;84(2):123-30.
5. Yu J, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, et al. Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-Year Disease-Free Survival in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer: The CLASS-01 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(20):1983-92.



6. Claassen YHM, van Amelsfoort RM, Hartgrink HH, Dikken JL, de Steur WO, van Sandick JW, et al. Effect of Hospital Volume With Respect to Performing Gastric Cancer Resection on Recurrence and Survival: Results From the CRITICS Trial. *Ann Surg*. 2019;270(6):1096-102.
7. Chen XZ, Hu JK, Yang K, Wang L, Lu QC. Short-term evaluation of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for predictive early gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009;19(4):277-84.
8. Lee HJ, Hyung WJ, Yang HK, Han SU, Park YK, An JY, et al. Short-term Outcomes of a Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing Laparoscopic Distal Gastrectomy With D2 Lymphadenectomy to Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer (KLASS-02-RCT). *Ann Surg*. 2019;270(6):983-91.
9. Katai H, Mizusawa J, Katayama H, Takagi M, Yoshikawa T, Fukagawa T, et al. Short-term surgical outcomes from a phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0912. *Gastric Cancer*. 2017;20(4):699-708.
10. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Recher A, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg*. 2005;241(2):232-7.
11. Yeh CC, Yen HH, Lai IR. Laparoscopic distal gastrectomy for clinical stage I gastric adenocarcinoma: Techniques evolution and oncological outcomes of the first 100 cases. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(1 Pt 1):179-85.
12. Kelly KJ, Selby L, Chou JF, Dukleska K, Capanu M, Coit DG, et al. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Gastric Adenocarcinoma in the West: A Case-Control Study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(11):3590-6.
13. Li QG, Li P, Tang D, Chen J, Wang DR. Impact of postoperative complications on long-term survival after radical resection for gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(25):4060-5.
14. Shiraishi N, Yasuda K, Kitano S. Laparoscopic gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2006;9(3):167-76.
15. Kim W, Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Ryu SW, et al. Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer: Short-term Outcomes From a Multicenter Randomized Controlled Trial (KLASS-01). *Ann Surg*. 2016;263(1):28-35.

Presentation ID/Sunum No= 93

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Tip 1 Diyabetli Çocuklarda Ağız ve Diş Sağlığına Yönelik Farkındalık, Bilgi, Tutum ve Davranışların Değerlendirilmesi

¹Dr. Serkan Bilge KOCA

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Endokrinolojisi Bölümü

Özet

Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) çocukluk çağında en sık görülen diyabet tipidir. Kötü kontrollü diyabette ağız ve diş sağlığı sorunları daha sık görülmektedir. Çalışmamızda ağız ve diş sağlığına yönelik farkındalık, bilgi, tutum ve davranışların değerlendirilmesi (T1DM-ağız ve diş sağlığı ölçeği) amaçlanmıştır. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nde (AFSÜ) takipli T1DM'li bireylere toplam 44 sorudan oluşan bir ölçek yöneltildi. T1DM-ağız ve diş sağlığı ölçeği için 21 sorudan oluşan anketin geçerlilik ve güvenilirlik analizleri yapıldı. Doğrulamalı faktör analizinde KMO değeri 0,70 hesaplandı. Güvenilirlik analizinde cronbach alfa değeri 0,81 olarak hesaplandı. Çalışmaya 52'si kız 50'si erkek 102 çocuk dâhil edildi. Katılımcıların %32'si 14-17 yaş aralığındaydı. Bireylerin %34'ü 5 yıldan uzun süredir diyabetliydi ve %69'unda eşlik eden başka bir hastalık yoktu. Bireylerin %15'inin HbA1c düzeyi %7'nin altında iken, %17'sinin HbA1c düzeyi %9'un üzerinde olduğu görüldü. Yaş, cinsiyet, diyabet süresi ve HbA1c düzeyine göre farkındalık düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p: 0,21; p: 0,29; p: 0,13; p: 0,71). Çocuğun ve annenin eğitim durumu ile farkındalık arasında anlamlı ilişki saptanmazken (p: 0,11; p: 0,77), babanın eğitim durumu ile farkındalık arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p: 0,002). Diş hekimine başvuru sıklığı ile HbA1c düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p: 0,50). Sonuç olarak tip 1 diyabetli çocuklarda T1DM-ağız ve diş sağlığı ölçeği ile farkındalık, bilgi, tutum ve davranışları değerlendirme güvenilir bir şekilde yapılabilir. Alt grup soruları ile örneğin, bizim grubumuzda diyabetin diş çürüklerine, erken diş kaybına yatkınlık yarattığı, florürlü diş macunu kullanmanın diş sağlığı için yararlı olduğu, diş eti hastalıklarının glisemik kontrolü zorlaştırdığı gibi sorularda bilgi düzeyinin yetersiz olduğu gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Tip 1 diyabetes mellitus, çocuk, ağız ve diş sağlığı

Abstract

Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is the most common type of diabetes in childhood. Oral and dental health problems are more common in poorly controlled diabetes. In our study, it was aimed to evaluate awareness, knowledge, attitude and behavior towards oral and dental health (T1DM-oral and dental health scale). A scale consisting of 44 questions was asked to individuals with T1DM who were followed-up in Afyonkarahisar Health Sciences University (AFSU). Validity and reliability analysis of the questionnaire consisting of 21 questions for T1DM-oral and dental health scale was performed. In the confirmatory factor analysis, the KMO value was calculated as 0.70. In the reliability analysis, the



Cronbach's alpha value was calculated as 0.81. 102 children, 52 girls and 50 boys, were included in the study. 32% of the participants were between the ages of 14-17. 34% of the individuals had diabetes for more than 5 years and 69% had no other accompanying illness. It was observed that 15% of the individuals had HbA1c level below 7%, while 17% had HbA1c level above 9%. There was no significant relationship between the level of awareness according to age, gender, diabetes duration and HbA1c level (p : 0.21; p : 0.29; p : 0.13; p : 0.71). While there was no significant relationship between the education level of the child and the mother and awareness (p : 0.11; p : 0.77), a significant relationship was found between the father's education level and awareness (p : 0.002). There was no significant relationship between the frequency of referral to the dentist and the HbA1c level (p : 0.50). In conclusion, the T1DM-oral and dental health scale can be used to assess awareness, knowledge, attitudes and behaviors in children with type 1 diabetes. With subscale questions, it was observed that, for example, in our group, the level of knowledge was insufficient in questions such as that diabetes causes tooth decays and premature tooth loss, that using toothpaste with fluoride is beneficial for dental health, and gum diseases make glycemic control difficult.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus, children, oral and dental health

Giriş

Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) çocukluk çağında en sık görülen diyabet tipidir. Son yıllarda diyabetin uzun dönem komplikasyonları olarak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların yanında, periodontal hastalıklar da bahsedilmektedir. Kötü kontrollü diyabette hiperglisemi nedeniyle ve hipoglisemide alınan basit karbonhidratlı gıdaların sıklığıyla ilişkili olarak ağız ve diş sağlığı sorunları daha sık görüldüğü gibi, diş ve diş eti hastalıkları olan diyabetli bireylerde de glisemik kontrolde sorunlar yaşanmaktadır.

Amaç

Tip 1 diyabetli çocuklarda ağız ve diş sağlığına yönelik farkındalık, bilgi, tutum ve davranışların değerlendirildiği bir ölçek oluşturulmuştur. Ölçeğe verilen yanıtlar ile glisemik kontrolün ilişkisi araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal Metod

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji bölümünde takipli T1DM'li bireylere demografik içerikli, diyabetin kronik komplikasyonlarına yönelik bilgi düzeyi, ağız ve diş sağlığına yönelik bilgi düzeyi ve farkındalığı ölçen toplam 44 sorudan oluşan ölçek online bir iletişim vasıtasıyla yöneltildi ve gönüllük esasına dayanarak verilen cevaplar analiz edildi. Anket çalışması AFSÜ etik kurulunca (Kodu: 2011-KAEK-2, sayı: 2021/92) onaylandı. Ağız ve diş sağlığına yönelik 21 sorudan oluşan farkındalık ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik analizleri yapıldı. Doğrulayıcı faktör analizinde KMO değeri 0,70 hesaplandı. Toplamda 6 faktörün kümülatif varyansı %61 olarak hesaplandı. Güvenilirlik analizinde cronbach alfa değeri 0,81 olarak hesaplandı. Ölçeğin geçerliliğinin uygun ve güvenilirliğinin iyi olduğu sonucuna varıldı.

Bulgular

Çalışmaya 52'si kız 50'si erkek 80'i 8-18 yaş aralığında 102 çocuk katıldı. Katılımcıların %32'si 14-17 yaş aralığındaydı. Bireylerin %34'ü 5 yıldan uzun süredir diyabetliydi ve %69'unda eşlik eden başka bir hastalık yoktu. Bireylerin %15'inin HbA1c düzeyi %7'nin altında iken, %17'sinin HbA1c düzeyinin %9'un üzerinde olduğu görüldü. Bireylerin %70,6'sının günde bir veya daha az ile, ayda bir kez arasında



değişen oranlarda gece hipoglisemisi yaşadığı, bu dönemlerde %46'sının ilk tercih olarak meyve suyu tercih ettiği görüldü. Eğitim durumunda çocukların %46'sı lise dönemindeydi. Bireylere "evet, hayır, bilmiyorum" cevap ifadeli sübjektif değerlendirme içeren sorular yöneltildi. Diş ve diş eti sağlığını nasıl değerlendirirsiniz? sorusuna %3,9'u bilmiyorum, %4,9'u kötü, %36,3'ü orta düzeyde, %37,3'si iyi, %17,6'sı çok iyi şeklinde cevaplar verdi. "Son 12 ayda diş hekimine ne sıklıkla başvurdunuz" sorusuna %64,7'si "hiç gitmedim" olarak cevapladı. Hiç gitmeyenlerin %52,9'u dişinde veya diş etinde herhangi bir rahatsızlık olmadığından dolayı diş hekimine başvurmadığını belirtti. Diyabetli bireylerden %8,8'i sigara kullandığını belirtti. Yaş, cinsiyet, diyabet süresi ve HbA1c düzeyine göre farkındalık düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p: 0,21; p: 0,29; p: 0,13; p: 0,71). Son 12 ayda ne sıklıkla dişiniz veya diş etinizde ağrı veya rahatsızlık sorunu yaşadınız sorusuna kızların yanıtının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (p: 0,02).). Çocuğun ve annenin eğitim durumu ile farkındalık arasında anlamlı ilişki saptanmazken (p: 0,11; p: 0,77), babanın eğitim durumu ile farkındalık arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p: 0,002). Üniversite-yüksek lisans eğitimi olanlarda doğru cevap sıklığı istatistiksel olarak artmış bulundu. Son 12 ayda ne sıklıkla dişiniz veya diş etinizde ağrı veya rahatsızlık sorunu yaşadınız sorusu ile diyabet süresi arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p: 0,04). Bu ilişki özellikle 4-5 yıl cevabı verenlerde daha fazla olarak anlamlıydı. Diş hekimine başvuru sıklığı ile HbA1c düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p: 0,50). Ağız ve diş sağlığına yönelik farkındalık sorularının yüzdelik dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir. Tip 1 diyabetle ilişkili komplikasyonların farkındalığını ölçen sorulara verilen yanıtlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tartışma

Diyabetli bireylerin, kötü kontrollü diyabetinin ağız ve diş sağlığı problemlerine yol açtığı, periodontal hastalıkların riskini arttırdığı, bu tür problemleri önlemeye yönelik sağlıklı alışkanlıkların (diş fırçalama, diş ipi kullanma, düzenli diş hekimi kontrolü) da önlediğine yönelik bilgi düzeyi ve farkındalıklarını ölçen çalışmaların derlemesinin yapıldığı bir analizde bireylerin yaklaşık %50'sinin bu konuda yeterli bilgiye sahip olmadığı gözlenmiştir(1,2,3,4,5). Bizim çalışmamızda diyabetin ağız içi enfeksiyonlar, tat problemleri, diş çürüğü, erken diş kaybı ve ağız içi yaralara yol açabileceği ile ilgili sorularda bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu (doğru cevaplama oranı < %50) gözlenmiştir. Farkındalığı iyi olan bireylerin ise metabolik kontrollerinin daha iyi olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir(6,7). Diyabetli bireylerin sağlıklı topluma göre ağız ve diş sağlığına yönelik bilgi düzeyinin daha az olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur(3,4). Başka bir çalışmada yeterli düzeyde bir ağız ve diş sağlığı bilgi düzeyi, uygun diş fırçalama (günde en az 2 kez), diş ipi kullanma (günde en az 1 kez) ve düzenli diş hekimi kontrolü (yılda en az iki kez) ile ilişkili bulunmuştur(1). Ayrıca diyabet ekiplerinin bu konuda hastalara yeterli bir bilgilendirme yapmadığı da gösterilmiştir(8,9). Bizim çalışmamızda günde birden fazla kez diş fırçalayanların sıklığı %33,3 olarak saptanmıştır. Ağız ve diş sağlığına yönelik tutumların sorgulandığı çalışmalarda bazı bireyler diş sağlığı ile diyabet arasında bir ilişki olduğunu reddederken(6), bazı bireyler diş sağlığının genel vücut sağlığı için önemli olduğunu kabul etmiştir(2). Diş sağlığına ulaşım zorluğu, maliyeti, diş sağlığı problemlerinin ciddiye alınmaması, diş hekimi kontrollerinde yaşanan kötü tecrübeler veya böyle bir sorunun birey tarafından önemsiz görülmesi gibi sorunlar bireyin önündeki engellerdir. Beklendiği gibi düşük gelirli ülkelerde diş hekimi ziyaretleri düşük olsa da, Finlandiya'da yapılan başka bir çalışmada devlet destekli diş bakımına sahip olursa da sadece diyabetli bireylerin %37'sinin rutin kontrollerine gittiği gözlenmiştir(10). Bizim çalışmamızda diyabetli bireylerin son 1 yılda %64,7'sinin diş hekimine gitmediği görülmüştür. Niçin gidilmediği sorgulandığında ise cevapların %52,9'u dişimde veya diş etimde herhangi bir ağrı veya rahatsızlık olmadığından, %3,9'u diş tedavisinden korkmam nedeniyle, %2,9'u yaşadığım merkezde diş hekiminin olmaması, %7,8'i tedavi masraflarının maliyetli olması olarak cevaplamışlardır. Çoğu çalışmada diyabetli bireylerin diş hekimi kontrollerine gitme sıklığı yaş, cinsiyet, etnik yapı, gelir düzeyi ve eğitim durumuyla da ilişkisiz olarak diyabeti olmayanlara göre daha düşük bulunmuş(11,12), sadece bir çalışmada diyabetli bireylerde daha yüksek bulunmuştur(2). Çalışmamızda

gece hipoglisemisi sıklığı sorgulandığında bireylerin %70,6'sının ayda bir ile günde bir arasında değişen oranlarda gece hipoglisemisi yaşadığı, gece hipoglisemisinde en sık tercih edilen ürünün de meyve suyu (%46'sı) olduğu gözlenmiştir. Bu noktada, gece hipoglisemilerinin sıklığı ve bu esnada basit karbonhidrat ve sonrasında birleşik karbonhidrat tüketilmesi ve dişlerin temizlenmemesi de ağız ve diş sağlığı problemlerine yol açmaktadır.

Sonuç

Çalışmamızda T1DM'li çocuk grubunda ağız ve diş sağlığına yönelik farkındalık, bilgi, tutum ve davranışların değerlendirildiği bir anket oluşturuldu ve bu ankette farkındalığın değerlendirildiği ölçeğin geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğu saptandı. Bireylerin diyabetin uzun dönem komplikasyonlarına yönelik farkındalıkları iyi seviyede iken ağız ve diş sağlığına yönelik farkındalıklarının ve bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu saptandı. Alt grup sorularında diş hekimi kontrollerinin çok yetersiz olduğu gözlemlendi. Çalışmanın sınırlılığı ise ağız ve diş sağlığına yönelik bir fizik muayenenin eşlik etmemesiydi.

Tablo 1. Ağız Ve Diş Sağlığına Yönelik Farkındalık Sorularının Yüzdelik Dağılımları

Sorular	Evet n,(%)	Hayır n,(%)	Bilmiyorum n,(%)
Diyabetes mellitus diş ve diş eti sağlığına etki eder	69 (67,6)	3 (2,9)	30 (29,5)
Diyabetli bireyler diş ve diş eti hastalıklarına daha yatkındırlar	68 (66,7)	3 (2,9)	31 (30,4)
Diş eti hastalıkları diyabette kan şekerinin (glisemik kontrol) kontrolünü zorlaştırır	35 (34,3)	14 (13,7)	53 (52)
Kan şekeri ölçümleri yüksek seyreden (yüksek HbA1c) diyabetlilerde diş eti hastalıkları daha sık gözlenir	52 (51)	2 (2)	48 (47)
Diyabet, erken diş kaybına yol açar	36 (35,3)	14 (13,7)	52 (51)
Sigara içimi, diyabetli bireylerde diyabeti olmayanlara göre diş eti sağlığına daha zararlıdır	74 (72,5)	4 (3,9)	24 (23,5)
Diyabet, diş çürüklerine neden olur	47 (46,1)	18 (17,6)	37 (36,3)
Diyabet ağız içi yara, aft, ülserlere neden olur	46 (45,1)	19 (9,8)	46 (45,1)
Diyabet, ağız içi yaraların iyileşmesini geciktirir	84 (82,4)	2 (2)	16 (15,6)
Diyabet, kuru ağıza neden olur	94 (92,2)	1 (1)	7 (6,9)
Diyabet, kötü ağız kokusuna neden olur	75 (73,5)	11 (10,8)	16 (15,7)
Diyabet, tat problemlerine neden olur	29 (28,4)	39 (38,2)	34 (33,4)
Diyabet, ağız içi pamukçuk, mantar enfeksiyonlarına sebep olur	35 (34,3)	18 (17,7)	49 (48)

Dişlerim vücudumun önemli bir parçasıdır	100 (98)	2 (2)	- (-)
Dişlerin günlük temizlenmesi diş çürüklerini önler	98 (96)	2 (2)	2 (2)
Diş hekimini düzenli ziyaret etmek dişlerin sağlıklı olmasına yardımcı olur	99 (97)	1 (1)	2 (2)
Florürlü diş macunu kullanmak diş sağlığı için yararlıdır	37 (36.3)	15 (14.7)	50 (49)
Diş fırçalarken oluşan kanamalar diş eti hastalıklarının bir belirtisidir	83 (81.4)	5 (4.9)	14 (13.7)
Diş etinde kızarıklık, ağrı diş eti hastalıklarının bir belirtisidir	83 (81.4)	4 (3.9)	15 (14.7)
Tip 1 diyabetli bireylerde, diyabetli olmayanlara göre diş eti hastalıklarının sıklığı artmamıştır	19 (18.6)	25 (24.5)	58 (56.9)
Şekerli gıda ürünleri veya içecekleri tüketmek diş çürüklerine neden olmaz	8 (7.8)	92 (90.2)	2 (2)

Tablo 2. Tip 1 Diyabetle İlişkili Komplikasyonların Farkındalığını Ölçen Sorulara Verilen Yanıtlar

Sorular	Evet n, (%)	Hayır n, (%)	Bilmiyorum n, (%)
Diyabetes Mellitus göz sağlığına etki eder	96 (94.1)	4 (3.9)	2 (2)
Diyabetes Mellitus böbrek sağlığına etki eder	95 (93.1)	2 (2)	5 (4.9)
Diyabetes Mellitus sinir sistemi sağlığına (his kusuru, uyuşma vb... yakınmalar) etki eder	84 (82.4)	2 (2)	16 (15.7)
Diyabetes Mellitus kalp sağlığına etki eder	68 (66.7)	8 (7.8)	26 (25.5)
Diyabetes mellitus diş ve diş eti sağlığına etki eder	69 (67,6)	3 (2,9)	30 (29.5)

Kaynaklar

- 1.Yuen HK, Wolf BJ, Bandyopadhyay D, Magruder KM, Salinas CF, London SD. Oral health knowledge and behavior among adults with diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2009;86:239-246.
- 2.Orlando VA, Johnson LR, Wilson AR ve diğ. Oral Health Knowledge and Behaviors among Adolescents with Type 1 Diabetes. Int J Dent. 2010;2010:942124.
- 3.Moore PA, Orchard T, Guggenheimer J, Weyant RJ. Diabetes and oral health promotion: a survey of disease prevention behaviors. J Am Dent Assoc. 2000;131:1333-1341.
- 4.Alves C, Brandao M, Andion J, Menezes R. Oral health knowledge and habits in children with type 1 diabetes mellitus. Braz Dent J. 2009;20:70-73.

5. Aggarwal A, Panat SR. Oral health behavior and HbA1c in Indian adults with type 2 diabetes. *J Oral Sci.* 2012;54:293-301.
6. Masood Mirza K, Khan AA, Ali MM, Chaudhry S. Oral health knowledge, attitude, and practices and sources of information for diabetic patients in Lahore, Pakistan. *Diabetes Care.* 2007;30:3046-3047.
7. Sadeghi R, Taleghani F, Farhadi S. Oral health related quality of life in diabetic patients. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2014;8:230-234.
8. Bowyer V, Sutcliffe P, Ireland R ve diğ. Oral health awareness in adult patients with diabetes: a questionnaire study. *Br Dent J.* 2011;211:E12.
9. Eldarrat AH. Diabetic patients: their knowledge and perception of oral health. *Libyan J Med.* 2011;6.
10. Karikoski A, Ilanne-Parikka P, Murtomaa H. Oral self-care among adults with diabetes in Finland. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002;30:216-223.
11. Tomar SL, Lester A. Dental and other health care visits among U.S. adults with diabetes. *Diabetes care.* 2000;23:1505-1510.
12. Macek MD, Tomar SL. Dental care visits among dentate adults with diabetes and periodontitis. *J Public Health Dent.* 2009;69:284-289.

Presentation ID/Sunum No= 94

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Graves Hastasında Beta Bloker Tedavisi İle Ortaya Çıkan Feokromasitoma Atakı

**Uzman Dr. Ümit Çavdar¹,
Dr.Öğretim Üyesi Mehmet Sercan Ertürk²**

¹İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bölümü

²İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bölümü

Özet

Graves hastalığıyla feokromasitomanın birlikte olduğu nadir sayıda olgu bildirimi vardır. Her iki hastalıkta benzer semptomların görülmesi hipertroidi varlığında feokromasitoma tanısını zorlaştırmaktadır. Öte yandan Graves hastalarında kardiyak hız kontrolü için gerekli olan beta bloker tedavi hayatı tehdit eden bir feokromasitoma hipertansif atağını da başlatabilir. Propranolol tedavisini takiben gelişen hipertansif atak sonrasında feokromasitoma tanısı konulan bir vaka bildireceğiz. Graves hastalarında katekolaminlerin rolü tartışmalı olsa da beta bloker tedavinin feokromasitomada atağa yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler : Graves hastalığı, hipertroidizm, feokromasitoma, hipertansif atak, beta reseptör bloker

Beta Blocker Induced Pheochromocytoma Attack In A Patient With Graves Disease

Abstract

There is a few case reports of Graves disease accompanying with pheochromocytoma. Both diseases share similar symptoms which makes especially pheochromocytoma to be diagnosed difficultly in the presence of hyperthyroidism. On the other hand while beta blocker therapy in Graves is essential for cardiac rate control it could initiate a life threatening hypertensive attack of pheochromocytoma as well. We present a case of pheochromocytoma who was diagnosed after an hypertensive attack following ingestion of propranolol in a patient with Graves disease. Although it is controversial that catecholamines have a role in pathogenesis of Graves it should be kept in mind that beta blocker therapy in pheochromocytoma could cause devastating attacks.

Keywords : Graves disease, hyperthyroidism, pheochromocytoma, hypertensive attack, beta receptor blocker

1.Introduction

Catecholamines such as epinephrine, norepinephrine and dopamine are excessively produced by adrenomedullary chromaffin cells in pheochromocytoma. The triad of sweating ,headache and tachycardia accompanying with hypertension are symptoms of catecholamine discharge¹. Although these symptoms together are specific to pheochromocytoma they also mimic symptoms of hyperthyroidism preventing each others' diagnose. Graves disease which is the most common cause of hyperthyroidism is characterised by the presence of autoantibodies stimulating thyroid hormone receptor². We here present a case of Graves disease coexisting with pheochromocytoma.



2.Case Report

37 years old female referred to our clinic because of hyperthyroidism. Interestingly her white blood cell count was $25.41 \times 10^9/L$ and $18.66 \times 10^9/L$ of them was neutrophil. When checked out retrospectively it is found that leukocytosis was present for 6 years. Her initial evaluation for thyroid dysfunction revealed TSI positivity (TSI: 3 IU/L)(Reference : 0.0-0.1 IU/L) with high level of free thyroxine (fT4:1.72 ng/dL)(Reference 0.93-1.7 ng/dL). TSH level was very low (TSH :0.005 uIU/mL)(Reference :0.27-4.2 uIU/mL). Thyroid ultrasound showed enlarged thyroid with parenchymal heterogeneity accompanying increased vascularity. She had no exophthalmus. She was diagnosed as Graves disease and due to her complaints of palpitations she was prescribed propranolol 40 mg /day and methimazole 7.5 mg/day. In the following evening of this treatment she experienced hypertension reaching 170/100 mmHg accompanying with palpitation and agitation. Perindopril had been started in addition to propranolol at emergency service. On the following days her complaints continued and she mentioned that she was also having the same complaints after repetitive sneezing or during intercourse. Because of newly diagnosed hypertension and leucocytosis we performed abdominal ultrasound. It revealed 33x28 mm of adrenal lesion. Further evaluation with non contrast CT showed 37x30 mm adrenal mass with an attenuation value of 40 HU with regular lobulated boundaries. However this sign was not compatible with an adenoma (Figure 1). So that magnetic resonance imaging was performed and the mass was reported as an atypical adenoma with high signal intensity on T2-weighted image(Figure 2). Meanwhile urinary metanephrine levels measured at high levels (24 h urine metanephrine : $3022 \mu g/24h$)(Reference : $<276-341 \mu g/24h$). Urine normetanephrine was within the normal range(24h urine normetanephrine: $504 \mu g/24h$)(Reference : $<632-444 \mu g/24h$). Finally she was diagnosed with pheochromocytoma. She was started on doxazosine 4 mg /day and other medications except anti thyroid drug were discontinued. Afterwards she mentioned that she felt relief of symptoms without any hypotensive attack. During premedication period of surgery her heart rate was around 70 per minute and blood pressure was under 120/80 mm/Hg. However surgery was complicated with hypertensive attack reaching 300 mm/Hg of systolic pressure levels causing laparoscopic procedure switch to open adrenalectomy. Pathology of the specimen was compatible with pheochromocytoma. She had normal levels of calcium, calcitonin and there were no family member with similar symptoms excluding a probable diagnose of MEN-2.

Figure 1. MRI Images (Hypointense on T1-weighted and Hyperintense on T2-weighted)

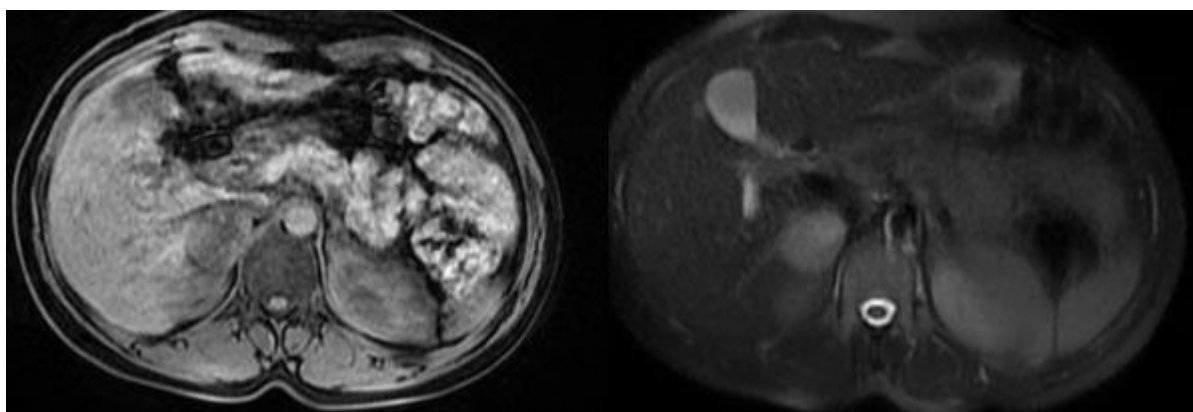
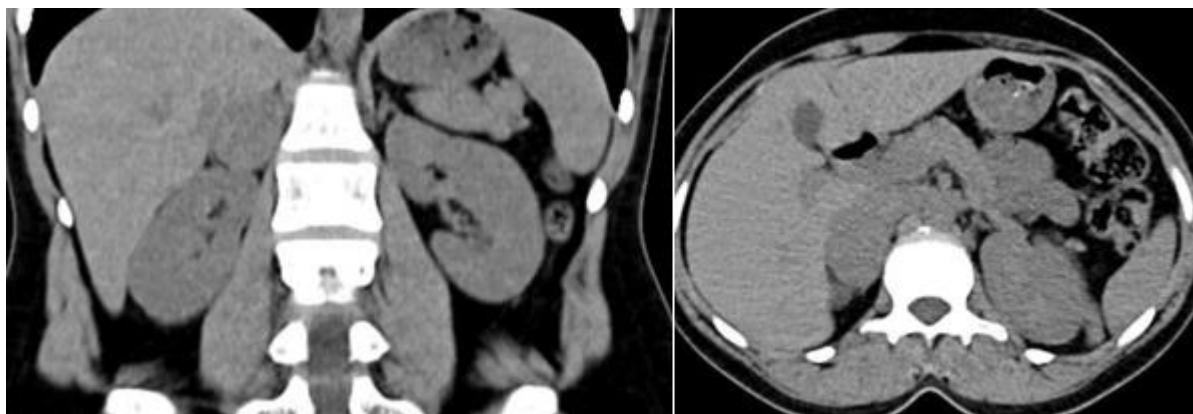


Figure 2. Non-enhanced CT Images of Pheochromacytoma with Attenuation Value 40 HU



3. Discussion

Without any prior radiological evaluation or presence of diagnosed hypertension clinical suspicion of pheochromocytoma is difficult in a patient. It is highly possible to underestimate its diagnose if there is an underlying hyperthyroidism together^{3,4}. Leukocytosis especially with neutrophilia is another finding that could be overlooked in pheochromocytoma⁵. While adrenal incidentaloma frequency is reaching %7 by aging in general population pheochromocytoma consists of 5% of all adrenal masses^{6,7}. Hypertension particularly presenting with intermittent fluctuations might be associated with pheochromocytoma³. Moreover the prevalence of pheochromocytoma in patients with hypertension is reported to be between 0.1 and 0.6%³. On the other hand overt hyperthyroidism which shows similar clinical symptoms with pheochromocytoma effects 0.2-1.3% of the population who are taking iodine sufficiently worldwide⁸. The prevalence of Graves disease which is the most common cause of hyperthyroidism is approximately 2% in women and 0.2% in men². Unenhanced CT is convenient method for detecting adenomas. CT imaging with adrenal protocol is superior to chemical shift finding on MRI to diagnose adenomas with an unenhanced HU higher than 20^{6,7}. There is a few case report emphasizing on similarity of clinical symptoms between catecholamine crisis and hyperthyroidism causing clinical challenges. Most of the similar cases take attention to the catecholamines as a factor in the etiology of Graves disease or its relapse^{9,10,11,12}. Diagnosing pheochromocytoma requires high index of suspicion on symptoms that could indicate radiological evaluation. An unenhanced CT attenuation lower than 10 HU indicates an homogeneous benign adenoma of adrenal. However atypical adenomas that does not fit to this radiological definition should be screened with urinary or plasma metanephrines to diagnose pheochromocytoma². High levels of urinary fractionated metanephrines and clinical symptoms accompanying with radiological findings lead us the diagnose of pheochromocytoma. All patients with feochromocytoma are candidates for surgery. Patients who have a family member diagnosed with pheochromocytoma or under 30 years should be screened genetically because of 30-40 % of all pheochromocytoma are hereditary inherited¹³. There are some factors that trigger not only cathecolamine surge but also thyrotoxic crisis. Surgery itself and unopposed beta blocking might lead an hypertensive attack at perioperative period¹⁴. Preoperative stabilization of clinical symptoms is required aproximately two weeks before the surgery. Sympatic innervation of thyroid seems to play a role in thyroid hormone secretion but it is still contreversial whether cathecolamines directly stimulates thyroid hormone release or not^{15,16}.

In conclusion , although coexistence of both diseases is so rare we warn that beta blocking agent as a treatment in hyperthyroidism could initiate a life threatening event of an occult pheochromocytoma.

References

1. Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar;34(2):101346. doi:10.1016/j.beem.2019.101346. Epub 2019 Oct 22.
2. [Davies T](#), [Andersen S](#), [Latif S](#). Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Jul 2;6(1):52. doi: 10.1038/s41572-020-0184-y.
3. [Housni B](#), [Elharroudi T](#), [Soufi M](#), [Bouziiane M](#), [Azzouzi A](#). Graves' disease allied with multiple pheochromocytoma. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Mar;17(2):323-5. doi: 10.4103/2230-8210.109656.
4. Belaid R, Oueslati I, Mimita W, Khiari K, Abdallah N B. Coexisting Graves's disease and pheochromocytoma. **Endocrine Abstracts** (2017) **49** EP87 | DOI: [10.1530/endoabs.49.EP87](#) Adrenal medulla
5. [Sevastos N](#), [Theodossiades G](#), [Malaktari s](#), [Archimandritis A J](#). Persistent neutrophilia as a preceding symptom of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Apr;90(4):2472; author reply 2472-3. doi: 10.1210/jc.2005-0180.
6. [Glazer D I](#), [Mayo-Smith W M](#). [Management of incidental adrenal masses: an update](#). *Abdom Radiol (NY).* 2020 Apr;45(4):892-900. doi: 10.1007/s00261-019-02149-2.
7. [Cambos S](#), [Tabarin A](#). Management of adrenal incidentalomas: Working through uncertainty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 May;34(3):101427. doi: 10.1016/j.beem.2020.101427. Epub 2020 May 15.
8. [Taylor P N](#), [Albrecht D](#), [Scholz A](#). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 May;14(5):301-316. doi: 10.1038/nrendo.2018.18. Epub 2018 Mar 23.
10. [Paschke R](#), [Enger I](#), [Harsch I](#), [Usadel K H](#). Relapse of Graves' disease following development of a pheochromocytoma. *Thyroid.* Fall 1992;2(3):203-6. doi: 10.1089/thy.1992.2.203.
11. [Abe M](#), [Mori K](#), [Nagai K](#), [Ito S](#). Relapse of Graves' disease in a patient with pheochromocytoma. *Endocr J.* 2003 Dec;50(6):767-70. doi: 10.1507/endocrj.50.767.
12. Okay E, Çetinarslan B. Pheochromocytoma in Association With Graves' Disease; A Case Report. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, (1999)4: 185-187 CASE REPORT ISSN: 1301-2193 E-ISSN: 1308-9846
13. Kim J H, Lee S J, Shin J H. Graves' Disease Accompanied by Pheochromocytoma: Report of a Case. *Endocrinol Metab > Volume 24(2); 2009 > Journal of Korean Endocrine Society* 2009;24(2):126-131.
15. [Dobschütz E](#), [Neumann H P H](#). Genetics of pheochromocytoma and the relevance in surgery. *Chirurg.* 2019 Jan;90(1):15-22. doi: 10.1007/s00104-018-0741-z.
16. [Kwon S Y](#), Lee K S, [Lee J N](#). Risk factors for hypertensive attack during pheochromocytoma resection. *Investig Clin Urol.* 2016 May;57(3):184-90. doi: 10.4111/icu.2016.57.3.184. Epub 2016 May 2.
17. HARRISON TS, ADRENAL MEDULLARY AND THYROID RELATIONSHIPS. *Physiol Rev.* 1964 Apr;44:161-85. doi: 10.1152/physrev.1964.44.2.161.
18. [Waldstein S S](#), Thyroid-catecholamine interrelations. *Annu Rev Med.* 1966;17:123-32. doi: 10.1146/annurev.me.17.020166.001011.

Presentation ID/Sunum No= 96

Oral Presentation / Sözlü Sunum

COVID-19 Pandemisinde Endokrinologlar Olarak Neredeyiz ?

**Uzman Dr. Derya Sema Yaman Kalender¹ ,
Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Sercan Ertürk¹**
¹Katip Çelebi Üniversitesi

Özet

Giriş: 1 aralık 2019 tarihinde Çin'in Vuhan şehrinde ortaya çıkan ve 13 mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel salgın ilan edilen COVID-19 enfeksiyonu, ülkemizde de birçok insanı etkilemiş, pandemi hastaneleri oluşturulmuş ve tüm sağlık profesyonelleri büyük bir çaba göstermişlerdir. Bu bildiride, endokrinologlar olarak takip ettiğimiz hastalarda yaptığımız gözlemleri derledik.

Materyal ve metod: Retrospektif olarak hastaların beyaz kan hücreleri, nötrofil, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, sT3, sT4, TSH, yatışının başlangıcında ve sonundaki insülin dozları, yaşayan ve mortalite gelişen hastalar arasında karşılaştırıldı.

Sonuç: Endokrin kliniğimize, 91 hasta (48 kadın, 43 erkek) hospitalize edildi, izleminde 28'i hayatını kaybetti. Enfeksiyonun önemli göstergeleri olan CRP ($p<0.002$), prokalsitonin ($p<0,010$), lenfosit ($p<0,021$) ve nötrofil ($p<0.027$) düzeyleri mortalite açısından anlamlı bulundu. Mortalite gelişen hastaların mean TSH değeri: 0,89 μ IU/mL, iken yaşayan hastaların mean TSH değeri: 3,12 μ IU/mL ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,004$). Ancak sT3 ve sT4 değerleri mortalite açısından anlamlı saptanmadı ($p<0,675$, $p<0,509$). Hastaların servise yatışının başlangıcında ve taburculuğundaki insülin düzeyleri, mortalite gelişen ve yaşayan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p<0,467$, $p<0,744$).

Tartışma: Retrospektif olarak incelendiğinde yaşayan ve mortalite gelişen hastaların TSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı çıkarken, sT3 ve sT4 düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmedi. COVID-19 enfeksiyonunun endokrinolojik etkileri ile ilgili prospektif randomize kontrollü çalışmalar faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Endokrinoloji, Tiroid fonksiyon testi, COVID-19.

Where Are We In The COVID-19 Pandemia As Endocrinologists?

Abstract

Objective: The COVID-19 infection, which was declared a global epidemic by China's Wuhan city on December 1, 2019 and the World Health Organization on March 13, 2020, affected many people in our country, pandemic hospitals were established and all health professionals made a great effort. In this report, we present the observations we made in the patients we followed as endocrinologists.

Material and methods: Retrospectively, white blood cells, neutrophils, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, fT3, fT4, TSH, and insulin doses at the beginning and at the end of hospitalization were compared between living and mortality patients.



Results: 91 patients (48 women, 43 men) were hospitalized in our endocrine clinic, 28 of them died during their follow-up. CRP ($p < 0.002$), procalcitonin ($p < 0.010$), lymphocytes ($p < 0.021$) and neutrophil ($p < 0.027$) levels, which are important indicators of infection, were found to be significant in terms of mortality. The mean TSH value of the patients with mortality was $0.89 \mu\text{IU} / \text{mL}$, while the mean TSH value of the patients who survived was $3.12 \mu\text{IU} / \text{mL}$ and was statistically significant ($p < 0.004$). However, fT3 and fT4 values were not found to be significant in terms of mortality ($p < 0.675$, $p < 0.509$). Insulin levels at the beginning of hospitalization and at discharge were not statistically significant in the patient group who survived and developed mortality ($p < 0.467$, $p < 0.744$).

Discussion: When analyzed retrospectively, TSH levels of patients who survived and developed mortality were found to be statistically significant, but no significant difference was observed in fT3 and fT4 levels. Prospective randomized controlled studies on the endocrinological effects of COVID-19 infection may be useful.

Keywords: Endocrinology, Thyroid function test, COVID-19.

Introduction

The COVID-19 infection, which emerged in Wuhan, China on December 1, 2019, and declared a global epidemic by the World Health Organization on March 13, 2020, affected many people in our country, pandemic hospitals were established and all health professionals made great efforts. According to the current data of the world health organization, there are 126,359,540 confirmed COVID-19 cases, of which 2,769,473 have ended with mortality worldwide so far. According to reports from China, deaths due to COVID-19 are observed to be more common in people with chronic diseases such as advanced age, diabetes mellitus (DM), hypertension, cardiovascular disease, obesity, cancer, and chronic kidney failure (1,2). In China, 87% of 44,672 patients who had confirmed diagnosis until February 11, 2020, were 30-79 years old, 1% were 9 years and younger, 1% was 10-19 years old, 3% were 80 years old and above. The COVID-19 case-fatality rate was 2.3% and was mostly associated with hospitalized patients. The reported mortality rate in patients without any comorbidities was 0.9% (3). In the city of Wuhan, 53.8% of 45 patients developed mortality due to COVID-19 and they had preexisting comorbid conditions such as hypertension, 42.3% diabetes, 19.2% heart disease, 19.2% chronic bronchitis, 15.4% cerebral infarction, 7.7% Parkinson's disease (4). April,13,2020 according to the report of the world health organization, the global case-fatality rate was 6.3% and Turkey's case-fatality rate was 2.10% (5). The aim of this study is explore the endocrinologic comorbidities of patients with COVID-19.

Material And Method

In this chart review study, white blood cells, neutrophils, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, fT3, fT4, TSH, and insulin doses at the beginning and the end of hospitalization were compared between living and mortality patients. The mean survival and mortality status of the groups and the related variables of the groups were compared using the Mann Whitney U test. Descriptive statistics were presented as percentage (%), mean $\pm$ SD, median (IQR). A "p" value of less than 0.05 was considered statistically significant. Statistical Package for the Social Sciences for Windows (SPSS) 24 software package was used for statistical analysis.

Results

A total of 91 patients, 48 (52.7%) female and, 43 (47.3%) male, hospitalized in our endocrine clinic with a diagnosis of covid, were evaluated and 28 patients died in the follow-up. The mean age of male



patients was 69.93 and the mean age of female patients was 63.98. The mean age of the patients with mortality was 69, and the survivors were 65

Table 1. Features of the patient population in terms of survival outcomes

Paramaters	Survival Groups										*P value
	Exitus						Alive				
	Mean	Median	S.D	IQR			Mean	Median	S.D	IQR	
Age	69	72	15	54	82		65	67	13	57 77	0.240
Procalcitonin	1.97	0.23	4.9	0.12	0.39		0.47	0.14	1.657	0.05 0.32	0.010
CRP	116	120	51	91	147		76	58	65	24 127	0.002
Ferritin	511	363	486	180	579		435	261	469.	120 559	0.253
D_dimer	924	537	885	299	1253		953	412	1769	219 723	0.069
FT3	2.2	2.06	0.446	1.98	2.57		2.13	2.1	0.61	1.69 2.51	0.675
FT4	1.29	1.3	0.344	1.04	1.61		1.23	1.2	0.24	1.1 1.39	0.579
TSH	0.89	0.23	1.64	0.19	1.07		3.12	1.2	6.95	0.59 2.5	0.004
WBC	9.44	8.97	4.56	6.28	11.55		8.27	7.05	4.49	5.21 10.63	0.136
Lymphocyte	0.86	0.81	0.33	0.68	1.03		1.31	1.05	0.863	0.67 1.61	0.021
Neutrophil	7.97	7.38	4.25	4.89	9.9		6.33	4.88	4.31	3.32 8.07	0.027
CT_inflration	1.59	1	1.04	1	2		1.52	1	0.942	1 2	0.902
Total cholesterol	149.8	135	49.8	119.5	181.5		167.21	156.5	45.18	132.7 196	0.234
LDL	82.6	75	40.4	53.25	96.25		96.33	87	34.39	68.5 128	0.186
HDL	37.8	36.5	13.0	26	44.5		38.3	36.5	12.9	28 50	0.933
TG	146.7	110	79.7	87.25	214.5		154.5	134	123.9	87.25 168.2	0.989
P.Insulin dosage	50.75	54	40.3	7	79		34.38	28	29.5	13 63	0.467
Pst.Insulin dosage	60.89	44	32,6	35	101		65	64	22.1	44 85	0.744
HBA1C%			2.3				7.0		1.8		0.69
	7.4										

WBC, white blood cells; FT3, free triiodothyronine; FT4, free thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone; CRP, c-reactive protein; IQR, interquartile range.

.The normal ranges were as follows: free T4, 0.61–1.1 ng/dL; free T3, 2.5–3.9 pg/mL; TSH, 0.34-5.86 μ IU/mL. White blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts were measured using an automated whole blood analyzer and the counts were given (103/ μ l)

Values are reported as mean $\pm$ SD or and median (IQR) for numeric variables.

* p < 0.05 is significant.

CRP (p <0.002), procalcitonin (p <0.010), lymphocyte (p <0.021) and, neutrophil (p <0.027) levels, which are important indicators of infection, were found to be significant in terms of mortality. When lymphocyte and neutrophil levels were compared separately, it was statistically significant, but the survival analysis of the total WBC level was not significant (p <0.136). The mean TSH value of the patients with mortality was 0.89 μ IU / mL, while the mean TSH value of the patients who survived was 3.12 μ IU / mL and was statistically significant (p <0.004). However, fT3 and fT4 values were not found to be significant in terms of mortality (p <0.675, p <0.509). Insulin levels at the beginning

of hospitalization and discharge were not found to be statistically significant in the patient group who developed mortality and survived. ($p < 0.467$, $p < 0.744$) (Table 1) Other parameters (ferritin, d-dimer, WBC, total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride, HbA1C, pre and post covid insulin doses) were not statistically significant in analysis ($p > 0.05$)

Table 2. Endocrine comorbidities of survival groups

Survival		Frequency	Percent	Valid Percent
Exitus	DM	12	42.9	42.9
	Thyroidal* disease	1	3.6	3.6
	None	15	53.6	53.6
	Total	28	100.0	100.0
Alive	DM	26	41.3	41.3
	Thyroidal* disease	3	4.8	4.8
	None	34	54.0	54.0
	Total	63	100.0	100.0

*Thyroid disease included hypothyroidism and hyperthyroidism.

DM: Diabetes mellitus

Statistical analysis was performed in terms of diabetes and thyroid disease, which are among the endocrine comorbidities, of the patients, followed in our service. While the rate of DM was found to be 42.9% among those who developed mortality, this rate was found to be 41.3% among those who survived. The frequency of thyroid disease was 3.6% among those who developed mortality, and 4.8% among those who did not.

Discussion

According to the 9th Diabetes Atlas of the International Diabetes Federation, approximately 463 million people worldwide are struggling with diabetes and therefore diabetes is the most important risk in the COVID-19 pandemic (6). In a report from Korea, it was found that 35 (46.7%) of 75 patients who developed mortality due to COVID-19 had endocrine and metabolic diseases such as diabetes and hypothyroidism, and it was observed that it was the second most common comorbidity after cardiovascular diseases (62.7%) (7). Analyzes showed that the virus replicated using ACE2 receptors and was expressed in many organs such as the heart, lung, kidney, and pancreas (8). Immune system dysfunction due to poor glycemic control develops in patients with diabetes, but it has been claimed that individuals with diabetes have increased ACE2 expression in their lungs and may be susceptible to COVID-19 infection. In a large-scale genome study ($n = 898,130$), they also showed that ACE2 expression increased in individuals with type-1 and type-2 diabetes, in whom insulin was initiated within the first year after diagnosis (9). There was no significant relationship between HbA1C, pre and post covid insulin doses among the groups surviving or developing mortality. It may not have been predictable because of the low number of patients and the lack of knowledge of additional factors (disease duration, age, body mass index, diabetes complications). Prospective randomized controlled studies with larger groups of patients evaluated with additional factors may be useful. In previous studies conducted in the SARS (severe acute respiratory syndrome) virus epidemic (48 patients), a 94% and 46% decrease was found in FT3 and FT4 values during acute infection,



and a significant decrease was also observed in serum TSH values. An autopsy of 5 SARS cases, thyroid gland follicular epithelial damage and, apoptosis was also found (10,11). While the decrease in TSH values cannot be explained by thyroid gland damage, the reason may be due to "sick euthyroid syndrome" or pituitary dysfunction. Although new thyroid disease has not been reported in COVID-19 cases, thyroid dysfunction seen in severe cases of COVID-19 may be due to "sick euthyroid syndrome" or thyroid damage developed by another mechanism. The relationship between TSH levels and mortality in our patients was found to be statistically significant, but further evaluations may be useful with prospective randomized controlled studies evaluating physiopathology and pituitary pathologies.

Conclusion

When analyzed retrospectively, TSH levels of patients who survived and developed mortality were found to be statistically significant, but no significant difference was observed in fT3 and fT4 levels. Prospective randomized controlled studies on the endocrinological effects of COVID-19 infection may be useful.

References

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2021 Apr 4];323(11):1061–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031570/>
2. Caballero AE, Ceriallo A, Misra A, Aschner P, McDonnell ME, Hassanein M, et al. COVID-19 in people living with diabetes: An international consensus. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Apr 4];34(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32651031/>
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Apr 4]. p. 1239–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/>
4. Deng S-Q, Peng H-J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2021 Apr 4];9(2):575. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32093211/>
5. Dhar Chowdhury S, Oommen AM. Epidemiology of COVID-19. *J Dig Endosc* [Internet]. 2020 Mar [cited 2021 Apr 4];11(01):03–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32093211/>
6. Rhee EJ, Kim JH, Moon SJ, Lee WY. Encountering COVID-19 as endocrinologists [Internet]. Vol. 35, *Endocrinology and Metabolism*. Korean Endocrine Society; 2020 [cited 2021 Apr 4]. p. 197–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32093211/>
7. Kang YJ. Mortality Rate of Infection with COVID-19 in Korea from the Perspective of Underlying Disease [Internet]. Vol. 14, *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. Cambridge University Press; 2020 [cited 2021 Apr 4]. p. 384–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228738/>
8. Li W, Moore MJ, Vasllieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* [Internet]. 2003 Nov 27 [cited 2021 Apr 4];426(6965):450–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14647384/>
9. Rao S, Lau A, So HC. Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of



- ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Apr 4];43(7):1416–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430459/>
10. WANG Wei, YE Yi-xiu, YAO Hao et al. Evaluation and observation of serum thd parathyroid hormone in patients with severe acute respiratory syndrome-- 《Bulletin of Chinese Antituberculosis Association》 2003年04期 [Internet]. [cited 2021 Apr 4]. Available from: https://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotl-ZFLZ200304012.htm
11. Dworakowska D, Grossman AB. Thyroid disease in the time of COVID-19. *Endocrine* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Apr 4];68(3):471–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32507963/>



Oral Presentation / Sözlü Sunum**Pankreas Kanseri Tıbbi Beslenme Tedavisi****Fatma Nur Akyazıcı¹,****Öğr. Gör. Başak Öney¹**¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi

*Corresponding author: Fatma Nur Akyazıcı

Özet

Giriş ve Amaç: Pankreas kanseri, dünyadaki en yaygın kanser türlerinde 11. sırada yer almakla birlikte mortalitesi son derece yüksektir. Pankreas kanseri hastalarında tümörün konumu, büyüklüğü, uygulanan cerrahi işlem, kemoterapi ve radyoterapinin yan etkileri beslenmeyle ilişkili parametreleri etkiler. Bu makalenin amacı, pankreas kanseri hastalarına uygulanan tedavi yöntemlerine ve hastanın semptomlarına en uygun beslenme tedavileri hakkında literatürde bulunan mevcut bilgilerin derlenmesidir. Metod: Bu derlemede “pankreas kanseri”, “beslenme tedavisi”, “kilo kaybı”, “pankreatik ekzokrin yetmezliği”, “yan etki”, “kemoterapi”, “radyasyon tedavisi”, “immünonütrisyon” anahtar kelimeleri ile çeşitli kombinasyonlar yapılarak Pubmed, ScienceDirect, Springer ve Google Akademik veritabanlarında arama yapılmıştır. Sonuç: Preoperatif dönemde malnütrisyon veya malnütrisyon riski tespit edilmesi durumunda ameliyattan önceki süreçte beslenme tedavisine başlanması postoperatif komplikasyonları ve hastanede kalış süresini azaltır. Enteral beslenmeye kontraendike bir durum saptanmazsa, enteral beslenme parenteral beslenmeye tercih edilir. Hastanın sahip olduğu semptomlarını hafifleterek yaşam kalitesini arttırmak, yeterli miktarda besini uygun beslenme yolu ile sağlamak ve pankreas enzim yetersizliğinde replasman tedavisi başlamak pankreas kanserinde tıbbi beslenme tedavisinin temel unsurlarındandır.

Anahtar Kelimeler: Pankreas Kanseri, Whipple, Ekzokrin Pankreas Yetmezliği, Kaşeksi, İmmünonütrisyon.

Medical Nutrition Therapy In Pancreatic Cancer**Abstract**

Background and Aim: Although pancreatic cancer ranks 11th among the most common types of cancer in the world, it's mortality is extremely high. In pancreatic cancer patients, the location and size of the tumor, the surgical procedure applied, the side effects of chemotherapy and radiotherapy affect nutritional parameters. The aim of this article is to compile the current information in the literature about the treatment methods applied to pancreatic cancer patients and the most appropriate nutritional therapies for the patient's symptoms. Methods: In this review, searches have been made on databases such as Pubmed, ScienceDirect, Springer and Google Academic using combinations made with keywords “pancreatic cancer”, “nutritional therapy”, “weight loss”, “pancreatic exocrine insufficiency”, “adverse effects”, “chemotherapy”, “radiation therapy”, “immunonutrition”. Conclusion: If malnutrition or malnutrition risk is detected in the preoperative period, initiating nutritional therapy before the operation reduces postoperative complications and hospital stay. If there is no contraindication to enteral feeding, enteral nutrition is preferred to parenteral nutrition. Increasing the quality of life by alleviating the symptoms of the patient, providing adequate nutrients through appropriate nutrition, and initiating replacement therapy in pancreatic enzyme deficiency are among the basic elements of medical nutrition therapy in pancreatic cancer.

Keywords: Pancreatic Cancer, Whipple, Exocrine Pancreatic Insufficiency, Cachexia, Immunonutrition.



1.Giriş Ve Amaç

Pankreas kanseri, ABD’de kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedenlerinden biridir¹. GLOBOCAN tahminlerine göre, pankreas kanseri dünyadaki en yaygın 11. kanser türüdür. 2018 yılında 458.918 yeni vakaya ve 432.242 ölüme neden oldu. Dünya çapında pankreas kanseri insidansı ve ölüm oranı yaşla orantılı olarak artar ve erkeklerde kadınlardan daha yaygın görülür^{2,3}.

Pankreas kanserinin erken dönemlerinde hastalara rahatsızlık veren spesifik bir durumun olmaması ve semptomlar belirmeye başladığında pankreas kanserinin ileri evrelerde olması prognozu olumsuz etkiler⁴. Amerikan Kanser Topluluğu 2009-2015 yılları arasında pankreas kanseri tanısı almış bireylerde 5 yıllık göreceli sağ kalım oranı %9 olarak saptandı. Bu oran lokalize tümörlerde %37’ye yükselirken; uzak yerlere yayılmış olan tümörlerde %3’e düştü⁵.

Pankreas kanseri hastalarında semptomları hafifletecek ve hastanın yeterli enerji, makro ve mikro besin öğelerini almasını sağlayacak bir beslenme programı oluşturmak esastır. Pankreas kanserinin herhangi bir evresinde hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliği ve diyabet gelişebilir. Pankreasta oluşan tümörün çeşitli ameliyat türleriyle rezeke edilmesi özellikle bazı mikronütrientlerde eksikliğe yol açabilir. Pankreas kanseri hastalarının çoğunluğu malnütrisyon riski altındadır. Bundan dolayı hastanın aldığı tedaviye ve semptomlarına yönelik beslenme tedavisinin oluşturulması önemlidir⁶.

Bu derlemenin amacı pankreas kanserinin ve uygulanan tedavilerin neden olduğu metabolik ve beslenmeye dair değişiklikleri belirlemek ve hastaların semptomlarına yönelik en uygun beslenme tedavisini saptamaktır.

2.Pankreas Kanseri

Pankreas kanserlerinin %60-70’i pankreasın baş kısmına yerleşir ve tanı anında tümör boyutu 2.5-3.5 cm arasında değişiklik gösterir. Pankreasın kanserlerinin %5-10’u gövdede ve %10-15’i kuyrukta bulunur. Gövdede ve kuyrukta bulunan pankreas tümörlerinin tanı anındaki boyutu (yaklaşık 6 cm) baş kısımda bulunan tümörlerden daha büyüktür⁷.

Pankreas kanserleri oluştukları primer hücre tipine göre ekzokrin veya nöroendokrin pankreas kanserleri olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Pankreas kanseri çeşitlerinden en yaygın olanı sindirim enzimlerini salgılayan ekzokrin hücrelerde başlayan ekzokrin pankreas kanseridir. En sık görülen ekzokrin pankreas kanseri adenokarsinomlardır. Diğer ekzokrin pankreas kanserleriyle kıyaslandığında görülme sıklığı %95 civarındadır. Nöroendokrin tümörler, pankreas kanserlerinin hemen hemen %7’sini oluşturmakla birlikte daha yavaş büyüme eğilimindedirler⁸.

Hastalık teşhis edildiğinde hastalarda en sık görülen semptomlar karın ağrısı (%40-60), anormal karaciğer fonksiyon testleri (%50.5), sarılık (%30.8), bağırsak alışkanlığında değişkenlik (%27.4), dispepsi (%20), bulantı/kusma (%16.6), sırt ağrısı (%16), yeni başlayan diyabet (%13.6), kardiyak olmayan göğüs ağrısı (%12), kilo kaybı (%10.5), yorgunluk (%10.5) ve şişkinliktir (%4.5)⁹.



3. Pankreas Kanserinin Beslenmeyle İlişkili Parametrelere Etkileri

3.1 Pankreatik Ekzokrin Yetersizliği

Pankreatik ekzokrin yetersizliği, pankreasın ekzokrin salgısındaki veya aktivitesindeki yetersizlik sonucu besinlerin normal sindiriminin ve emiliminin sağlanamadığı klinik bir tablodur. Abdominal şişkinlik, diyare, steatore, yağda çözünen vitaminlerde eksiklikler ve tüketilen besinlerin kullanılamaması kaynaklı kilo kaybı pankreatik ekzokrin yetersizliğinin yaygın olarak görülen semptomlarından birkaçıdır^{10,11}. Pankreas kanseri hastalarında pankreatik ekzokrin yetersizliği hem pankreas ameliyatından önce hem de postoperatif dönemde görülür. Whipple ameliyatı öncesinde ortalama %44 olan pankreatik ekzokrin yetersizliği prevalansı operasyondan 6 ay sonra %74'e yükselir¹².

Pankreatik ekzokrin yetersizliği, pankreas kanseri hastalarında sarkopeni açığa çıkması ile bağlantılıdır¹³. Yağda eriyen vitaminlerin yanı sıra prealbümin, retinol bağlayıcı protein, apolipoproteinler, minerallerden özellikle magnezyum ve çinkonun eksikliklerine de hastaların çoğunluğunda rastlanır¹⁴.

Pankreatik ekzokrin replasman tedavisi (PERT), pankreas kanseri hastalarının besinleri sindirememelerinden kaynaklı olarak oluşan semptomları hafifletir, yaşam kalitesini olumlu etkiler ve kilo alımına katkıda bulunur^{15,16}. PERT'e sahip rezeke edilemeyen pankreas kanseri hastalarından PERT uygulananlarda sağ kalım (~189 gün) uygulanmayanlara göre (~95 gün) daha uzundur ve bu ilişki tanı anında önemli ölçüde kilo kaybı (6 ayda >%10 vücut ağırlığı) yaşayanlarda belirgindir¹⁵.

PERT uygulanan bireylerde liften zengin beslenmeden kaçınılmalıdır. Bunun nedeni lif içeriği yüksek olan diyetlerin karbonhidrat, protein ve yağların sindirimini sağlayan enzimlerin aktivitesini engellemesidir. Bu durumdan en çok lipaz enzimi etkilenir¹⁷. Pankreatik ekzokrin yetersizliğine sahip pankreas kanseri hastalarında diyetin yağında herhangi bir kısıtlamaya gidilmemelidir. Hastaya göre normal sınırlarda verilen yağ pankreas salgısının uyarılmasına ve PERT'in etkisini göstermesine yardımcı olur¹⁸.

3.2 Kilo Kaybı

Pankreas kanseri hastalarının çoğunluğunda kilo kaybı mevcuttur¹⁹. Kanser hastalarında görülen ağrı, mide bulantısı, disfaji, erken tokluk dış eti problemleri, depresyon, uykusuzluk, endokrin ve ekzokrin salgılardaki yetersizlikler, tümör hücrelerinin salgılamış olduğu sitokinler, besinlerin sindirim ve emilimindeki sorunlar hastalarda görülen kilo kaybının temel nedenlerindendir. Hastalarda alınan kanser tedavisinin oluşturduğu toksisitenin artması bulantı ve kusma gibi kilo kaybını derinleştirecek yan etkileri tetikler²⁰.

Kemoradasyon tedavisi alan lokal ilerlemiş pankreas kanserine sahip hastaların %85'inde kaşeksi ve %67'sinde sarkopeni görülür²¹. Pankreas kanseri hastalarında kilo kaybı hastaların ameliyat sonrası komplikasyonlarında, tedavilerinin yoğunluğunda ve tedavi kaynaklı toksisite riskinde artışa neden olur. Pankreas kanserine sahip hastaların %30'u kaşeksi nedeniyle hayatını kaybetmektedir²².

3.3 Postoperatif Vitamin ve Mineral Eksiklikleri

Pankreas kanseri hastalarında geçirdikleri ameliyatlarda alınan organlar ve yapılar kaynaklı besin eksiklikleri saptamak mümkündür. Örneğin Whipple operasyonu geçiren hastalarda midenin bir kısmının çıkarılması intrinsik faktör üretimini azaltır ve bu durum B₁₂ vitamini eksikliği için risk oluşturur²³. Demir, kalsiyum gibi bazı vitaminlerin ve minerallerin emilimi duodenumdan gerçekleşir. Duodenumun rezeke edildiği Whipple, pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi ve total pankreatektomi hastalarında özellikle demir ve kalsiyum düzeyleri izlenmelidir²⁴. Ayrıca duodenumun çıkarılması sekretin, gastrin ve

kolesistokinin hormonlarının sentezi azalır. Bu durum pankreasın bikarbonat salgısında azalmaya yol açarak mideden gelen yiyeceklerin ideal pH'a ulaşamamasına sebebiyet verir. Enterokin, duodenumdan salınarak pankreasın sindirim enzimlerini aktive edilmesinde rol alır. Dolayısıyla duodenum çıkarıldığında pankreasın proteolitik, amilolitik ve lipolitik enzimleri sağlıklı bir bireyden daha az etkinlik gösterecektir²⁴.

Daha önceki bölümlerde de bahsedildiği üzere pankreatik ekzokrin yetersizliğine sahip pankreas kanseri hastalarında yağın emilimi yeterince yapılamadığından bu durum yağda eriyen vitaminler ve kalsiyum, demir, çinko gibi çeşitli minerallerin eksikliğine sebebiyet verebilir²³. Damping sendromu ve bağırsak hareketliliğinde artış da steatoreye yol açabilir. Bu durum kalsiyum ve magnezyum gibi minerallerin bağırsakta fazla miktarda bulunan yağ asitleri ile birleşmesine neden olarak emilimlerini engeller. Kontrol altına alınamayan steatorelerde sodyum ve potasyumun da atılımı artar⁶.

4. Pankreas Kanseri Tıbbi Beslenme Tedavisi

4.1 Preoperatif Dönemde Beslenme

Cerrahi operasyona girecek hastaların beslenme durumu preoperatif dönemde değerlendirilmelidir²⁵. Hastada preoperatif malnütrisyon riskini değerlendirmede beslenme durumu tarama testi uygulanması hastanın daha detaylı incelenmesine ve postoperatif sonuçları öngörmeye olanak sağlar²⁶. Hastaları değerlendirmede pek çok farklı tarama testi kullanılabilir. Onkoloji hastalarını değerlendirmede beslenme durumunu tarama testlerinden en sık PG-SGA tercih edilir²⁷.

Pankreas kanseri hastalarında ameliyattan önce beslenme desteğine ne zaman başlanacağına ve ne şekilde ilerleyeceğine dair herhangi bir kılavuz mevcut değildir. Bununla birlikte yapılan çalışmalardan görüldüğü üzere hastada ciddi kilo kaybı görülmesi (6 ayda %15'ten fazla kilo kaybı), düşük BKİ değerine ($<18.5 \text{ kg} / \text{m}^2$) sahip olması, subjektif global değerlendirme skorunun C olarak saptanması veya serum albümin düzeyinin 3 g/dL 'den düşük olması beslenme desteğinin gerekliliğini gösteren en önemli kriterlerdir²⁶.

Whipple ameliyatına girmeden önce malnütrisyonu olan hastalarda tahmin edilen kan kaybı, transfüzyon oranı, hastanede kalış süresi ve postoperatif komplikasyon oranı malnütrisyonu olmayan bireylerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derece yüksektir. Preoperatif dönemde malnütrisyonu kontrol altına almak ameliyat sonrasında açığa çıkabilecek komplikasyonları azaltmada etkin bir rol oynar²⁸. Whipple ameliyatından önce Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA) ile beslenme durumu taranan pankreas kanseri hastalarında A (yetersiz beslenmiş) ve B (malnütrisyon riski) grubundaki hastaların pankreas fistülü ve diğer ameliyattan sonra gelişen komplikasyon riskleri C (iyi beslenmiş) grubundaki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek oluşu belirlendi²⁹.

Bundan dolayı malnütrisyonu olduğu tespit edilen veya yüksek risk teşkil eden hastalara ameliyat öncesinde nütrisyon tedavisine başlanmalıdır. Oral yol ile yetersiz beslenen ve bir haftadan uzun bir süre önerilen alım miktarının yarısından fazlasını tüketemeyen hastalarda da operasyondan önce beslenme tedavisine başlamak gereklidir²⁵. Bu hastalara ameliyattan önceki 1-2 hafta beslenme desteği verilmesi tavsiye edilir²⁷. Beslenme tedavisinde hastanın durumuna göre oral nutrisyon suplemanı veya tüple beslenme tercih edilir²⁵.

4.2 Postoperatif Dönemde Beslenme

Eskiden gastrointestinal cerrahi geçiren hastalara besinleri daha kolay tolere edebilmeleri için TPN önerilmekteydi. Fakat son dönemde yapılan pek çok çalışma enteral nütrisyonun olumlu yönlerini



vurgulamaktadır³⁰. Üst gastrointestinal cerrahi geçiren hastalarda ameliyat sonrasında erken dönemde enteral beslenmeye başlayarak hastanın yetersiz beslenmesi ve buna bağlı oluşabilecek postoperatif komplikasyonların riskinde azalma sağlamak esastır²⁵. Enteral beslenme verilmesi kararlaştırılan pankreas kanseri hastalarının pek çok farklı yoldan beslenmesi sağlanabilir. Burada önemli olan hastada bulunan ikincil riskleri değerlendirip ona göre karar vermektir. Örneğin aspirasyon riskine sahip gecikmiş mide boşalması veya bağırsak tıkanıklığı olan hastalarda nazogastrik bir yol tercih edilmesi doğru olmayacaktır. Oysaki diğer birçok hasta gurubuna nazogastrik enteral beslenme uygundur. Aspirasyon riski taşıyan hasta guruplarında postpilorik beslenme tercih edilir²⁶.

2016 yılında yapılan çalışmada pankreatikoduodenektomiden sonra nazojejunal enteral nütrisyona beslenmesi sağlanan hastalarda, TPN ile beslenme desteği verilenlere kıyasla pankreas fistülü sıklığının ve postoperatif komplikasyonların daha sık görüldüğü belirlendi. TPN gurubunda bulunan hastaların nazojejunal beslenenlerden daha erken oral beslenmeye geçtiği tespit edildi³¹. Her ne kadar pankreatikoduodenektomiden sonra nazojejunal enteral beslenmenin TPN'den daha sık pankreas fistülüne neden olacağına dair çalışmalar yapılmış olsa da bunların sayısı çok azdır. Bundan dolayı nazojejunal beslenmenin postoperatif pankreas fistülüne neden olup olmadığı belli değildir. Bu konuya yönelik daha çok çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır³².

TPN veya enteral nütrisyona beslenmenin sağ kalım üzerinde birbirlerinden üstünlükleri belirlenmemiştir³³. Hastada kaşeksi, şiddetli açlık, enteral nütrisyona kontraendike bir durum saptanması TPN kullanımını gerekli kılabılır³⁰. Postoperatif dönemde oral veya enteral yolla beslenmeye başlayan hasta 5-7 günlük bir süreçte enerji ihtiyacını karşılayamazsa parenteral beslenmeye geçilmesi tavsiye edilir³⁴. TPN, hiperglisemi ve metabolik asidoz riski oluşturması nedeniyle de pankreas kanseri hastalarının beslenmesinde ikinci plana atılır²⁶.

4.3 İmmünonütrisyona

Pankreas kanseri cerrahisi sonrasında postoperatif komplikasyonların azaltılmasında immün modüle edici ürünlerin kullanımı pek çok çalışmada araştırılmaktadır³⁵.

1999-2016 yılları arasında pankreas kanseri hastalarıyla yapılmış olan randomize klinik kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde arginin, omega-3 yağ asidi, RNA ve diğer bağışıklık düzenleyici ajanları içeren enteral immünonütrisyona ürünlerin (IMPACT ve Stresson) kullanımı postoperatif total komplikasyon oranı üzerine etki göstermezken; enfeksiyöz komplikasyon oranında ve hastanede kalış süresinde azalma sağladığı görülür. Bu etki özellikle preoperatif dönemde immünonütrisyona başlayan bireylerde postoperatif dönemde başlayanlardan daha belirgindir³⁶.

Yapılan bir başka meta-analizde arginin, omega-3 yağ asitleri ve RNA içeren immünonütrisyona ürünlerinin pankreatikoduodenektomi ameliyatından önce veya sonra hastalara enteral yoldan verilmesinin enfeksiyöz komplikasyonlar ve hastanede yatış süresini azalttığını destekler niteliktedir. Çalışma immünonütrisyona ürünlerinin pankreatikoduodenektomi ameliyatı olan hastalarda kullanımını destekler³⁵.

Werner ve arkadaşlarının yapmış olduğu çift kör randomize klinik kontrollü çalışmada, kaşektik pankreas kanseri hastalarına 6 hafta boyunca 0.3 g/gün omega-3 takviye ettiler. Omega-3 kaynağı olarak balık yağı (6.9 g / 100 g eikosapentaenoik asit (EPA) ve 13.6 g / 100 g dokosaheksaenoik asit (DHA)) ve deniz fosfolipitlerinin (8,5 g / 100 g EPA ve 12,3 g / 100 g DHA) tüketimi karşılaştırıldı. Her iki gurupta da 6 haftalık süreçte iştahta artış ve ağırlıkta stabilizasyon sağlandığı belirlendi³⁷.

5. Sonuçlar Ve Öneriler



Pankreas kanseri hastalarının beslenme durumunun düzenli olarak taranması önemlidir. Düzenli şekilde hastanın beslenme durumunun izlenmesi olası beslenme sorunlarının erken dönemde belirlenmesini sağlayarak hastanın durumunun kötüleşmesini engeller ve hastanın iyileşme süresini kısaltır. Ayrıca preoperatif dönemde beslenme durumunun taranması ile hastaya uygun bir beslenme tedavisi planı oluşturulması postoperatif komplikasyon riskinde azalma sağlar.

Pankreas kanseri hastalarına postoperatif dönemde hangi beslenme yolunun daha uygun olduğu hasta bazında değerlendirme yapılarak karar verilir. Eğerki enteral beslenmeye kontraendike bir durum saptanmazsa, enteral beslenme parenteral beslenmeye tercih edilir. Nazojejunal beslenmenin postoperatif komplikasyon riskini arttıracığına dair çalışmalar bulunsada bu konu daha çok yenidir ve bununla ilgili daha çok çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

İmmünonütrisyon ürünlerinin pankreas kanseri hastalarında kullanımına dair yapılan çalışmalar bu ürünlerin enfeksiyöz komplikasyonları ve hastanede kalış süresini azaltmada umut vadeci olduğunu göstermektedir. Bu etki preoperatif dönemde immünonütrisyon ürünleri kullanmaya başlayanlarda daha belirgindir.

Kaynakça

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30. doi:10.3322/caac.21332
2. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. Accessed March 7, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6396775/>
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
4. Pancreatic Cancer Treatment (Adult) (PDQ®)—Patient Version - National Cancer Institute. Published November 12, 2020. Accessed March 7, 2021. <https://www.cancer.gov/types/pancreatic/patient/pancreatic-treatment-pdq>
5. Pancreatic cancer mortality statistics | Cancer Research UK. Accessed March 7, 2021. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/pancreatic-cancer/mortality>
6. Petzel MQB, Hoffman L. Nutrition Implications for Long-Term Survivors of Pancreatic Cancer Surgery [Formula: see text]. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(5):588-598. doi:10.1177/0884533617722929
7. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease E-Book: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Elsevier Health Sciences; 2020.
8. What Is Pancreatic Cancer? Accessed March 8, 2021. <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/about/what-is-pancreatic-cancer.html>
9. Schmidt-Hansen M, Berendse S, Hamilton W. Symptoms of Pancreatic Cancer in Primary Care: A Systematic Review. *Pancreas.* 2016;45(6):814-818. doi:10.1097/MPA.0000000000000527
10. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. *BMC Med.* 2017;15(1):29. doi:10.1186/s12916-017-0783-y
- 11.11. Introduction and practical approach to exocrine pancreatic insufficiency for the practicing clinician - Othman - 2018 - International Journal of Clinical Practice - Wiley Online Library. Accessed March 8, 2021. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijcp.13066>

12. Tseng DSJ, Molenaar IQ, Besselink MG, van Eijck CH, Borel Rinkes IH, van Santvoort HC. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Pancreatic or Periapillary Cancer: A Systematic Review. *Pancreas*. 2016;45(3):325-330. doi:10.1097/MPA.0000000000000473
13. Shintakuya R, Uemura K, Murakami Y, et al. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatol*. 2017;17(1):70-75. doi:10.1016/j.pan.2016.10.005
14. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use - PubMed. Accessed March 8, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26243045/>
15. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective analysis | SpringerLink. Accessed March 8, 2021. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12885-018-4439-x>
16. Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):349-354. doi:10.1097/MOG.0000000000000459
17. Dominguez-Muñoz JE. Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2019;35(5):455-459. doi:10.1097/MOG.0000000000000562
18. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153-199. doi:10.1177/2050640616684695
19. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Pancreatic Cancer. Accessed March 8, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073203/>
20. Cancer-associated cachexia | Nature Reviews Disease Primers. Accessed March 8, 2021. <https://www.nature.com/articles/nrdp2017105>
21. Naumann P, Eberlein J, Farnia B, Hackert T, Debus J, Combs SE. Continued Weight Loss and Sarcopenia Predict Poor Outcomes in Locally Advanced Pancreatic Cancer Treated with Chemoradiation. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5). doi:10.3390/cancers11050709
22. Pancreas Cancer-Associated Weight Loss. Accessed March 8, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6516128/>
23. Friday Fix: ABCs of Vitamins - Pancreatic Cancer Action Network. Accessed March 8, 2021. <https://www.pancan.org/news/friday-fix-abcs-vitamins/>
24. Nutrition Implications for Long-Term Survivors of Pancreatic Cancer Surgery - Petzel - 2017 - Nutrition in Clinical Practice - Wiley Online Library. Accessed March 25, 2021. <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0884533617722929>
25. Assessment of Exocrine Function of Pancreas Following Pancreaticoduodenectomy | SpringerLink. Accessed March 8, 2021. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13193-019-00901-0>
26. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017;36(3):623-650. doi:10.1016/j.clnu.2017.02.013
27. Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018;164(5):1035-1048. doi:10.1016/j.surg.2018.05.040
28. Hidalgo M, Álvarez R, Gallego J, et al. Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(6):667-681. doi:10.1007/s12094-016-1594-x



29. Lee B, Han H-S, Yoon Y-S, Cho JY, Lee JS. Impact of preoperative malnutrition, based on albumin level and body mass index, on operative outcomes in patients with pancreatic head cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. Published online October 31, 2020. doi:10.1002/jhbp.858
30. Kim E, Kang JS, Han Y, et al. Influence of preoperative nutritional status on clinical outcomes after pancreatoduodenectomy. *HPB*. 2018;20(11):1051-1061. doi:10.1016/j.hpb.2018.05.004
31. Gilliland TM, Villafane-Ferriol N, Shah KP, et al. Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection. *Nutrients*. 2017;9(3). doi:10.3390/nu9030243
32. Perinel J, Mariette C, Dousset B, et al. Early Enteral Versus Total Parenteral Nutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Multicenter Controlled Trial (Nutri-DPC). *Ann Surg*. 2016;264(5):731-737. doi:10.1097/SLA.0000000000001896
33. Tanaka M, Heckler M, Mihaljevic AL, et al. Meta-analysis of effect of routine enteral nutrition on postoperative outcomes after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg*. 2019;106(9):1138-1146. doi:10.1002/bjs.11217
34. Diagnosis and management of pancreatic cancer in adults: A summary of guidelines from the UK National Institute for Health and Care Excellence - PubMed. Accessed March 8, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30292643/>
35. Sa M, Be T, Rg M, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. doi:10.1177/0148607115621863
36. Guan H, Chen S, Huang Q. Effects of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(1):53-61. doi:10.1159/000495468
37. Yang F-A, Chen Y-C, Tiong C. Immunonutrition in Patients with Pancreatic Cancer Undergoing Surgical Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020;12(9):2798. doi:10.3390/nu12092798
38. Werner K, Küllenberg de Gaudry D, Taylor LA, et al. Dietary supplementation with n-3-fatty acids in patients with pancreatic cancer and cachexia: marine phospholipids versus fish oil - a randomized controlled double-blind trial. *Lipids Health Dis*. 2017;16. doi:10.1186/s12944-017-0495-5

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Doğuştan Kalça Çıkığında Ultrasonografi ile Erken Tanı****Radyoloji Uzmanı Seher Susam¹**¹SBÜ Dr Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü

*Corresponding author: Susam

Özet

Amaç: 1990'lı yılların başında doğuştan kalça çıkığı tanısında ultrasonografinin güvenilirliği araştırılırken, günümüzde tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bu makalede 25 yıl ara ile 2 ayı dönemde tanılabilirlik ve insidansa yönelik araştırma sonuçlarımızı sunmak istedik.

Yöntem: 1992-1993 yıllarında Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Hastanesi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı'na kalça displazisi kuşkusuna ile başvuran 0-6 ay arasında 100 infansta, sonografik olarak gerçek zamanlı dinamik inceleme ve Graf'a göre açı ölçümleri yapıldı, muayene bulguları ve radyografi ile karşılaştırıldı. İkinci olarak 2009-2013 yılları arasında Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde rutin olarak 0-3 ay arasında kalça ultrasonografisi yapılan 2525 infansta retrospektif olarak, Graf'a göre IIB ve üstünde kalça displazisi saptanma oranına bakıldı.

Bulgular: İlk araştırmada 200 kalça eklemine; 75(%38) tip Ia, 56(%28) Ib, 42(%21) Ila, 8(%4) IIB, 11(%6) IIC, 5(%3) Ila ve b, 3(%1.5) tip IV saptandı. 6 olguda yalancı pozitif (IIB ve c), 7 olguda yalancı negatif (Tip Ia ve Ila) sonuç elde edildi. İkinci araştırma grubunda %61 kız ve %49 erkek 2525 infansta kalça displazisi saptanma oranı 0,008'dir (n=21).

Sonuç: Konjenital asetabuler displazi tanısında ultrasonografi, kolay uygulanabilir ve güvenilir bir tanı yöntemidir. Günümüzde birçok ülkede tarama yöntemi olarak uygulanmaktadır. 0,008 displazi oranı Türkiye'de taramaya yönelik diğer sonuçlar ile uyumludur.

Anahtar Kelimeler : Doğuştan kalça çıkığı, asetabuler displazi, ultrason, Graf

Abstract

Objective: While the reliability of ultrasonography was investigated in the diagnosis of congenital hip dislocation in the early 1990s, today it is used as a screening method. In this article, we wanted to present our research results regarding diagnostic reliability and incidence in two separate periods with 25 years intervals.

Method: Sonographically real-time dynamic examination and angle measurements according to Graf in 100 infants aged 0-6 months who applied to Dr. Behçet Uz Children's Hospital and Ege University Faculty of Medicine Radiology Department with suspicion of hip dysplasia between 1992 and 1993 years was performed, compared with examination findings and radiography. Secondly, the rate of hip dysplasia detection of IIB and above according to Graf was evaluated retrospectively in 2525 infants who were routinely performed hip ultrasonography between 0-3 months in Buca Maternity and Pediatrics Hospital between 2009-2013.

Results: In the first study, in 200 hip joints; 75 (38%) type Ia, 56 (28%) Ib, 42 (21%) Ila, 8 (4%) IIB, 11 (6%) IIC, 5 (3%) Ila and b, 3 (1.5%) type IV was detected. False positive (IIB and c) in 6 cases, false negative (Type Ia and Ila) results were obtained in 7 cases. In the second study group, the rate of hip dysplasia detection in 2525 infants, 61% girls and 49% boys, was 0.008 (n = 21).



Conclusion: *Ultrasonography is an easily applicable and reliable diagnostic method in the diagnosis of congenital acetabular dysplasia. Today, it is applied as a screening method in many countries. 0,008 dysplasia rate is consistent with other results for screening in Turkey.*

Keywords: *Congenital hip dislocation, acetabular dysplasia, ultrasound, Graf*

Giriş ve Amaç

Konjenital asetabuler displazi, ortopedistler ve radyologların ortak çalışma alanında yeralan, dinamik, morfolojik bir hastalıktır. Değişken, plastik deformasyonları ifade eden displazi terimi immatür kalçada, başlangıçta klinik ve radyolojik olarak gizli, ancak zamanla subluksasyon ve dislokasyona giden bir dizi değişikliği kapsamaktadır. Başlangıçta displazi, subluksasyon ve dislokasyon “Doğuştan kalça çıkığı” başlığı altında toplanmıştır. Ancak günümüzde “konjenital kalça displazisi” (DKÇ) başlığı kullanılmakta olup tüm bu tanımları kapsamaktadır.¹⁻³ Bu hastalıkta erken tanı ile kalıcı hasar oluşmadan tedavi mümkündür. Geç tanıda ise uzun ve zor bir tedaviye rağmen yüzgüldürücü sonuçlar alınamamaktadır. Bu nedenle günümüzde bir çok ülkede rutin yenidoğan muayenesi içinde kalça ultrasonografi (US) tetkiki de yer almaktadır.³⁻⁶

Yenidoğan döneminde kalça eklemi muayenesinde pili asimetrisi ve abduksiyon kısıtlılığı önemli bulgulardır. Ortolani ve Barlow testleri ile kalça ekleminde eklem laksitesi, subluksasyon ve dislokasyon değerlendirilir. Bu testlerin özgünlüğü yüksek olmakla beraber duyarlılığı düşüktür.⁷⁻⁸ Muayene ile kuşkulanan ya da predispozan grupta yeralan olgularda tanı için ikinci sırada radyodiagnostik yöntemler gelmektedir. US'den önce kalça grafisi tek görüntüleme yöntemi iken, 1990'lardan itibaren US hızla radyografinin yerini almıştır. İmmatür kalça ekleminin büyük bölümü kıkırdak ve yumuşak dokudan oluşmaktadır ve X ışını ile radyografik kontrast elde edilememektedir. Buna karşılık yüksek rezolüsyonlu real-time ultrason cihazları ile yüzeysel yumuşak dokular detaylı olarak görüntülenebilmektedir. 3 boyutlu görüntüleme ve dinamik inceleme yapılabilmesi de avantajlarıdır.^{10,11} Kalça ultrasonografisi ilk olarak Alman Ortopedist Graf tarafından 1980 yılında yapılmış ve daha sonra da kendi adı ile anılan sınıflamayı tıp dünyasına kazandırmıştır.¹² Başlangıçta bir kısım radyolog bu sınıflamayı tanı değeri yüksek ve anlaşılır bulmuş ancak bir kısım radyolog da yanılğı payı yüksek ve karmaşık olduğunu savunmuştur.¹³

Amacımız, 1992-1993 yılları arasında bir tez araştırması olarak, doğuştan kalça çıkığı kuşkusu taşıyan 0-6 ay arasında 100 bebekte, muayene bulguları, real-time sonografik bulgular, Graf'a göre açılı ölçümleri ve kalça grafisi sonuçlarını ve 25 yıl sonra aynı şehirde 0-3 ay arası infantlarda rutin tarama yöntemi olarak kullanılan ultrasonografi ile asetabuler displazi saptama oranımızı, daha önce yapılan araştırma sonuçları ile karşılaştırmaktır.

Materyal Metod

Kasım 1992 ve Nisan 1993 tarihleri arasında Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Hastanesi (ÇHH) Radyoloji Bölümünde, Nisan 1993 ve Aralık 1993 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Radyoloji Ana Bilim Dalında (ABD), pili asimetrisi, abduksiyon kısıtlılığı, Ortolani ve Barlow testlerinde anormallik nedeniyle klinik olarak kalça çıkığından kuşkulanan, ya da ailesinde birinci derecede DKÇ olan, pes ekinovarus, pes ekinokalkaneus ya da tortikolis gibi anomalisi ya da makat doğumu nedeniyle risk grubunda yeralan 0-6 ay arasında toplam 100 infanta 7.5 MHz lineer prob ile US tetkiki yapılmıştır. Patoloji saptanan olgulara kalça grafisi çekilmiştir. Tüm olguların 2. kontrolleri 3-6 ay arasında klinik muayene, US ve kuşkunun devamı halinde kalça grafisi ile yapılmıştır.



Ultrason muayenesi, arkasında yastık ile bebek hafif yan yatar pozisyonunda, kalça nötral pozisyonunda iken lateralden yaklaşım ile koronal ve aksiyal planda normal anatomiye uygun görüntüler elde edilecek şekilde yapılmıştır. Femur başı sferisitesi, ossifikasyon merkezine ait ekojenite, femur başının asetabuler fossada konfigürasyonu, süperior asetabuler köşe morfolojisi, fibrokartilajinöz labrumun femur başına göre konfigürasyonu (invert ya da evert), hipertrofi varlığı, asetabuler fossada anormal ekojeniteler araştırılmıştır. Asetabuler displazi için kemik asetabulum inklinasyonu ve Y kıkırdağı morfolojisine bakılmıştır (Resim 1a). İliak çizgi inferiora doğru uzatılarak asetabulum femur başı örtülme oranı $d/D \times 100$ oranına göre hesaplanmıştır. “D” koronal planda iliak hatta dik olarak femur başı çapı, “d” ise iliak hattı altında kalan femur başı çapıdır. % 50 den fazla örtülme oranı normal kabul edilmiştir. Dinamik muayenede Ortoloni testi ile femur başında yer değişikliği olup olmadığı araştırılmıştır. Buna göre olgular, normal, fizyolojik immatür, sublukse ya da disloke olarak sınıflanmıştır.

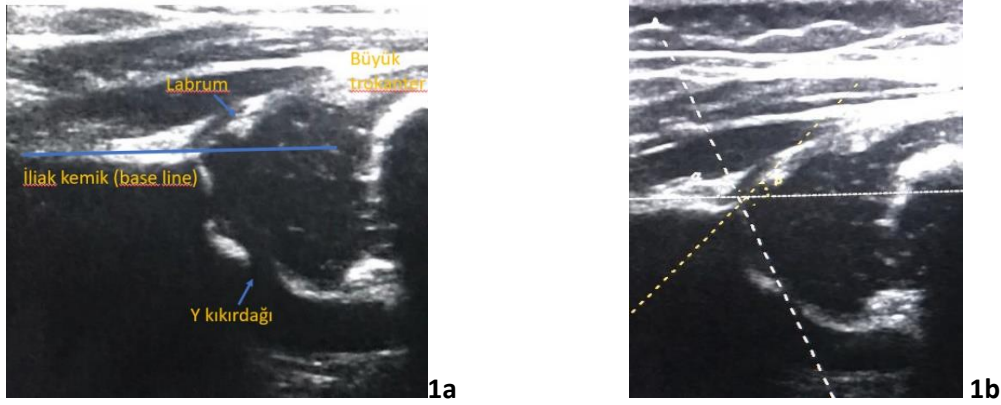
Daha sonra anatomiye en uygun koronal görüntü üzerinde Graf’a göre açı ölçümleri yapılmıştır. İlk olarak iliak kemiğe paralel zemin çizgisi (base line) elde edilmiştir. İliak kemik alt ucu ile süperior asetabuler rimi birleştiren 2. çizgi ilk çizgi arasındaki açı Alfa açısı (α) olarak ölçülmüştür. Fibrokartilajinöz labrum ve süperior asetabuler rim birleştirilmiş ve zemin çizgisi ile aradaki açı Beta açısı (β) olarak ölçülmüştür (Resim 1b). Graf sınıflamasını oluşturan açı değerleri ve temel tanımlar Tablo 1 de görülmektedir. Buna göre Ia, Ib, ve IIa normal ve fizyolojik immatür olarak kabul edilmiş ve 3 ay sonra kontrol US ile tekrar değerlendirilmiştir. IIb sınıfı asetabuler displazi, IIIa ve IIIb subluksasyon ve IV dislokasyon olarak sınıflandırılmıştır. Bu grubun kalça grafilerinde asetabuler indeks ölçümü, femur başı gelişimine bakılmıştır.

Tablo 1: Graf’a göre ultrasonografik olarak kalça eklemi tipleri ve açı değerleri

Tip	Alfa açısı	Beta açısı	Tanım
1a	≥ 60	< 55	Normal
1b	60	> 55	
2a	50-60	55-75 (0-3 ay)	Fizyolojik immatür
2b	50-60	55-77(3 aydan sonra)	Santralize stabil
2c	43-49	≥ 77	Santralize instabil
2d	43-49	≥ 77	Desantralize
3	< 43	≥ 77	Sublukse
4	ölçülemez		Disloke

İkinci periyotta Ağustos 2019 - Haziran 2013 ayları arasında Buca Kadın Doğum ve ÇHH çocuk hastalıkları ve sağlıklı çocuk polikliniğine başvuran 0-3 ay arasında infantlarda 5-7,5 MHz lineer prob ile rutin kalça ultrasonografisi gerçekleştirilmiş, Graf’a açı ölçüm değerlerine göre bulgular, Tip IIa ve altı ve Tip IIb ve üstü olarak 2 grupta sınıflandırılmış, 2. grup displazik olarak kabul edilmiştir.

Resim 1a ve b; Koronal planda normal kalça eklemi ultrasonografisi. Transvers düz çizgi (base line) iliak kemiğe paralel olarak geçmektedir. İliak köşe ile asetabuler fossa santralindeki hipoekoik “Y kıkırdağı”nı birleştiren kesik çizgi ile arasındaki açı α açısıdır (60 derece). İliak köşe ile ekoik fibrokartilajinöz labrumu birleştiren noktali çizgi ile temel çizgi arasındaki açı ise β açısıdır (55 derece). Femur başı yuvarlak formda ve normal lokalizasyondadır. Asetabuler fossa femur başını %50 den fazla örtmektedir. Resim 1 b’de 35 günlük olguda femur başı epifiz ossifikasyonu izlenmemektedir (Graf’a göre Tip 1a).



Bulgular

61 kız, 39 erkek olmak üzere 100 infantın, Dr. Behçet Uz ÇHH grubunda yaş ortalaması 68 gün, Ege Üniversitesi grubunda ise 96 gün idi. 52 olguda abduksiyon kısıtlılığı, 17 olguda pili asimetrisi, 20 olguda predispozan faktör var idi. 15 olgu sezeryan doğum, 2 olgu makat doğum, 2 olguda vakum doğum, 3 olguda prematürite, 9 olguda pes ekinovarus, 3 olguda pes kalkaneovarus, 3 olguda tortikolis risk faktörü idi. Açı ölçümü yapılmadan real-time dinamik US bakışı ile, 0-2 aydaki 15 olguya fizyolojik immatürite tanısı aldı. 10 olguda bilateral, 4 olguda solda, 1 olguda sağda patoloji görüldü (Tablo 2). 3 ay sonraki kontrolde 2 olguya asetabuler displazi tanısı ile tedavi başlandı. Toplamda 100 infantın 9'u asetabuler displazi, 4'ü subluksasyon, 2'si dislokasyon tanısı aldı. Bu 15 hasta tedavi süresinde radyografi ile takip edildi. Kalça grafilerinde olguların 2'sinde dislokasyon, 15'inde de asetabuler displazi saptandı. 1 olguda AP radyogramda anormal iken US sonucu normal idi. Diğer olgularda sonuçlar uyumlu bulundu.

Graf açı ölçümlerine göre hastaların dağılımı Tablo 3'de görülmektedir. Real-time bakı ile normal bulunan 4 kalça eklemi (%2) tip IIb, 2 kalça eklemi IIc (%1) idi. Ortalama 5 derece açı sapması bulundu. Displazik bulduğumuz 7 kalça ekleminde (%4) ise alfa ve beta açıları normal olarak saptandı. Tip 1 de femur başının % 50 den fazla oranda, Tip II de %40-50 oranında, Tip III ve IV de %40'dan azının örtüldüğünü gördük.

Tablo 2: Sonomorfolojik bulgular ve dinamik inceleme ile olguların dağılımı

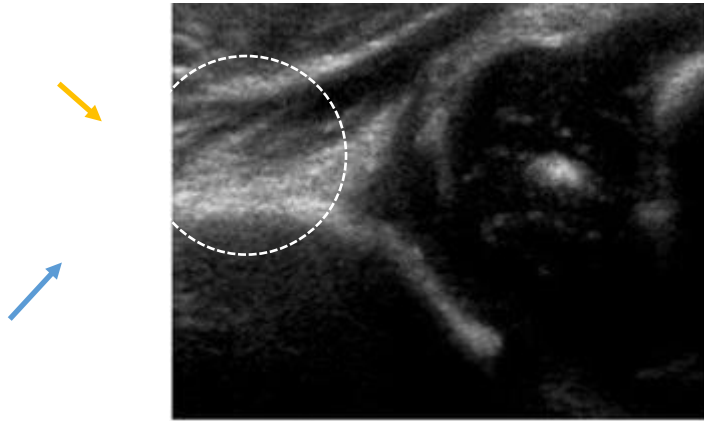
Araştırma grupları ve Hasta sayıları	Normal	Fizyolojik immatürüte	Asetabuler displazi	Subluksasyon	Dislokasyon
Birinci grup	31	12	2	0	1
İkinci grup	29	13	7	4	1
Toplam	60	25	9	4	2

2009-2013 yılları arasında rutin tarama dahilinde ultrason gerçekleştirilen 0-3 ay arasında % 61 kız, % 49 erkek 2525 infantın real-time sonografik bakı ve açı ölçümlerinde 21 olguda (0,008) Tib IIb ve üstünde asetabuler displazi saptandı. Muayene bulguları ile tanısı desteklenen olgular pediatrik ortopedi bölümüne yönlendirildi.

Tablo 3: Graf sınıflamasına göre kalça eklemi bulgularının dağılımı ve kalça grafisine göre yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar

Tip	Ia	Ib	IIa	IIb	IIc-d	IIIa-b	IV
Sayı (kalça)	75	56	42	8	11	5	3
Yalancı +		-	-	4	2	-	-
Yalancı -	5	-	2	-	-	-	-

Resim 2: İliak kemikte inklinasyon açısı küntleşmiş (mavi ok), Kıkırdak labrum elave (sarı ok), Alfa açısı 48 derece, Beta açısı 80 derecedir. Femur başı desantralizedir (yuvarlak çizgi). Femur başı örtülme oranı %40'ın altındadır. Bulgular Graf'a göre Tip III ile uyumludur.



Tartışma

Geç dönem sublüksasyon ya da dislokasyonlu asetabuler displazi, neonatal instabilitenin progresyonu sonucu geliştiğinden, asetabuler kavite içinde femur başının instabilitesini test eden Ortolani ve Barlow testleri oldukça değerli olmakla beraber, ancak deneyimli ellerde güvenilir sonuç vermektedir. 13 1970 ve 1980'li yıllarda yapılan araştırmalarda asetabuler displazi insidansında belirgin azalma kaydedilmemesi, tek başına klinik muayenenin taramada yeterli olmadığını göstermektedir.^{14,15} Abduksiyon kısıtlılığı önemli bir bulgudur ancak bizim olgularımızın ancak % 20 sinde asetabuler displazi saptanmıştır. Pili asimetrisi olan 17 olgunun da sadece 2'sinde patoloji saptanmıştır. Kalça grafisinin ise 6 aydan sonra çekilmesi önerilmektedir ve tarama yöntemi olarak rutinde kullanılmamaktadır. Kalça grafisinde en önemli bulgu Kleinberg ve Lieberman'ın 1936 yılında tanımladığı asetabuler indekstir ve 30 derecenin üstünde olması patolojiktir. Ancak bunun tekbaşına yeteri olmadığı görüşü de mevcuttur.¹⁴ Bu nedenle 0-6 ayda radyografiye alternatif olarak, radyasyona maruz kalmadan kemik ve kıkırdak yapının ultrason ile görüntülenmesini iki farklı yöntemle araştırdık. Kemik korteks yanında, kıkırdak yapılar, eklem çevresindeki yumuşak dokular da görülebildiği için US, radyografiye göre daha fazla bilgi vermektedir (Resim 2). İlk olarak koronal ve aksiyal planda kemik asetabulum inklinasyonu, kıkırdak tavan, eklem kapsülü, femur başı epifizi ve femur başı örtülme oranı gibi kriterler ile kalça morfolojisini değerlendirdik ve Ortolani ve Barlow testleri ile de instabiliteye baktık. 1990'larda Harcke ve Grimson kalça eklemine,

dinamik olarak değerlendirmesini ve posteriora zorlanan femur başında 1-2 mm'lik hareketin anlamlı olduğunu savunmuşlardır ancak pratik tecrübe gerektiren ve uygulaması zor bir yöntemdir.¹⁶

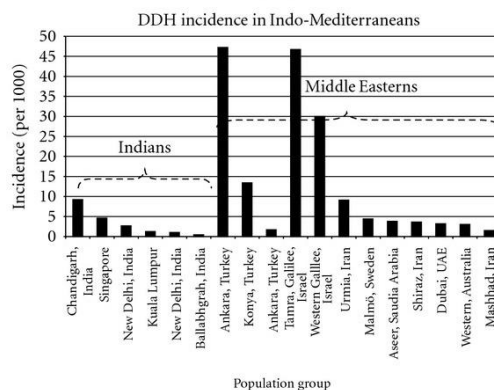
Femur başı örtülme oranı sonuçlarımız literatür ile uyumlu ve anlamlı bulunmuştur. Tip I'de femur başının % 50' den fazla oranda, Tip II'de %40-50 oranında, Tip III ve IV de ise %40'dan azının örtüldüğünü gördük. 1989'da Terjesen, 1985'de Harcke ve Mac Ewe'a benzer şekilde lateralden yaklaşım ile aksiyal ve koronal planda femur başı örtülme oranını, d/Dx100 formülüne göre hesaplamışlar ve normalin alt ve üst sınırını %33-58 kabul ettiklerinde uygulamayı başarılı olarak bulmuşlardır.^{10, 16}

1980'li yıllarda Graf'ın tanımladığı klasifikasyonda ise kalça eklemi morfolojisi kantitatif veriler ile yorumlanmaktadır.¹² En büyük faydası normal kalça eklemi kriterleri ve asetabuler displazinin derecesini daha net ve ortak bir dil ile tanımlamasıdır. Klinisyen ve radyologların ortak bir terminolojiyi kullanmaları hastalığın tanı ve takibinde önemlidir ve güvenilir sonuçlar vermektedir. Zaman içinde bu güvene dayanarak hızla ultrasonografi yaygınlaşmış ve bir tarama yöntemi olarak da hastalığın erken teşhisine ve geç dönem bulguların azalmasına katkıda bulunmuştur. Taramalarını Graf yöntemi ile ilk 2 haftada yapan araştırmacılar Tip IIa yani fizyolojik immatürüteyi daha yüksek oranlarda bulmuşlardır, bizim oranımızın %21 olması daha geç dönemde inceleme yapmamıza bağlıdır.^{17,18}

Literatürde farklı yöntemler ile de US'nin başarısını ortaya koyan araştırmacılar da bulunmaktadır. Novick ve arkadaşları medial ve lateral transvers kesitler ile femur başını lokalize etmiştir. Ancak dislokasyonlarda bu tekiğin başarısız olduğunu da itiraf etmektedir. Ancak "splint- casting" tedavisinde uygulama kolaylığı da kabul edilmelidir.¹⁷

Ülkemizde insidansa yönelik çok merkezli geniş kapsamlı araştırmalar bulunmamaktadır.^{18,19} Değişik bölgelerde yapılan ile araştırma sonuçlarına göre ülkemizde insidans yaklaşık %0.86-%17 değerleri arasındadır. Değerler arasındaki farklılıklar araştırma gruplarının çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır.²⁰ Tarama grupları genellikle pediatrik ortopedi bölümünde, yüksek riskli ya da muayene ile kuşkulanan olgulardan oluşmaktadır (Resim 3). Bizim hasta grubumuz ise normal yenidoğan muayenesinin bir parçası olarak radyoloji bölümüne yönlendirilen olgulardan oluşmaktadır. Hastanemizde her yenidoğan bebeğe rutin olarak ilk 1 aydan sonra ultrasonografi önerilmektedir. Ülkemizin batı kesiminde, halkın daha bilinçli olduğu ve kundaklamanın tamamen ortadan kalktığı bir bölgede yapılmış olması nedeniyle de oranımız diğer bölgelere göre daha düşüktür.

Resim 3: Türkiye'nin de içinde olduğu bazı ülkelerde DKÇ insidansına yönelik review sonuçları görülmektedir (19 numaralı kaynaktan alınmıştır).



Sonuç olarak, bulgularımız, gelişimsel kalça displazisi tanısında, kolay uygulanabilen, tekrarlanabilen, güvenilir ve etkin bir tanı yöntemi olarak ultrasonografisinin yaygın olarak kullanılmasının, toplumda ileri evre kalça displazisi prevalansının azalmasında önemli olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

1. Rombouts JJ, Rissillon R. Natural history of congenital hip dislocation during the first year of life. *Acta Orthopaedica Belgica*. 1990;56:125–139
2. Von Rosen S. Diagnosis and treatment of congenital dislocation of the hip joint in the newborn. *Journal of Bone and Joint Surgery, British*. 1962;44:284–291
3. MacKenzie IG, Wilson JG. Problems encountered in the early diagnosis and management of congenital dislocation of the hip. *Journal of Bone and Joint Surgery, British*. 1981;63(1):38–42
4. Berman L., Catterall A. Ultrasound of the hip: a review of the applications of a new technique. *The British Journal of Radiology*. 1986; 59: 13–17
5. Bialik V., Ravveni A., Pery M., Fishman J. Ultrasonography in developmental displacement of the hip; A critical analysis of our results. *Journal of Pediatric Orthop*. 1989; 9:154–156
6. Castelein RM., Sauter JM. Ultrasound screening for congenital dysplasia of the hip in newborn; its value. *Journal of Pediatric Orthop*. 1988;8:666–70
7. Rosendahl K, Markestad T, Lie RT. Congenital dislocation of the hip: a prospective study comparing ultrasound and clinical examination. *Acta Paediatrica*. 1992;81(2):177–181.
8. Kutlu A, Memik R, Mutlu M, Kutlu R, Arslan A. Congenital dislocation of the hip and its relation to swaddling used in Turkey. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 1992;12(5):598–602.
9. Clarke NMP. Role of ultrasound in congenital hip dysplasia. *Archives of Disease in Childhood*. 1994;70(5):362–363.
10. Terjesen T, Holen KJ, Tegnander A. Hip abnormalities detected by ultrasound in clinically normal newborn infants. *Journal of Bone and Joint Surgery, British*. 1996;78(4):636–640.
11. Stover B, Bragelmann R, Walther A, Ball F. Development of late congenital hip dysplasia significance of ultrasound screening. *Pediatric Radiology*. 1993;23(1):19–22.
12. Graf R. Classification of hip joint dysplasia by means of sonography. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 1984;102:248–255.
13. Roovers EA, Boere-Boonekamp MM, Castelein RM, et al. Effectiveness of ultrasound screening for developmental dysplasia of the hip. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:25–30
14. Herring JA. Tachdjian's pediatric orthopedics, 3rd edn. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2002;514–26
15. Vane AG, Gwynne Jones DP, Dunbar JD, et al. The diagnosis and management of neonatal hip instability: results of a clinical and targeted ultrasound screening program. *J Pediatr Orthop* 2005;25:292–5
16. Harcke T., Grissom LE. Performing Dynamic Sonography of the Infant Hip H. *AJR* October 1990;155:837–844
17. Novick GS. [Sonography in pediatric hip disorders](#). *Radiol Clin North Am*. 1988 Jan; 26(1):29–53.
18. Akman A, Korkmaz A, Aksoy MC, Yazici M, Yurdakök M, Tekinalp G. Evaluation of risk factors in developmental dysplasia of the hip: results of infantile hip ultrasonography. *Türk J Pediatr* 2007;49:290–294
19. Loder RT, Skopelja EN. The Epidemiology and Demographics of Hip Dysplasia. *ISRN Orthop*. 2011; 238607.
20. Doğruel H, Atalar H, Yavuz OY, Uraş İ, Günay C, Şaylı U. Türkiye’de Gelişimsel Kalça Displazisi Sıklığının ve Tarama Programlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:357–60

Presentation ID/Sunum No= 105

Oral Presentation / Sözlü Sunum

**Papiller-Kistik Tip Asinik Hücreli Karsinom: İnce İğne Aspirasyonu
Değerlendirmesinde Tanıda Düşülebilecek Tuzaklar;
Olgu Sunumu ve Literatür Taraması**

Dr. Büşra Erşan Erdem¹,

Doç.Dr. Çiğdem Vural²

¹Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet

Asinik hücreli karsinom (AHK), düşük dereceli malign tükürük bezi tümörüdür. Tüm tükürük bezi tümörlerinin %1-3'ünü oluşturmaktadır. En sık yerleşim yeri parotis bezi (%86) olmakla birlikte, submaksiller glandlar, minör tükürük bezleri ve hatta tükürük bezi dışında meme, akciğerler ve pankreasta da görülebirlirler. Asinik hücreli karsinom papiller kistik varyant (AHK-PKV) ise AHK'ye göre daha genç yaşlarda (10-40 yaş) görülmesi ve 10'lu yaşlarda ölümcül seyretmesi nedeniyle, AHK'nın önemli bir alt tipini oluşturmaktadır. Bizim vakamız, 48 yaşında kadın hastada, yumuşak damak yerleşimli 1x1 cm boyutunda kitle izlendi. Aspirasyonunda, küçük tek tabakalı hücre grupları izlenmekte olup, diskoheviz hücreler ve papiller yapılar da mevcut idi. Hücreler, geniş-vakuolize sitoplazmalı, eksantrik-santral yerleşimli yuvarlak-oval nükleusluydu. Yer yer onkositik sitoplazmalı hücreler izlendi. Giemsa boyalı yaymalarda, azurofilik sitoplazmik granüller görüldü. Zemin ise kanamalı olup, histiyositler mevcuttu. Nekroz, müsin yoktu. AHK-PKV tanısı verildi. AHK-PKV, nadir görülmesi, kötü prognozlu seyretmesi ve sitomorfolojik çeşitliliği nedeniyle ince iğne aspirasyonlarında tanısı problematik olan tümörlerdir. Bu nedenle, tükürük bezi aspirasyonlarında, AHK-PKV'nun morfolojik çeşitliliği akıldan çıkartılmamalı ve ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: asinik hücreli karsinom, papiller-kistik varyant, tükürük bezi

Abstract:

Acinic cell carcinoma (ACC) is a low-grade malignant salivary gland tumor. It accounts 1-3% of all salivary gland tumors. Although the most common location is the parotid gland (86%), they can also be seen in the submaxillary glands, minor salivary glands, breast, lungs, and pancreas. Acinic cell carcinoma papillary cystic variant (ACC-PCV) is seen at younger ages (10-40 years) than ACC and has a fatal course in the first decade. In our case, a 48-year-old female patient, a 1x1 cm mass located on the soft palate was observed. Small monolayer cell groups, discohesive cells and papillary structures were also present in the fine needle aspiration sample. Cells were round-oval nuclei with large-vacuolized cytoplasm. Oncocytic cytoplasm was observed locally. Azurophilic cytoplasmic granules were seen on Giemsa stained smears. The background was hemorrhagic and there were histiocytes. There was no necrosis, no mucin. A diagnosis of ACC-PCV was made. . ACC-PCV are tumors with problematic diagnosis in fine needle aspiration due to their rarity, poor prognosis and cytomorphological diversity. Therefore, in salivary gland aspirations, the morphological diversity of AHK-PKV should be known and differential diagnosis should be made.

Keywords: acinic cell carcinoma, papillary-cystic variant, salivary gland



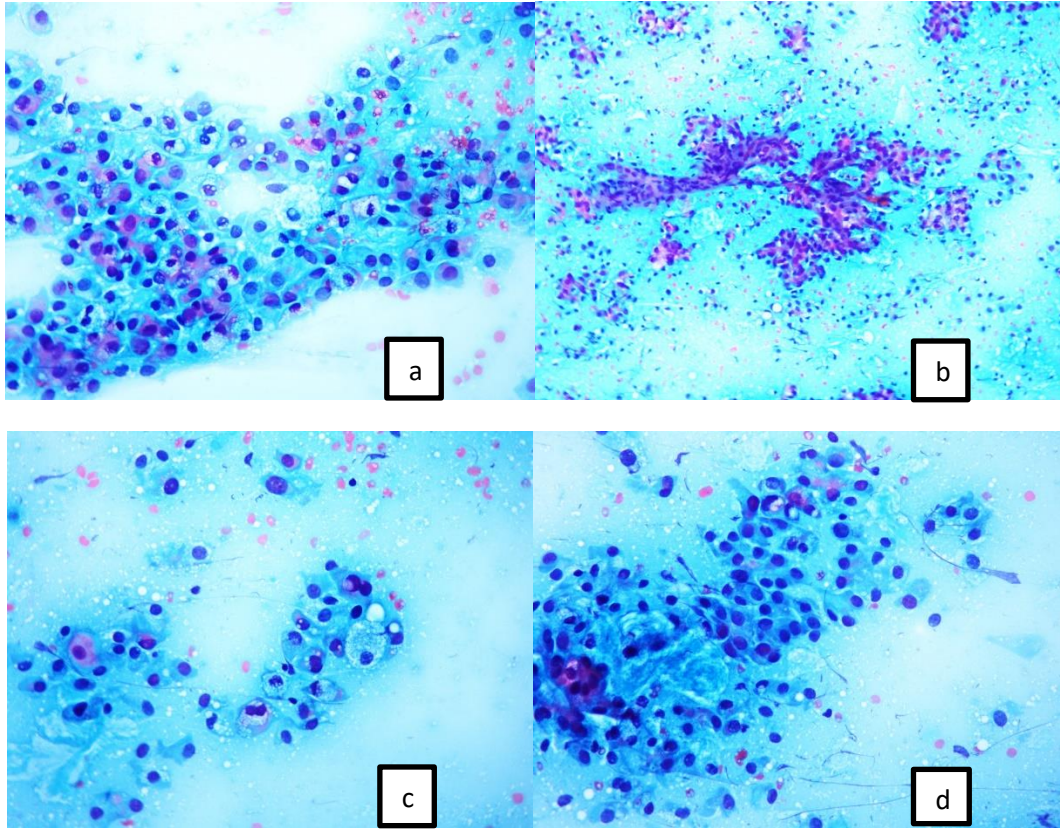
Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre asinik hücreli karsinom (AHK), seröz asiner diferansiyasyona sahip, sitoplazmalarında zimojen sekresyon granülleri ile karakterize, malign epitelyal tükrük bezi tümörüdür.¹ Yavaş büyüme özelliğine sahip, düşük dereceli bir tümördür. Tüm tükrük bezi tümörlerinin %1-3'ü gibi az bir bölümünü oluşturmaktadır.² AHK'nin tanımlanmış pekçok histopatolojik alt tipi mevcuttur: solid, mikrokistik, papiller-kistik, foliküler ve dediferansiye gibi. En sık görülen alt tipi ise solid ve mikrokistikdir.³ Asinik hücreli karsinom papiller kistik varyant (AHK-PKV) ise diğer alt tiplere göre daha nadir görülmesine (tüm AHK'lerin yaklaşık 1/4'ü) rağmen histomorfolojik özelliklerin çok çeşitli olması nedeniyle daha çok araştırılan ve bu yüzden daha çok bilinen bir alt tipdir.⁴ Doku örneklerinde tanı vermek daha kolay olmakla birlikte ince iğne aspirasyonunda tanısal yaklaşım oldukça zordur.⁵ Bu makalede, AHK-PKV'nin sitomorfolojik çeşitliliği ve ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken bulguları literatür bulguları eşliğinde değerlendirdik.

Olgu

Bizim vakamız, 48 yaşında kadın hasta, yumuşak damak yerleşimli 1x1 cm boyutunda kitleye sahipti. Kontrastlı maksillofasiyal bilgisayarlı tomografi incelemesinde, yumuşak damak sol yarımında, superiyor kesimden dil posteriyor-kök komşuluğuna uzanım gösteren yaklaşık 10x9 mm boyutunda heterojen-hipodens hafif kontrastlanma izlenen lezyon görüldü. Radyolojik ve klinik ön tanımlar, pleomorfik adenom ve enterik kist idi. Olgunun kliniği incelendiğinde daha önceden tanı aldığı bir malignite yoktu. Ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon örneğinden hazırlanan yaymalar, Papanicolaou ve May-Grünwald-Giemsa ile boyandı. Mikroskopik incelemede, yaymalarda orta derecede hücresellik izlendi. Hücreler küçük tabakalar oluşturmakta olup diskoheziv hücreler ve papiller yapılar da mevcut idi (Resim 1a ve 1b). Hücrelerde izlenen en belirgin özellik geniş-vakuolize sitoplazmalı olmaları olup, eksantrik-santral yerleşimli yuvarlak-oval nükleuslara sahip olup nükleolusları belirsiz olmasıydı (Resim 1c ve 1d). Hücrelerde belirgin atipi izlenmemekle birlikte nükleer pleomorfizm yer yer dikkati çekmektedir. Bazı hücrelerde izlenen tek sitoplazmik vakuoller, taşlı yüzük morfolojisinde olup müsinöz hücreleri andırmaktadır. Giemsa boyalı yaymalarda, azurofilik sitoplazmik granüller görüldü. Yaymalarda, fokal olarak onkositik sitoplazmalı hücreler de izlendi. Zemin ise kanamalı olup, seyrek histiyositler mevcuttu.

Resim 1: Tabaka halinde dizilmiş neoplastik hücre grupları ve nükleuslarda izlenen pleomorfik görünüm (Hematoksilen&Eozin x400)(a); papiller hücre grupları (Hematoksilen&Eozin x400) (b); sitoplazmik vakuoller ile eksantrik yerleşimli nükleuslar (Hematoksilen&Eozin x400) (c,d)



Sonuç

AHK-PKV, AHK'nin nadir görülen alt tipidir. AHK'ye göre daha genç yaşlarda (10-40 yaş) görülmesi ve 10'lu yaşlarda ölümcül seyretmesi nedeniyle klinik önemi yüksektir.⁵ AHK, en sık olarak parotis bezinde (%86) görülmekle birlikte, submaksiller glandlar, minör tükürük bezleri, oral kavitede daha nadiren izlenirler.^{2,3} Literatürde tükürük bezi dışında, larinks, burun, paranasal sinüsler, meme, akciğerler, prostat, mide ve pankreasta bildirilen vakalar mevcuttur.⁶⁻¹² Etiyolojisi kesin olarak bilinmese de radyasyon maruziyeti ve genetik yatkınlık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Klinik olarak genellikle yavaş büyüyen kitle ile presente olmaktadır. Tanı anında lenf nodu veya uzak organ metastazı oldukça nadir olup, literatürde tanı anında lenf nodu metastazı bildirilmiş 1 vaka mevcuttur.¹³

AHK-PKV sitomorfolojik olarak çok polimorfik yapılarda olabilmesi nedeniyle, ince iğne aspirasyonlarında tanısal zorluklara yol açmakta ve pek çok benign ve malign durumlarla karışabilmektedir. Sitolojik incelemede, yaymalar genellikle hipersellüler olarak karşımıza çıkmaktadır. Hücreler çoğunlukla tek sıralı tabakalar oluşturmakta olup, papiller yapılar seyrek olarak izlenebildiği gibi belirgin olarak da görülebilmektedir. Yayınlarda AHK-PKV için asiner yapıların pek sıklıkta görülmediği söylene de, kesin bir bulgu olamadığı, nadir de olsa görülebildiği bildirilmiştir.⁵ Bizim vakamızda belirgin vakuolize yapıda hücre grupları yanısıra, papiller ve asiner morfolojiye sahip alanlar da izlenmiştir. Vakuolize sitoplazmalı hücrelerin özellikle histiyositlerden ayrımı sorun yaratabilmektedir. Ancak histiyositlerin sitoplazmik sınırlarının belirsiz olması, nükleolus içermemesi ile nükleer atipinin bulunmaması ile ayrım yapılabilir. Olgumuzda vakuolize sitoplazmalı hücreler çok sayıda olup, ilk bakışta kistik bir lezyonu akla getirmektedir. Ancak, ayrıntılı değerlendirmede, bu hücrelerin nükleer pleomorfizm gösterdiği, yer yer

binükleer olduğu ve Giemsa boyasında azurofilik sitoplazmik granüller içerdiği görülmüş ve histiyositlerden ayrımı yapılmıştır.

İnce iğne aspirasyonlarında, AHK-PKV tanısına ulaşırken pek çok benign-malign neoplaziden ayrımını yapmak gerekmektedir. Ayırıcı tanısında, benign kistik lezyonlar, pleomorfik adenom, mukoeptidermoid karsinom (MEK), Warthin tümörü, papiller tiroid karsinom metastazları ve diğer metastatik tümörler akla gelmelidir. Benign kistik lezyonlardan ayrımı, hücreliliği, nükleer atipisi nedeniyle daha kolay olabilse de vakuolize sitoplazması nedeniyle öncelikle ayırıcı tanıda MEK gelmektedir. Ancak MEK'te müsinöz ve nekrotik bir zeminin izlenmesi, hücrelerinin sitoplazmalarının müsin dolu olması tipiktir. AHK-PKV'da kistik zemin ve papiller morfoloji nedeniyle Warthin tümörü de ayırıcı tanıda problematik olabilmektedir. Ancak AHK-PKV'lerde belirgin onkositik morfolojinin ve lenfositik bir zeminin görülmemesi yardımcı olabilecek bulgulardır. Pleomorfik adenomda izlenen kondromiksioid stroma ise AHK-PKV'den ayrımında kullanılabilecek en karakteristik özelliiktir.

AHK-PKV'nin morfolojik çeşitliliği nedeniyle tanı alması zor bir neoplazi olup, yanlış tanı riskinin oldukça yüksek olduğu bir AHK alt tipidir. Literatürdeki bulgular, AHK'nın ince iğne aspirasyon sitolojisinde doğru tanı alma oranının %13,7-68 olduğunu bildirmekte olup, PKV için bu oranın daha da düşeceği aşıkardır.⁵ AHK-PKV'nin polimorfik bir görünüme sahip olması ve literatürde spesifik sitolojik bulgularının incelendiği az sayıda vaka serisinin olması (2 adet 5 vakalık, 1 adet 7 vakalık çalışma) tanı zorluğunu, bu nedenle de yanlış tanı olasılığını arttırmaktadır.^{14,15} AHK-PKV, nadir görülmesi, kötü prognozlu seyretmesi ve sitomorfolojik çeşitliliği nedeniyle ince iğne aspirasyonlarında tanısı problematik olan tümörlerdir. Bu nedenle, tükürük bezi tümörlerinde, özellikle de aspirasyon örneklerinde AHK-PKV'nin morfolojik çeşitliliği akıldan çıkartılmamalı ve ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır.

Kaynakça

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press: Lyon; 2005.
2. Kumar U. Acinic Cell Carcinoma Papillary-Cystic Variant: Diagnostic Pitfalls in Fine Needle Aspiration Cytology. J Clin Diagn Res. 2017;11(5):ED05-ED06.
3. Sheyn I, Yassin R, Seiden A, Nestok BR. Papillary-cystic variant of acinic cell carcinoma of the salivary gland diagnosed by fine needle aspiration biopsy. A case report. Acta Cytol. 2000;44(6):1073-1076.
4. Datar SS, Poflee SV, Pande NP, Umap PS. Preoperative cytological diagnosis of papillary cystic variant of acinic cell carcinoma: A key consideration in patient management. J Cytol. 2015;32(3):191-193.
5. Mosunjac MB, Siddiqui MT, Tadros T. Acinic cell carcinoma-papillary cystic variant. Pitfalls of fine needle aspiration diagnosis: study of five cases and review of literature. Cytopathology. 2009;20(2):96-102.
6. Boscolo-Rizzo P, da Mosto MC, Marchiori C, Boccato P. Transglottic acinic cell carcinoma. Case report and literature review. ORL J Otorhinol laryngol Relat Spec. 2004; 66(5):286-289.
7. Von Biberstein SE, Spiro JD, Mancoll W. Acinic cell carcinoma of the nasal cavity. Otolaryngol Head Neck Surg. 1999 May; 120(5):759-762.
8. Manace ED, Goldman JL. Acinic cell carcinoma of the paranasal sinuses. Laryngoscope 1971; (81):1074-1082.

9. Kitagami H, Kondo S, Hirano S, Kawakami H, Egawa S, Tanaka M. Acinar cell carcinoma of the pancreas: clinical analysis of 115 patients from Pancreatic Cancer Registry of Japan Pancreas Society. *Pancreas*. 2007 Jul; 35(1):42-46.
10. Sun Y, Wasserman PG. Acinar cell carcinoma arising in the stomach: a case report with literature review. *Hum Pathol*. 2004 Feb ;35(2):263-265.
11. Ukoha OO, Quartararo P, Carter D, Kashgarian M, Ponn RB. Acinar cell carcinoma of the lung with metastasis to lymph nodes. *Chest*. 1999 Feb; 115(2):591-595.
12. Tanahashi C, Yabuki S, Akamine N, Yatabe Y, Ichihara S. Pathol Pure acinar cell carcinoma of the breast in an 80-year.
13. Al-Zaher N, Obeid A, Al-Salam S, Al-Kayyali BS. Acinar cell carcinoma of the salivary glands: a literature review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2009;2(1):259-264.
14. Ali SZ. Acinar-cell carcinoma, papillary-cystic variant: a diagnostic dilemma in salivary gland aspiration. *Diagn Cytopathol* 2002;27:244–50.
15. Shet T, Ghodke R, Kane S, Chinoy RN. Cytomorphologic patterns in papillary cystic variant of acinar cell carcinoma of the salivary gland. *Acta Cytol* 2006;50:388–92.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Büyük İnsizyonel Hernilerde Double Mesh Kullanımı****Dr. Gülten Çiçek Okuyan¹**¹*Istanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi***Özet**

Giriş: İnsizyonel herniler laparotomilerden sonra sık görülen bir komplikasyondur. Büyük ventral hernilerin özellikle de birkaç kez nüks eden vakaların onarımı oldukça zor olabilmektedir. Nüks oranlarını azaltmak için farklı teknikler uygulanmaktadır. Bu çalışmada; büyük defekti olan insizyonel hernilerde gerilimsiz bir karın duvarı rekonstrüksiyonu sağlamak ve fasyayı güçlendirebilmek için intraperitoneal dual mesh ve onlay polipropilen mesh'in birlikte uygulandığı double mesh kullanımının, nüks ve postop komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. **Metod:** Ocak 2017- Aralık 2019 tarihleri arasında, defekti 10 cm den büyük orta hat insizyonel hernili, fasyası tam olarak kapatılamayan ve cerrahi olarak intraperitoneal Dual mesh ve onlay polipropilen meshin birlikte kullanıldığı bir yöntem olan double mesh ile herni onarımı yapılan 9 hasta, hastane kayıtları ve telefonla aranarak retrospektif olarak incelendi. **Bulgular:** Üçü kadın altısı erkek olan hastaların yaş ortalaması 63.4±8.15 idi. Ortalama BMI 33.35 ± 6.28, ASA skoru:2 ve 3 olup, dokuz hastanın sekizinde bir veya daha fazla ek hastalık mevcuttu. Defektin transvers boyutu 10 cm ile 20 cm arasında, ameliyat süresi ortalama 213.3±33.0 dakika, hastanede kalış süresi ortalama 8.4±4.2 gün idi. Kullanılan dual mesh boyutu 15*15* ile 20*30 cm polipropilen mesh 15*15 ile 30*30 cm arasındaydı. Postoperatif komplikasyon olarak iki hastada pulmoner emboli, bir hastada brid ileus, iki hastada seroma, bir hastada yara yeri enfeksiyonu görülmüştür. Bir hastada peroperatif ince barsak yaralanması olmuş ve primer onarım uygulanmıştır. Ortalama takip süresi 21.4±8.5 ay olan ve 1 yıla kadar 3 ayda bir, daha sonra yıllık kontrole çağrılan hastalarda kalıcı ağrı ya da nüks izlenmemiştir. **Sonuç:** Büyük insizyonel hernilerde gerilimsiz karın duvarı rekonstrüksiyonu için, double mesh tekniği ile herni onarımının, düşük morbidite ve azalmış nüks oranlarına katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Ancak hasta sayısının kısıtlı olmasından dolayı daha fazla hasta serileri olan çalışmalara ve daha uzun takip sürelerine ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: dev insizyonel herni, double mesh, underlay-onlay

Giriş

Abdominal cerrahi sonrası insizyonel herni gelişimi önemli bir komplikasyondur. Daha önce yayınlanmış serilerde %20'ye kadar oranlar bildirilmektedir (1,2). Bu oran hastanın yaşı, obezite, yandaş hastalıklar gibi klinik özellikler ve uygulanan cerrahi tekniklere göre farklılıklar gösterebilmektedir (1).

İnsizyonel hernilerin cerrahisinde uzun yıllardır uygulanan açık yöntemin yanısıra son yıllarda laparoskopik ve robotik cerrahi uygulanarak mesh ile onarım yapılmaktadır (3).

İnsizyonel herninin açık yöntemle onarımı esnasında greftin karın duvarının farklı anatomik katmanlarına tespit edilmesi söz konusudur. Bu farklı onarım teknikleri “onlay”, “inlay”, “underlay” ve “sublay” olarak gruplandırılabilir (1).

İnsizyonel hernilerde açık mesh ile onarımda sublay teknik altın standart olarak kabul edilmektedir.(4)Ancak yapılan çalışmalarda onlay mesh ile onarımın sublay onarıma göre daha fazla nüks



ve postop komplikasyon olduğunu bildiren yayın (5) olduğu gibi iki teknik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildiren yayın da bulunmaktadır (6).

Mesh ile onarımda nüks oranları %3-24 arasında bildirilmektedir (7). Nüks oranlarını ve postop komplikasyon görülme oranlarını azaltabilmek için farklı modifikasyonlar uygulanmıştır. Kompleks insizyonel hernilerde double mesh, component separasyon ile mesh uygulamaları da bu yönde geliştirilen tekniklerdir.

Double mesh tekniği ilk olarak usher tarafından bildirilmiş ve günümüze kadar birkaç modifikasyonu yayınlanmıştır (8,9). 1990 da Ramirez ve arkadaşları (10) component separasyon tekniğini prostetik materyal kullanmadan tanımlamışlardır. Bu teknik, batın duvarı yüzeyini genişletir ve defektin orta hatta kapanmasını sağlar, ancak yeni hernilerin oluşumuna yol açabilecek batın duvarında zayıf alanlar yaratabilir. Ayrıca 10 cm den büyük multipl nüksleri olan ve batın duvarı zayıf olan hastalarda artmış postop morbidite ve uzun süre hastanede yatış gerektirmesi gibi nedenlerden dolayı optimal bir çözüm olmayabilir (11).

Gereç ve Yöntem

Ocak 2017- Aralık 2019 tarihleri arasında, defekti 10 cm den büyük orta hat insizyonel herni tespit edilen, fasyası tam olarak kapatılamayan ve intraperitoneal Dual mesh ile onlay polipropilen meshin birlikte kullanıldığı double mesh tekniğiyle herni onarımı yapılan dokuz hasta hastane kayıtları veya telefonla aranarak retrospektif olarak incelendi.

İnsizyonel herni tanısı fizik muayene ,karın ultrasonografisi ya da bilgisayarlı tomografi ile kondu. 10 cm den büyük defekti olan ve fasyası tam olarak kapatılamayan ve karın duvarı zayıf olan hastalara bu tekniğin uygulanmasına karar verildi. Acil cerrahi, asit varlığı ve metastatik hastalık olması dışlanma kriteri idi.

Hastalara ait demografik veriler (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ)) , Amerikan Anestezistler Derneği (American Society of Anesthesiologist-ASA) skoru, defektin çapı (cm), kullanılan mesh boyutu, ameliyat süresi (dakika), , hastanede kalış süresi (gün) ,komplikasyonlar ve nüks parametreleri kaydedildi.

Cerrahi Teknik

Herni kesesi ortaya konduktan sonra batına girildi. Adezyonlar ayrıştırıldı ve intraperitoneal olarak (underlay) dual (composit) mesh defect kenarlarından en az 3 cm olacak şekilde prolen U suturlerle fasyaya tutturuldu. Fasyası kapatılamayan kısımlarında herni kesesi dual meshin üzerine kapatıldı. Daha sonra defect kenarlarından 5 cm olacak şekilde anterior rektus üzerinde onlay polipropilen meshin yerleştirilmesi için diseksiyon yapıldı ve onlay olarak mesh prolen suturler ile tespit edildi. Loja aspiratif dren konarak operasyon sonlandırıldı.

Bulgular

Üçü kadın altısı erkek olan hastaların yaş ortalaması 63.4 ± 8.15 idi. Ortalama BMI 33.35 ± 6.28 , ASA skoru:2 ve 3 olup, dokuz hastanın sekizinde bir veya daha fazla ek hastalık mevcuttu. Defektin transvers boyutu 10 cm ile 20 cm arasında, ameliyat süresi ortalama 213.3 ± 33.0 dakika, hastanede kalış süresi ortalama 8.4 ± 4.2 gün idi. Kullanılan dual mesh boyutu 15×15 cm ile 20×30 cm polipropilen mesh 15×15 ile 30×30 cm arasındaydı. Postoperatif komplikasyon olarak iki hastada pulmoner emboli, bir hastada brid



ileus, iki hastada seroma, bir hastada yara yeri infeksiyonu görülmüştür. Bir hastada peroperatif ince barsak yaralanması olmuş ve primer onarım uygulanmıştır. Ortalama takip süresi 21.4 ± 8.5 ay olan ve 1 yıla kadar 3 ayda bir, daha sonra yıllık kontrole çağrılan hastalarda kalıcı ağrı ya da nüks izlenmemiştir.

Tartışma

Abdominal cerrahi sonrası insizyonel herni gelişimi önemli bir komplikasyondur. Daha önce yayınlanmış serilerde %20'ye kadar oranlar bildirilmektedir(1,2).İnsizyonel herni defekt çaplarına göre; küçük (<5 cm), Orta (5-10 cm) ve Büyük (> 10 cm) olarak sınıflandırılırlar (12).

Dört farklı greft yerleşim tekniğine (“onlay”, “inlay”, “sublay” ve “underlay”) yönelik yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde, rekürrens, yara enfeksiyonu ve diğer yara komplikasyonları açısından en düşük oranların “sublay” yöntem uygulandığında görüldüğü raporlanmaktadır(13).Ancak çalışmalarda nüks konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Standart “sublay” tekniğinde %24'e kadar yüksek rekürrens oranları da rapor edilmektedir (14).

Büyük ve kompleks herniler için nüks ve komplikasyonları azaltabilmek için component separasyon tekniği ve double mesh tekniği gibi farklı modifikasyonlar geliştirilmiştir.

Literatürde sandwich teknik, double mesh ile onarım, component separasyonla double mesh tekniği gibi farklı isimlerde yayınlar mevcut olup bunları derleyip sunan bir çalışmada,vaka sayıları az olsa da nüks oranları çok düşük olarak belirtilmiştir (15)

Component separasyon prosedürünün nüks ve komplikasyon oranlarını azaltmak için mesh ile onarım eklenmiş tek mesh ile onarım ve componenet separation teknikte %15, component separasyon tekniğine double mesh ile onarım eklendiğinde % 9 nüks saptamışlardır (16).Bir başka çalışmada ise %21 morbidite,%2 nüks tespit edilmiştir (17).

Literatürde farklı double mesh uygulanım teknikleri mevcuttur; intraperitoneal double mesh tekniğinde iki mesh intraperitoneal onlay olarak 19 hastaya uygulanmış ve bir hastada postop yara yeri infeksiyonu (%5,8), bir hastada fatal pulmoner emboli (%5,8), 6 hastada ağrı (%35,3) görülmüş ve 30 aylık takipte nüks izlenmemiştir (18).

Double onlay mesh tekniğinde, Moreno-Egea ve ark. (19) intraperitoneal ve supraaponörotik alana double mesh uyguladıkları 50 hastada %10 seroma,%4 cilt nekrozu,%2 yara yeri infeksiyonu, ve 48 aylık takipte sıfır nüks tespit etmişlerdir.Rubio (20) nun çalışmasında PTFE mesh kullanarak uyguladıkları double onlay mesh çalışmasında bir hastada seroma gelişimi nedeni ile mesh ekstraksiyonu gerekmiştir.

Underlay (preperitoneal alan) ve onlay mesh kombinasyonunun uygulandığı diğer bir 21 hastalık double mesh tekniğinde dev insizyonel herni grubunda % 18 ,küçük defekti olan grupta % 0 nüks tespit edilmiş,yara yeri komplikasyonları açısından dev ve küçük defekt onarımları arasında fark bulunmamış ve bu tekniğin güvenli bir metod olduğunu belirtmişlerdir (21).

49 hastalık başka bir çalışmada ortalama 142 aylık takipte %4 nüks, %38,7 postop komplikasyon izlenmiş (22).



Erlangen inlay onlay mesh (EIOM) tekniği kullanılan 163 hastalık çalışmada ortalama 70 aylık takipte %3,7 nüks tespit edilmiş.BMI >32 üzerinde olan hastalarda nüks oranının daha fazla olduğu (%10,5-%1,7), ayrıca gelişen nüksün ameliyatı uygulayan cerrahın deneyiminden bağımsız olduğunu bildirmişlerdir.Cerrahi sonuçtan hasta memnuniyeti % 91 olarak bulmuşlardır ve bu prosedürün güvenle ve etkili olarak uygulanabileceğini belirtmişlerdir (23).

İnsizyonel herni onarımı sonrası yara enfeksiyonu, seroma ve hematoma gibi yara komplikasyonları değişen oranlarda görülebilmektedir. Bu tür komplikasyonlar doku disseksiyonu genişliği ve kullanılan greft materyali ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir (1).

Çalışma grubumuzda 2 hastada seroma,2 hastada yara yeri enfeksiyonu 1 hastada pulmoner emboli izlenmiş olup clavien dindo sınıflamasında 1 olarak değerlendirilmişlerdir.Kronik ağrı izlenmemiştir.Ayrıca ortalama 2 yıllık takipte nüks tespit edilmemiştir.

Bununla birlikte, yapılan derleme çalışmasında (15) yayınlanan çalışmaların tümü küçük vaka serileri olduğundan ve karşılaştırmalı bir araştırma yapılmadığından, sonuçları yorumlarken dikkatli olunması önerilmiştir. Karşılaştırmalı çalışmalara acilen ihtiyaç vardır.Bunlara rağmen elde edilen düşük nüks oranları umut vericidir

Double mesh onarımlarında yara komplikasyonları, anterior rektus kılıfı üzerinde geniş diseksiyonla onlay mesh uygulaması sonucu yüksek bulunabilir. Bu nedenle onlay mesh yerine intraperitoneal meshe ek olarak ikinci meshin sublay veya inlay konulmasının daha az diseksiyon yaratacağından komplikasyon oranlarını azaltabileceği belirtilmiştir. (24). Çalışmamızda cilt nekrozu izlenmemiştir.

Onlay mesh ile onarım ve modifiye double (Sublay-onlay) mesh onarımının karşılaştırılmalı çalışmasında kronik ağrı, korsaj hissi, yara komplikasyonları modifiye double tekniğinde daha az bulunmuş olup, iki grupta da nüks izlenmemiştir (25).

Sonuç olarak bu literatürler ışığında büyük ve kompleks insizyonel hernilerde yaptığımız intraperitoneal ve onlay mesh onarımı ile yapılan double mesh tekniğinin güvenle uygulanabileceğini ve nüks oranlarını azaltabileceğini düşünmekteyiz. Ancak vaka sayısının az olması ve karşılaştırılmalı olmamasından dolayı uzun vadeli ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Acar T, Acar N, Sür Y, Kamer E, Atahan K, Genç H, Hacıyanlı M. The Effects of Operation Technique on Recurrence of Incisional Hernia Repair. Sisli Etfal Hastan Tip Bul 2020;54:23-8.
2. Eriksson A, Rosenberg J, Bisgaard T. Surgical treatment for giant incisional hernia: a qualitative systematic review. Hernia 2014;18:31-8.
3. Köckerling F, Hoffmann H, Mayer F ve diğ.What are the trends in incisional hernia repair? Real-world data over 10 years from the Herniamed registry. Hernia 2020 Oct 19. doi: 10.1007/s10029-020-02319-y
4. Strambu V, Radu P, Bratucu M, et al. Rives technique, a gold standard for incisional hernias – our experience. Chirurgia (Bucur). 2013;108:46e50
5. J.J.Gleysteen,Mesh-reinforced ventral hernia repair;preference for 2 techniques, Arch.Surg. 144 (2009) 740-745



6. B.Sevinç,A.Okus, S.Ay, N.Aksoy, O.Karahan. Randomized prospective comparison of long-term results of onlay and sublay mesh repair techniques for incisional hernia. *Turkish Journal of Surgery* 34 (2018) 17-20
7. Schumpelick V, Klinge U, Junge K, Stumpf M. Incisional abdominal hernia: the open mesh repair. *Langenbecks Arch Surg.* 2004;389:1e5
8. Broker M, Verdaasdonk E, Karsten T (2011) Components separation technique combined with a double-mesh repair for large midline incisional hernia repair. *World J Surg* 35(11):2399–2402.
9. Fei Y (2012) Compound repair of intraperitoneal onlay mesh associated with the sublay technique for giant lower ventral hernia. *Ann Plast Surg* 69(2):192–196.
10. Ramirez OM, Ruas E, Dellon AL (1990) “Components separation” method for closure of abdominal-wall defects: an anatomic and clinical study. *Plast Reconstr Surg* 86(3):519–526
11. Nirav K. Desai, I. Michael Leitman, Christopher Mills, Valentina Lavarias, David L. Lucido, Martin S. Karpeh Jr., Open repair of large abdominal wall hernias with and without components separation; an analysis from the ACS-NSQIP database, *Ann. Med. Surg* 7 (2016) 14–19.
12. Mladenovikj D, Lozev I, Devaja A, Nikolovski A. The Chevrel technique in the treatment of midline giant incisional hernia. *Scr Sci Medica.* 2016;48
13. Holihan JL, Nguyen DH, Nguyen MT, Mo J, Kao LS, Liang MK. Mesh Location in Open Ventral Hernia Repair: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *World J Surg* 2016;40:89-99
14. Ayik N, Klein P, Grützmann R, Demir R. Long-term Outcome of Incisional Hernia Repairs Using the Erlangen Inlay Onlay Mesh (EIOM) Technique. *J Surg Res* 2019;243:14-22.
15. Köckerling F., Scheuerlein H., and Schug-Pass C. Treatment of Large Incisional Hernias in Sandwich Technique - A Review of the Literature. *Front. Surg.* 2018; 5:37:1-9
16. O'Halloran EB, Barwegen CJ, Dombrowski JM, Vandevender DK, Luchette FA ,Can't have one without the other: component separation plus mesh for repairing difficult incisional hernias. *Surgery* 2014;156(4):894–899.
17. Celdran A, Fraile M, Georgiev-Hristov T stepwise approach based on a rational use of components separation and double mesh prosthesis for incisional hernia repair , *Hernia.* 2016 Apr;20(2):201-7 A
18. Afifi RY. A prospective study between two different techniques for the repair of a large recurrent ventral hernia: a double mesh intraperitoneal repair versus onlay mesh repair. *Hernia* 2005;9(4):310–5.
19. Moreno-Egea A, Mengual-Ballester M, Cases-Baldó MJ, Aguayo-Albasini JL. Repair of complex incisional hernias using double prosthetic repair: single surgeon experience with 50 cases. *Surgery* 2010; 148(1):140–4
20. Rubio PA. Giant ventral hernias: a technical challenge. *Int Surg* (1994) 79(2):166–8.
21. Azar FK, Crawford TC, Poruk KE, Farrow N, Cornell P, Nadra O, et al. Ventral hernia repair in patients with abdominal loss of domain: an observational study of one institution's experience. *Hernia* 2017; 21(2):245–52.
22. Afifia RY, Hamoodb M, Hassanc M. The outcome of A. Double mesh intraperitoneal repair for complex ventral hernia: A retrospective cohort study .*International Journal of Surgery* 2018;53: 129–136
23. Ayik N, Klein P, Grützmann R, Demir R, Long-term Outcome of Incisional Hernia Repairs Using the Erlangen Inlay Onlay Mesh (EIOM) Technique *journal of surgical research.* November 2019; 243:14-22
24. Liang MK, Holihan JL, Kamal I ve diğ. Ventral Hernia management expert consensus guided by systematic. Review *Ann Surg . Ann Surg.* 2017 Jan;265(1):80-8
25. Farid M.,Fiad A.,Nour H.,Mohammed H., Management of Large Midline Incisional Hernia, Double Mesh Modification of Chevrel's Technique Versus On Lay Mesh Hernioplasty, A Comparative Study December .*RJPBCS* 2020 11(5):60-68

Presentation ID/Sunum No= 109

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Sağ Pnömonektomi Ve Sol Ana Bronş-Karina Sleeve Rekonstrüksiyonunda Cerrahi Alan Entübasyonu İle Tek Akciğer Ventilasyonu

Ufuk Turan¹,
Serkan Şenkal²

¹Uzman Doktor, Sağlık Bakanlığı Bor Devlet Hastanesi

²Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi

Özet

Öksürük şikâyeti olan 63 yaşında erkek hastanın sağ akciğer hiler bölgede ana bronşu çevreleyen atelektazik alanlar ve ana pulmoner arteri invaze eden bir kitle, üst lobta konsolide alanlar ve buzlu cam opasiteleri görülmüştür. Preoperatif solunum fonksiyon testlerine göre; FEV1:1,38L (%51), FVC:1,83L (%54), FEV1/FVC:75 (%99). Hipertansiyon ve diyabeti olan hasta için sağ pnömonektomi ve karinal rezeksiyon-rekonstrüksiyon planlandı.

Ameliyat günü hasta indüksiyon sonrasında 39 French sol çift lümelü tüp ile entübe edildi. Fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile pozisyonu doğrulandı. FOB sırasında sağ ana bronşa ve karinadan 1-2 cm proksimale doğru ilerleyen lokalize intrabronşiyal lezyon gözlemlendi. Arter kanülasyonu ve santral ven kateterizasyonu yapıldı. Anestezi planlaması yapılırken postoperatif entübe takibin anastomoz hattını kötü yönde etkileceği düşünülerek ameliyat sahasından ventilasyon seçeneği tercih edildi. Lateral dekübit pozisyonu verildikten sonra cerrahiye izin verildi. Eksplozasyonda hiler bölge dışında özofagus ve perikard üzerindeki lezyonların rezeksiyonu yapıldıktan sonra sağ pnömonektomi yapıldı. Sol ana bronş diseke edildikten sonra 7,5 steril spiralli entübasyon tüpü ile sol ana bronşa ameliyat alanından entübe edilerek ventile edilmeye başlandı. Trakea ve sol ana bronş başlanarak sütüre edilmeye başlandı. Sütürler anterior kısma ulaştığında endobronşiyal tüp çıkarıldı. Lateral pozisyonda video laringoskop ile tek lümenli endotrakeal entübasyon yapılarak sütürasyon tamamlandı. Toraks tüpü yerleştirilerek ameliyat bölgesi kapatıldı.

Hasta uyandırılmadan önce efektif ağrı kontrolünün sağlanabilmesi için ultrason yardımıyla erector spina plan bloğu yapıldı. Supin pozisyona alınarak uyandırıldı. Klinik takiplerinde komplikasyon gelişmedi. Fakat postoperatif 15. günde solunum sıkıntısı gelişen hasta tekrar opere edilerek sütürasyon hattında onarım yapıldı ve trakeal stent takıldı.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, karina, karina rekonstrüksiyonu, karina rezeksiyonu, trakeobronşiyal anastomoz.

One Lung Ventilation with Cross-Field Intubation for Right Pneumonectomy and Left Main Bronchus-Carina Reconstruction

Abstract

A 63-year-old male patient with a complaint of cough had atelectasis areas surrounding the main bronchus in the right lung hilar region and a mass invading the main pulmonary artery, consolidated areas in the upper lobe and ground glass opacities. According to preoperative respiratory function tests; FEV1:1.38L(51%), FVC:1.83L(54%), FEV1/FVC:75(99%). Right pneumonectomy and carinal resection-reconstruction were planned for the patient with hypertension and diabetes. The patient was intubated with a 39 French left double lumen tube after induction on the day of surgery. Tube position was confirmed by fiberoptic bronchoscopy (FOB). During FOB, a localized intrabronchial lesion was observed extending 1-2 cm proximal from the right main bronchus and carina. Arterial cannulation and central vein catheterization were performed. While planning anesthesia, considering that



postoperative intubated follow-up would adversely affect the anastomosis area, cross-field ventilation option was chosen. Surgery was allowed after the lateral decubitus position was placed. On exploration, after resection of the lesions on the esophagus, pericardium and the hilar region, a right pneumonectomy was performed. The left main bronchus was intubated and ventilated with a 7,5 sterile spiral intubation tube from the operating area, after the left main bronchus was dissected. The trachea and left main bronchus were started to be sutured. When the sutures reached the anterior part, the endobronchial tube was removed. Sutation was completed by single lumen endotracheal intubation with a video laryngoscope in the lateral position. The operation area was closed by placing a thorax tube.

Before the emergence, an erector spina plane block was performed with the guide of ultrasound to ensure effective pain control. The Emergence performed in the supine position. No complications developed in clinical follow-up. However, the patient developed respiratory distress on the postoperative 15th day. After the exploration the suture line was repaired and a tracheal stent was placed.

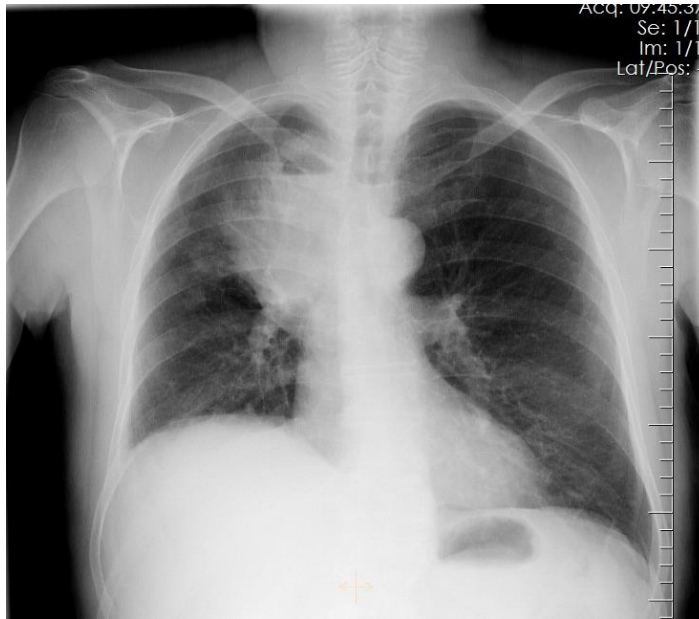
Keywords: Carina, carina reconstruction, carina resection, lung cancer, tracheobronchial anastomosis.

Olgu

Karinal sleeve rezeksiyonlar hem cerrahi hem de anestezi yönetimi açısından zorlayıcı prosedürlerdendir¹. Birçok hastaya ameliyat şansını yitirmiş safhalarda tanı konulmaktadır². Bu prosedür uygulanan hastalarda ise mortalite ve morbidite sıradan toraks cerrahilerine göre yüksektir³. Anestezi yönetiminindeki ana endişe yeterli ventilasyon ve gaz değişiminin sağlanmasıdır³. Bunu sağlamak için Ameliyat prosedürünün kompleksliğine göre HFJV, cerrahi alandan entübasyon, kardiyopulmoner bypass (KPB) ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) kullanılabilir^{1,3}.

Öksürük şikâyeti ile hastaneye başvuran 63 yaşında erkek hastanın akciğer grafisinde sağ akciğerde yaygın lezyon izlenmiş (Fotoğraf.1). Bilgisayarlı tomografide sağ akciğer hiler bölgede sağ ana bronşu çevreleyen atelektazik alanlar ve sağ ana pulmoner arteri invaze eden bir kitle, sağ akciğer üst lobta konsolide alanlar ve buzlu cam opasiteleri görülmüştür. Endobronşiyal biyopside small cell carsinoma olarak değerlendirilmiş. Preoperatif solunum fonksiyon testlerine göre; FEV1:1,38 L (%51), FVC: 1,83 L (%54), FEV1/FVC: 75 (%99). Hipertansiyon ve diabetes mellitusu nedeniyle ASA 2 olarak değerlendirilen hastaya sağ pnömonektomi ve karinal rezeksiyon-rekonstrüksiyon planlandı.

Fotoğraf.1



Ameliyathaneye alınan hastaya 2,5 mg/kg propofol, 1,5 mcg/kg fentanil ve 0,5 mg /kg rokuronyum ile indüksiyon yapıldıktan sonra 39 French sol çift lümelü tüp ile entübe edildi. Fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile pozisyonu doğrulandı. FOB sırasında sağ ana bronşa ve karinadan 1-2 cm proksimale doğru ilerleyen lokalize intrabronşiyal lezyon gözlemlendi. Sol lateral dekübit pozisyonu verilen hasta cerrahi ekibe teslim edildi. Eksplozasyonda hiler bölge, özofagus, frenik sinir, perikard ve vena kava superiora invaze olduğu görüldü. Özofagus ve perikard üzerindeki lezyonların rezeksiyonu yapıldıktan sonra sağ pnömonektomi yapıldı. Sol ana bronşun diseke edildikten sonra 7.5 numara steril spiralli entübasyon tüpü ile sol ana bronşa ameliyat alanından entübe edilerek ventile edilmeye başlandı (Fotoğraf.2). Superior vena kavaya (SVC) invaze olan olan tümör dokusu eksize edildi. SVC üzerinde oluşan damar defekti perikardiyal otogreft alınarak onarıldı. Karina proksimalden güvenli cerrahi sınır oluşturulacak şekilde kesildi. Trakea ve sol ana bronş başlanarak sütüre edilmeye başlandı. Sütürasyon anterior kısma ulaşıldığında endobronşiyal tüp çıkarıldı (Fotoğraf.3). Lateral pozisyonda video laringoskop ile tek lümenli endotrakeal tüp ile entübasyon yapılarak sütürasyon tamamlandı. Toraksa 32 French toraks tüpü yerleştirilerek ameliyat bölgesi kapatıldı.

Fotoğraf.2



Fotoğraf.3



Hasta uyandırılmadan önce efektif ağrı kontrolünün sağlanabilmesi için ultrason yardımıyla erector spina plan bloğu yapıldı. Supin pozisyona alındı ve nöromüsküler blokörden geri dönüş 4 mg/kg sugammadex ile sağlandı. Anestezi sonrası bakım ünitesine alınan hastanın Modifiye Alderete Skorunun yeterli düzeye ulaşması üzerine kliniğe gönderildi.

Postopetatif 15. günde solunum sıkıntısı gelişen hasta acil olarak entübe edildi. Siyanoz ve cilt altı amfizem görülen hasta mekanik olarak ventile edilmeye başlandı. Vitalleri stabil olan hasta göğüs cerrahisi tarafından eksplorasyon amaçlı ameliyathaneye alındı. Sütürasyon hattında onarım yapıldı ve trakeal stent takıldı.

Sonuç

Karinal rezeksiyon yapılacak hastalar kardiyolojik ve solunum fonksiyonları açısından detaylıca değerlendirilmelidir⁴. Anestezi teknikte cerrahi alan entübasyonu, ECMO, KPB kullanılabilir. Genel olarak vasküler tutulum olan hastalarda ECMO ve KPB kullanma eğilimi vardır⁴. Vakamızda başta vasküler tutulumun sınırlı olması, ikincil olarak da postoperatif entübasyon ve mekanik ventilasyonla anastomoz hattının etkilenmemesi beklentisiyle bu iki teknik yerine cerrahi alan ventilasyonu tercih edilmiştir. Bu teknik kullanılırken entübe edilecek bronş çapına uygun zırlı tüp kullanılarak hem optimum hava yolu

basınçlarında ventilasyon sağlanması hem de operatif alanda tüpün hasarlanmasının önüne geçilmeye çalışılması amaçlanmıştır. Hastanın postoperatif ve derin anestezi altında ekstübe edilmesiyle anastomoz hattının etkilenmesinin önüne geçilmesi planlanmıştır. Fakat postoperatif takiplerinde bu hattın kaynaklı bir kaçağın olması sebebiyle tamir ve trakeal stentin kullanılması kararlaştırılmıştır. Ayrıca innominant arter sternal çentiğin arkasında postoperatif dönemde komprese olabilir. Bu durum sağ kol ve sağ karotisteki kan akımını tehlikeye sokabilir. postoperatif dönemde sağ kolda arter hattından invaziv tansiyon takibi veya pulse oksimetre takibi bu tip komplikasyonların erken tanınması konusunda faydalı olduğu savunulmaktadır⁵.

Kaynakça

1. Jyoti A, Maheshwari A, Shivnani G, Kumar A. Management of a case of left tracheal sleeve pneumonectomy under cardiopulmonary bypass: Anesthesia perspectives. *Ann Card Anaesth.* 2014;17(1):62. doi:10.4103/0971-9784.124147
2. Weder W, Inci I. Carinal resection and sleeve pneumonectomy. *J Thorac Dis.* 2016;8(S11):S882-S888. doi:10.21037/jtd.2016.08.47
3. Weder W, Inci I. Carinal resection and sleeve pneumonectomy. *Shanghai Chest.* 2018;2(2):9-9. doi:10.21037/shc.2018.01.05
4. Costantino CL, Geller AD, Wright CD, et al. Carinal surgery: A single-institution experience spanning 2 decades. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(5):2073-2083.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.11.130
5. Sehgal S, Chance JC, Steliga MA. Thoracic Anesthesia and Cross Field Ventilation for Tracheobronchial Injuries: A Challenge for Anesthesiologists. *Case Rep Anesthesiol.* 2014;2014:1-5. doi:10.1155/2014/972762

Oral Presentation / Sözlü Sunum**18-25 Yaş Arası Genç Bireylerdeki Melanositik Nevüslerin Klinik ve Dermatoskopik Özelliklerinin İncelenmesi**

**Uzman Dr. Aylin Öztürk¹,
Prof. Dr. Ercan Arca²**

¹SBÜ İzmir Tepecik EAH Dermatoloji Bölümü

²Ankara Güven Hastanesi Dermatoloji Kliniği

Özet

Amaç: Melanositik nevüsler deride sık görülen pigmente lezyonlardır. Bazen derinin en malign karakterli tümörü olan melanoma ile karıştırılabilirler. Varolan nevüste gelişen malin transformasyon melanoma etyolojisinde sık görülen bir etyolojik faktördür. Her ne kadar çocukluk çağı nevüslerinde çok sayıda çalışma olsa da, 18-25 yaş grubu genç grupta nevüsler hakkında geniş tabanlı tarama çalışması sayısı kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı, 18-25 yaş grubundaki genç Türk bireylerde melanositik nevüslerin klinik ve dermatoskopik özelliklerinin belirlenmesidir.

Gereç ve yöntem: GATA (Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) tıp fakültesi öğrencileri, Sağlık Meslek Yüksek Okulu öğrencileri, Hemşirelik Yüksek Okulu öğrencileri ve GATA Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran kişilerden oluşan toplam 668 genç birey bu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, güneşten koruyucu kullanımı, güneş yanığı öyküsünü sorgulayan medikal anamnezi alındı. Klinik değerlendirmede melanositik lezyonlar tespit edildi. Nevüs sayıları, lokalizasyonları ve deri tipi incelendi. Üç mm ve daha büyük melanositik nevüsler dermatoskopik olarak patern analizi, ABCD total dermatoskopi skoru (TDS), 7-nokta kontrol listesi, Menzies algoritması, 3-nokta kontrol listesi ve CASH algoritması ile retrospektif skorlandı.

Bulgular: Bu çalışmada 668 olgu (268 kadın, 400 erkek) muayene edildi. En çok görülen fototip her iki cinsten de fototip III'dü (erkeklerin %91,6'sı, kadınların %85,25'i). 668 hastada toplam 3663 adet melanositik nevüs saptandı. Ortalama nevüs sayısı 5,4±5,24 idi. Toplam 453 nevüs 3 mm üzerinde olarak tespit edildi ve dermatoskopik olarak incelendi. . Lezyonların 147'si (%32,5) baş-boyun bölgesinde, 126'i (%27,8) gövde önyüzde, 119'u (%26,3) sırtta, 48'i (%10,6) ekstremitelerde ve 13'ü(%2,8) akral bölgelerde idi. En sık yerleşim %32,5 oran ile baş-boyun bölgesiydi. En sık görülen dermatoskopik global yapı globüler patern (n=135, %29,8), ardından retiküler patern (n=88, %19,4) ve kaldırım taşı paterniydi (n=64; %14,1). Dermatoskopik olarak incelenen nevüslerde 5 algoritmanın birbirleri ile korelasyonu belirlendi. 7-nokta kontrol listesi ve CASH Skoru arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,052 r=0,091). Bu iki algoritma karşılaştırması dışındaki ikili korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı idi.

Sonuç: Melanositik nevüs rutin takibinde eşzamanlı olarak farklı algoritmalar rutin olarak birlikte kullanılabilir. Bu çalışma genç erişkin yaş grubundaki melanositik nevüslerin karakteristik özellikleri hakkında dermatoskopik patternler ve diğer faktörler arasındaki ilişkiyi aydınlatmaya çalışacak topluma dayalı diğer çalışmalar için bir temel oluşturabilecek nadir çalışmalardan biridir.



The clinical and dermatoscopic features of melanocytic nevi in Turkish young people with 18-25 years old

Abstract

Purpose: Melanocytic nevi are common pigmented lesions of the skin. They are sometimes confused with melanoma which is most malign tumor of the skin. Malign transformation of an existing nevus is one of the most seen etiological factor for melanoma formation. Although characteristics of childhood nevi well studied, there are not much study about the nevi at 18-25 years old age group. The aim of this study is to determine the clinical and dermoscopic features of melanocytic nevi in Turkish young people with 18-25 years-old.

Materials and methods: A total of 668 young people from students of Gulhane Military Medical Academy, Military Nurse School and Military Health Sergeant School and suitable patients of outpatient clinic of Gulhane Military Medical Academy Department of Dermatology were included in the study. A medical history of including age, sex, sunblock use, and sunburn asked. On clinical examination, we evaluated number of nevi, location of nevi and skin type. Nevi that are equal or greater than 3mm were examined dermoscopically, recorded and scored by using pattern analysis, ABCD total dermoscopic score, 7 point checklist, Menzies algorithm, 3 point checklist and CASH algorithm.

Results: Totally 668 young people were physically examined in this study (268 of which were women and 400 of which were men). The most common skin phototype in both sexes was type 3 (91.6% of women, 85.25% of men). In 668 cases, a total of 3663 melanocytic nevi were determined. Mean number of nevi among cases were 5.4 ± 5.24 . A total of 453 nevi which are equal or greater than 3 mm were examined dermoscopically. The most common localization of these nevi was the head and neck region ($n=147$; 32.5%), followed by anterior trunk ($n=126$; 27.8%), back ($n=119$; 26.3%), extremities ($n=48$; 10.6%) and acral region ($n=13$; 2.8%). The most common dermoscopic global feature was the globular pattern ($n=135$; 29.8%), followed by reticular pattern ($n=88$; 19.4%), and cobblestone pattern ($n=64$; 14.1%). The correlations between 5 dermoscopic algorithm scores were done statically. Except the correlation between 7-point checklist and total CASH score ($p=0.052$ $r=0.091$), all algorithms were correlated with each other.

Conclusion: Different dermoscopic algorithms can be used together in routine to investigate the melanocytic nevi for valuable professional follow. This is the one of the rare studies about the characteristics of melanocytic nevi at young adult age group that lays the foundation for other studies that will elucidate the relationship between dermoscopic pattern and the other factors in a population-based studies.

Giriş

Halk arasında “ben” olarak adlandırılan melanositik nevüsler tüm deri alanlarında ve mukozalarda doğumsal veya edinsel olarak ortaya çıkabilen melanosit farklılaşması gösteren hücrelerin benign, tümöral çoğalmasdır. Herhangi bir deri bölgesinde olabilen, genellikle kahverenginin çeşitli tonlarında ve 1 cm’den küçük, sınırları belirgin makül, papül veya nodül görünümünde lezyonlardır. Çok sayıda alt grubu tanımlanmış olan melanositik nevüslerin oluşumu hakkında çeşitli teoriler mevcuttur. Ancak bu gelişim süreci halen tam olarak açıklanamamıştır.

Melanositik nevüsler toplumda %80-100 oranından gözlemlenebilir [1]. Nevüsler sıklıkla çocukluk çağı ve pubertede genişleyip sayısal olarak artar. Çoğu edinilmiş melanositik nevüslerin boyutu 5 mm den küçüktür. Melanositik nevüs oluşumunda pek çok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında başlıca genetik faktörler yaş, deri fototipi, ultraviyole ışınları, hormonlar ve immünsüpresyon sayılabilir [2]. Nevüs gelişiminde rol oynayan önemli etyolojik faktörler genetik, yaş, deri tipi, güneş ve ultraviyole ışınları, hormonlar ve immünsüpresyon olarak sayılabilir [3, 4]. Melanositik nevüslerin prevalansı ekvatora yakın yaşayan toplumlarda daha yüksektir [5]. Çocukluk çağında yaşanan güneş yanıkları melanositik nevüs gelişimi bakımından önemli bir risk faktörüdür [6]. Edinilmiş melanositik nevüsler genellikle yaşamın ilk 2 dekadında oluşur [5].

Vücut yüzeyinin %5’inden fazlasını kaplayan konjenital nevüs varlığı, eski melanoma öyküsü, ailede melanoma hikayesi, displastik nevüs sendromu, displastik nevüs sayısının 5’den fazla olması, varolan



nevüslerde yapısal değişiklikler, UVR maruziyeti, çocuklukta güneş yanığı, bronzlaşmama, beyaz ırk, kızıl saç, sarı saç, mavi gözler, çiller, solaryum, ekvatoryal bölgelerde yaşama, psoralen içeren kremler, DNA onarım defektleri (Kseroderma pigmentozum), immünsüpresyon varlığı, genetik belirteçler (BRAF, CKN2A mutasyonu vb) bunların başlıcalarıdır [2, 6]. Melanositik nevüs ve atipik melanositik nevüs sayısının yüksekliği tek başına bağımsız bir melanom risk faktörüdür [7]. Toplam nevüs sayısındaki artışın melanoma için artmış risk faktörü olduğu bildirilmiştir [5]. Bir kişinin 100'den fazla nevusu varsa, melanom gelişme riski, 10-15 nevusu olan bir kişiye göre 7-12 kat daha fazladır. 5 atipik nevusu olan kişilerde melanom gelişme riski, atipik lezyonu olmayan bir kişiye göre 6 kat daha fazladır [7]. Atipik melanositik nevüslerin prevalansı genel popülasyonda % 1.5 ile % 18 arasında değişmektedir [1]. Toplam nevüs sayısındaki cinsiyet farklılıkları, farklı klinik çalışmalarda kadınlara kıyasla erkeklerde daha yüksek nevüs sayıları olarak gözlenmektedir [1, 3, 8]. Kadınlarda genellikle ekstremitelerde daha fazla nevus varken erkeklerin gövdesinde daha fazla nevus bulunur. [6, 8]. Üst ekstremitelerdeki nevüs sayısının toplam nevüs sayısı için belirteç olduğu bildirilmiş [6]. Epidemiyolojik verilere göre deri fototipi II olan, çok sayıda efelidi bulunan, ailesinde nevüs sayılarının yüksek olduğu erkek hastalardaki toplam nevüs miktarının diğer deri fenotiplerine göre da fazla olması beklenmektedir [3].

Bir Türk çocuk popülasyonu çalışmasında, cilt tipi I ve II olan çocukların, cilt tipi III ve IV olan çocuklara göre daha yüksek melanositik nevüs sayısına sahip oldukları [8].

Dermoskopi, invaziv olmayan bir in vivo muayene tekniğidir. Cilt lezyonlarında, cilt tümörlerinde ve melanomun erken teşhisinde, hekimlere çıplak gözden daha detaylı bir cilt görünümü vererek tanısal doğruluğun iyileştirilmesine yardımcı olur [9-11]. Çeşitli klinik çalışmalarda dermoskopi için çeşitli teşhis algoritmalarının karşılaştırılması, teşhis performanslarında benzerlik göstermiştir. [9].

Dermoskopik yapılar ve renkler melanositik lezyonların, melanositik olmayan lezyonların, iyi huylu lezyonların ve kötü huylu lezyonların ayırt edilmesine yardımcı olabilir [12]. Deri kanserinin tespiti için dermoskopik kriterler ve tanı algoritmaları kullanılmıştır [13].

En çok kullanılan dermoskopik algoritmalar Stolz'un ABCD kuralı, Menzies algoritması, Argenziano'nun 7 noktalı kontrol listesi, CASH algoritması ve 3 noktalı kontrol listesidir.

Dolanitis ve ark.'nın çalışmasında dermoskopik algoritmaların duyarlılığı ve özgüllüğü araştırılmıştır. [14] Buna göre patern analizi, ABCD dermoskopi kuralı, 7 noktalı kontrol listesi ve Menzies algoritmasının sensitivite sırasıyla % 68.4, % 77.5, % 81.4 ve % 84.6 spesifite sırasıyla % 85.3, % 80.4, % 73, % 77.7 idi. Soyer ve ark.'nın çalışmasında yüksek deneyimli olmayanlar için 3 noktalı kontrol listesinin duyarlılığı % 96,3 ve özgüllük % 32,8 idi. [15]. Hennig ve ark.'nın çalışmasına göre [16] CASH algoritmasının duyarlılığı % 98 ve özgüllüğü % 68'dir.

Gereç ve Yöntemler

GATA (Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) tıp fakültesi öğrencileri, Sağlık Meslek Yüksek Okulu öğrencileri, Hemşirelik Yüksek Okulu öğrencileri ve GATA Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran kişilerden oluşan toplam 668 genç birey bu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce GATA Yerel Etik Kurulu'nun 05 05. 2010 tarih ve 1491-801-10/1539 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak 18- 25 yaşlar arasında olmak, bilinen herhangi bir deri malinitesi bulunmamak, kutanöz albinizm bulunmamak, vitiligo veya deri bütünlüğünü bozup melanositik lezyonların dermoskopik muayenesinin yapılmasını engelleyebilecek bir dermato-patoloji bulunmamak, vücutta nevüs görüntülenmesini engelleyecek tatuajları bulunmamak kriterleri arandı. Olguların tüm melanositik lezyonları muayene edildi, lentigoları dışarda bırakmak için 3 mm üzerindeki lezyonların klinik



ve dermatoskopik özellikleri kayıt altına alındı. Katılımcıların eşlik eden hastalıkları yoktu. Sözel olarak olgulardan nevüsler ve güneşten korunma alışkanlıklarını sorgulayan, dermatolojik olarak ilgili olabilecek özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri öğrenildi. Klinik muayenelerine göre deri fenotipleri belirlendi. DermLite® II PRO HR (3Gen, San Juan Capistrano, CA, USA) polarize el dermatoskobu ve adapte edildiği Nikon D5000® DSRL (Nikon, Inc., Melville, NY, USA) dijital fotoğraf makinası ile melanositik nevüsler incelendi, gerekli lezyonlar fotoğraflandı. Şüpheli lezyonlar ayrıca FotoFinder® videodermoskopide (FotoFinder® Systems GmbH, Bad Birnbach, Germany) de incelendi. Olguların Fitzpatrick deri tipleri belirlendi. Pigmente lezyonlar patern analizi ile incelendi. Dermoskopik incelemede melanositik olmayan lezyonlar iki basamaklı patern analizi ile dışlandı. 3 mm üzerindeki melanositik nevüslerin klinik ve dermatoskopik özellikleri kayıt altına alındı ve ABCD TDS, 7-nokta kontrol listesi (Argenziano skorlaması), Menzies algoritması, 3-nokta kontrol listesi skorlaması ve CASH algoritmasına göre skorlamaları yapıldı.

İstatistiksel analiz

Bu randomize epidemiyolojik çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler oluşturuldu. Sonuçları frekans, sayı ve yüzdeler şeklinde sunuldu. Verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, Pearson korelasyon katsayısı (r) kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya 268'i kadın (%40,1), 400'ü erkek (%59,9) 668 olgu dahil edildi. Olgulardan 50'si fototip II (%7,5), 585'i fototip III (%87,6), 31'i fototip IV (%4,6), 2'si fototip V (%0,3) deri tipine sahipti. Deri fototip I ve VI olan olgu saptanmadı. (Tablo1) . Olguların güneş koruyucu kullanma alışkanlıkları sorgulandığında; 170 kadın ve 71 erkek olgunun güneş koruyucu kullanım öyküsü olduğu saptandı. Güneşten koruyucu krem kullanan kadınların araştırmaya katılan tüm kadınlara oranı %63,4 idi. Yaz aylarında güneşten koruyucu krem kullanan erkeklerin tüm erkeklere oranı %17,75'di. Olguların nevüs muayene öyküsü sorgulandığında; 19 kadın (%7) ve 5 erkek (%1,25) daha önce ben muayenesi yaptırdığını belirtti. Daha önce ben muayenesi yaptıran 19 kadından 13'ü yaz tatilinde güneşten koruyucu kullandıklarını (tüm kadınların %4,85) . Daha önce ben muayenesi yaptıran 5 erkekten sadece 1'i yaz tatilinde güneşten koruyucu krem kullandığını belirtti. Hem daha önce ben muayenesi yaptıran hem yaz aylarında güneşten koruyucu kullanan erkeklerin tüm erkeklere oranı %0,25 idi. 668 olguda toplam 3663 adet melanositik nevüs saptandı. Ortalama nevüs sayısı $5,4 \pm 5,24$ idi.

668 olguda toplam 3663 adet nevüs saptandı. Lezyon boyutları makroskopik ölçümle ve dermatoskopik ölçümle saptandı. 3 mm altındaki melanositik lezyonlar dermatoskopik parametrelerle incelenmedi. 261 olguda 3 mm üzerinde nevüs saptandı. Üç mm üstünde tespit edilen nevüs sayısı 453 idi.

Lezyonların 147'si (%32,5) baş-boyun bölgesinde, 126'i (%27,8) gövde önyüzde, 119'u (%26,3) sırtta, 48'i (%10,6) ekstremitelerde ve 13'ü (%2,8) akral bölgelerde idi. En sık yerleşim %32,5 oran ile baş-boyun bölgesiydi. (Şekil 1)

Lezyonların 135'i (%29,8) globüler paternde, 88'i (%19,4) retiküler paternde (Şekil 4.5), 64'ü (%14,1) kaldırımtaş paternde (Şekil 4.6), 43'ü (%9,4) retikülohomojen paternde (Şekil 4.7), 40'ı (%9) homojen paternde, 30'u (%6,6) retiküloglobüler paternde, 5'i (%1,1) çok komponentli paternde, 3'ü (%0,7)



nonspesifik paternde, 1 tanesi (%0,2) yıldız patlaması paternindeydi. Lezyonların 30'u (%6,6) yüzde ve psödo ağ yapısında, 14'ü (%3,1) akral bölgede paralel paternde idi. (Şekil 2,3)

ABCD TDS değeri 19 nevüste 4,75 değerinden büyük idi. Bu nevüslerin 21'inde 7-nokta kontrol listesinde riskli grupta idi. 97 nevüste Menzies skoru riskli grupta idi. 42 nevüs 3-nokta kontrol listesine göre şüpheli grupta idi. 4 nevüs CASH skoruna göre şüpheli grupta idi. Nevüslerin 2 tanesinin ABCD TDS skoru 5,45'den büyüktü. (Tablo 2a-e). Bu nevüsler dermoskopik takibe alındı. Buna göre dermatoskopik olarak değerlendirilen toplam nevüs sayısı üzerinden algoritmaların birbiri ile korelasyonu belirlendi. 7-nokta ve CASH Skoru arasında belirgin korelasyon saptanmadı ($p=0,052$ $r=0,091$). Diğer algoritmalar toplam nevüs skorlamaları üzerinden değerlendirildiğinde birbirleriyle korele idi.

Tartışma

Melanositik nevüs halen melanoma gelişiminde bilinen en önemli etyolojik faktörlerden biridir. Atipi varlığı veya melanositik nevüs sayısının fazla olması ile melanom riskinde artış olması bu duruma ait ayrı iki örnektir [7, 17]. Bu nedenle melanositik nevüslerin incelenmesi ile ilgili geniş vaka gruplarında çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmaya 268'i kadın (%40,1), 400'ü erkek (%59,9) 668 olgu dahil edildi. Bu dar hasta yaşı aralığında olgu sayısının yüksek düzeyde olması literatürde nadirdir.

Çalışmamızda olgulara yöneltilen anket soruları içerisinde güneş yanığı geçirme öyküsü soruldu. Güneş yanığı öyküsü veren 188 (%27,3) hasta mevcuttu. Dodd ve ark.'nın 743 çocuğu kapsayan çalışmasında çocukların ailelerinden alınan bilgilere göre bu çocukların 2/3'ünün en az bir kez güneş yanığı geçirdiği tespit edilmiştir [18].

Uslu ve ark.'nın yaptığı çalışmada muayene edilen 622 çocuğun aileleri tarafından verilen öykülerinde olguların %20,5'inin güneş yanığı geçirdiği ifade edilmiştir [19]. Çalışmamızda olgulara güneşten koruyucu krem kullanıp kullanmadıkları soruldu. 170 kadın ve 71 erkek yaz aylarında güneşten koruyucu krem kullandıklarını söyledi. Güneşten koruyucu krem kullanan kadınların araştırmaya katılan tüm kadınlara oranı %63,4 idi. Yaz aylarında güneşten koruyucu krem kullanan erkeklerin tüm erkeklere oranı %17,75 idi. Bu durum kadınların güneşten korunmada daha bilinçli hareket ettiklerini göstermektedir. Küçükünal ve ark.'nın yaptığı çalışmada 400 kadın, 300 erkeğe güneşten koruyucu kullanıp kullanmadıkları sorulduğunda kadınların %44'ü, erkeklerin %1,3'ü güneşten koruyucu kullandıklarını söylemişlerdir [20]. Jones ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise kadınlarda güneşten koruyucu kullanma alışkanlığının daha fazla olmasına rağmen güneşlenmek amaçlı güneş altında daha fazla vakit geçirdikleri belirtilmiştir [21]. İltar ve ark.'nın yaptığı 764 olguluk çalışmada güneşten koruyucu kullanıp kullanmadıkları sorulduğunda olguların %55,8'i güneşten koruyucu kullandıklarını bildirmiştir [22].

Çalışmamızda ben muayenesi yaptıran kadınların tüm kadınlara oranı %7 idi. Erkeklerden 5 kişi daha önce ben muayenesi yaptırdığını söyledi. Ben muayenesi yaptıran erkeklerin tüm erkeklere oranı %1,25 idi. Toplamda ben muayenesi yaptıranların oranı %3,59'du. Küçükünal ve ark.'nın yaptığı çalışmada daha önce ben muayenesi yaptırma oranı %2,4'dü [20].

Scope ve ark.'nın çalışmalarında 443 çocuk hastada sadece sırttaki nevüsler boyuta bakılmaksızın en fazla 4 adet nevüs kaydedilip dermatoskopik olarak global yapı incelemesi yapılmış ve retiküler, globüler, homojen ve kompleks olarak 4 kategoride sınıflanmıştır [23]. Bizim çalışmamızda 3 mm üstünde ölçülen nevüslerin global yapı, melanositik nevüs lokal özellikleri incelendi, dermatoskopik algoritmalarla göre skorlamaları yapıldı. Melanositik lezyonlar 2 basamaklı algoritma ile değerlendirildi. Lentigo ve efelidleri

dışlamak için 3 mm üstündeki lezyonlar dermoskopik olarak değerlendirildi. 3668 tespit edilen melanositik lezyonun ölçümünde 453 lezyon 3 mm'den büyüktü (%12.4). Dodd ve arkadaşlarının epidemiyolojik çalışmasında. [18] 2 mm'den büyük nevüslerin tüm nevüslere oranı % 7 idi [18].

Lezyonların 144'si (%31,8) baş-boyun bölgesinde, 128'i (%28,3) gövde önyüzde, 122'ü (%26,9) sırtta, 45'i (%9,9) ekstremitelerde idi. Benzer şekilde Akyol ve ark.'nın yaptığı çalışmada da 7-15 yaş arası çocuklarda nevüslerin en sık baş-boyun lokalizasyonunda bulunduğu saptanmıştır [1]. Nevüslerin baş-boyun bölgesinde daha fazla tespit edilmesi bu bölgenin diğer vücut bölgelerine göre güneş ışınlarına maruziyetinin çok daha yoğun olması olabilir. Lezyonların 147'si (%32,5) baş-boyun bölgesinde, 126'i (%27,8) gövde önyüzde, 119'u (%26,3) sırtta, 48'i (%10,6) ekstremitelerde ve 13'ü (%2,8) akral bölgelerde idi. En sık yerleşim %32,5 oran ile baş-boyun bölgesiydi. Lezyonların anatomik vücut bölgelerine göre lokalizasyon karşılaştırmaları Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Skvara ve ark.'nın çalışmasında dermatoskopianın klinik değerlendirmenin doğruluğunu %5-30 oranında arttırdığı bildirilmiştir [24]. Çalışmamızda dermatoskopik inceleme yapılan nevüslere başlıca patern analizi ve 5 dermoskopik skorlama algoritması uygulandı. Öncelikle patern analizinde global patern saptandı. Globuler patern %29.8 oranla en fazla idi. Bunu %19,4 ile retiküler patern, %14,1 ile kaldırım taşı paterni takip etti. Zalaudek ve ark.'nın küçük gruplar halindeki 5 ayrı yaş kategorisinde inceledikleri melanositik nevüslerde 15 yaş altı bireylerde en sık karşılaşılan global patern globüler patern (%24) olmuştur [25]. Lanna et all. İtalyan çocuk popülasyonunda en yaygın dermoskopik paterni globüler patern olarak teşhis etti [26].

Çalışmamızda skorlamaların birbirleriyle korelasyonları incelendi. Genel olarak tüm algoritmaların skorlama sonuçları birbiri ile korele idi. 7-nokta kontrol listesi ve CASH algoritması arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu. Algoritma skorlarının korelasyonları, melanositik bir lezyonu çok sayıda kriterle değerlendirme fırsatı verir. Algoritmaların korelasyonu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç

Türk gençlerinde en sık anatomik yerleşim baş-boyunda ve en sık görülen dermoskopik patern globüler paterndi. Dermoskopik algoritmalar nevüs muayenesini daha detaylı hale getirir ve günlük rutin muayenede yaygın olarak kullanılması gerekir. Bu, klinik takipte aynı nevüsün objektif kriterlerle yeniden değerlendirilmesine ve yapısındaki değişikliklerin objektif olarak belirlenmesine yardımcı olur. Bu çalışma, genç erişkin yaş grubundaki melanositik nevusları beş algoritma ile incelemeyi amaçlamaktadır. Bu çalışma aynı zamanda objektif dermoskopik tanı algoritmaları ile dermoskopik paternleri değerlendirecek gelecek çalışmalar için bir temel oluşturmayı amaçlamaktadır. Bildiğimiz kadarıyla bu yaş grubundaki melanositik

nevusların özellikleri ile ilgili ender çalışmalardan biridir ve nevüs, dermoskopik paternler ve diğer faktörler arasındaki ilişkiyi değerlendirecek gelecek çalışmalar için ipuçları vermektedir.

Kaynaklar

1. Akyol M, Atlı AG, Özçelik S, Çınar Z, Çığ FA, Bircan H. Prevalance of common and atypical melanocytic nevi in Turkish children. *Eur J Dermatol* 2008;18:422-426. <https://doi.org/10.1684/ejd.2008.0459>
2. Balin SJ, Barnhill RL. Benign melanocytic neoplasms. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini R, eds. *Dermatology*. 4th ed. Spain: Elsevier 2018;1954-1987.
3. Krengel S. Nevogenesis-new thoughts regarding a classical problem. *Am J Dermatopathol* 2005;27:456-465. <https://doi.org/10.1097/01.dad.0000175532.27368.3f>
4. Gefeller O, Tarantino J, Lederer P, Uter W, Pfahlberg AB. The relation between patterns of vacation sun exposure and the development of acquired melanocytic nevi in German children 6-7 years of age. *Am J Epidemiol* 2007;15;165:1162-1169. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm007>
5. Friedman T, Wohl Y, Levin A, Levi Y, Brenner S, Bar Dayan Y. Multiple common naevi in Israeli adolescents. *Melanoma Res* 2006;16:89-92. <https://doi.org/10.1097/01.cmr.0000195703.80815.98>
6. Dennis LK, White E, Lee JA, Kristal A, McKnight B, Odland P. Constitutional factors and sun exposure in relation to nevi: a population-based cross-sectional study. *Am J Epidemiol* 1996;1;143:248-256. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008735>
7. Rezzè GG, Leon A, Duprat J. Dysplastic nevus (atypical nevus). *An Bras Dermatol* 2010;85:863-371. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962010000600013>
8. Dogan G. Melanocytic nevi in 2783 children and adolescents in Turkey. *Pediatr Dermatol* 2007;24:489-494. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2007.00500.x>
9. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002;3:159-165. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(02\)00679-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(02)00679-4)
10. Gewirtzman AJ, Saurat JH, Braun RP. An evaluation of dermoscopy fluids and application techniques. *Br J Dermatol* 2003;149:59-63. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05366.x>
11. Braun RP, Rabinovitz H, Tzu JE, Marghoob AA. Dermoscopy research-an update. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28:165-171. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2009.07.001>
12. Malvehy J, Puig S, Argenziano G, et al. Dermoscopy report: proposal for standardization: results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:84-95. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.02.051>
13. Massone C, Di Stefani A, Soyer HP. Dermoscopy for skin cancer detection. *Curr Opin Oncol* 2005;17:147-153. <https://doi.org/10.1097/01.cco.0000152627.36243.26>
14. Dolianitis C, Kelly J, Wolfe R, Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2005;141:1008-1014. <https://doi.org/10.1001/archderm.141.8.1008>
15. Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, et al. Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma. *Dermatology* 2004;208:27-31. <https://doi.org/10.1159/000075042>
16. Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, et al. The CASH (color, architecture, symmetry and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:45-52. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.09.003>

17. Friedman T, Wohl Y, Levin A, Levi Y, Brenner S, Bar Dayan Y. Multiple common naevi in Israeli adolescents. *Melanoma Res* 2006;16:89-92. <https://doi.org/10.1097/01.cmr.0000195703.80815.98>
18. Dodd AT, Morelli J, Mokrohisky ST, Asdigian N, Byers TE, Crane LA. Melanocytic nevi and sun exposure in a cohort of Colorado children: anatomic distribution and site-specific sunburn. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2136-2143. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0453>
19. Uslu M, Şavk E, Karaman G, Şendur N. Okul çocuklarında melanositik nevüsprevalansı ve güneş maruziyeti ilişkisi. *Türkderm* 2009;43:149-154.
20. Küçükünal A, Gökdemir G, Köşlü A, Can G. Dermatoloji polikliniği hastalarının nevüsler ve güneş ile ilgili bilgi ve görüşlerinin değerlendirilmesi. *T Klin J Med Sci* 2009;29:1630-1637.
21. Jones B, Oh C, Corkery E, Hanley R, Egan CA. Attitudes and perceptions regarding skin cancer and sun protection behaviour in an Irish population. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1097-1101. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02209.x>
22. İltar N, Öztaş MO, Adışen E, et al. Ankara'da bir alışveriş merkezinde yapılan nevüs taramasında popülasyonun güneşten korunma alışkanlıkları ve melanositiknevüslerinin değerlendirilmesi. *Türkderm* 2009;43:155-159.
23. Scope A, Marghoob AA, Dusza SW, et al. Dermoscopic patterns of naevi in fifth gradechildren of the Framingham school system. *Br J Dermatol* 2008;158:1041-1049. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08510.x>
24. Skvara H, Teban L, Fiebigler M, Binder M, Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol* 2005;141:155-160. <https://doi.org/10.1001/archderm.141.2.155>
25. Zalaudek I, Grinschgl S, Argenziano G, et al. Age-related prevalence of dermoscopy patterns in acquired melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2006;154:299-304. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06973.x>
26. Lanna C, Tartaglia C, Caposiena Caro RD, et al. Melanocytic lesion in children and adolescents: an Italian observational study. *Sci Rep* 2020;10:8594. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65690-x>

Bu çalışma 17-19 Mayıs 2012 tarihleri arasında Brisbane, Avustralya'da 3. Dünya Dermoskopi Kongresi'nde "Sözlü Bildiri" olarak sunulmuştur.

Etik kurul onayı: Gülhane Tıp Akademisi yerel etik kurul onayı (no: 1491-801-10 / 1539 ve tarih: 2009)



Table 1. Katılımcıların demografik verileri

Demografik özellik	Sayı	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	268	40,1
Erkek	400	59,9
Fitzpatrick deri fototipi		
II	50	7,5
III	585	87,6
IV	31	4,6
V	2	0,3

Table 2a. ABCD skoru sonuçları

ABCD TDS Skoru	Lezyon sayısı	Yüzde (%)
Benin	434	95,8
Şüpheli	17	3,8
Malin	2	0,4
Toplam	453	100,0

Table 2b. 7-nokta algoritması sonuçları

7-nokta kontrol listesi	Sayı	Yüzde (%)
Benin	432	95,4
Malin	21	4,6
Toplam	453	100,0

Table 2c. Menzies skorlaması sonuçları

Menzies skoru	Sayı	Yüzde (%)
Pigmentasyon paterni simetrisi	101	22,3
Tek bir renk varlığı	15	3,3
0	240	53,0
1	71	15,7
2	21	4,6
3	4	0,9
6	1	0,2
Toplam	453	100,0

Table 2d. 3-nokta kontrol listesi skorlaması sonuçları

3-Nokta listesi	Lezyon sayısı	Yüzde (%)
0	318	70,2
1	93	20,5
2	36	8,0
3	6	1,3
Toplam	453	100

Table 2e. CASH skorlaması sonuçları

CASH Skoru	Lezyon sayısı	Yüzde (%)
0	23	5,1
1	228	50,3
2	111	24,5
3	42	9,3
4	22	4,9

5	13	2,9
6	4	0,9
7	6	1,3
8	3	0,7
9	1	0,2
Toplam	453	100,0

Table 3a. ABCD skorlaması ve diğer algorimalar arası korelasyon

		7-nokta kontrol listesi	Menzies Algoritması	3-nokta kontrol listesi	CASH Skoru
ABCD TDS Skoru	r	0,412(**)	0,292(**)	0,398(**)	0,391(**)
	p	0,000	0,000	0,00	0,000
	Sayı	453	453	453	453

($p < 0.05$) (**) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Table 3b. 7-nokta kontrol listesi ve korelasyonları

		ABCD TDS Skoru	Menzies Algoritması	3-nokta kontrol listesi	CASH Skoru
7-nokta Kontrol listesi	r	0,412(**)	0,371(**)	0,545(**)	0,091
	p	0,000	0,000	0,000	0,052
	Sayı	453	453	453	453

($p < 0.05$) (**) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Table 3c. Menzies skorlaması ve korelasyonları

		ABCD TDS Skoru	7-nokta Kontrol Listesi	3-nokta Kontrol Listesi	CASH Skoru
Menzies algoritması	r	0,292(**)	0,371(**)	0,520(**)	0,181(**)
	p	0,000	0,000	0,000	0,000
	Sayı	453	453	453	453

($p < 0.05$) (**) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Table 3d. 3-nokta kontrol listesi ve korelasyonları

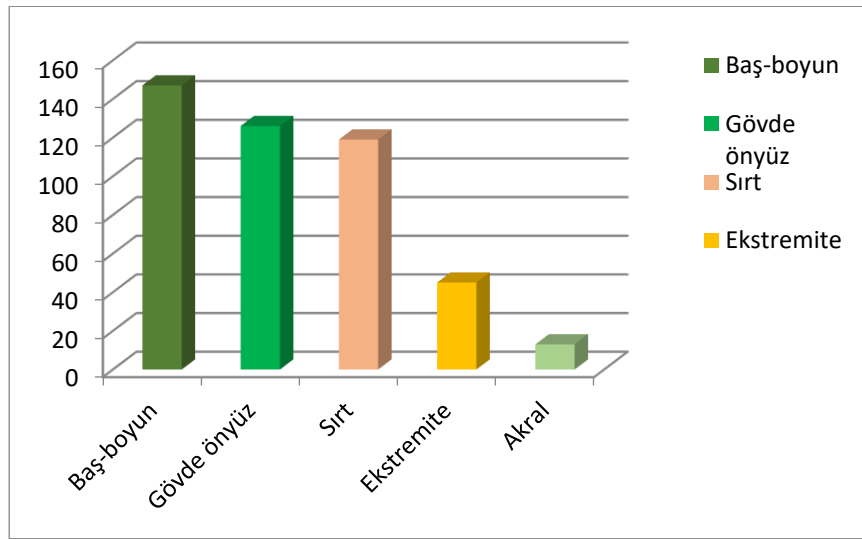
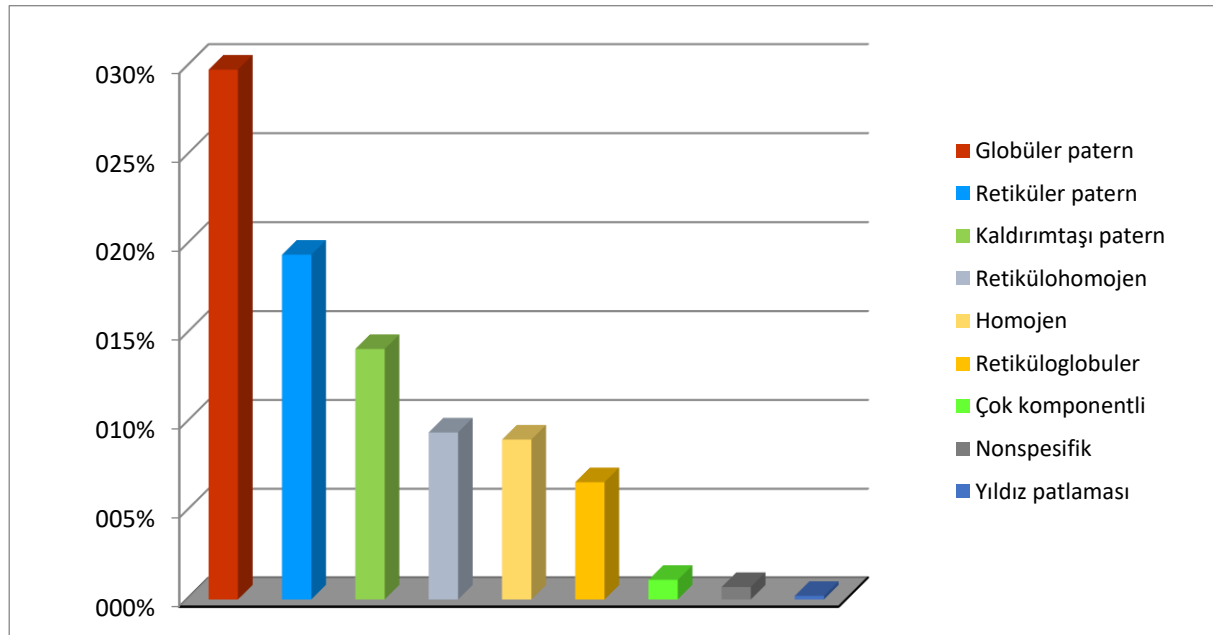
		ABCD TDS Skoru	7-nokta Kontrol listesi	Menzies algoritması	CASH Skoru
3-nokta Kontrol listesi	r	0,398(**)	0,545(**)	0,520(**)	0,214(**)
	p	0,000	0,000	0,000	0,000
	Sayı	453	453	453	453

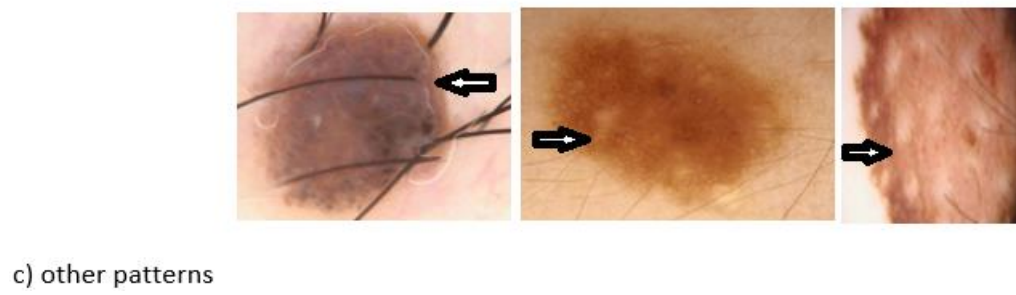
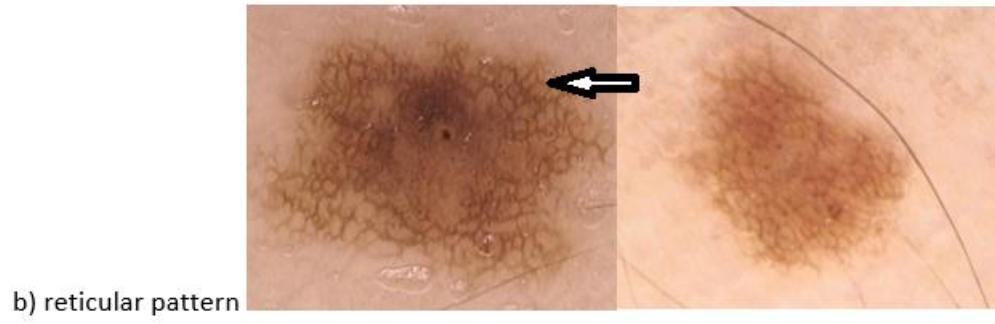
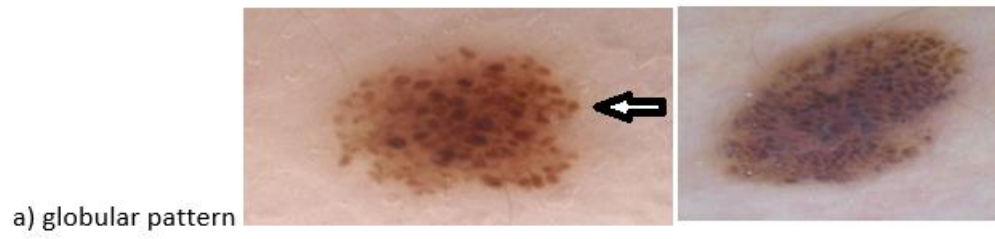
($p < 0.05$) (**) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Table 3e. CASH algoritması ve korelasyonları

		ABCD TDS Skoru	7-nokta kontrol listesi	Menzies Algoritması	3-nokta kontrol listesi
CASH	r	0,391(**)	0,091	0,181(**)	0,214(**)
Skoru	p	0,000	0,052	0,000	0,000
	Sayı	453	453	453	453

($p < 0.05$) (**) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Figür 1. Nevüslerin vücut bölgelerine göre dağılımı**Figür 2.** Nevüslerin dermoskopik paternleri

Figür 3. Global patern örnekleri

Presentation ID/Sunum No= 113

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Anormal Yerleşimli Akut Apandisit

Uzman Dr. Aydın Sarıhan¹

¹Manisa Şehir Hastanesi

*Corresponding author: Aydın Sarıhan

Özet

Giriş : Akut apandisit genellikle semptom, klinik geçmişi, fizik muayene ve laboratuvar testlerinin sonuçlarına göre teşhis edilir. Ancak apandisin anormal varyasyonu nedeniyle atipik klinik özellikleri olan hastalarda görüntüleme çalışmaları; preoperatif tanı ve uygun tedavinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Apandisit tanısı alan hastalarında mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktör apandisin lokalizasyonunun farklılaşması ve farklı enfeksiyonların birlikteliğine bağlıdır.

Vaka: 45 yaşındaki bayan hasta karın ağrısı, bulantı ve kusma şikâyeti ile acil servise başvurdu. Hastanın ateşi 37.7 °C idi. Karın ağrısı göbek çevresinde başlamış ve yayılımı olmamış. Batın muayenesinde sağ üst kadrandan alt kadrana kadar hassasiyet ve defans görüldü. Laboratuvar tetkiklerinde, lökosit 18.4 bin/mL, CRP: 24 mg/L, amilaz 24 U/L idi, B-hcg < 100 m U/ml idi. Abdomen ultrasonografi görüntülemesinde apandisit ait bulgu saptanmadı. Hastanın bilgisayarlı batın tomografisinde akut apandisit saptanmadı. Ancak hastanın şikâyetinin devam etmesi üzerine batın tomografisi tekrar incelendi, karaciğer sağ alt lobu ile böbrek arasına uzanım gösteren retroçekal yerleşimli 8 mm çaplı akut apandisit ile uyumlu görüntü saptandı. Hasta genel cerrahi hekimi tarafından operasyona alındı.

Tartışma: Akut apandisit acil servislerde sık rastlanan problemlerdendir. Hastanın anamnezi ve fizik muayene bulguları akut apandisit tanısında en önemli rolü oynamaktadır. Ultrasonografi ile apandisiti saptamada ilk tercih edilen tetkik iken bilgisayarlı batın tomografisinin duyarlılığı daha yüksektir. Ancak Apandisin anormal varyasyonları batın tomografisi değerlendirilirken dikkate alınmalıdır.

Sonuç : Karın ağrısı şikâyeti olan hastalar dikkatli değerlendirilmeli. Apendiksin anatomik varyasyonları, akut apandisit atipik görünümüne neden olabilir. Bu gibi durumlarda tanı koymada yüksek şüphe ve bilgisayarlı batın tomografisi incelemesi yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: akut apandisit, karın ağrısı, apandisin varyasyonu

Giriş

Akut apandisit genellikle belirti, semptom, klinik öykü, fizik muayene ve laboratuvar testlerinin sonuçlarına göre teşhis edilir. Akut apandisit genellikle belirti, semptom, klinik geçmişi, fizik muayene ve laboratuvar testlerinin sonuçlarına göre teşhis edilir. Ancak apandisin anormal pozisyonu nedeniyle atipik klinik özellikleri olan hastalarda görüntüleme çalışmaları preoperatif tanı ve uygun tedavinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Sadece klinik ve laboratuvar bulguları ile tedavinin düzenlenmesi negatif laparotomi ve apandisit komplikasyonu oranlarını artırmaktadır.¹



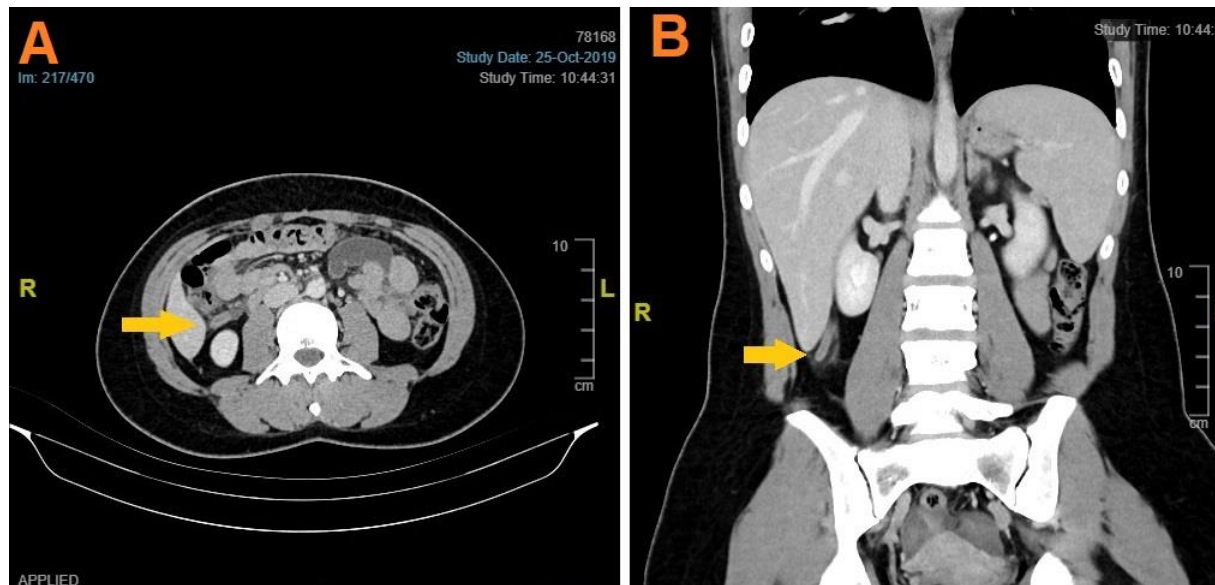
Apandisit hastalarında mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktör apandisin lokalizasyonunun fakılaşması ve farklı enfeksiyonların birlikteliğine bağıdır. Apandisit tanıda en sık karıştırılan hastalıklar; üriner enfeksiyon, renal kolik, pelvik inflamatuvar hastalık, gastroenterit, biliyer sistem hastalıkları, mezenter lenfadeniti, Crohn hastalığı ve intestinal obstrüksiyon olarak sıralanabilir ^{1,2,3,4}

Vaka

45 yaşındaki bayan hasta karın ağrısı, bulantı ve kusma şikâyeti ile acil servise başvurdu. Hastanın ateşi 37.7 °C idi. Karın ağrısı göbek çevresinde başlamış ve yayılımı olmamış. Batın muayenesinde sağ üst kadrandan alt kadrana kadar hassasiyet ve defans görüldü. Laboratuvar tetkiklerinde, lökosit 18.4 bin/mL, CRP: 24 mg/L, amilaz 24 U/L idi, B-hcg < 100 m U/ml idi. Abdomen ultrasonografi görüntülemesinde apandisite ait bulgu saptanmadı. Hastanın bilgisayarlı batın tomografisinde akut apandisit saptanmadı. Genel cerrahi konsültasyonu hastanın taburculğunu önerdi. Ancak hastanın şikâyetinin devam etmesi üzerine batın tomografisi tekrar incelendi, karaciğer sağ alt lobu ile böbrek arasına uzanım gösteren retroçekal yerleşimli 8 mm çaplı akut apandisit ile uyumlu görüntü saptandı

(Figür 1). Hasta genel cerrahi hekimi tarafından operasyona alındı ve operasyon sonrası 2. Günde şifa ile taburcu oldu.

Figür 1; Bilgisayarlı batın tomografisinde apandisit görüntüsü (A: frontal, B; Sagittal düzlem):



Tartışma

Akut apandisit acil servislerde sık rastlanan problemlerdendir. Morbidite ve mortalitesi geçmiş yıllara oranla oldukça azalmışsa da ayırıcı tanıda hala güçlük çekilmektedir. Hastanın anamnezi ve fizik muayene bulguları akut apandisit tanısında en önemli rolü oynamaktadır. Çekilen direkt batın grafilerinin değeri sınırlıdır. Kan sayımında genellikle tespit edilen lökosit sayısındaki artış ise özgül değildir [1,2,3]. Diğer bir tetkik olan ultrasonografi ile apandisit görülmemiş olması hastanın apandisit dışlanmasını sağlayamaz. [3,4] Apandisit tanısı erken konulduğu taktide, tedavisi kolay ve postoperatif takibinde çok az

problemle karşılaşmaktadır. Ancak akut apandisitte tanı gecikmesiyle birlikte morbitide ve mortalite artmaktadır [4,5]. Hastanın batın tomografisi negatif yorumlansa bile apandisit varyasyonları yönünden tekrar değerlendirilmelidir.

Sonuç

Akut karın tablosu içindeki hastaların dikkatli muayene edilmeli, şikayeti devam edenlerde muayene tekrarlanmalı ve en ileri tetkikler yapılmamalıdır. Atipik klinikte özellik gösteren hastalarda klinik ile bilgisayarlı tomografinin tanıya götüren en önemli unsurlardır.

Kaynaklar

1. Hamzaoglu İ. Akut Karına Yaklaşım İç Hastalıklarında Aciller Sempozyum Dizisi. 2002; 29: 173-80.
2. Sözüer E. Acil Serviste Akut Karın Ağrılı Hastaya Yaklaşım. Acil Tıp Derg. Özel Sayı. 2000; 229-37.
3. Turan M, Şen M, Koyuncu A, C Aydın, Karadayı K, Canbay E. Yeni Gelişmeler Işığında Akut Karın. Cum Üni Tıp Fak Derg 2002; 24: 45-52.
4. C. H. Wong, T. M. Trinh, A. N. Robbins, S. J. Rowen, and A. J. Cohen, "Diagnosis of appendicitis: Imaging findings in patients with atypical clinical features," American Journal of Roentgenology, vol. 161, no. 6, pp. 1199–1203, 1993.
5. Zhang Y, Zhao YY, Qiao J, Ye RH. Diagnosis of appendicitis during pregnancy and
6. perinatal outcome in the late pregnancy. Chin Med J (Engl) 2009; 122: 521-4.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Chemotherapy-Induced Cellulitis in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and HIPEC; Three Case Reports With Review of the Literature****Doç.Dr. Selçuk Gülmez¹**¹SBÜ, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas EAH, Gastroenteroloji Cerrahi Derneği

*Corresponding author: Selcuk Gulmez

Özet

Giriş: Kolorektal Kanser (KRK), gelişmiş ülkelerdeki kansere bağlı ölümlerin başında gelen nedenlerden biridir. Nüks eden veya metastatik KRK olgularının %25-30'u peritoneal karsinomatozis (PK) ile birliktedir. %3 olguda ise sistemik yayılım olmadan izole periton hastalığı gözlemlenmiştir. %10 KRK'li hastada da daha tanı anında PK mevcuttur. Sitoreduktif Cerrahi (SRC) ve Hipertermik intraperitoneal Kemoterapi (HIPEK) tedavisi bu lokorejyonel dilim içerisindeki hasta grubu için uygun olarak görülmektedir. Literatürde HIPEK sonrası selülit veya lokal cilt enfeksiyonuna dair kayıt henüz mevcut değildir. Tüm kayıtlar intravenöz verilen Kemoterapi (KT)'nin ekstrasvazasyonuna dairdir. Bildirimiz kadarıyla bu olgu sunumları, bu konudaki ilk bildiridir.

Olgular: İlk olguda daha evvel acil şartlarda ameliyat edilmiş ve kolostomisi olan 52 yaşındaki bir erkek hastaya rektosigmoid kanser ve PK nedeniyle kliniğimizde SRC ve HIPEK (Oksaliplatin 30 dk) uygulandı. Postoperatif 3.günde peristomal alan cildinde 2.derece yan etkiler selülit lehine değerlendirildi ve lokal önlemler ve geniş spektrumlu antibiotikle hızlı yanıt alındı. İkinci olguda ise 61 yaşında bayan hasta metastatik over kanseri nedeniyle önce dış merkezde opere edilmiş, nihai tanı psödomiksoma peritonei olarak raporlanmış. Hastaya kliniğimizde yeniden PK gözlenmesi üzerine SRC ve HIPEK yapıldı (Mitomisin C, 60 dk). Postoperatif 2.günün sonunda, ilk operasyonda açılmış olan ileostomi etrafındaki ciltte selülit lehine 2.derece yan etkiler görüldü ve aynı şekilde tedavi edildi. Son olguda ise 63 yaşında erkek hastaya kliniğimizde, rektosigmoid kansere sekonder PK nedeniyle Oxaliplatin ile 30 dak. SRC ve HIPEK uygulandı. Hastada postop. 2. günde skrotumda hiperemi ve ağrılı ödem gözlemlendi. Bunun etyolojisi olarak ise hastanın daha evvel bilinen sol inguinal hernisi dolayısıyla genişlemiş annulus inguinalis profunda aracılığıyla kemoterapi ajanının inguinal kanal boyunca ilerleyip skrotum derisinde reaksiyonel hiperemi ve ödeme yol açması olarak düşünüldü ve tedavi edildi.

Sonuç: Tecrübe ettiğimiz bu üç vakada KT ajanının subkutan dokudaki selülit reaksiyonu yaptığını gözlemledik. Önlem olarak HIPEK öncesi stoma deliğinin fasya katımı ve annulus inguinalis profundayı batın içinden geçici de olsa kapatmayı öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: HIPEK, Selülit, Kemoterapi**Abstract**

Introduction: Colorectal Cancer (CRC) is one of the leading causes of cancer-related deaths in developed countries. 25-30% of recurrent or metastatic CRC cases are associated with peritoneal carcinomatosis (PC). In 3% of the cases, the isolated peritoneal disease was observed without systemic spread. PC is present at the time of diagnosis in 10% of CRC patients. Cytoreductive Surgery (SRC) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) treatment seem suitable for the patient group within this locoregional slice. There are no records in the literature regarding



cellulitis or local skin infection after HIPEC. All records are about the extravasation of intravenously administered Chemotherapy (CT). As far as our report, these case reports are the first reports on this subject.

Cases: In the first case, CRS and HIPEC (Oxaliplatin 30 min) was applied to a 52-year-old male patient who had previously been operated on under emergency conditions and had colostomy due to rectosigmoid cancer with PC in our clinic. On the third postoperative day, second-degree side effects on the peristomal area's skin were evaluated in favor of cellulite. A rapid response was obtained with local precautions and broad-spectrum antibiotics. In the second case, a 61-year-old female patient was first operated on in an external center for metastatic ovarian cancer, and the final diagnosis was reported as pseudomyxoma peritonei. When PC was observed, SRC and HIPEC (Mitomycin C, 60 min) were performed in our clinic. At the end of the second postoperative day, the skin around the ileostomy opened in the first operation had second-degree side effects in favor of cellulite and was treated in the same way. In the last case, a 63-year-old male patient was treated with SRC and HIPEC (Oxaliplatin for 30 minutes) in our clinic due to PC secondary to rectosigmoid cancer. On the 2nd day, hyperemia and painful edema were observed in the scrotum. As the etiology of this, it was thought that the chemotherapy agent proceeded along the inguinal canal and caused reactive hyperemia and edema in the scrotum skin through the enlarged annulus inguinalis profunda due to the patient's left inguinal hernia.

Conclusion: In these three cases, we observed that the CT agent caused a cellulite reaction in the subcutaneous tissue. As a precaution, we recommend closing the stoma hole's fascia and annulus inguinalis profunda from inside the abdomen, even if temporarily, before HIPEC.

Keywords: HIPEC, Cellulitis, Chemotherapy

Introduction

Colorectal Cancer (CRC) is one of the leading causes of cancer-related deaths in developed countries. 25-30% of recurrent or metastatic CRC cases are associated with peritoneal carcinomatosis (PC). In 3% of the cases, an isolated peritoneal disease without systemic spread was observed (1). PC is present in patients with 10% CRC even at the time of diagnosis (2). Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) treatment seem suitable for the patient group within this locoregional slice (1).

The basis of the treatment in metastatic CRC has been systemic chemotherapy (CT). For this purpose, FOLFOX (folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin), FOLFIRI (Folinic Acid (Leucovorin) -Fluorouracil-Irinotecan), and targeted drugs bevacizumab and cetuximab are accepted agents. With these treatments' positive effect, the median overall survival increased from 6 months to 24 months (2). In 2002, after Elias et al.'s (3) study, the use of Oxaliplatin had become widespread in adjuvant, palliative, and HIPEC treatment, especially in Europe.

Oxaliplatin is an alkylating agent that binds to the DNA crosslink and prevents DNA replication (4). Since it has a low AUC (area under the curve) rate, it has a high chance of systemic absorption in a short time. It is used together with 5-FU and Leucovorin in GIS malignancies, especially in CRC (FOLFOX regimen) (2). Immediately before the initiation of HIPEC in closed CRC HIPEC, intravenous 400 mg / m² 5-FU and then intraperitoneal (IP) 360-460 mg/m² Oxaliplatin in 30 min. It is applied at 41-43 C° (5).

Mitomycin C is a purple antibiotic isolated from *Streptomyces caespitosus*. It binds to DNA and inhibits its synthesis (6). CRC is applied in patients with Pseudomyxoma peritonei (PMP), mesothelioma, and stomach cancer (in combination) at a dose of 12.5-35 mg / m² at a dose of 60-90 minutes at 41-43 C° (5).



In the HIPEC closed technique, after the end of the SRC, five drains are placed in the abdomen. Only the skin is closed without suturing the abdomen's fascia and other openings (ostomy), and HIPEC is applied.

There are no records in the literature regarding cellulitis or local skin infection after HIPEC. All records are about the extravasation of intravenously administered CT. As far as our report, these case reports are the first reports on this subject.

Presentation of the cases

Case 1

A 52-year-old male patient was applied to a low anterior resection, anastomosis, and protective loop ileostomy due to rectosigmoid cancer in an external center on 09/2017. The pathology result was reported as AdenoCA with the mucinous component, stage pT4aN2bM0. CRS (subtotal colectomy/end ileostomy) with closed technique HIPEC (Oxaliplatin IP 650 mg-30 min) in our clinic on 08/2018 upon detecting PK in abdominal CT and FDG PET-CT after adjuvant eight cures of CT. The peritoneal cancer index (PCI) was 15. There was an enlargement in the inner mouth of the ostomy due to the parastomal hernia. Second-degree side effects (Table 1), including peristomal erythema, pain, and edema, were observed on the third postoperative day (Figure 1). Ampicillin-sulbactam was started empirically, and local measures (cold application) and complete response were obtained on the 6th day.

Figure 1. Peristomal cellulitis

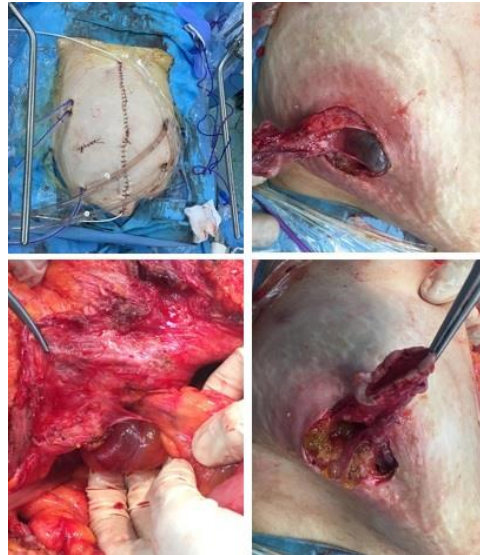


Case 2

A 61-year-old female patient underwent right hemicolectomy, transverse colon stump, end ileostomy, total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, and omentectomy due to PC secondary to suspected right ovarian malignancy in January 2018 in an external center. In the final pathology, the patient was diagnosed with low-grade pseudomyxoma peritonei based on high-grade appendix mucinous neoplasia. The pathology as pT4aN0M1b has been reported. The patient, who did not receive postoperative adjuvant therapy due to negative surgical margins, was followed up with tumor markers by the oncology. Thorax CT, abdominopelvic MR, and FDG PET-CT were performed when CEA was three times (12.4 ng/mL), and CA 125 was two times (85U/mL) higher in the 7th-month. Results were compatible with PK. She was directed to us for HIPEC. Intraoperative diffuse intraabdominal mucinous implants were observed, and the

PCI score was 17. The widespread mucin content in the subcutaneous location of the ostomy site was removed with wide local excision. Mitomycin C was administered as 25 mg / m² in 41-43 C° for 60 minutes after CRS. At the end of the second day, the second-degree side effects on the peristomal area's skin were evaluated in favor of cellulite (Figure 2). The same treatment was applied as the other patient, and a response was obtained quickly.

Figure 2. Mucinous implants in the peristomal area



Case 3

A 63-year-old male patient was administered HIPEC for 30 minutes with Oxaliplatin due to PC secondary to rectosigmoid cancer. Hyperemia and painful edema in the scrotum was observed in the patient (Figure 3). The etiology of this was thought to be that the chemotherapy agent traveled along the inguinal canal and caused reactive hyperemia and edema in the scrotum's skin through the enlarged annulus inguinalis profunda, which was previously known for the patient's left inguinal hernia. These second-degree side effects secondary to chemotherapy's local irritant nature were evaluated to be compatible with cellulite. Empirically, ampicillin-sulbactam antibiotherapy was initiated, and local measures were performed. On the 7th day, a clear response was obtained.

Figure 3. Scrotal cellulitis



Discussion

CT doses given during HIPEC are quite high compared to iv treatment. In the closed technique, only the skin is closed, and the CT agent's intraabdominal contact is provided.

The incidence of CT extravasation is 0.01% -7%. IV administered drugs are divided into three according to the local damage potential they may cause under the skin: vesicles, irritants, and non-vesicants (Table 2) (7). The vesicant drugs that contain Mitomycin C may cause erythema, edema, and pain in the extravasated tissue, as well as ulcer and necrosis formation. Oxaliplatin, on the other hand, is more irritant, but its vesicant potential has also been reported. Irritants cause more inflammation in the tissue, painful erythema, and edema (8).

Local applications and antibiotics are recommended as a treatment approach. Applying cold compresses for 20 minutes 4 times a day for 1-2 days prevents the pain and inflammation from decreasing, and the drug spreads with its vasoconstriction effect. Topical Dimethyl Sulfoxide (99%) solution can be used as the antidote of Mitomycin C, and Sodium Thiosulfate solution can be used as the antidote of Oxaliplatin that has entered the tissue (Table 3) (7-9).

Table 1: Extravasation damage grading according to common terminology criteria for side effects (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, 2017)					
The degree of the side effect	1.Degree	2. Degree	3. Degree	4. Degree	5. Degree
Extravasated region	Painless edema	Erytem and edema, pain, induration, flebitis	Ulcer and Necrosis (severe tissue damage-operative intervention required)	Life-threatening consequences (urgent action required)	Death

Table 2: Classification of chemotherapy agents according to their damage potential in the case of extravasation		
Vesican	Irritant	Non-Vesican

DNA-binding agents Alkylating agents Mechlorethamine Bendamustine Anthracyclines Doxorubicin Daunorubicin Epirubicin Idarubicin Other Dactinomycin Mitomycin C Agents without DNA-binding Vinca alkaloids Vincristine Vinblastine Vindesine Vinorelbine Taxans Docetaxel Paclitaxel Other Trabectedin	Alkylating agents Karmustine Ifosfamide Streptozocine Dacarbazine Melphalan Anthracyclines Liposomal doxorubicin Liposomal daunorubicin Topoisomerase II inhibitors Etoposide Teniposide Antimetabolites Fluorouracil Platinum salts Carboplatin Cisplatin Oxaliplatin Topoisomerase I inhibitors Irinotecan Topotecan Other Ixabepilone	Asparaginase Bleomycin Bortezomib Cladribine Cytarabine Etoposide Gemtastine Fludarabine Interferons Interleukin 2 Methotrexate Pemetrexed Temsilolimus Monoclonal antibodies Thiotepa Cyclophosphamide

Table 3: Antidotes and indications for extravasation of various cytotoxic drugs

Dimethyl Sulfoxide (DMSO)	1.2 mL of 1 mM 50.99% DMSO, TID x 1.2 weeks. Apply topically in the effective area and lead to dry.	Anthracycline and Mitomycin C
Hyaluronidase	150-1500U intravenous or subcutaneous. Contraindicated in infective and cancerous site	Vinca alkaloids, anthracycline, paclitaxel and epipodophylotoxin
Dexrazoxane	1g/m ² within 5 hours of extravasation, repeated again on second day in same dose and 500 mg/m ² on third day.	Anthracycline
Sodium thiosulphate	Mix 4 mL of 10% sodium thiosulphate with 6 mL of sterile water and inject 2 mL of this solution for 1 mg of mechlorethamine or 100 mg of cisplatin in the existing cannula. 1 mL of sodium thiosulphate is injected subcutaneously and repeated several times over 3-4 hours. 0.1 mL of drug should be injected subcutaneously around the leakage site.	Mechlorethamine (Mustine HCl) and cisplatin

Conclusion

In these three cases, we observed that the CT agent caused a cellulite reaction in the subcutaneous tissue. As a precaution, we recommend closing the stoma hole's fascia and annulus inguinalis profunda from inside the abdomen, even if temporarily, before HIPEC.

Conflict of interest: None

References:

1. Wim Ceelen. HIPEC with Oxaliplatin for colorectal peritoneal metastasis: The end of the road?. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Mar;45(3):400-402. doi: 10.1016/j.ejso.2018.10.542.
2. Goodman MD, McPartland S, Detelich D, and Saif MW. Chemotherapy for intraperitoneal use: a review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early postoperative intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2016 Feb; 7(1): 45–57. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.111
3. Elias D, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol* 2002;13(2):267e72.
4. Product Monograph: Eloxatin® (Oxaliplatin), Sanofi-Aventis Inc., January 8, 2015
5. Valle SJ, Alzahrani NA, Liauw W, Sugarbaker PH, Bhatt A, Morris DL. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Methodology, Drugs and Bidirectional Chemotherapy. *Indian J Surg Oncol*. 2016 Jun;7(2):152-9. doi: 10.1007/s13193-016-0498-0.
6. Product Monograph: prMITOMYCIN for injection, Teva Canada limited, June 30, 2017.
7. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii167-73. Doi:10.1093/annonc/mds294
8. Kreidieh FY, Moukadem HA, and El Saghir NS. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol*. 2016 Feb 10; 7(1): 87–97. doi: 10.5306/wjco.v7.i1.87
9. Thakur JS, Chauhan CGS, Diwana VK, Chauhan DC and Thakur A. Extravasational side effects of cytotoxic drugs: A preventable catastrophe. *Indian J Plast Surg*. 2008 Jul-Dec; 41(2): 145–150. doi: 10.4103/0970-0358.44923



Presentation ID/Sunum No= 122

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Dev Retroperitoneal Liposarkom: Vaka Sunumu

**Uzman Dr. Ferit Aydın¹, Uzman Dr. Cemil Yüksel¹,
Doç.Dr. Bülent Aksel¹**

¹University of Health Science, Ankara Oncology Training and Research Hospital,
Department of Surgical Oncology

*Corresponding author: Cemil YÜKSEL

Özet

Giriş: Liposarkom erişkinlerde en sık görülen yumuşak doku tümörlerindendir ¹. En sık yerleşim yerleri ekstremiteler ve retroperitoneal bölgelerdir ². Liposarkomlar sıklıkla büyük tümörlere döneşebilselerde 30 cm üzeri tümörler çok nadirdir. Biz burda 45 cm boyutlarında testisten retroperitoneal bölgeye uzanım gösteren dev liposarkom vakasını sunmayı planladık.

Vaka Sunumu: Dev liposarkom tanısı konulan 56 yaşındaki erkek hastayı sunuyoruz. Hasta bası semptomları ve geç başvuru nedeniyle preoperatif kemoterapi ve radyoterapi almadı. Hastaya bu sebeplerden dolayı cerrahi tedavi planladık. Ek organ rezeksiyonu yapılmadan R0 major rezeksiyon yapıldı. Hasta suan da yaşıyor ve patoloji sonucuyla tıbbi onkolojiye danışıldı ve kemoterapi planlandı.

Sonuç: Liposarkomlar sıklıkla 40-60 yaş arasında görülür ve erkek/kadın oranı eşittir. Cerrahi rezeksiyonlar hala altın standart tedavi yöntemidir. Bazı durumlarda R0 rezeksiyon yapmak için multi organ rezeksiyonu gerekebilir. R0 rezeksiyon yapılamayan durumlarda çok hızlı nüks gelişmektedir. R0 yapılamayan durumlarda bile cerrahi hastaya palyatif rahatlama sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Liposarkom; Cerrahi; Retroperitoneal; Onkoloji

Abstract:

Introduction: Liposarcoma is one of the most common soft tissue tumors in adults ¹. The most common locations are the extremities and retroperitoneal regions ². Although liposarcomas can often develop into large tumors, tumors larger than 30 cm are very rare. Here, we planned to present a 45 cm giant liposarcoma case extending from the testis to the retroperitoneal region.

Case Report: We present a 56-year-old male patient diagnosed with giant liposarcoma. The patient did not receive preoperative chemotherapy and radiotherapy due to compression symptoms and late admission. For these reasons, we planned a surgical treatment for the patient. R0 major resection was performed without additional organ resection. The patient is now alive and with the result of the pathology, medical oncology was consulted and chemotherapy was planned.

Conclusion: Liposarcomas are often seen between the ages of 40-60 and the male / female ratio is equal. Surgical resections are still the gold standard treatment method. In some cases, multi-organ resection may be required to make an R0 resection. In cases where R0 resection cannot be performed, relapse develops very rapidly. Surgery provides palliative relief to the patient even in cases where R0 cannot be performed.



Keywords: Liposarcoma; Surgery; Retroperitoneal; Oncology

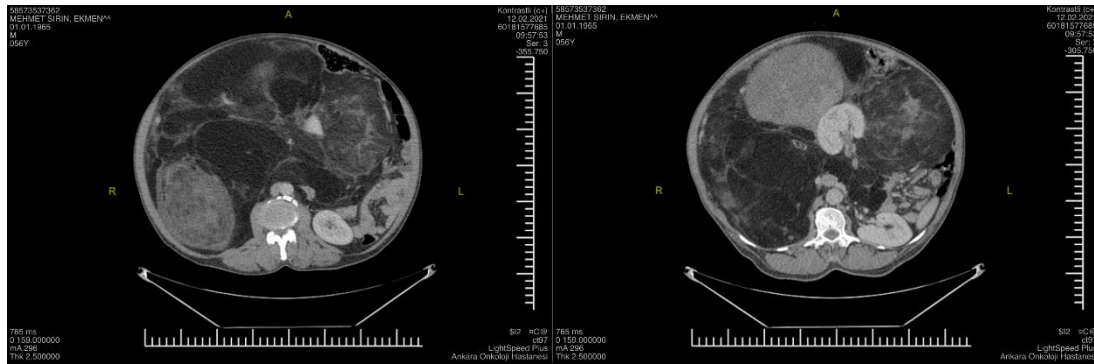
Giriş:

Liposarkom erişkinlerde en sık görülen yumuşak doku tümörlerindendir ¹. En sık yerleşim yerleri ekstremiteler ve retroperitoneal bölgelerdir ². Yumuşak doku sarkomlarının %40'ı liposarkom, %28 leiomyosarkom, %7 malign fibröz histiyositoma olup daha az oranlarda diğer tipleri mevcuttur ³. Liposarkomlar retroperitonda gelişen en sık sarkomlardır ⁴. Çoğu hasta yavaş ilerleme ve geç semptomlar sebebiyle hastaneye geç başvurmaktadırlar. Bu sebeple tümörler çok büyük boyutlara ulaştığı düşünülmektedir. Biz burda 45 cm boyutlarında testisten retroperitoneal bölgeye uzanım gösteren dev liposarkom vakasını sunmayı planladık.

Vaka Sunumu

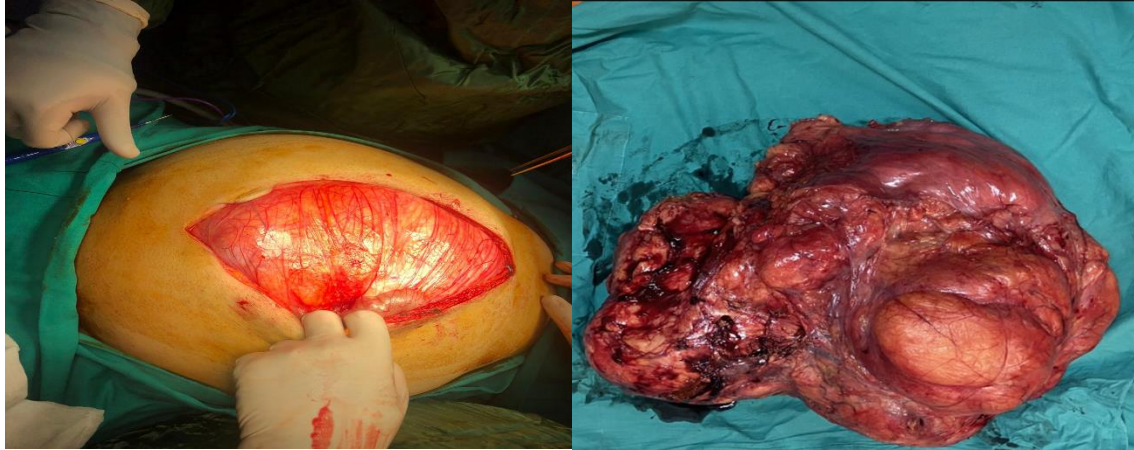
56 yaşında erkek hasta Şubat 2021'de karında ve ayaklarda şişlik, kabızlık, nefes darlığı sebebiyle kliniğe başvurdu. Hasta başvurduktan sonra bu semptomlar nedeniyle abdominal tomografi çekildi. Sağ subhepatik alanda batın ön duvarı komşuluğunda yaklaşık 16x11 cm boyutlarında ölçülen heterojen kontrastlanan solid kitle mevcuttur. (met? kitle komponenti?) Ayrıca batın sağ yarıyı dolduran ve sağ böbreği anteriora ve sola deplase eden pelvise kadar uzanım gösteren batın içi sol kadranda intraperitoneal alanda da devamlılık gösteren içerisinde multiple septalar, heterojen solid komponent içeren geniş boyutlu yağ içerikli kitle mevcuttur. (Liposarkom ?) Sağ inguinal kanaldan skrotum içerisine uzanım gösteren batın içi kitle ile eş dansitede nodüler görünüm izlenmiştir. (Batın içi lipomatoz kitlenin skrotuma herniasyonu?) olarak raporlandı.(Şekil 1)

Şekil 1. Preoperatif tomografide tümöral yapı ve sağ böbreğin anormal lokalizasyonu



Hastaya biyopsi planlanmadı. Yapılan kolonoskopide tüm barsak segmentlerine dıştan bası olduğu belirtildi. Hastanın preoperatif performansı incelendiğinde Karnofsky skoru %90 ve ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 0'idi. Hastadaki semptomlar nedeniyle neoadjuvan tedavi verilmedi ve cerrahi kararı alındı. Hastaya orta hat insizyonu ksifoidden pubise kadar yapıldı. Multiorgan rezeksiyonu yapılmadan sadece sağ böbreği de alacak şekilde R0 rezeksiyon sağlanarak 45*40*15 cm boyutundaki tümöral kitle çıkarıldı. (Şekil 2) Postoperatif herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hasta postop 6. gün taburcu edildi. Nihai patoloji Grade 2 dediferansiye liposarkom olarak geldi. Hasta patoloji sonucuyla tıbbi onkolojiye danışıldı ve kemoterapi başlanılmasına karar verildi.

Şekil 2. Abdominal insizyon ve spesimenin görünümü



Tartışma:

Liposarkom en sık görülen retroperitoneal sarkomlar olup toplam %40'ını oluşturmaktadır ⁵. Genellikle 40-60 yaş arasında görülmekte olup erkek kadın oranı eşittir ¹. Liposarkomlar bazen 10 kg veya daha fazla ağırlığa sahip olsalar da 20 kg'ı aşan tümörler çok nadirdir ⁶. Tümörlerin yaklaşık %20'si tanı anında 10 cm ve üzeri olduğu raporlanmıştır ⁷. Sunduğumuz bu vaka bu histolojik tipteki en büyük tümörler arasında kabul edilebilir. Klinik olarak bu hastalar karın şişliği, ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı, asimetrik karın duvarı ile başvurabilirler. Semptomların çoğu basıya bağlı gelişmektedir ³. Bizim hastamızın da tüm semptomları mevcut tümörün basısına bağlı gelişmiştir. Hastamıza semptomlar sebebiyle de operasyon öncesi neoadjuvan tedavi verilmedi. Bu sebeple hastaya R0 rezeksiyon yapıldı. Literatürde 10 cm'den büyük tümörlerde %70'inde R0 rezeksiyon ve hastalarında %50'sinde multiorgan rezeksiyonu yapılabileceği belirtilmiştir ^{8,9}. En sık rezeke edilen organ böbrektir. Bizim vakamızda da R0 rezeksiyon yapılmış olup sağ nefrektomi eklenmiştir. Tümörün büyüklüğü ve komorbiditesi nedeniyle hastaya radyoterapi planlanmadı. Tamamlayıcı Rt inoperabl veya R0 rezeksiyon yapılamayan hastalara verilmektedir.

Lokal nüks vakaların %90'ında 5-10 yıl içinde ortaya çıkar ve özellikle büyük tümörü olan, R0 rezeksiyon yapılamayan, adjuvan tedavi alımında kısıtlamalar olan hastalarda görülmektedir.

Sonuç:

Liposarkomlar nadir görülen kanser türlerindendir ve primer tedavisi agresif cerrahi yaklaşımdır. Gerektiğinde R0 rezeksiyon için multiorgan rezeksiyonu yapılmalıdır. Hastalar medikal fit iseler cerrahi önerilir.

Kaynaklar

1. Mendenhall WM, Zlotecki RA, Hochwald SN, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. Cancer. 2005;104(4):669-675.
2. Russell WO, Cohen J, Enzinger F, et al. A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. Cancer. 1977;40(4):1562-1570.
3. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, et al. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. Annals of surgery. 1998;228(3):355.
4. Hassan I, Park SZ, Donohue JH, et al. Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience. Annals of surgery. 2004;239(2):244.

5. Jaques DP, Coit DG, Hajdu SI, et al. Management of primary and recurrent soft-tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Annals of surgery*. 1990;212(1):51.
6. Yol S, Tavli Ş, Tavli L, et al. Retroperitoneal and scrotal giant liposarcoma: report of a case. *Surgery today*. 1998;28(3):339-342.
7. Echenique-Elizondo M, Amondarain-Arratibel JA. Giant retroperitoneal liposarcoma. *Cirugia espanola*. 2005;77(5):293-295.
8. McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence Jr W, et al. Improved survival following complete excision of retroperitoneal sarcomas. *Annals of surgery*. 1984;200(2):200.
9. Yoshida Y, Inoue K, Ohsako T, et al. Weekly paclitaxel therapy is curative for patients with retroperitoneal liposarcoma. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 2007;34(3):465-467.

Presentation ID/Sunum No= 123

Oral Presentation / Sözlü Sunum

**Toplum Kökenli Pnömonide Kısa Dönem Mortalite Tahmininde
C-Reaktif Protein, albumin ve Procalcitonin Rolü**

Uzman Derya Hoşgün¹

¹Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

*Corresponding author: Derya Hoşgün

Özet

Toplum kökenli pnömoni (TKP) günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonidir. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışı olanlarda mortalite ve morbidite artmaktadır. C- reaktif protein (CRP) ve procalcitonin (PCT) gibi inflamasyon temelli biomarkerlar uzun ve kısa dönem mortalite tahmininde rolü ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Albuminin enfeksiyonla bağlantılı hastalıkların mortalitesiyle bağlantılı güçlü bir markerdir ve akut faz reaktanı olarak düzeyi düştüğü tespit edilmiştir. Çalışmada amacımız TKP tanısıyla YBÜ’de izlenen hastalarda

28 günlük (kısa dönem) bağımsız mortalite tahmininde CRP, albumin ve PCT’nin rolünü belirlemektir. TKP nedeniyle YBÜ’de takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Ortalama yaşı $73,36 \pm 12,33$ yıl , 26’sı (%37.68) kadın ve 43’ü (%62.32) erkek olan 69 TKP hastasının verileri analiz edildi. 28 günlük mortalite 28 hastada (%40.58) tespit edildi. 28 günlük mortalite gelişen vakalarda albumin ve PCT istatistiksel olarak anlamlı iken; CRP istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi (sırasıyla $p:0.005$, $p:0.0001$ and $p:0.7$). Çalışma verilerimize göre albumin ve PCT TKP’de kısa dönem mortalite tahmininde özellikle seri ölçümlerle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Toplum Kökenli Pnömoni, İnflamatuvar Markerler, Mortalite

**The Role Of C-Reaktif Protein, Procalcitonin And Albumin Levels In Predicting The Short-Term
Mortality Of Community-Acquired Pneumonia**

Abstract

Community-acquired pneumonia (CAP) is basically defined as a pneumonia acquired in the community during daily life activities. CAP a leading cause of morbidity and mortality, particularly in patients hospitalized in intensive care unit (ICU). There are studies on the role of inflammation-based biomarkers such as procalcitonin (PCT) and C- reactive protein (CRP) in long and short –term mortality prediction. Albumin concentration is closely associated with mortality in infection-related diseases and, as an acute-phase reactant, it decreases in such diseases. The decreased albumin synthesis in CAP patients has also been associated with adverse clinical outcomes. The aim of this study was to investigate the role of CRP, albumin and PCT levels in predicting 28-day (short-term) mortality in intensive care unit (ICU) patients with CAP. The retrospective study included patients with CAP that were hospitalized in ICU. The 69 CAP patients comprised 43 (62.32%) men and 26 (37.68%) women with a mean age



of 73.36 ± 12.33 years. twenty-eight mortality occurred in 28 (40.58%) patients. AKI was detected in 25.5% of the patients. Mean CRP ,albumin and PCT levels were $95,56 \pm 79$ mg/L,, $62, 2,75 \pm 0,59$ mg/L, ve $1,67 \pm 3$ ng/ml. CRP level was found to have no significant effect on mortality ,whereas albumin and PCT level Were associated short-term mortality (respectively $p:0.7$, $p:0.005$ and $p:0.0001$).Based on our results, we suggest that monitoring PCT and albumin levels with serial measurements in patients with CAP may be useful for predicting the short-term mortality.

Keywords: Community-acquired pneumonia, İnflammation Biomarkers, Mortality

Giriş

Toplum kökenli pnömoni (TKP) günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonidir. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışı olanlarda mortalite ve morbidite artmaktadır.C-reaktif protein (CRP) ve procalcitonin (PCT) gibi inflamasyon temelli biomarkerlar uzun ve kısa dönem mortalite tahmininde rolü ile ilgili çalışmalar mevcuttur.Albuminin enfeksiyonla bağlantılı hastalıkların mortalitesiyle bağlantılı güçlü bir markerdir ve akut faz reaktanı olarak düzeyi düştüğü tespit edilmiştir.^{1,2} Çalışmada amacımız TKP tanısıyla YBÜ’de izlenen hastalarda 28 günlük (kısa dönem) bağımsız mortalite tahmininde CRP,albümin ve PCT’nin rolünü belirlemektir.

Gereç Ve Yöntem

TKP tanısıyla YBÜ takip edilen hastalar 2017-2019 tarihleri arasında retrospektif olarak değerlendirildi.TKP yönelik uluslararası rehberler göre tanı, takip ve tedavisi yapılan ,2007 Infectious Disease Society of America (IDSA) ve American Thoracic Society (ATS) yoğun bakım yatış kriterleri uygun olan hastaların verileri değerlendirildi.^{3,4}Hastane kökenli pnömoni (HKP) ve ventilatör ilişki pnömoni (VİP) çalışmaya dahil edilmedi.YBÜ kabulünde ilk dört saat CRP,PCT , albümin düzeyi olan ve 28 günlük mortalite takibi yapılan hastalar değerlendirildi.Mortalite ve prognoz tahmininde Acute Physiology and Chronic Evaluation (APACHE II) skor sistemi kullanılırken; TKP yönelik Confusion Urea Respiratory Rate Blood Pressure (CURB-65) skorlaması gruplandırıldı.³⁻⁵ 18 yaş altı, TKP dışında aktif enfeksiyonu , kollagen doku hastalığı, malignansi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.CRP, albümin Beckman Coulter cihazıyla türbidimetrik yöntemle çalışılırken normal aralıkları sırasıyla 0-5 mg/L ve3.5-7.2 mg/L idi. PCT’nin Siemens Advia centaur xpt cihazıyla immunoassay yöntemle çalışılmıştır.PCT <0.5 ng/ml düşük risk, >2 ng/ml yüksek risk olarak kabul edildi.Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum -maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-square testi istatistiği kullanılırken, normal dağılım gösteren parametreler için ikili değişkenlerde bağımsız student t-testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı

Bulgular

Ortalama yaşı $73,36 \pm 12,33$ yıl , 26'sı (%37.68) kadın ve 43'ü (%62.32) erkek olan 69 TKP hastasının verileri analiz edildi. 69 hastanın 57'sinde (%82.61) ek hastalık, 35'inde invaziv mekanik ventilasyon (IMV) ve 3'ünde (%4.35) noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tespit edildi. 28 günlük mortalite 28 hastada (%40.58) tespit edildi. Tablo 1'de hastaların demografik, ek hastalık , IMV, NIMV, mortalite oranları gösterilmiştir. APACHE II ve CURB-65 skor ortalaması $28,83 \pm 7,56$ ve $3,38 \pm 1,06$ idi. CRP, albumin ve PCT ortalaması sırasıyla $95,56 \pm 79$ mg/L, $62, 2,75 \pm 0,59$ mg/L, ve $1,67 \pm 3$ ng/ml tespit edildi (Tablo 2) 28 günlük mortalite gelişen vakalarda albümin ve PCT istatistiksel olarak anlamlı iken; CRP istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi (sırasıyla $p:0.005$, $p:0.0001$ and $p:0.7$) (Tablo 3).

Tablo 1. Hastaların demografik, ek hastalık , IMV, NIMV, mortalite oranlar

Yaş	Ort.±S.s. 73,36 ± 12,33	Min- Maks 75 (35 - 95)	N 69
Değişkenler		N	%
Cinsiyet	Erkek Kadın	43 26	62.32 37.6
Ek hastalık	Var Yok	57 12	82.61 17.39
28 günlük mortalite	Var Yok	28 41	40.58 59.42
IMV	Var Yok	35 34	50.72 49.28
NIMV	Var Yok	3 66	4.35 95.65

İMV:İnvaziv mekanik ventilasyon,NİV:Noninvaziv mekanik ventilasyon

Tablo 2. CRP,PCT ve albümin değerleri

Değişkenler	Mean± Std.D	Median	Min- Max
CRP (mg/L)	95.56 ± 79.62	85	29 - 318
PCT (ng/ml)	1.67 ± 3	0.49	0.01 - 14.4
Albumin (mg/L)	2.75 ± 0.5	2.7	1.4 - 4

CRP:C-reaktif protein, PCT:Procalcitonin

Tablo 3.CRP,PCT ve albümin düzeyinin kısa dönem mortalitesi olan ve olmayan olgularda değerlendirilmesi

Değişkenler	Mortalite Ort.± S.SMedian (Min-Maks)		p
	Yok (n: 41)	Var (n:28)	
CRP (mg/L)	91.44 ±76.2-842 (3-318)	101.6 ± 8544-9795 (2.9-313)	0.7
PCT (ng/ml)	0.84 1.45- 0.26 (0.01-5.45)	2.87±4.13-1.29(0.1-14.4)	0.0001
Alb (mg/L)	2.89±0.6-2.9 (1.4-4)	2.55±0.53-2.5 (1.7-3.8)	0.005

CRP:C-reaktif protein, PCT:Procalcitonin

Sonuç

Çalışmamızda TKP nedeniyle YBÜ takip edilen hastalarda 28 günlük mortalite tahmininde PCT ve albümin istatistiksel olarak anlamlı saptanırken; CRP anlamlı bulunmadı.

TKP önemli mortalite ve morbiditesi sebebidir. Bu olguların yaklaşık %20'si hastanede tedavi gerekirken; %10 şiddetli seyretmektedir.TKP'de yapılan çalışmalarda kısa dönem mortalite oranı %8-34.6 arasında değişen veriler mevcuttur. YBÜ takip, artan yaş kormobitelerle mortalite oranı artmaktadır. ⁶⁻⁸Çalışmamızda mortalite oranımız literatür verilerine yüksek saptanmıştır. Bu durumu ek hastalık, yaş ortalamamızın ve IMV oranımızın fazla olmasına bağlanmıştır.

Albumin ve CRP akut faz reaktandır ve enfeksiyon ve oksidatif stress durumunda karaciğerden salınırlar. CRP serum değeri yaklaşık 48.saatte peak yaptığı tespit edilmiştir. Albumin ile ilgili çalışmalarda özellikle yaşlı popülasyonda mortaliteyle ilişkilendirilmiştir.⁹Kim ve ark.larının çalışmasında sepsiste hipoalbumemi mortalite tahmininde istatistiksel olarak anlamlı saptanmışlardır .¹⁰ Çalışmalarda TKP hastalarda CRP, albümin kısa dönem mortalite tahmininde bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.^{1,11} Biz çalışmamızda CRP değeri mortalite tahmininde anlamlı bulmadık. Bu durumu YBÜ kabulünde ilk dört saatte serum örneğin alınmasına bağlanmıştır. Seri ölçümler çalışmamızda yapılmamıştır.Albumin değerimiz literatürle uyumlu olarak mortalite tahmininde anlamlı saptadık.Serum PCT düzeyi özellikle bakteriyel kaynaklı enfeksiyonlarda artmaktadırTKP'de yapılan çalışmada YBÜ ve vasopressör ihtiyacını ön görmede faydalı bulunmuştur.²⁻⁴ Başka bir çalışmada PCT hastalık seyri ve prognoz tahmininde faydalı bulunmuştur . Çalışmamızda 28 günlük mortalite tahmininde PCT düzeyini literatürle uyumlu olarak anlamlı tespit ettik.

Çalışmamızın sınırlamaları mevcuttur. Retrospektif çalışma olup, az sayıda olgu ile tek merkezli yapılmıştır. 28 günlük bağımsız mortalite değerlendirilmiştir. Sonuçta yoğun bakım ihtiyacı olan TKP'de mortalite ve morbidite artmaktadır. Bu yüzden hastalık seyri, mortalite tahmininde rutin klinik pratikte sıklıkla kullanılan biomarkerlara ihtiyaç vardır. Çalışma verilerimize göre albümin ve PCT TKP'de kısa dönem mortalite tahmininde özellikle seri ölçümlerle kullanılabilir. CRP'nin şiddetli TKP'de prognoz ve mortalite tahminindeki rolünü ortaya koymak için çok merkezli , prospektif ve seri ölçümlerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakça

1. Kim MH, Ahn JY, Song JE, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal- Directed Therapy. *PLoS One*. 2015 ;10(7):e0132109.
2. Guo S, Mao X,Liang M.The moderate predictive value of serial serum CRP and PCT levels fort he prognosis of hospitalized community-acquired pneumonia.*Respir Res* 2018;19(1):193.
3. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Barlett JG,Campbell GD,Dean NC,et al. Infectious Diseases Society of America/America Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27-S72.
4. Ferreira-Coimbra J,Tejada S,Campogiani L,Rello J.Levels of evidence supporting European and American community-acquired pneumonia guidelines.*Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.2020;39(6):1159-1167.
5. Varghese YE,Kalaiselvan MS,Renuka MK,Arunkumar AS.Comparison of acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) and acute physiology and chronic health evaluation IV (APACHE IV) severity of illness scoring systems, in a multidisciplinary ICU. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017;33(2):248-253.
6. British Thoracic Society Standarts of Care Committee: BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults.*Thorax* 2001;56:IV1-IV64.
7. Rodriguez A, Lisboa T, Blot S, Martin-Loeches I, Sole´-Violan J, De Mendoza D, et al. Mortality in ICU patients with bacterial community-acquired pneumonia: when antibiotics are not enough. *Intensive Care Med* 2009;35:430e8
8. Viasus D, Del RP, Simonetti AF, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2016;72(3):273-82.
9. Oh J, Kim SH, Park KN.High-sensitivity C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of in- hospital mortality in older adults admitted to the emergency department. *Clin Exp Emerg Med* 2017;4(1):19-24.
10. Kim MH, Ahn JY, Song JE, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe or Septic Shock Treatde with Early Goal-Directed Therapy. *Plos One*/DOI:10.371/journal.pone.0132109 , July 9,2015.
11. Lee JH, Kim J, Kim K.Albumin and C-reactive protein have prognostic significance in patients with community-acquired pneumonia.*Journal of Critical Care* 2011;26:287-294.
12. Farah R,Khamisy-Farah R,Makhoul N.Consecutive Measures of CRP Correlate with Length of Hospital Stay in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Isr Med Assoc J* 2018;20(6):345-348.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Maligniteyi Taklit Eden Benign Uterin Neoplazm:Leiomyoadenomatoid Tümör****Uzman Dr. Nermin Gündüz¹**¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

*Corresponding author: Nermin Gündüz

Özet

Adenomatoid tümörler kadınlarda myometrium ve tuba uterinada görülen, mezotelyal orjinli benign tümörlerdir. Bu yazının amacı, nadir görülen, histomorfolojik benzerliği nedeniyle malignite tanısı konabilen leiomyoadenomatoid tümörlü hastaların histopatolojik özelliklerine ve ayırıcı tanısına dikkat çekmektir. Kliniğimizde leiomyoadenomatoid tümör saptanan dört kadın hastanın klinikopatolojik ve immünohistokimyasal özellikleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşları 39 ile 61 arasında değişmekteydi (ortalama yaş 46). Tümörlerin hepsi myometrium yerleşimliydi. Olguların tümü farklı nedenlerle cerrahi uygulanan materyallerde insidental olarak saptanmıştır. Tümör çapları 1-2 cm arasında değişmekteydi. Mikroskopik incelemede; düz kas lifleri arasında, anastomozlaşan psödoglandüler ve psödoasküler boşluklar görüldü. Bu yapılar immünohistokimyasal olarak D2-40, kalretinin ve Panksitokeratin ile pozitif boyandı. İnfiltratif pattern sergileyen belirgin düz kas hipertrofisinin ve taşlı yüzük benzeri hücrelerin eşlik ettiği lezyonlarda, leiomyoadenomatoid tümör ayırıcı tanıda akılda tutulmalı ve immünohistokimyasal çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Leiomyoadenomatoid tümör, uterus, immünohistokimya

Abstract

Adenomatoid are benign tumors of mesothelial origin, seen in the myometrium and fallopian tubes in women. The aim of this article is to draw attention to the histopathological features and differential diagnosis of patients with the rare leiomyoadenomatoid tumors that can be misdiagnosed as malignancy due to its histomorphological similarity. In our clinic, the clinicopathological and immunohistochemical features of four female patients with leiomyoadenomatoid tumor were retrospectively analyzed. The ages of the patients ranged from 39 to 61 years which gives an age average of 46 years. All of the tumors were located in the myometrium. All of the cases were detected incidentally in materials that were surgically applied for different reasons. Tumor diameters varied between 1-2 cm. In microscopic examination, between the smooth muscle fibers, anastomosing pseudoglandular and pseudo-vascular spaces were visible. These structures were positively stained immunohistochemically with D2-40, calretinin and Pancytokeratin. In lesions accompanied by prominent smooth muscle hypertrophy with an infiltrative pattern and stony ring-like cells, leiomyoadenomatoid tumor should be kept in mind in differential diagnosis and immunohistochemical studies should be performed.

Key Words: Leiomyoadenomatoid tumor, uterus, immunohistochemistry

1.Giriş

Adenomatoid tümörler kadınlarda ve erkeklerde genellikle genital sisteminde görülen benign tümörlerdir.^{1,2,3,10} Mezotel menşeli olan bu neoplaziler, uterus kornual bölge yakınlarında subserozal yerleşim gösterirler.^{1,4,10,11} Literatürde genellikle tek nodül olarak tarif edilmiştir, ancak nadiren multiple lezyonlar da bildirilmiştir.¹ Mikroskopik olarak düz kas lifleri arasında tek katlı küboidal veya yassı epitelle çevrelenmiş gland ve damar benzeri boşluklardan oluşurlar.^{1,2} Belirgin düz kas hipertrofisi gösteren lezyonlar leiomyoadenomatoid tümör olarak adlandırılır.^{1,4} Bu tümörler çoğu zaman tipik histomorfolojik özellikleri ile kolayca doğru tanı alırlar.^{1,6,11} Ancak infiltratif patern sergileyen, taşlı yüzük hücre benzeri morfolojinin hakim olduğu olgularda metastatik malignitelerle karışabileceğinden immünohistokimyasal verifikasyon

gereklidir.^{1,3,4} Bu makalede histomorfolojik olarak malign lezyonları andıran dört leiomyoadenomatoid tümör olgusunu literatür bilgileri eşliğinde sunuyoruz.

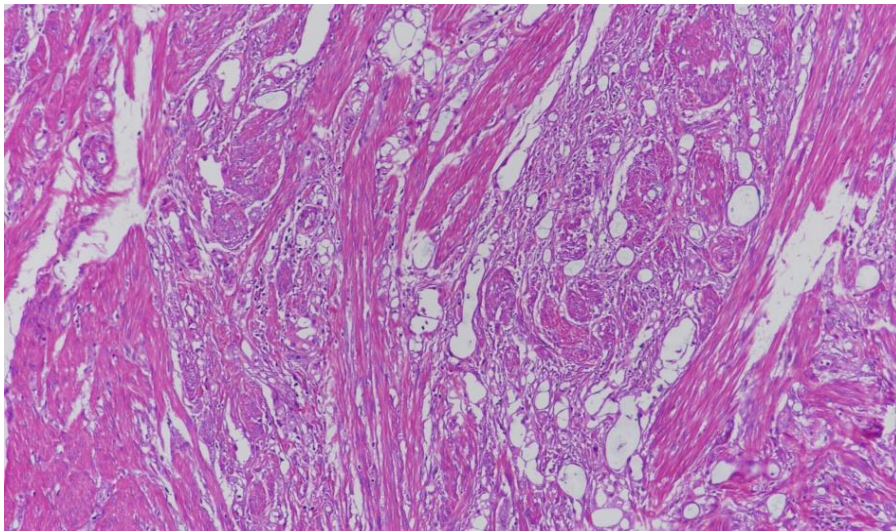
2. Materyal-Metod

2015-2019 yılları arasında kliniğimizde leiomyoadenomatoid tümör tanısı almış 4 olgunun verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, klinik ön tanı, uygulanan operasyon, tümör yerleşimi, tümör boyutu, immunohistokimyasal boyama sonuçları, eşlik eden diğer histopatolojik bulgular patoloji raporlarından kaydedildi. Laboratuvarımızın preparat arşivinden vakalara ait Hemotoksilen eozin(H&E) hazır preparatları çıkarılarak, mikroskopik olarak tekrar değerlendirildi.

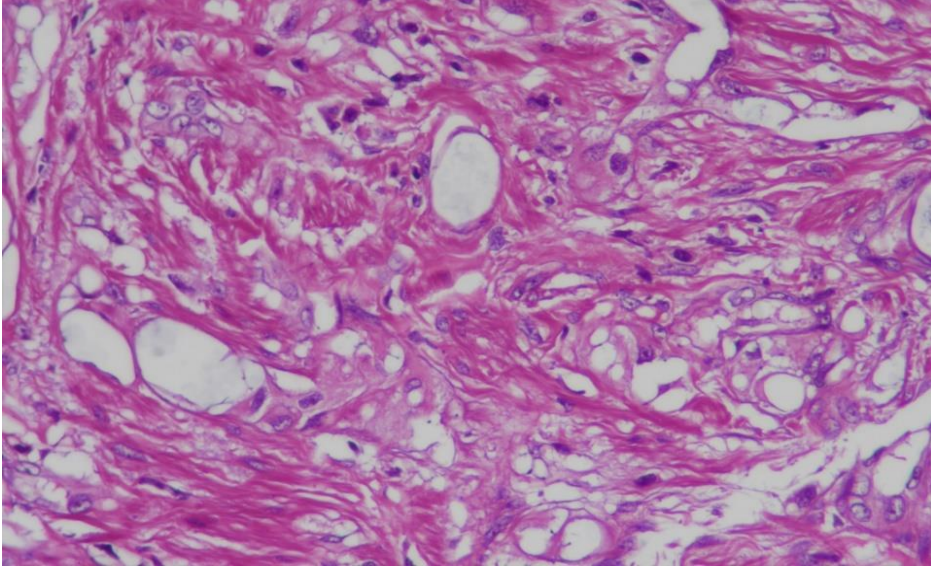
3. Bulgular

Hastalardan ilki kasık ağrısı yakınmasıyla hastanemiz jinekoloji polikliniğine müracaat etmiş. Yapılan smear ve devamındaki kolposkopik biyopsi ile skuamöz hücreli karsinom tanısı alması nedeniyle cerrahi müdahale planlanmıştır. Olguya radikal trakelektomi, pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu ve uterus fundusda lokalize 3 adet myom eksizyonu yapılmıştır. İkinci hasta ise sol overde kitle saptanması nedeniyle subtotal histerektomi ile sol salpingooferektomi ve sağ salpenjektomi yapılmıştır. Hastalardan diğer ikisine sırasıyla atipisiz endometrial hiperplazi ve myoma uteri klinik ön tanılarıyla histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılmıştır. Olgulardan birisinin kliniğinde 5 yıl önce renal transplantasyon öyküsü vardı. Hastalarımızın yaşları tanı anında 39 ile 61 yaş arasında değişmekteydi. Makroskopik olarak tüm olgular solid, sarı-beyaz renkli, lifsel görünümdeydi. Tümör çapları 1-2 cm arasında değişmekteydi. Vakaların üçü intramural, biri subserozal myometrium yerleşimli idi. Olgulardan üçünde myometriumda leiomyoadenomatoid tümöre ek olarak leiomyomlar mevcuttu. Ayrıca bir olguda adenomyozis saptandı. Olguların birinde servikal invaziv skuamöz hücreli karsinom, diğer bir olguda ise sol over seröz kistadenofibrom izlendi. Mikroskopik incelemede: hipertrofik düz kas demetleri arasında, farklı boyutlarda kübik ve yassı epitelle döşeli gland benzeri yapılar görüldü. Bu yapılar belirgin infiltratif patternde olup, arada taşlı yüzüğü anımsatan hücreler dikkat çekti. Yapılan immunohistokimyasal boyamalarda; bu yapılar, pansitokeratinin yanı sıra, kalretinin ve D2-40 gibi mezotelyal markerlarla pozitif boyandı. Aktin ile çevre düz kas dokusunda boyanma görüldü. Vakalara leiomyoadenomatoid tümör tanısı konuldu.

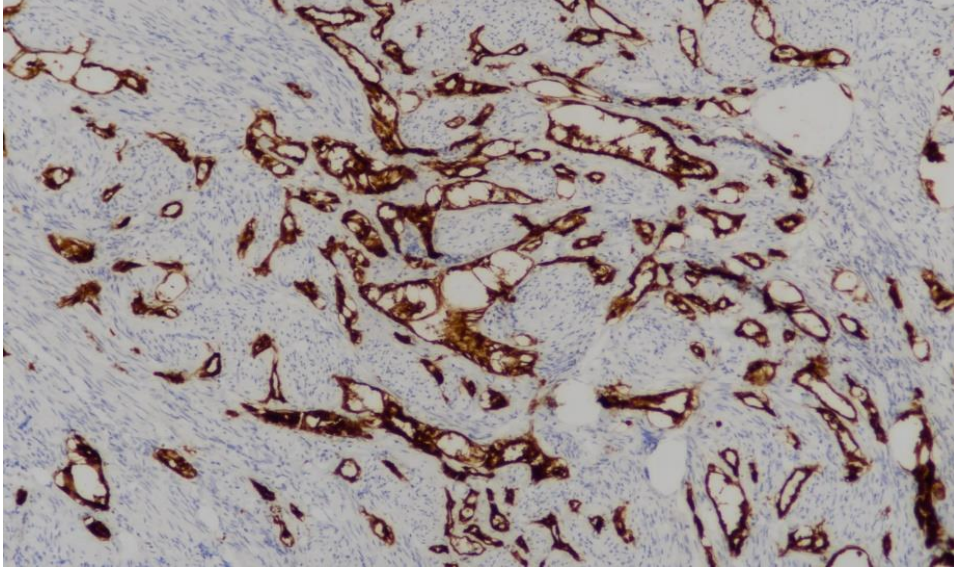
Şekil 1: Düz kas demetleri arasında gland benzeri boşluklar (H&E, x100).



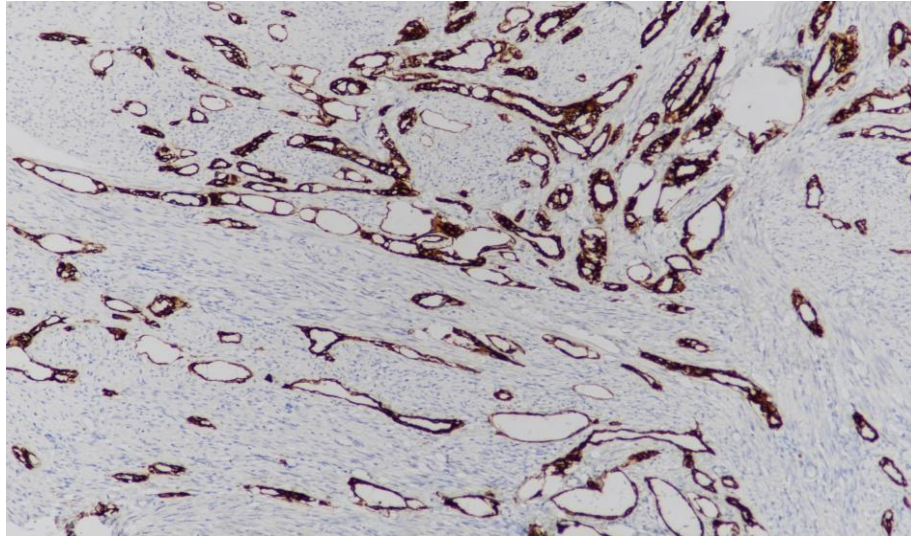
Şekil 2: Yassı epitelle çevrelenmiş gland benzeri boşluklar ve taşlı yüzük benzeri hücreler (H&E, x400).



Şekil 3: Gland benzeri boşluklarda kalretinin pozitifliği (kalretininx100).



Şekil 4: Gland benzeri boşluklarda pansitokeratin pozitifliği(Pansitokeratin x100).



4.Tartışma

Adenomatoid tümörler kadınlarda en sık tuba uterina, daha sonra uterus ve overlerde görülen benign neoplazilerdir.^{2,5,6,7,8,10} Nadiren de adrenal bez, omentum ve mezenter gibi ekstrasjenital bölgelerde görülebilir.^{3,7,8,10,11} Uterusun adenomatoid tümörleri asemptomatiktir.^{2,4,6,8,10} Radyolojik ve makroskopik olarak leiomyomlarla benzerlik gösterirler.² Tümör çapı 4 cm'nin altındadır.^{1,9} Genellikle başka nedenlerle cerrahi uygulanan materyallerin histopatolojik incelemesi esnasında tesadüfen tanı alırlar.^{2,4,6,8,9,10} Leiomyoadenomatoid tümörler ilk olarak 1992 yılında Epstein tarafından adenomatoid tümörler içerisinde bir alt tip olarak tanımlanmıştır.^{1,4,5,7,9} Adenomatoid tümörlerin bu alt grubunda belirgin düz kas komponenti vardır.^{4,6,9,11} Bazen özellikle düz kas bileşenin belirgin olduğu durumlarda, adenomatoid tümörü gizleyerek leiomyom tanısı konabileceği gibi, yanlışlıkla karsinom metastazı tanısı da konabilir.⁴ Bu nedenle leiomyoadenomatoid tümörlerin ayırıcı tanısı dikkatlice yapılmalı ve immunohistokimyasal boyamalarla desteklenmelidir.^{7,11} İmmunohistokimyasal olarak pansitokeratin, sitokeratin 7, sitokeratin 8, sitokeratin 18, D2-40, kalretinin pozitifdir. Aktin düz kas bileşeninde pozitifdir. Bu tümörlerde sitokeratin 5/6, EMA, vimentinin yanı sıra damar belirteçleri olan CD31 ve CD34 negatiftir.¹¹

Son yıllarda yapılan çalışmalar immunhistokimyanın kullanılmasıyla adenomatoid tümörlerin görülme insidansının %5 olduğu ortaya çıkarmıştır.⁷ Bizim kliniğimizde aynı patolojik tarafta 4 yıl içerisinde farklı dört olguya leiomyoadenomatoid tümör tanısı konulmuştur. Bulgularımız bu çalışmayı destekler niteliktedir.

Histolojik olarak adenoid, anjiyomatoid, kistik, solid ve papiller morfolojide olabilirler.^{2,4,8,10,11} Bizim olgularımızda adenoid morfoloji baskındı.

Yapılan bir çalışmada klinik ve makroskopik olarak leiomyom düşündüren gebe bir hastada sol kornual bölgede yerleşmiş leiomyoadenomatoid tümör saptandığı bildirilmiştir. Mitoz ve atipinin görülmediği, ancak gebelik esnasında büyüdüğü belirtilmiştir.⁶ Çalışmamızın sonuçları leiomyoadenomatoid tümörlerin histomorfolojik görünümü ile metastatik karsinomu taklit ettiğini, ancak mitoz ve atipinin görülmediğini göstermiştir.

Adorno ve ark. Radyolojik olarak leiomyomu düşündüren ve sonrasında myomektomi yapılan iki leiomyoadenomatoid tümör olgusu sunmuşlar. Her iki vakanın klinik prezantasyonu gibi histopatolojik görüntüsü de bizim olgularımızla benzerdi. Mikroskopisinde; bizim çalışmamızda olduğu gibi tanı güçlüğü yaratacak şekilde belirgin düz kas proliferasyonu ile arada soluk/eozinofilik sitoplazmalı taşlı yüzük benzeri hücrelerle kistik ve tübüler boşluklar görüldüğü raporlanmıştır. Yapılan immünohistokimyasal boyamalarda

leiomyoadenomatoid tümör ile uyumlu bulgular elde edilmiş. Bu tip leiomyoadenomatoid tümörlerin özellikle karsinom metastazı ve malign mezotel neoplazmlarından ayırıcı tanısının yapılması gerektiği vurgulanmıştır.¹

Literatürde invazyon göstermeyen servikal adenokarsinom tespit edilen hastanın konizasyon materyalinde; alt uterin segmentte, derin myometrial yerleşimli adenomatoid tümör bildirilmiştir.⁸Bizim olgularımızdan farklı olarak bu vakada belirgin düz kas proliferasyonu görülmemiştir. Ancak bizim olgularımız da bu vakayla benzer nitelikte olarak eşlik eden başka neoplaziler nedeniyle opere edilen materyallerde insidental olarak saptanmıştır. Hastalarımızın birinde servikal invaziv skuamöz hücreli karsinom, diğerinde ise sol over yerleşimli seröz kistadenofibrom vardı.

Yapılan araştırmalar bu tümörlerin leiomyom ve adenomyozis ile birliktelik gösterdiğini tespit edilmiştir.⁹Bizim olgularımızın da üçünde leiomyom, birisinde adenomyozis görüldü.

Bazı yazarlar diffüz adenomatoid tümörlerle, immün sistemi baskılanmış böbrek nakli alıcıları arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir.⁸Bizim hastalarımızdan birisine 5 yıl önce renal transplantasyon öyküsü mevcuttur. Vaka sayımız yetersiz olmakla birlikte, immün sistemi baskılanmış hastaların materyallerinin, bu tümörler açısından daha dikkatli incelenmesi gerektiği kanaatine varıldı.

Sonuç olarak leiomyoadenomatoid tümör benign seyirli neoplazi olmakla birlikte, histomorfolojik görünüşleri sebebiyle yanlışlıkla malignite tanısı konulabilir ve hastaların agresif ek tedavi almalarına yol açabilir. İnfiltratif görünümdeki lezyonlarda leiomyoadenomatoid tümör akılda bulundurularak ve doğru immunohistokimyasal panelin uygulanması ile tanı konma oranı artırılabilir

4.Kaynaklar

1. Adorno, F.Á., Coelho, K.M., Bublitz, G.S. *et al.* Leiomyoadenomatoid tumor of uterus: two case reports with literature review. *Surg Exp Pathol* 4, 5 (2021). <https://doi.org/10.1186/s42047-020-00086-9>
2. Demiralay E, Özen İÖ, Demirhan B. Adenomatoid Tumor of the Uterus: Report of a Rare Case Which Can Be Confused with Leiomyoma. *Acta Oncologica Turcica* 2010; 43:28-31
3. Bolat F, Kocer E, Bal N, Kucukgoz U. Adenomatoid tumor of the female genital tract: Report of three cases. *Turk J Pathol* 2007; 23: 98-102
4. Mathew M, Goel G. Leiomyoadenomatoid tumor of the uterus. *Turk Patoloji Derg* 2010; 26:168–169
5. Bahuguna G, Misra D, Malhotra V, Sinha A. Multicentric leiomyoadenomatoid tumor of the uterus: a rare and distinct morphological entity. *J Obstet Gynaecol India*. 2014;64(Suppl 1):152-153. doi:10.1007/s13224-014-0527-2
6. Ersavaş S, Eliyatkin N, Sayhan S, Zihni İ, Sarıgül Ç, Yağcı A. Leiomyoadenomatoid tumor of the uterus in pregnancy: a case report. *Tepecik Eğit Hast Derg* 2015; 25:120–124
7. Kopuz, A., Karadeniz, T., Kopuz, A. Y., Özcan, A., Turan, V., and Özeren, M. Uterusun Leiomyoadenomatoid Tümörü. *J Clin Obstet Gynecol*, 2015;25(2): 125-128.
8. Ulker V, Akyol A, Gedikbasi A, Numanoglu C, Alpay V, Aksu C. Cervical adenocarcinoma and adenomatoid tumor of the uterus; A rare coexisting finding and review of the literature. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2013; 3: 10-12
9. Sarma NH, Srinivasulu M, Suchitra MJ. Leiomyoadenomatoid tumor of the uterus: report of a rare entity and review of the literature. *Indian J Pathol Microbiol* 2014; 57:450-452
10. Kim JY, Jung K-J, Sung NK., Chung DS. Kim OD., Park S. Cystic adenomatoid tumor of the uterus. *American Journal of Roentgenology*. 2002; 179:1068-70.
11. Bedir R, Üstüner İ, Mürtezaoglu AR, Bağcı P, Güçer H. Leiomyoadenomatoid tumor of the uterus: case report and literature review. *Natl Lab Med*. 2014; 3:15–18

Presentation ID/Sunum No= 130

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Haemophilus İnfluenzae ve Haemophilus Parainfluenzae Bakterilerinin İzolasyonu Beta-Laktamaz Aktivitesi ve Antibiyotik Direnci

Uzman Dr. Nesrin Gareayaghi¹, Prof. Dr. Rahmiye Berkiten²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Sisli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi

² İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Özet

Amaç: Haemophilus cinsi bakterilerin izolasyonu için uygun selektif besiyerinin seçilmesi, kökenlerin identifikasyonu, beta-laktamaz aktivitelerinin varlığı ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Göz, kulak, burun, boğaz sürüntüsü, balgam, cerahat, trakeal sekresyon ve BOS olmak üzere toplam 361 pediyatrik örneğin kültürü yapılmıştır. Örnekler, Basitrasın, Vankomisin, Klindamisin'li Çikolata Agar, Basitrasın'li Çikolata Agar ve Koyun Kanlı Agara azaltma yöntemiyle ekilerek, üreyen kolonilerden Gram boyama yapılmıştır. H. influenzae serotipleri lam aglutinasyon yöntemiyle tespit edilirken, beta-laktamaz araştırmasında sefinaz diski, antibiyotik duyarlılık deneyinde Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular: 98 (%27.1) Haemophilus izole edilmiş olup 37'si (%37.7) H. influenzae, 45'i (%46) H. parainfluenzae, yedisi (%7.1) H. haemolyticus, altısı (%6.1) H. parahaemolyticus olarak saptanmıştır. H. influenzae kökenlerinin ikisi (%5.4) serotip a, onyedisi (%46) serotip b, beşi (%13.5) serotip d ve yedisi (%18.9) serotip e'dir. Ampisiline dirençli dört köken beta-laktamaz pozitif olarak bulunmuştur. Kökenlerin ikisi (%5.4) H. influenzae, ikisi (%4.44) H. parainfluenzae'dir. Tüm kökenler üçüncü kuşak sefalosporinlere, kinolonlara ve aztreonama karşı %100 duyarlı bulunmuştur.

Sonuç: Haemophilus cinsi bakterinin Basitrasın, Vankomisin, Klindamisin'li Çikolata Agar besiyerinde daha iyi ürediği, en sık rastlanılan serotipin H. influenzae tip b olduğu, biyotip incelemesinde biyotip I'in daha yaygın bulunduğ, izole edilen tüm kökenlerin %5.4'nün beta-laktamaz pozitif olduğu, ve çoğu antibiyotiğe karşı kökenlerin duyarlı olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Haemophilus influenzae; Haemophilus parainfluenzae; H. influenzae tip b

Abstract

Objective: It was aimed to select the appropriate selective medium for the isolation of Haemophilus species, to identify the Haemophilus strains, and to determine the presence of beta-lactamase activities and antibiotic susceptibility.

Method: A total of 361 pediatric specimens, including eye, ear, nose, throat swab, sputum, pus, tracheal secretion, and CSF, were cultured. Samples, Bacitracin, Vancomycin, Chocolate Agar with Clindamycin, Chocolate Agar with Bacitracin and Sheep Blood Agar were planted by reduction method and Gram staining was performed from the breeding colonies. While H. influenzae serotypes were determined by slide agglutination method, cephinase disc was used in beta-lactamase research and Kirby-Bauer disc diffusion method was used in antibiotic susceptibility test.

Results: 98 (27.1%) Haemophilus were isolated and 37 (37.7%) were H. influenzae, 45 (46%) H. parainfluenzae, seven (7.1%) H. haemolyticus, six (6.1%) H. parahaemolyticus It has been determined. H. influenzae Two (5.4%) of the strains were serotype a, seventeen (46%) were serotype b, five (13.5%) were serotype d, and seven (18.9%) were serotype e. Four strains resistant to ampicillin were found to be beta-lactamase positive. Two (5.4%) of the strains H. influenzae were,



two (4.44%) were *H. parainfluenzae*. All isolates were 100% susceptible to third generation cephalosporins, quinolones and aztreonam.

Conclusion: *Haemophilus* genus bacterium bacitracin, vancomycin, Klindamisin'l Chocolate Agar medium in which better urea, the most common serotypes of *H. influenzae* type B is, biotype examination biotype I is more widely found, the isolated all descendants of the 5.4'n% beta- It was found to be lactamase positive and strains sensitive to most antibiotics.

Key Words: *Haemophilus influenzae*; *Haemophilus parainfluenzae*; *H. influenzae* tip b

Giriş

Haemophilus cinsi bakteriler sağlıklı insanların üst solunum yolu flora bakterilerinin yaklaşık %10'unu teşkil ederler ve insanlar için tıbbi önemi olanlar başta *H. influenzae* olmak üzere *H. aegyptius*, *H. haemolyticus*, *H. parainfluenzae*, *H. parahaemolyticus*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. segnis* ve *H. ducreyi* türleridir. Üremeleri için X (protoporphyrin IX veya protohem) ve V (ısıya duyarlı koenzim I veya nikotinamid adenin dinükleotid) faktörlerinden birine, ya da her ikisine birden gereksinim duyarlar.^{1,2}

H. influenzae, X ve V faktörlerinin her ikisine de ihtiyaç duyar. *H. influenzae* kapsül polisakkaritlerinin farkına göre a-f diye adlandırılan 6 serotipe, indol, üreaz ve omitin dekarboksilaz özelliklerine göre de 8 biyotipe ayrılır, özellikle b serotipi (Hib) invaziv özelliktedir; menenjit, bakteriyemi gibi sistemik invaziv hastalıklardan bu serotip sorumludur. *H. influenzae* bakteriyel menenjitin başta gelen üç etkeninden birisidir. Hib menenjiti 3 ay-3 yaş arasında en sık olarak görülür. Hib solunum yolu ile yayılarak özellikle küçük çocuklarda nazofarenjit, otitis media gibi enfeksiyonlara ve uygun koşullarda kana geçerek menenjit ve bakteriyemiye yol açabilir.³ *H. parainfluenzae* üst solunum yolu ve ağız mukozası normal florasında bulunur, faranjit, ve nadiren bakteriyel endokardit etkenidir. 8 biyotipi olan bu bakteriler üremek için yalnız V faktörüne gereksinim duyarlar.⁴

Hib menenjitinde; birinci kuşak sefalosporinlerin BOS'a geçmemeleri nedeniyle tedavide kullanılmamaktadırlar. Üçüncü kuşak sefalosporinler, ampisilin ve kloramfenikol tedavi için uygun olan antibiyotiklerdir.⁵ *H. influenzae*'deki ampisilin direnci plazmide bağlı TEM-1 veya daha az oranda ROB-1 beta-laktamazla ile veya beta-laktamaz oluşturmada kromozoma bağlı penisilin bağlayan proteinlerdeki (PBP) mutasyon sonucu oluşmaktadır. *Haemophilus* cinsi bakterilerin normal koşullarda steril olan kan, BOS, plevra ve sinovyal sıvılardan izole edilmesi rahat, tanı koydurucu iken üst solunum yolu florasındaki mikroorganizmaların kolay üremesi nedeni ile *Haemophilus* cinsi bakterilerin baskılanıp gözden kaçması mümkündür.⁶

Bu çalışmada, *Haemophilus* cinsi bakterilerin izolasyonunda kolaylık sağlayacak uygun selektif besiyerinin seçilmesini, izole edilen kökenlerin identifikasyonunu, beta-laktamaz aktivitelerinin varlığını ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümündengönderilen göz, kulak, burun, boğaz sürüntüsü, balgam, cerahat, trakeal sekresyon ve BOS olmak üzere toplam 361 örnek, *Haemophilus* cinsi bakteriler yönünden incelenmiştir.

Kültür

Haemophilus cinsinin izolasyon ve identifikasyonu amacıyla klinik örnekler, Basitrasin, Vankomisin, Klindamisin'li Çikolata Agar, Basitrasin'li Çikolata Agar ve Koyun Kanlı agara azaltma yöntemiyle ekilmişler ayrıca ekim yapılan petrilerin birinci ve ikinci bölgelerine *S. aureus* kökeni de çizilerek ekilmişlerdir. Besiyerleri 24 - 48 saat 37°C'de , %5-7 CO₂'li ve ıslak pamuk ile sağlanmış nemli ortamda inkübe edilmişler, üreme olan katı besi yerindeki şeffaf, minik, ayrıca yaygın göbekli ve mat kolonilerden preparat hazırlanarak Gram yöntemi ile boyamaları yapılmıştır. Mikroskopik görünümü Gram negatif ince çomak, kokobasil veya uzun filamanlar şeklinde olan kolonilerden At kanlı agara saf kültür alınıp 24 saat 37°C de %5 CO₂'li ve nemli ortamda bekletilmiştir.

Haemophilus türlerinin belirlenmesi

Türlerin belirlenmesi için Haemophilus cinsi olduğu kabul edilen bakterilerin X, V, XV'ye ihtiyacı ve hemolizin özelliği incelenmiştir. At kanlı agarda Beta hemoliz yapanlar hemolitik hemofil bakteri olarak incelenmeye alınmıştır. Türlerin belirlenmesi amacı ile petri kutusuna süspanse edilmiş bakterilerden yayılarak üzerine birbirinden 2.5-3 cm mesafede olacak şekilde X, V, XV diskleri yerleştirilmiş 37°C'de, %5 CO₂'li ve nemli ortamda bekletilmiştir. 24 saat sonra diskler etrafında görülen üreme zonları kaydedilmiştir. XV diskleri (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, United Kingdom) etrafındaki üreme V faktörüne, X, XV etrafındaki üreme X faktörüne, yalnız XV diski etrafındaki üreme X ve V faktörünün her ikisine olan ihtiyacı göstermektedir. XV faktörünün her ikisine birden ihtiyaç gösteren bakteriler, *H. influenzae*, *H. haemolyticus* veya *H. aegyptius* olabilir. *H. haemolyticus*, at kanlı jelozda hemoliz yapması ile *H. influenzae* ve *H. aegyptius*'tan ayırt edilir.

H. influenzae serotip ve biyotiplerinin belirlenmesi

H. influenzae serotiplerinin belirlenmesi kapsül polisakaritlerine göre hazırlanmış antiserumlarla lam aglutinasyon yöntemi ile yapılmıştır. Önce Denka seiken antiserum (Denka Seiken Co., Ltd., Japan) ile her suş ayrı ayrı denenmiş, Hib olarak saptananlar tekrar Difco (1x1) Hib serumu (Difco International BV, Leewarden) ile kontrol edilmiştir. *H. influenzae* biyotiplerinin belirlenmesi için izole edilmiş kökenlerin indol, üreaz ve ornitin dekarboksilaz aktivitelerine bakılmıştır. Ornitin dekarboksilaz mikroorganizmaların, aminoasitlerdeki karboksil grubunu enzimatik olarak ayrıştırarak (dekarboksilasyon) amin ve karbondioksit meydana getirebilme yeteneğini belirlemek için kullanılır.

Haemophilus türlerinin beta-laktamaz aktivitelerinin saptanması

Beta-laktamaz araştırmasında kromojenik sefolosporin yöntemi sefinaz (BBL, Cockeysville, MD, A.B.D) diski kullanılmıştır . Bu yöntemin temeli nitrosefin içeren disklerin açık san olan renginin beta-laktamaz varlığında pembeye dönüşmesine dayanmaktadır Bir süre sonra diskin san renginin pembeye dönüşmesi beta-laktamaz pozitif olarak değerlendirilmiştir.

İzole edilen Haemophilus kökenlerinde yapılan antibiyotikler duyarlılık deneyi

Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Denenen antimikrobiyal maddeler eritromisin, penisilin G, ampisilin, ampisilin/ sulbaktam, amoksisilin/klavulanik asit, azidosilin, mezlosilin, sefalotin, sefuroksim, seftriakson, sefoperazon, sefotaksim, seflazidim, aztreonam, gentamisin, tobramisin, amikasin, netilmisin, kloramfenikol, tetrasiklin, ofloksasin, siprofloksasindir. 24 saatlik kültürlerin MHB'da süspansiyonu yapılarak bulanıklığı 0.5 Mc Farland tüpüne göre ayarlanmış ve At Kanlı Çikolata agar besiyerine yayılmıştır. Nemin absorbe edilebilmesi için 3-5 dakika bekletildikten sonra antibiyotik diskleri



birbirinden 2.5 cm uzaklıkta ve petri kenarından 1.5 cm içerde olacak şekilde yerleştirilmiştir. Besiyerleri %5 C02'li ve nemli ortamda 37°C de 24 saat bekletildikten sonra inhibisyon zonları kaydedilmiştir.

Sonuçlar

Çalışılan 361 klinik örnekten yapılan kültürlerden toplam 98 (%27.1) Haemophilus cinsi bakteri izole edilmiş olup 37'si (%37.7) *H. influenzae*, 45'i (%46) *H. parainfluenzae*, yedisi (%7.1) *H. haemolyticus*, altısı (%6.1) *H. parahaemolyticus* olarak saptanırken, üçünün (%3.1) türü belirlenememiştir. Haemophilus türlerinin elde edildikleri örneklerle göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Haemophilus türlerinin elde edildikleri örneklerle göre dağılımı (%)

Örnek	n	<i>H. influenzae</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	<i>H. haemolyticus</i>	<i>H. parahaemolyticus</i>	<i>Haemophilus</i> cinsi
Boğaz sürüntüsü	24 8	29(%11,7)	40(%16,1)	6(%2,4)	5(%2)	3(%1,2)
Burun sürüntüsü	53	1(%1,9)	2(%3,8)	0	0	0
Balgam	33	6(%18,2)	3(%9)	0	1(%3)	0
BOS	12	1(%8,3)	0	0	0	0
Cerahat	6	0	0	0	0	0
Diyaliz sıvısı	5	0	0	0	0	0
Göz sürüntüsü	2	0	0	1(%50)	0	0
Trakeal aspirat	2	0	0	0	0	0
Toplam	36 1	37(%10,2)	45(%12,5)	7(%1,9)	6(%1,7)	3(%0,8)

Kültürlerden izole edilmiş 37 *H. influenzae* kökeninin ikisi (%5,4) serotip a, onyedisi (%46) serotip b, beşi (%13..) serotip d ve yedisi (%18,9) serotip e olarak saptanmış olup c ve f serotiplerine ait bir köken elde edilmemiş, altı (% 16.2) köken ise tiplendirilememiştir. *H. influenzae* serotiplerinin örneklerle göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 3. *H. influenzae* serotiplerinin örneklerle göre dağılımı

Örnek	n	a	b	c	d	e	f	Tiplendirilemeyen
Boğaz sürüntüsü	29	2	15	0	3	5	0	4
Balgam	6	0	1	0	1	2	0	2

Burun sürüntüsü	1	0	0	0	1	0	0	0
BOS	1	0	1	0	0	0	0	0
Toplam	37	2	17	0	5	7	0	6

Kültürlerden izole edilmiş 37 H. influenzae kökeninin sekizinde (%21,6) indol, üreaz ve ODC aktivitesi pozitif bulunduğundan biyotip I, yedisinde (%18,9) indol ve üreaz pozitif, ODC aktivitesi negatif bulunduğundan biyotip II, beşinde (%13,5) üreaz pozitif, indol ve ODC aktivitesi negatif olduğundan biyotip III, yedisinde (%18,9) üreaz ve ODC aktivitesi pozitif, indol negatif olduğundan biyotip IV, üçünde (%8,2) indol ve ODC aktivitesi pozitif, üreaz negatif bulunduğundan biyotip V, yedisinde (%18,9) indol pozitif, üreaz ve ODC aktivitesi negatif olduğundan biyotip VI olarak saptanmıştır. Biyotip VII ve VIII saptanmamıştır. H. influenzae biyotiplerinin örneklerle göre dağılımı Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 4. H. influenzae biyotiplerinin örneklerle göre dağılımı

Örnek/Biyotip	n	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Boğaz sürüntüsü	29	7	2	5	6	3	6	0	0
Balgam	6	0	5	0	0	0	1	0	0
Burun sürüntüsü	1	0	0	0	1	0	0	0	0
BOS	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	37	8	7	5	7	3	7	0	0

İki serotip a kökeninin biri biyotip IV diğeri biyotip V, 17 serotip b kökeninin beşi biyotip I, ikisi biyotip II, üçü biyotip III, ikisi biyotip IV, biri biyotip V ve dördü biyotip VI, beş serotip d kökeninin biri biyotip I, biri biyotip II, ikisi biyotip IV ve biri biyotip VI, yedi serotip e kökeninin biri biyotip I, biri biyotip II, biri biyotip III, biri biyotip IV, biri biyotip V ve biri ise biyotip VI olarak belirlenmiştir. Tipi belirlenmeyen altı kökenden biri biyotip I, üçü biyotip II, biri biyotip III ve biri biyotip VI olarak saptanmıştır. H. influenzae serotip ve biyotiplerinin karşılaştırılması Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 5. H. influenzae serotip ve biyotiplerinin karşılaştırılması

Serotip / Biyotip	n	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
a	2	0	0	0	1	1	0	0	0
b	17	5	2	3	2	1	4	0	0

c	0	0	0	0	0	0	0	0	0
d	5	1	1	0	2	0	1	0	0
e	7	1	1	1	2	1	1	0	0
f	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tiplendirilemeyen	6	1	3	1	0	0	1	0	0

Kültürlerden izole edilen toplam 98 *Haemophilus* kökeninden ampisiline dirençli dört köken beta-laktamaz pozitif olarak bulunmuştur. Kökenlerin ikisi (%5.4) *H. influenzae*, ikisi (%4.44) *H. parainfluenzae*'dir. İzole edilen *Haemophilus* cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 5'de gösterilmiştir. *H. influenzae* sefoperazon, sefotaksim, seftriakson, seftazidim, kloramfenikol/tiamfenikol, aztreonam, ofloksasin ve siprofloksasine %100, sefiroksime %94.6, sefalotin, ampisilin/amoksisilin, ampisilin+sulbaktam, amoksisilin+klavulanik asid, gentamisine %86.5, penisilin G'ye %89.1, azidosiline %48.6, mezlosiline %56.7, tobramisine %75.6, amikasine %75.6, netilmisine %83.8, tetrasikline %81, eritromisine %54 oranında duyarlı olarak bulunmuştur. *H. parainfluenzae* sefoperazona, seftriakson ve sefotaksime %100, sefiroksime %97.8, ampisilin/amoksisiline %86.6, kloramfenikol/tiamfenikole %93.3, ampisilin+sulbaktam ve amoksisilin+klavulanik aside %80 oranında duyarlı olarak bulunmuştur. *Haemophilus* cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 6. *Haemophilus* cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları.

<i>Antibiyotikler</i>	<i>H. influenzae</i> (37)	<i>H. paraiofluenzae</i> (45)	<i>H. haemolyticus</i> (7)	<i>H. parahaemolyticus</i> (6)	<i>Haemophilus</i> (3)
<i>Eritromisin</i>	20(%54)	31(%68.9)	7	2	1
<i>Penistin G</i>	33(%89.1)	37(%82.2)	6	6	3
<i>Ampisilin/Amoksilin</i>	32(%86.5)	39(%86.6)	7	5	1
<i>Ampisilin+Sulbaktam</i>	32(%86.5)	36(%80)	6	5	2
<i>Amoksisilin+klavulanik asit</i>	32(%86.5)	36(%80)	7	6	2
<i>Azidosilin</i>	18(%48.6)	27(%60)	7	4	2
<i>Mezlosilin</i>	21(%56.7)	30(%66.6)	7	5	2
<i>Sefalotin</i>	32(%86.5)	38(%84.4)	7	5	1
<i>Sefuroksim</i>	35(%94.6)	44(%97.8)	7	6	3
<i>Seftriakson</i>	37(%100)	45(%100)	7	6	3
<i>Sefoperazon</i>	37(%100)	45(%100)	7	5	3
<i>Sefotaksim</i>	37(%100)	45(%100)	7	6	3

<i>Seftazidim</i>	37(%100)	45(%100)	6	6	3
<i>Aztreonam</i>	37(%100)	45(%100)	6	3	2
<i>Gentamisin</i>	32(%86.5)	40(%88.9)	6	5	2
<i>Tobramisin</i>	28(%75.6)	37(%82.2)	7	5	1
<i>Amikasin</i>	28(%75.6)	38(%84.4)	7	6	1
<i>Nedimisin</i>	31(%83.8)	42(%91.1)	7	6	2
<i>Kloramfenikol/tiamfenikol</i>	37(%100)	42(%93.3)	7	6	3
<i>Tetrasiklin</i>	30(%81)	36(%80)	7	6	3
<i>Ofloksasin</i>	37(%100)	45(%100)	7	5	2
<i>Siprofloksasin</i>	37(%100)	45(%100)	7	4	2

Tartışma

Haemophilus cinsi bakteriler güç üreyen, dış koşullara çok duyarlı bakterilerdir. Dolayısıyla bu mikroorganizmaların izolasyon ve identifikasyonları oldukça güçtür. H. influenzae'nin izolasyonundaki bölgesel farklılıklar, farklı örnek çeşitliliği, antibiyotik kullanımı, malignite, malnütrisyon, örneklerin yuva, okul gibi toplu yaşanan yerlerden alınmış olması ve kardeş sayısı gibi faktörler ile açıklanabilir. Hib taşıyıcılığı da bu faktörlere göre değişmektedir. Altı (a'dan f'ye) serotipten en yaygın olarak bulunan serotip b'dir (Hib). Hib konjugat aşısından önce bu serotip çocukluk çağı menenjitinin en sık nedeni olarak bilinmekteydi. Yirmi yıldan fazla bir süredir Hib konjugat aşısının uygulanması sonucunda çoğu invaziv hastağın artık Hib olmayan serotiplerin ve tiplendirilemeyen (örneğin kapsülsüz kökenler ile oluştuğu bilinmektedir. İnvaziv hastalık nedeni olarak, H. influenzae serotype f (Hif) özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülmektedir.⁷

Ülkemizdeki çalışmaların büyük bir kısmı serotipleme ve biyotipleme yapılmaksızın, kökenlerin ampisilin direnci ve beta-laktamaz aktivitesini saptayan çalışmalardır. Mamal⁸ bir çalışmada solunum yolu enfeksiyonu olan 138 hastanın 16'sında H. influenzae izole etmiş ve bunların sekizinin serotip b, ikisinin serotip a olduğunu bildirmiştir. Ayrıca burun, boğaz taşıyıcılığını %9.7 olarak tespit etmiş ve bunun %42'sinin tip b olduğunu saptamıştır. Berkiten ve Tolun⁹, 652 balgam örneğinin, 32'inde H. influenzae, 231'inde Haemophilus cinsi bakteri izolasyonu bildirmiş, 32 H. influenzae'nin yedisi serotip b, ikisi serotip d ve ikisi serotip e olarak tiplendirilmiştir. Berkman¹⁰ incelediği 1249 boğaz kültüründen 57'sinde Haemophilus cinsi bakteri izole etmiş ve bunların 37'sini H. influenzae olarak saptamış, 37 Haemophilus kökeninin 12'sini tip b olarak belirleyip diğerlerini tiplendirememiştir. Ayrıca boğaz sürüntüsünde taşıyıcılık oranını H. influenzae'da %2.96, Hib'de %0.96 olarak bulmuştur. Macha ve ark.¹¹ çeşitli Avrupa ülkelerinde nazofarinks ve sinüslerden alınan 487 üst solunum yolu örneğinden %13 Hib, %85 tip b dışı H. influenzae ve %2 H. parainfluenzae izole ettiklerini bildirilmişlerdir. Ginsburg ve ark.¹² 14 ay süre ile yuvadaki normal 48 çocuğu izlemiş ve yedisinin boğaz sürüntüsünde Hib pozitifliği saptamışlardır. Bu çocuklarda zamanla taşıyıcılık oranının arttığı ve %56'ya yükseldiği de saptanmıştır. Oysa yuva dışı ortamdaki çocuk popülasyonunda taşıyıcılık oranı %2-6 olarak belirtilmiştir. Küçükaraaslan ve ark.¹³ 118 H. influenzae suşunun altısı serotip a, sekizi serotip b, sekizi serotip d, dördünü serotip f olarak belirlemişler, H. influenzae bulunma oranını %15.8, Hib taşıyıcılığını %1.08 olarak bulmuşlar ve H. influenzae kökenlerinde kloramfenikole %15.5, ampisiline %52.5, sefiroksime

%46.6, ampisilin/sulbaktama %36.5 ve sefalosporinlere karşı %22.9-69.5 oranında direnç saptamışlardır. Yarkın ve ark.14 81 (%36.8) *H. influenzae* kökeni izole etmişler, 18'ini (%22.2) tip b olarak saptarlarken ayrıca Hib kökenlerinin ampisiline %9.8, kloramfenikole %1.2, sefiroksime %2.4 dirençli olduğunu saptamışlardır. Durmaz ve ark.15 0-6 yaş ve 6 yaş üzeri toplam 470 hastadan aldıkları kulak, burun, boğaz ve konjunktiva örneklerinden altısı tip b olmak üzere 10 *H. influenzae* kökeni izole etmişler 10 kökenden ikisinin beta-laktamaz inhibitörlü bir ilaç olan amoksisilin klavulanik aside, üç kökenin ampisiline ve dört kökenin sefotaksime dirençli, tümünün kloramfenikole duyarlı olduğunu saptamışlardır.

Berkiten ve Gürol16 solunum sistemi örneklerinden izole edilen 100 *H. influenzae* kökeninin 36'sını serotip b, 12'sini serotip a ve 52'sinin ise bu iki serotipten olmadığını, biyotiplemede ise biyotip I'in (%46) en fazla izole edilen biyotip olduğunu saptamışlardır. Kökenlerin üçünün (%3) beta-laktamazın pozitif olup ayrıca ikisinin (%2) ampisiline, birinin (%1) ampisilin ve ko-trimoksazole dirençli olduğu bildirmişlerdir. Çetin ve ark.17 1968-1969 yıllarına ait çeşitli örneklerden 21 *Haemophilus* kökeni izole edip, bunların oksasiline %100, spiramisine %95.2, oleandomisine %90.5, penisiline %52.4, novobiosine ve kolistine %47.6, streptomisine %38.1, polimiksin B ye %33.3, eritromisine %23.8, neomisine %19, kloramfenikol ve tetrasikline %14.3 dirençli olduğunu saptamışlardır. Candan ve Töreci 18 1988 yılında yaptıkları çalışmada, *Haemophilus* cinsi bakterilerin ampisilin direncini %7 saptarken, ampisilin/sulbaktama direnç saptamamışlardır. Vahaboğlu ve ark.19 1994 yılında 106 *H. influenzae* suşunun mikrodilüsyon yöntemi ile antibiyotiklere duyarlılığını araştırdıkları çalışmalarında ampisilin direncini %25, beta-laktamaz pozitifliğini ise %21 olarak bulmuşlardır. *H. parainfluenzae* kökenlerinde ise %16 oranında beta-laktamaz oluşturan köken tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada *H. influenzae* kökenlerinde kloramfenikole %5, sefuroksim ve seftiriaksona karşı %8 oranında direnç saptanmışlardır. Jongenson ve ark. 20 yaptıkları çalışmada 564 *H. influenzae* kökeninin % 16.5'inde beta-laktamaz üretimi olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada 361 çeşitli örnekten 37 *H. influenzae*, 45 *H. parainfluenzae*, yedi *H. haemolyticus*, altı *H. parahaemolyticus* ve üç *Haemophilus* cinsi bakteri izole edilmiştir. 37 *H. influenzae*'nin ikisi serotip a, 17'si serotip b, beşi serotip d, yedisi serotip e olarak saptanmıştır. İncelenen 33 balgam örneğinde altı *H. influenzae*, üç *H. parainfluenzae* ve bir *H. parahaemolyticus* olmak üzere toplam 10 *Haemophilus* cinsi bakteri izole edilmiştir. Altı *H. influenzae*'nin biri serotip b, biri serotip d, ikisi serotip e olarak saptanmış, ikisi ise tiplendirilememiştir. Boğaz ve burunda *Haemophilus* cinsi taşıyıcılık oranı %28.6, *H. influenzae* taşıyıcılığı %9.9 olarak bulunmuş, bunun %5'ini serotip b oluşturmuştur. Üst solunum yollarında *H. influenzae* izolasyonu normal bir bulgu olarak değerlendirilmekte ve taşıyıcılık şeklinde yorumlanmaktadır. Serotip b'nin en çok izole edilen serotip olması Türkiye ve uluslararası çalışmalarla uyumludur. Avrupa ülkelerini kapsayan başka bir biyotiplendirme çalışmasında Hib biyotip I ve biyotip IV yüksek oranda izole edilmiştir.21 Bizim de çalışmamızda en sık olarak tespit ettiğimiz biyotip I, genellikle çocuklardamenenjit etkenidir ve bu sonucumuz diğer çalışmalarla uyumludur.

Çalışmamızda Basitrasın, Vankomisin, Klindamisin'li Çikolatalı Agar (BVCCÇA) agar en uygun besiyeri olarak saptanmıştır. Çalışmamızda beta-laktamaz pozitifliği *H. influenzae*'da %5.4, *H. parainfluenzae*'da %4.4 olarak bulunmuştur. *H. influenzae* kökenleri; sefoperazon, sefotaksim, seftriakson, seftazidim, kloramfenikol, aztreonam, ofloksasin ve siprofloksasine %100 oranında duyarlı, sefiroksime %5.4 oranında dirençli bulunmuştur. *H. parainfluenzae* kökenleri sefotaksim, sefoperazon, seftriakson ve seftazidime %100, kloramfenikole %93.3 oranında duyarlı olarak saptanmıştır. *H. haemolyticus* ve *H. parahaemolyticus* kloramfenikole %100 oranında duyarlı bulunmuş, bir *H. parahaemolyticus* kökeninde ise ampisilin direnci saptanmıştır. *H. influenzae*'de ampisilin direnci %13.5 iken beta-laktamaz pozitifliği %5.4, *H.*

parainfluenzae'da ampicilin direnci %13.5 iken, beta-laktamaz pozitifliğinin %4.4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da çoğu çalışmalara paralel olarak ofloksasin ve siprofloksasine karşı direnç bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda, *H. influenzae* kökenlerinin antibiyotiklere duyarlılığı ve beta-laktamaz aktivitesi farklılık göstermektedir. Bu farklılıkta farklı antibiyotik duyarlılık testlerinin uygulanması, antibiyogram standardizasyonunun gerçekleştirilememesi, coğrafik bölgeler, yaş ve mevsimsel farklılıklar etkili olmaktadır. Sonuç olarak enfeksiyon etkeni olarak laboratuvarımızda izole edilen *H. influenzae* kökenlerinin beta-laktamaz aktivitesi, serotip, biyotip yoğunluğu ve antibiyotiklere duyarlılıkları ülke genelinde elde edilen sonuçlar ile bazı çalışmalar dışında uyumlu bulunmuştur. Sonuçlarımız beta-laktamaz aktivitesinin ve ampiciline direncin düşük oranda devam ettiğini göstermektedir, bu ülkemiz açısından önemli bir bulgudur.

Kaynakça

1. Pennington TH. *Haemophilus* species and clones. Rev Med. Microbiol. 1993;4:50–58.
2. Morton DJ, VanWagoner TM, Seale TW, Whitby PW, Stull TL. Catalase as a source of both X- and V-factor for *Haemophilus influenzae*. FEMS Microbiol Lett. 2008;279:157-61.
3. Agrawal A, Murphy TF. *Haemophilus influenzae* Infections in the *H. influenzae* Type b Conjugate Vaccine Era. J Clin Microbiol. 2011;49:3728–3732.
4. Urbásková P, Thuy HT. Determination of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* susceptibility to ampicillin and other antibiotics. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol. 1992;36:93-104.
5. Doem GV, Brueggemann AB, Pierce G, Preston HH, Rauch A. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of B-lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: Results of a National Multicenter Surveillance Study. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:292.
6. Kuvat N, Nazik H, Berkiten R, Öngen B. TEM-1 and ROB-1 presence and antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* strains, İstanbul, Turkey. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2015 46:254-61.
7. Tsang RSW, Ulanova M. The changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease: Emergence and global presence of serotype a strains that may require a new vaccine for control. Vaccine. 2017;35:4270-4275.
8. Mamal M. *Haemophilus influenzae* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve patojenezi. Klinik gelişim. 1989;2:519.
9. Berkiten R, Tolun V. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında izole edilen etken mikroorganizmalar 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve enfeksiyon Hastalıkları Kongresi program ve kongre tutanakları. Ürgüp 1994.
10. Berkman E. Boğaz kültürlerinde *Haemophilus influenzae* insidansının araştırılması. Mikrobiol Bül. 1986;20: 76.
11. Macha k, Braveny İ, Dabemat H, Dombush K, Vandyck E, Kayser FH, ve ark. Distribution and resistance patterns of *Haemophilus influenzae*; A European Cooperative Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1988;1:14.
12. Ginsburg CM, Mc Gracken G, Rac S, Parke J C. *Haemophilus influenzae* type b disease. Jama 1977;238:604.
13. Küçükaraaslan A, Kocabeyoğlu Ö, Emekdaş G. Klinik örneklerden *Haemophilus* cinsi bakterilerin izolasyon sıklığı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. Enfeksiyon Derg. 1991;181.
14. Yarkin F: Bölgemizde çocukluk döneminde görülen üst solunum yolu enfeksiyonları ve menenjitlerde *Haemophilus influenzae*'nin insidansı ve antibiyotik duyarlılıklarının tespiti. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniv. (1990).
15. Durmaz G, Koçoğlu T, Akgün Y: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Haemophilus influenzae* suşları ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Mikrobiol Bül. 1991;25:05.
16. Berkiten R, Gürol SD: Solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Haemophilus influenzae* suşları ve çeşitli antimikrobiklere direnç. ANKEM Derg 2001;15:718.

17. Çetin E T , Anđ ö , Töreci K. 1968-1969 yıllarında izole ettiğimiz 1333 bakteri suşunun antibiyotiklere hassasiyeti. İst Tıp Fak Mecm. 1970;33:615.
18. Candan I, Töreci K. Muayene maddelerinden izole edilen suşların ampiciline ve ampicilin+sulbaktam kombinasyonuna duyarlılıkları. ANKEM Derg. 1988;2:251.
19. Vahaboğlu H , Mülazimoğlu L , Yıldırım İ , Avkan V , Taşer B , Erdem I. Nasopharyngeal carriage rate and antimicrobial resistance of *Haemophilus influenzae* in İstanbul –Turkey. Marmara Med J. 1994;7:78.
20. Jongenson J H , Doren G V , Maher L A, Howell A W , Redding J S. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae* , *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae* in the united states. Antimicrobial Agents Chemother. 1990;34:2075.
21. Bajanca-Lavado MP , Casin I , Vaz Pato MV , the Multicentre Study Group: Antimicrobial resistance and epidemiological study of *Haemophilus influenzae* strains isolated in Portugal., J Antimicrob Chemother 38:615 (1996).

Presentation ID/Sunum No= 131

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hipoglisemi ve Kas Glikojen Sentaz Eksikliği

Dr. Öğretim Üyesi Abdurrahman Akgün¹

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet

Giriş: Karaciğer glikojen sentaz enzimi sadece karaciğerde eksprese edilirken, kas glikojen sentaz enzimi tüm dokularda eksprese edilebilir. Karaciğer glikojeni, açlık sırasında kan şekeri seviyesini korumak için bir havuz görevi görürken, kas glikojen sentezi, besinlerle alınan glikozun %90'ına kadar kandan uzaklaştırılmasını sağlar.

Olgu: 1,5 yaşındayken nöbet geçirmeye başlayan erkek hastanın, nöbetleri sık değilmiş. Daha sonra nöbetleri tekrarlamamış. 4 yaşındayken halsizlik ve çabuk yorulma nedeniyle tetkik edilirken hipoglisemileri tespit edilmiş. Anne baba arasında 1.derece kuzen akrabalığı varmış. Fizik muayenede patolojik bulgu saptanamadı. Hipoglisemi etyolojisi açısından hemogram, biyokimya, TİT, kangazları, amonyak, karnitin/açilkarnitin, kan ve idrar aminoasitleri, idrar organik asitleri, insülin, ACTH, kortizol ve büyüme hormonu analizlerinde anormal bulgular tespit edilemedi. 2 ayrı zamanda yapılan kontrollü açlık testi analizinde 15. ve 16. saatlerde hipoglisemi saptandı. Yukarıdaki analizler tekrarlandığında spesifik patolojik bulgu saptanamadı. Hastada WES (tüm ekzom dizileme) çalışılması sonucunda GYS1 geninde c.841G>A (p.G281R) (p.Gly281Arg) homozigot mutasyon tespit edildi. Hastaya ağır ve uzun süreli egzersizlerden kaçınması, sık beslenme ve gece yatmadan önce çiğ mısır nişastası alması önerildi.

Sonuç: Sunduğumuz vakada hipoglisemi görülmesi, kas glikojen sentaz eksikliğinde ilk kez bildirilen bir bulgu olabilir. Hipoglisemi etyolojisi araştırılırken kas glikojen sentaz eksikliğinin de göz önünde bulundurulmasını öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: GYS1; GYS2; Hipoglisemi; Glikojen Depo Hastalığı; Miyopati.

Abstract

Introduction: The liver glycogen synthase is expressed only in the liver, while the muscle glycogen synthase can be expressed in all tissues. While liver glycogen acts as a pool to maintain blood glucose levels during fasting, muscle glycogen synthesis allows up to 90% of dietary glucose to be removed from the blood.

Case: Seizures of the male patient, who started to have seizures when he was 1.5 years old, were not frequent. Later the seizures did not recur. When he was 4 years old, he was diagnosed with hypoglycemia due to weakness and fatigue. There was a first degree cousin consanguinity between the parents. No pathological finding was detected in the physical examination. In terms of the etiology of hypoglycemia, no abnormal findings were detected in the analysis of hemogram, biochemistry, urine analysis, blood gases, ammonia, carnitine / acylcarnitine, blood and urine amino acids, urine organic acids, insulin, ACTH, cortisol and growth hormone. In the controlled fasting test analysis performed at 2 separate times, hypoglycemia was detected at 15 and 16 hours. When the above analyzes were repeated, no specific pathological finding was detected. As a result of WES (whole exome sequencing) study in the patient, c.841G> A (p.G281R) (p.Gly281Arg) homozygous mutation was detected in the GYS1 gene. The patient was advised to avoid heavy and prolonged exercise, frequent feeding and take raw corn starch before going to bed.



Conclusion: *The presence of hypoglycemia in our case may be the first reported finding in muscle glycogen synthase deficiency. We recommend that muscle glycogen synthase deficiency should be taken into consideration while investigating the etiology of hypoglycemia.*

Giriş

Glikojen sentezindeki esas enzimler, glikojen sentaz 1 (GYS1) geni ve glikojen sentaz 2 (GYS2) geni tarafından kodlanan kas glikojen sentaz ve karaciğer glikojen sentazdır. Karaciğer glikojen sentaz enzimi sadece karaciğerde eksprese edilirken, kas glikojen sentaz enzimi tüm dokularda eksprese edilebilir.¹

Karaciğer glikojen sentaz enzimi, toklukta kandaki fazla glukozu karaciğerde glikojen olarak depolanmasına yol açar. Gerekliğinde ve açlık sırasında kan şekeri seviyesini korumak için bir havuz görevi görür ve organizmayı hipoglisemiden korur.²

Kas glikojen sentaz enzimi (GYS1), kalpte ve kasta glikojen sentezi için hayati öneme sahiptir.² Kas glikojen sentezi, besinlerle alınan glukozun % 90'ına kadar kandan uzaklaştırılmasını sağlar.¹ Ani kas aktivitesi gereğinde, sürekli kas çalışması ve hipoksi sırasında kritik enerji rezervi sağlar. Kas glikojen sentezi, insanlarda anaerobik glukoz metabolizmasının çoğunluğundan sorumludur.²

Daha önce bildirilmiş kas glikojen eksikliği (GYS2, OMIM # 138571) olan hastalar; hipertrofik kardiomiopati, egzersiz intoleransı, kas güçsüzlüğü ve ani kardiyak arrest ile prezente olmuşlardır.²

Olguların biyokimyasal analizlerinde anormal bulgular tespit edilememiş olup, yapılan kas biopsilerinde glikojen birikiminin olmadığı tespit edilmiştir. Kesin tanıya moleküler genetik analiz ile GYS1 geninde homozigot mutasyonun tespit edilmesiyle ulaşılabilmektedir.¹

Hastalığın kesin bir tedavisi olmadığından, semptomatik tedaviler önerilmektedir. Kardiyomiopatisi olan vakalarda β_1 blokör tedavisi önerilmektedir.¹

Literatürde bildirilen çok az sayıda vaka olduğundan ve kas güçsüzlüğü, çabuk yorulma ve ani kardiyak arrest nedeniyle araştırılan hastalarda, bu oldukça nadir durumun farkındalığını arttırmak amacıyla bu bildiriye sunmak istedik.

Olgu

8,5 yaşında kliniğimize halsizlik ve çabuk yorulma şikayetleriyle başvuran hastamız, 18 aylık iken birkaç kez nöbet geçirdiği öğrenildi. Sonrasında nöbetleri tekrarlamamış. Ama 4 yaşında iken halsizlik ve çabuk yorulma nedeniyle hastaneye başvurduğunda kan tetkiklerinde hipoglisemi tespit edilmiş. Takibinde özellikle beslenmenin bozulduğu, geçirilen infeksiyonlar sırasında, iştahsızlık yada kusma sonrasında hipoglisemileri tekrar görülmüş. Hastanın herhangi bir gıdaya karşı intoleransı yoktu. Özgeçmişinde prenatal olarak sorunsuz bir gebelik öyküsü alındı. Annenin 4 kez gebe kaldığı, üçünün canlı doğduğu, birinin ise anne karnında kordon dolanması nedeniyle ölü doğduğu öğrenildi. Miadında, 3000 gr ve sezaryen ile doğmuş. Doğum sonrası bebek spontan ağlamış, morarma olmamış ve yoğun bakım yatışı olmamış. Soygeçmişinde anne 51 yaşında, sağ olduğu, hipertansiyonu ve böbreklerinde kist olduğu öğrenildi. Baba 51 yaşında ve sağ-sağlıklı idi. Kardeşlerinde herhangi bir hastalık öyküsü yoktu. Ağırlığı 27,5 kg (50-75 P) ve boyu 133,6 cm (75-90 P) idi. Fizik muayenede herhangi bir patolojik bulgu tespit edilemedi. Laboratuvar tetkiklerinde WBC: $7,51 \times 10^3/\mu\text{L}$; Hb: 13,1 gr/dl; Hct: %37,8 ; Plt: $373 \times 10^3/\mu\text{L}$; HbA1c: 5,7; Glu: 101 mg/dl; Üre: 30 mg/dl; Cr: 0,49 mg/dl;

AST: 36 U/L; ALT: 21 U/L; ALP: 204 U/L; Na: 139 mEq/L; K: 5,1 mEq/L; Cl: 107 mEq/L; CK: 202 U/L; Ca: 10,4 mg/dl; P: 5,9 mg/dl; T. Kol: 167 mg/dl; LDL: 87 mg/dl; HDL: 78 mg/dl; TG: 57 mg/dl; TİT: normal; İnsülin: 14,6 µIU/ml; ACTH: 11,9 pg/ml; Kortizol: 6,8 pg/ml; GH: 0,07 ng/ml olarak normal sınırlarda tespit edildi. Kan gazı analizinde pH: 7,38; Lac: 32,2 mmol/L ve HCO₃: 22,2 mmol/L ve amonyak: 47,7 µg/dl ölçüldü. Metabolik tarama tetkikleri (karnitin/asilkarnitin analizi, kan aminoasitleri ve idrar organik asit analizi) normal olarak ölçüldü. Batın USG, beyin MR ve ekokardiyografi normal olarak saptandı. Daha önce dış merkezde yapılan açlık testinde 16.saatte hipoglisemi tespit edilmiş. 450 metabolik hastalık gen panelinde patojenik mutasyon saptanamamış. Bunun üzerine kliniğimize başvuran hastaya tekrar kontrollü açlık testi yapıldı. Yine aynı şekilde 16.saatte kan şekeri 46 mg/dl ölçüldü. Hipoglisemi anında tetkikleri tekrarlanan hastanın kangazlarında pH: 7,33; Lac: 0,9 mmol/L ve HCO₃: 17,3 mmol/L ve Amonyak: 63,8 µg/dl olarak ölçüldü. ACTH: 190 pg/ml; kortizol: 33,5 pg/ml; insülin:<2 µIU/ml; ürik asit: 6,2 mg/dl; CK:76 U/L ve idrarda keton 3+ ölçüldü. Bu değerler hipoglisemiye normal fizyolojik yanıtlar olarak değerlendirildi. GH:2,01 ng/ml ölçüldü. Yetersiz GH yanıtı olsa da, hastanın persentilleri normal sınırlarda olduğundan, büyüme hormonu eksikliği olarak değerlendirilmedi. Metabolik tarama tetkikleri (karnitin/asilkarnitin analizi, kan aminoasitleri ve idrar organik asit analizi) tekrar normal olarak ölçüldü. Glukagon uyarı testi yapıldı, fakat yeterli yanıt alınamadı. Spesifik bir tanı saptanamaması nedeniyle tam ekzom analizi (WES) yapıldı. Bu analiz sonucunda GYS1 geninde c.841G>A (p.G281R) (p.Gly281Arg) homozigot mutasyon tespit edildi. Glikojen sentaz tip 0b eksikliği (Kas Glikojen Sentaz Eksikliği) olarak kabul edildi. Hastaya ağır ve uzun süreli egzersizlerden kaçınması, egzersiz öncesi yüksek kalorili sıvı, sık beslenme ve gece yatmadan önce çiğ mısır nişastası alması önerildi.

Tartışma

Literatür taramasında kas glikojen sentaz enzim eksikliği olan çok az sayıda vaka bildirisine rasladık. Bu sunduğumuz vaka ise muhtemelen Türkiye’de bildirilen ilk vaka olabilir.

2007’de Kollberg ve arkadaşları 3 vaka bildirdiler. Kardeş olan bu vakalardan tespit edilen ilk olgu; 10,5 yaşında iken ani kardiyak arrest sonucu ex olan vaka idi. Postmortem analiz sonucunda tanı almış. İkinci olgu, 6 yaşından sonra egzersiz intoleransı bulguları ortaya çıkması nedeniyle tanı almış. Üçüncü olgu ise herhangi bir şikayeti yok iken kardiyak değerlendirmede kalp tutulumunun tespit edilmesi nedeniyle tanı almış.¹

Cameron ve arkadaşları ise 2009’da bir vaka bildirdiler. Bu vakanın ise daha önce hiçbir şikayeti yok iken, 8 yaşında egzersiz sırasında kardiyak arrest sonucu ex olmuş. Postmortem analiz sonucunda ilk önce mitokondriyal hastalık olabileceği düşünülmüş. Fakat analizlerin derinleştirilmesiyle vakada GYS1 geninde homozigot mutasyon tespit edilmiş.²

2012’de ise Sukigara ve arkadaşları bir vaka bildiriminde bulundular. Bu vakanın da 5 yaşında iken başlayan egzersiz sonrası tekrarlayan senkop atakları, kas güçsüzlüğü ve kas ağrıları rapor edilmiş. 12 yaşındayken ani kardiyak arrest sonucu ex olan vaka, postmortem analiz sonucunda kas glikojen sentaz eksikliği tanısı almış.³

Karaciğer glikojen sentaz enzim eksikliğinde ana bulgu hipoglisemi iken, kas glikojen sentaz eksikliğinde egzersiz intoleransı, kardiyomiopati ve ani kardiyak arrest bulguları bildirilmiştir.⁴ Sunmuş olduğumuz olgu ise ilk önce nöbet, ardından hipoglisemi ve egzersiz intoleransı bulguları ile prezente oldu. Rutin kan tetkikleri ve metabolik tarama tetkikleri sonucunda spesifik bir hastalık tanısına ulaşılamadı. WES analizi sonucunda GYS1 geninde patojenik homozigot mutasyon tespit edilmesiyle tanıya varılabildi.

Keywords: GYS1; GYS2; Hypoglycemia; Glycogen Storage Disease; Myopat

Sonuç

Karaciğer glikojen sentaz eksikliğinde hipoglisemi klasik bulgu iken, literatürde tarayabildiğimiz kadarıyla kas glikojen sentaz eksikliğinde hipoglisemi beklenen bir bulgu değildir. Sunduğumuz vakada hipoglisemi görülmesi, kas glikojen sentaz eksikliğinde ilk kez bildirilen bir bulgu olabilir. Hipoglisemi etyolojisi araştırılırken kas glikojen sentaz eksikliğinin de göz önünde bulundurulmasını öneriyoruz.

Kaynaklar

1. Kollberg G, Tulinius M, Gilljam T, et al. Cardiomyopathy and exercise intolerance in muscle glycogen storage disease 0. N Engl J Med. 2007;357(15):1507-1514. doi:10.1056/NEJMoa066691
2. Cameron JM, Levandovskiy V, MacKay N, et al. Identification of a novel mutation in GYS1 (muscle-specific glycogen synthase) resulting in sudden cardiac death, that is diagnosable from skin fibroblasts. Mol Genet Metab. 2009;98(4):378-382. doi:10.1016/j.ymgme.2009.07.012
3. Sukigara S, Liang WC, Komaki H, et al. Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia. Neuromuscul Disord. 2012;22(2):162-165. doi:10.1016/j.nmd.2011.08.008
4. Walter J, Labrune P, Laforet P. The Glycogen Storage Diseases And Related Disorders. Editors: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment, Sixth Edition. Berlin, Heidelberg: Springer, 2016: 121-138

Presentation ID/Sunum No= 137

Oral Presentation / Sözlü Sunum

A Possible Vertical Transmission Case of COVID 19

**Uzman Dr. Huri Güvey¹ ,
Uzman Dr. Zehra Yılmaz¹**

¹Özel Muayenehane

Öz

Amaç: COVID 19 birçok insan kadar gebeleri de etkileyen bir pandemidir. Bilginin sınırlı veriye dayalı olduğu göz önüne alındığında, COVID 19'un perinatal komplikasyonları düşük (%2), intrauterin gelişme geriliği (IUGG; %10), ve erken doğumu (%39) kapsamaktadır. Vertikal geçiş riski de söz konusudur çünkü SARS-CoV-2 için bağlanma bölgesi olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 plasentada yaygın olarak exprese olmaktadır. Vertikal geçişle ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır. Burada olası bir COVID 19 vertikal geçiş vakasını paylaştık.

Vaka: 25 yaşında primigravid, asemptomatik 40 haftalık gebe rutin muayene için hastaneye başvurdu. Oligohidramniyoz ve IUGG tanılarıyla yatışı yapıldıktan 4 saat sonra plasenta dekolmanı gelişti ve hasta acil olarak sezaryene alındı. 1680 gr kız bebek doğurtuldu ve sıkı steril prosedürleri takiben annesiyle herhangi bir temas olmadan hızlıca yenidoğan yoğun bakım ünitesine nakledildi. Postoperatif 4. Saatte hastada öksürük ve dispne gelişti. Annenin nazofarengeal swab örneği SARS-CoV-2 için negatif iken bebeğin testi pozitif. Annenin göğüs bilgisayarlı tomografisi COVID 19 pnömonisi bulguları göstermekteydi.

Sonuç: annenin test sonucu negatif olmasına rağmen COVID 19'un klinik ve radyolojik bulgularını göstermekteydi ve bebeğin testinin doğumdan çok kısa bir süre sonra pozitif çıkması vertikal geçiş olasılığını artırmaktadır.

Anahtar kelimeler: COVID 19, gebelik, vertikal geçiş

Abstract

Objective: Coronavirus disease 2019 (COVID 19) is a pandemic effecting pregnantas well as lots of people Keeping in mind that knowledge relies on limited data, perinatal complications of COVID 19 consist of miscarriage (2%), intrauterine growth restriction (IUGR; 10%), and preterm birth (39%). Vertical transmission risk is point at issue because angiotensin converting enzyme 2 that has binding domain for SARS-CoV-2 is expressed in placenta widely. There is inadequate evidence about vertical transmission. Herein we shared a possible vertcal transmission case of COVID 19.

Case: 25 years old primigravid 40 weeks pregnant without symptoms applied to hospital for routine examination. 4 hours after hospitalisation with diagnosis of oligohydramnios and IUGR, placental abruption occurred and patient underwent cesarean section urgently. A 1680gr female infant was delivered and following strictly sterile prosedure newborn was transferred to newborn intensive care unite immediately without any contact with mother. In postoperative 4th hour, the patient had cough and dispnea. Mother's nasopharyngeal swab sample was negative and that of infant was positive for SARS-CoV-2. Mothers' chest computered tomography demonsrated COVID 19 pneumonia findings.

Conclusion: Despite mothers' negative test result, she had clinical and radiological findings of COVID 19 and infants' positive test result in just short period after birth increased the probability of vertical transmission.

Key words: COVID 19, Pregnancy, Vertical tansmission



Introduction

Coronavirus Disease 2019 (COVID 2019) first emerged in Wuhan city, China and has rapidly spread to all over the World and was declared as pandemic by World Health Organisation.¹ A novel enveloped betacoronavirus named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the pathogen of the disease.² COVID 19 can present with symptoms like fever, cough, fatigue, myalgia and dyspnea.³ Physiological changes of respiratory system in pregnancy including diaphragm elevation, decrease of functional residual capacity and residual volume make the pregnant susceptible to respiratory infections and respiratory failure.⁴ When we look at the mortality rates other coronavirus infections as severe acute respiratory syndrome (SARS)(18%) and middle east respiratory syndrome (MERS)(25%), COVID 19 appears to have better outcomes.⁵ Keeping in mind that there is limited data, perinatal complications of COVID 19 consist of miscarriage (2%), intrauterine growth restriction (IUGR; 10%), and preterm birth (39%).⁶ Vertical transmission risk is point at issue because angiotensin converting enzyme 2 that has binding domain for SARS-CoV-2 is expressed in placenta widely. However, current literature has not adequate evidence for vertical transmission. Here we want to share a possible vertical transmission case of COVID 19.

Case Presentation

A 25 years old primigravid pregnant woman applied to obstetrics outpatient clinic of Health Sciences University Samsun Educational and Research Hospital for routine pregnancy follow up. She had 40 weeks pregnancy according to her first day of last menstrual period. But according to ultrasound measurements, fetus was consistent with 35 weeks and amniotic fluid was 30 cm. There was no sign and history of membran rupture. Then the patient hospitalised. The first trimester ultrasound for dating wasn't available. Due to this, discrimination of IUGR and prematurity couldn't be made exactly and a single dose of 12 mg betametasone was administered intramuscularly. Non stress test of the patient was nonreactive during follow up. At the 15. hours of hospitalisation, acute placental abruption occurred and the patient underwent cesarean section urgently. 1680 gr female infant was delivered with apgar score of 9 at 1 min and 10 at 5 min and transferred to newborn intensive care unite (NICU) immediately. Cesarean section was conducted with sterile procedure for safe delivery. Four hours later operation, the patient had cough and dispnea syptoms. These findings were not be evaluated as results of operation and general anesthesia by anesthesiologist. Upon COVID-19 suspicion, nasopharengeal and oropharengeal samples of both infant and mother were taken with swab and reverse transcripitase polimerase chain reaction [rt-PCR] test was applied. The mother had no known COVID-19 contacts and no travel history. The patients' test was negative and the infants' test was positive for SARS-CoV-2. According to results of routine blood examinaiton; hemoglobin (hb) level was 10,9 mg/dL(↓), white blood cell count (WBC) was 13,2x10⁹/L(↑), C reactive protein level was 36,9 mg/dL(↑), other blood test results including serum biochemistry, coagulation profile including prothrombine time (PT), partial thromboplastine time (PTT) and international normalisation ratio (INR) and urine analysis was normal. Then chest computered tomography (CT) was performed and there was ground glass opacities and subpleural fibrotic tractions on posterior of lower sites of lung that was interpreted as COVID19 pneumonia (Figure 1). The patient isolated and in order to treat pneumoia hydroxychloroquine 2x200 mg was initiated. One week later, rt PCR tests of nasopharengeal and oropharengeal samples of both patient and infant were repeated. The mothers' test was negative and infants' test was positive again. SARS-CoV-2 antibody test couldn't be applied because it was unavailable at that time in our hospital.

Also lower respiratory tract samples couldn't be obtained because of patients' reluctance. The infant was also isolated and has been treated in NICU for one month. In postoperative seventh day, after healing the symptoms, the patient was discharged. After birth and during follow up the patient and infant didn't contact each other. We consider this situation as vertical transmission because the patient had COVID 19 clinical state and chest CT findings and responded to the given therapy despite negative rt PCR test. Also infants' positive test result in just short period after birth could be explained with vertical transmission rather than environmental viral exposure.

Discussion

The patient we presented was asymptomatic and probably get the disease while pregnant. Although she had no hypoxic symptoms of COVID 19 when pregnant, the disease might effect the placental perfusion and caused IUGR and oligohydramnios.⁶ Because there was no other aethiologic factor known for IUGR presented. There are several articles in the literature presenting clinical features of pregnant women with COVID 19 and consequences of their infants. In a study conducted by Schwartz 38 pregnant women with COVID 19 and their infants were analysed. There were no patients with severe pneumonia or maternal deaths. None of 30 infants delivered to these pregnant had positive rt- PCT test for SARS-CoV-2. Placentas of some cases was evaluated for SARS-CoV-2 and tests were negative. There was no evidence for vertical transmission in this study.⁷ Similarly, Karimi-Zarchi and colleagues reviewed 31 pregnant women with COVID 19. No COVID 19 infection was detected in their placentas and infants.⁸ Yan and colleagues reported clinical data from 116 pregnant women with COVID 19 pneumonia. They demonstrated that clinical characteristics of these pregnant were similar to those of non-pregnant with COVID 19 and tests of nasopharyngeal samples of infants were negative for SARS-CoV-2. Also ten infants' cord blood and amniotic fluid samples were tested negative for SARS-CoV-2 too.⁹ In a retrospective study conducted by Chen and colleagues, nine pregnant women with COVID 19 was evaluated. According to results of this study, none of patients developed severe pneumonia or died. No perinatal complication was recorded in nine infants. Also amniotic fluid, cord blood samples, pharyngeal swabs of infants and breast milk samples were tested negative for SARS-CoV-2.¹⁰ In a reported case of a 26-week preterm neonate with COVID 19, mothers' symptoms of COVID 19 had begun 6 days after cesarean section and infant and mothers' nasopharyngeal swabs was positive for SARS-CoV-2. In this case, although mother contacted with the infant only once after cesarean section and infant was followed up in NICU with standard precautions, horizontal transmission possibility of COVID 19 appears more likely than vertical transmission because the disease diagnosed 7 days after delivery.¹¹ In another case of severe COVID 19 during pregnancy, the patient had diabetes mellitus as comorbidity. Four days with fever and dyspnea, nasopharyngeal swab was positive. In the fifth day of the disease she developed respiratory failure and required mechanical ventilation. Soon after cesarean delivery infant was isolated. 16 hours after delivery, infants' nasopharyngeal swab was positive for SARS-CoV-2. This case was reported as the earliest positive PCR in neonate and evaluated as vertical transmission.¹² In both cases mentioned above, there was no evidence of SARS-CoV-2 existence in cord blood or placenta. In our presented case, the time between delivery and infants' positive test for SARS-CoV-2 was shorter than that of mentioned cases. The reason of the patients' having negative test for SARS-CoV-2 from nasopharyngeal swab might be lower respiratory tract involvement of the disease that was demonstrated in chest CT. Also there was no placental and cord blood sample testing for SARS-CoV-2 existing in our case in order to prove vertical transmission. We consider that there is a low possibility of infection during cesarean section or postnatally because of strictly sterile procedure and isolation just after delivery, increasing the probability of vertical transmission.

We think that reporting such cases could contribute to growing body of literature about COVID 19 in pregnancy and alert authorities for taking more precautions to prevent vertical transmission and developing new treatment protocols for pregnant with COVID 19.

There is no conflict of interest to declare.

References

1. World Health Organisation. Director-General's remarks at the media briefing on 2019- nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> Accessed on May 22, 2020.
2. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10224) :565–74.
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11) :1061–9.
4. Mehta N, Chen K, Hardy E, Powrie R. Respiratory disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2015;29(5) :598–611. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.04.005>
5. Lim LM, Li S, Biswas A, Choolani M. Coronavirus disease 2019 [COVID-19] pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;222(6) :521–31.
6. Chen L, Li K, Zeng D, et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *Nejm*. 2020;100(1) :1–3.
7. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Patholgy Lab Med*. 2020. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
8. Karimi-zarchi M, Neamatzadeh H, Alireza S. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates : A Review. *Fetal Pediatr Pathol* [Internet]. 2020;39(3) :246–50.
9. Yan J, Guo J, Fan C, J et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: A report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.014>
10. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Articles Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women : a retrospective review of medical records. *J Dairy Sci* [Internet]. 2020;6736(20) :1–7.
11. Piersigilli F, Carkeek K, Hocq C, et al. Case Report COVID-19 in a 26-week preterm neonate. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2020;4:476–8.
12. Alzamora MC, Paredes T, Valdez LM, Rosa M La, Caceres D, Webb CM. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J perinatol*. 2020. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710050>

Figure 1. Chest computered tomography demonstrating ground glass opacities and subpleural fibrotic tractions on posterior of lower sites of lung.



Oral Presentation / Sözlü Sunum**Çocuk Kliniğine Gastroenterit Tanısıyla Yatırılan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi****Uzman Dr. Banu Tufan Koçak¹**¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi**Özet**

Amaç: Tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda yılda bir milyara yakın ishal olgusu görülmekte ve 2,2 milyon çocuk ölmektedir. Bu çalışmada 1 yıl boyunca Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde gastroenterit tanısıyla yatan veya yattığı sürede gastroenterit gelişen olguları yaşlarına, yatış sürelerine, beslenmelerine, mevsimsel dağılımlarına, laboratuvar ve klinik bulgularına göre değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu amaçla; akut gastroenterit (AGE) tanılı 137 hasta retrospektif olarak incelendi. Her olgu için; yaş, cinsiyet, hastaneye yatış mevsimleri ve süreleri, dehidratasyon dereceleri ve tipleri, anne sütü alımı, boy/kilo persentilleri, hemogram ve CRP değerlerinin ölçümü ile gaita mikroskopisi ve gaita kültürlerindeki üremeler değerlendirildi. Gaita örnekleri direkt mikroskopi ile araştırıldı ve SS besiyeri (Salmonella-Shigella besiyeri) ve Selenit F besiyerlerine yapılan kültürler değerlendirildi. Rotavirus antijenlerinin varlığı, taze dışkıdan kalitatif immunokromatografik test kiti araştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların 71'i kız (%51.8), 66'sı (%48.2) erkekti. Hastalar, 0-2, 2-5 yaş ve 5 yaş üzere gruplara ayrıldı. Tüm hastaların; 10'u (%7.3) 3 günden kısa süre, 97'si (%70.8) 3-7 gün arası, 30'u (%21.9) 7 günden uzun süre yatarak tedavi almış ve 46'sında (%33.6) hafif, 61'inde (%44.5) orta, 30'unda (%21.9) ağır dehidratasyon saptanmıştır. Gaita mikroskopisinde RBC (eritrosit) 3 (%2.2) hastada; WBC (lökosit) 40 (%29.2) hastada; amip ise 2 (%1.5) hastada saptanmıştır. 12 hastada rotavirus saptanmıştır. AGE nedeniyle yatan 59 hastanın; 2'sinde (%6.5) enterit (Salmonella sp.) saptanmış, sekonder AGE nedeniyle yatan 60 hastadan 1'inde ise Salmonella typhi üremiştir. 83 olguda (%60.6) CRP negatif iken; 54'ünde (%39.4) CRP pozitif olarak bulunmuş ve AGE gruplarına göre olguların CRP düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Yatış sürelerine göre rotavirüs görülme oranları arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.493$; $p>0.05$).

Sonuç: Sık olarak akut gastroenterit tanısının yapıldığı gözlenmiş ve tüm olgularda mortalitenin olmaması önemli bir sonuç olarak değerlendirilmiştir. Çocukluk dönemi akut ishallerinde viral etkenlerin de rutin olarak araştırılması gereksiz antibiyotik verilmesini önleyeceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akut gastroenterit; Salmonella typhi

Abstract

Objective: One billion diarrhea are seen annually in children under 5 years of age worldwide and 2.2 million die. We aimed to evaluate the patients who were hospitalized with gastroenteritis or developed gastroenteritis during hospitalization in Haydarpaşa Numune Hospital, Pediatrics Clinic for 1 year, according to age, hospitalization period, nutrition, seasonal distribution, laboratory and clinical findings.

Method: 137 patients with acute gastroenteritis (AGE) were analyzed. Stool microscopy and cultures were evaluated by measuring age, gender, seasons and durations of hospitalization, degrees of dehydration, breast milk intake, height/weight percentiles, hemogram and CRP values. Stools were investigated by direct microscopy and cultures on SS medium and Selenit F media were evaluated. The presence of rotavirus antigens was investigated using a qualitative immunochromatographic test kit from fresh stools.



Results: 71 of the patients were female (51.8%) and 66 (48.2%) were male. The patients were divided into groups as 0-2, 2-5, and 5 years old. 10 (7.3%) of patients received inpatient treatment for less than 3 days, 97 (70.8%) for 3-7 days, 30 (21.9%) for more than 7 days, RBC (erythrocyte) in stool microscopy in 3 (2.2%) patients; WBC (leukocyte) in 40 (29.2%) patients; amoeba was detected in 2 (1.5%) patients. Rotavirus was detected in 12 patients. 59 patients hospitalized for AGE; Enteritis (*Salmonella* sp.) was detected in 2 of them (6.5%), and *Salmonella typhi* grew in 1 out of 60 patients hospitalized for secondary AGE. No significant difference was found between the CRP levels of the cases ($p > 0.05$). There was no significant difference between the rates of rotavirus in terms of hospitalization periods ($p: 0.493$; $p > 0.05$).

Conclusion: The absence of mortality in all cases is one of the important results of this study. We suggest that routine investigation of viral agents in childhood acute diarrhea will prevent unnecessary antibiotic administration.

Keywords: Acute gastroenteritis; *Salmonella typhi*

Giriş

Tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda yılda bir milyara yakın ishal vakası görülmekte ve 2,2 milyon çocuk ölmektedir. Bu ölümlerin %80'ini 2 yaş altı çocuklar oluşturmaktadır. En sık ölüm nedeni ise akut dehidratasyondur. Akut gastroenterit tanısı için, bebeklerde 24 saat içinde üçten fazla, ya da anne sütü ile beslenen bebeklerde her zamankinden daha sık ve daha sulu dışkılamanın görülmesi gereklidir. Sadece ishal olan olgulara enterit, kusmanın ilave olduğu olgular ise gastroenterit olarak isimlendirilirler. Çoğunlukla kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğundan etyolojik ajanın laboratuvar tanı gereksinimi genellikle hissedilmez.¹ 14 günden kısa süren ishal akut, 14-30 gün arası persistan, 30 günden fazla süren ishal kronik ishal olarak tanımlanmaktadır. Sulu ishal etkenleri enterotoxin- cholera toxini, sitotoxinler-enteropatojenik *Escherichiae coli*/Entero Patojenik *Escherichia Coli* (EPEC), shiga toksini, virusler-rotavirus, adenovirus, norwalk-like virusü, parazitler-giardia, kriptosporidium, anaerop bakteriler ve giardia olabileceği gibi yine sulu ishal olan dizanterik ishalin etkenleri, invaziv bakteriler-*Salmonella*, kampilobakter, enteroinvaziv *Escherichiae coli*/Entero Invasive *Escherichia Coli* (EIEC) ve parazitler-*Entamoeba histolytica* olabilir.²

Bakteriler, mukozal adezyon yoluyla (EPEC, enteroadheren *E. coli*, Enterotoxigenic *Escherichia Coli* (ETEC), *Vibrio cholerae* 01 pili ve fimbrialarla mukozaya tutunur) veya sekresyona neden olan toksinler aracılığıyla ishale neden olurlar (ETEC, *V. cholerae* 01 toksinleri hücre membranındaki adenilat siklazı aktive ederek cAMP'i artırır, bu da sodyum emilimini azaltıp, klor sekresyonunu artırır. *Shigella* exotoksini enterotoksiktir ve sekretuar ishale yol açar). Ayrıca bazı bakteriler de mukozal invazyon yaparak ishale neden olabilirler (*Shigella*, *Salmonella*, *C. jejuni*, *Y. enterocolitica*, EIEC, jejunum ileum ve kolonda invazyon yaparak kanlı ishale yol açarlar. İnvazyon sonucu mikro apseler ve ülserler gelişir, gaitada lökositler, eritrositler görülür).³ Parazitler ise yine mukozal adezyon ve invazyona neden olurlar (*G. lamblia*, *Cryptosporidium intestinal* hasara, *E. histolytica* kolonda şişe dibi benzeri ülserler açar). Helminthlerin neden olduğu askariyaz, enterobiyaz ve mikoz nedeni olan, *Candida albicans* ishale neden olabilen mikroorganizmalar arasında sayılabilirler.⁴ Virusler ise intestinal mikrovillus harabiyeti yaparak villusların kısalmasına yol açar. Villus epitel kaybı ve bu alanların immatur kript benzeri hücrelerle doldurulması intestinal uygunsuz su ve elektrolit sekresyonuna neden olur. Klor sekresyonu artar, glukoz ve sodyum emilimi azalır. Villus hasarına bağlı geçici disakkaridaz eksikliği gelişir (Rotavirus, norwalk-like virus, Adenovirus).

Genel pediatri kliniklerine yatışları ishalleri hastalıklar oluşturmaktadır. Biz de bu çalışma da 1 yıl boyunca Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde gastroenterit tanısıyla yatan veya yatdığı sürede gastroenterit gelişen olguları yaşlarına, yatış sürelerine,

beslenmelerine, mevsimsel dağılımlarına, laboratuvar ve klinik bulgularına göre değerlendirmeyi amaçladık.

Bu amaçla 01.05.2006 – 01.05.2007 tarihleri arasındaki bir yıllık sürede akut gastroenterit tanısıyla Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yatan olguları retrospektif olarak değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Araştırmada; Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde 01 Mayıs 2006–01 Mayıs 2007 tarihleri arasındaki bir yıllık sürede akut gastroenterit tanısıyla hastaneye yatan veya hastanede gastroenterit gelişen 137 pediyatrik hasta incelemeye alındı.

Yapılan retrospektif çalışmada bir yıllık Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği bilgisayar kayıtları; arşiv dosya incelemesi yapıldı. Her bir vaka için; yaş, cinsiyet, hastaneye yatış mevsimleri ve süreleri, dehidratasyon dereceleri ve tipleri, anne sütü alımı, boy/kilo persentilleri, gaita mikroskopisi ve gaita kültürlerinde üreme açısından değerlendirme yapıldı. Hemogram değerleri; Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında Pentra 120 tam kan sayımı cihazı kullanılarak değerlendirildi. Lökositoz için “The Harriet Lane Handbookda sayfa 345’deki tablodan lökosit değerlerinin üst sınırları bakılarak değerlendirme yapıldı.⁶ CRP (C Reaktif Protein) değerleri; Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında İmmage Nefelometre cihazı kullanılarak incelendi. Elektrolit değerleri ise; Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvar’ında Aeroset 800 (Abbot 9 cihazında; İSE (ion selective electrocode)) yöntemi kullanılarak değerlendirildi.

Taze dışkı örneklerinde rotavirüs antijenlerinin varlığı, kalitatif immunokromatografik test kiti (SD BIOLINE Rota/Adeno, Korea) ile üretici firmanın çalışma prosedürüne uygun olarak araştırılmıştır. Gaita örneklemelerinin incelenmesinde direkt mikroskopi kullanıldı. Gaita kültürleri Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında SS besiyeri (*Salmonella-Shigella* besiyeri) ve Selenit F besiyerlerine ekilerek, üreme olup olmasına göre değerlendirildi. Tüm değerler toplanarak istatistiksel olarak incelendi.

Sonuçlar

Hastaların 71’i kız (%51.8), 66’sı (%48.2) erkekti. Hastalar, 0-2, 2-5 yaş ve 5 yaş üzere gruplara ayrıldı (Tablo 1).

Tablo 7. Olguların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

	0-2 yaş		2-5 yaş		5 yaş üzeri	
	n	%	n	%	n	%
Kız	41	53.9	17	56.7	13	41.9
Erkek	35	46.1	13	43.3	18	58.1
Toplam	76	100	30	100	31	100

Tüm hastaların; 10’u (%7.3) 3 günden kısa süre, 97’si (%70.8) 3-7 gün arası, 30’u (%21.9) 7 günden uzun süre yatarak tedavi almış ve 46’sında (%33.6) hafif, 61’inde (%44.5) orta, 30’unda (%21.9) ağır dehidratasyon saptanmıştır (Tablo 2, Tablo 3).

Tablo 8. Olguların Hastanede Kalış Sürelerine Göre Değerlendirilmesi

Yatış Süresi	AGE		AGE + Ek Hastalık		Başka Hastalığa Sekonder Age		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<3 gün	4	6.8	1	5.6	5	8.3	10	7.3
3-7 gün	50	84.7	14	77.8	33	55.0	97	70.8
>7 gün	5	8.5	3	16.6	22	36.7	30	21.9
Toplam	59	100	18	100	60	100	137	100

Tablo 9. Olguların Dehidratasyon Derecelerine Göre Değerlendirilmesi

Dehidratasyon Derecesi	AGE		AGE + Ek Hastalık		Başka Hastalığa Sekonder Age		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hafif	1	1.7	4	22.2	41	68.3	46	33.6
Orta	41	69.	8	44.4	12	20.0	61	44.5
Ağır	17	28.8	6	33.3	7	11.7	30	21.9
Toplam	59	100	18	100	60	100	137	100

Gaita mikroskobisinde RBC (eritrosit) 3 (%2.2) hastada; WBC (lökosit) 40 (%29.2) hastada; amip ise 2 (%1.5) hastada saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 10. Olguların Gaita Mikroskobisi Bulgularına Göre Dağılımı

	AGE		AGE + Ek Hastalık		Başka Hastalığa Sekonder Age		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
RBC	1	1,7	-	-	2	2,2	3	2,2
WBC	22	37,9	7	38,9	11	18,3	40	29,2
Amip	1	1,7	1	5,6	-	-	2	1,5
Özellik yok	35	59,3	10	55,6	47	78,3	92	67,2
Toplam	59	100	18	100	60	100	137	100

Rotavirus saptanan toplam 12 hastanın, 4 (%33.3) tanesi sonbahar aylarında, 5 (%41.7) tanesi kış aylarında, 2 (%16.7) tanesi ilkbahar aylarında ve 1 (%8.3) tanesi de yaz aylarında hastaneye başvurmuştur.

AGE nedeniyle yatan 59 hastanın; 2'sinde (%6.5) *Salmonella spp.* saptanmış, sekonder AGE nedeniyle yatan 60 hastadan birinde ise *Salmonella typhi* üremiştir.

Çalışmaya katılan 137 hasta CRP değerlerine göre değerlendirildiğinde; AGE nedeniyle yatan 59 hastanın 35 (%59.3) tanesinde CRP değeri negatif iken (<0.800), 24 (%40.7) tanesinde pozitif (>0.800) olarak saptanmıştır. AGE ve eşlik eden bir hastalık nedeniyle yatan 18 hastanın 14'ünde (%77.8) ise CRP değerleri negatif (<0.800), 4'ünde (%22.2) ise pozitif olarak saptanmıştır. Başka hastalığa sekonder AGE nedeniyle yatan 60 hastanın 34'ünde (%56.7) CRP değerleri negatif iken, 26'sında (%43.3) ise CRP değerleri pozitif olarak saptanmıştır. Toplam 137 olgunun; 83'ünde (%60.6) CRP negatif iken (<0.800); 54'ünde (%39.4) CRP pozitif olarak tespit edilmiştir (>0.800) (Tablo 5).

Tablo 11. Olguların C Reaktif Protein (CRP) Değerlerine Göre Değerlendirilmesi

	AGE		AGE + Ek Hastalık		Başka Hastalığa Sekonder Age		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<0.800 mg/dl (-)	35	59.3	14	77.8	34	56.7	83	60.6
>0.800 mg/dl (+)	24	40.7	4	22.2	26	43.3	54	39.4
Toplam	59	100	18	100	60	100	137	100

AGE gruplarına göre olguların CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 12. Olguların Gruplara Göre CRP Düzeylerinin Değerlendirilmesi

	CRP		<i>p</i>
	Ort ± SD	Medyan	
AGE	2.69±5.61	0.30	0.524
AGE + Ek Hastalık	2.51±4.46	0.42	
Başka Hastalığa Sekonder AGE	3.72±9.02	0.60	

Kruskal Wallis testi kullanıldı

Tartışma

Akut gastroenteritler, tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde, çocukluk çağında yaygın ve sıklıkla ciddi bir hastalık olma özelliğini korumaktadırlar. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında 2001 yılında 1253 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların 115 tanesi (%10)'u akut gastroenterit tanısı alırken, bizim çalışmamızda ise 1733 hastanın 137 tanesi (%8) akut gastroenterit tanısı almıştır. Aynı çalışmada 1 ve 2 yaş grubunda akut gastroenterit en sık görülen tanı olarak bulunurken, bizim çalışmamızda ise akut gastroenterit nedeniyle yatan hastaların en sık 0-2 yaş

(%55,4) grubunda olduğu saptanmıştır.⁷ Blacklow⁸ viral gastroenteritlerle ilgili viral gastroenteritlerin predominant olarak yenidoğan ve küçük çocuklarda sporadik vakalar şeklinde görülen klinik formunda; majör patojenin rotavirüsler olduğu belirterek rotavirüs enfeksiyon insidansının; 6-24 aylık çocuklarda en fazla olduğu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise rotavirus enfeksiyonuna kız çocuklarında en sık olarak 4 ay-4 yaş aralığında, erkek çocuklarında ise 11 ay-3 yaş aralığında rastlanılmıştır.

Bague ve Gastanaduy⁹, akut gastroenteritlerde anne sütü ile beslenmenin ishallerin insidansını azalttığını belirtmişler ve bu nedenle ilk 3 ayda çocukların anne sütü ile beslenmeleri sayesinde rotavirüs ishallerinden korunabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ilk 3 ayda erkek veya kız çocuklarında rotavirüs enfeksiyonuna bağlı akut gastroenterite rastlanmamıştır. Charles ve ark.'nın¹⁰ yaptığı benzer bir çalışmada akut gastroenterit nedeniyle hastaneye yatan 5 yaş altı çocukların hastanede yatış süreleri değerlendirilmiş ve ortalama 4.8 gün olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da AGE nedeniyle yatan toplam 59 hastanın 4 tanesi 3 günden az yatarken, 50 tanesinin 3-7 gün arasında, 5 tanesinin de 7 günden uzun süre yatarak tedavi gördüğü tespit edilmiştir.

Çalışmamızda 137 hastadan 69'unda (%50.3) hiponatremik, 67'sinde (%48.9) izonatremik, 1'inde (% 0.8) ise hipernatremik dehidratasyon saptanırken, 137 hastanın 46'sı (%33.6) hafif, 61'i % 44.5 orta, 30'u %21.9 ağır dehidratasyon ile hastaneye başvurmuştur. Munoz Vicente ve ark.'larının¹¹ yaptığı çalışmada 794 hastada rotavirus insidansı %22 olarak, *Salmonella* spp. insidansı ise %4 olarak bulunmuş ve rotavirüs gastroenteritinin en sık olarak Aralık-Şubat ayları arasında (%90) görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda rotavirus insidansını %20.3 olarak, *Salmonella* spp. insidansını %2.4 olarak bulduk ve Şubat ayında (%80) en yüksek rotavirüs gastroenterit oranına ulaştık. Bulut ve ark.'larının¹² çalışmasında ise da rotavirus pozitifliği % 21 olarak saptanmış ve kış mevsiminde daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir. Yurt dışında yapılan çalışmalarda çocukluk çağı gastroenteritlerinde rotavirus sıklığı %16.5- %53 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.^{13,14} Izzuddin ve ark.¹⁵ rotavirusu en fazla izole edilen patojen olarak bulmuşlar ve başvuru sırasında hastaların %17'sini orta veya ağır dehidrate olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızdaki 137 hastanın 46'sı (%33.6) hafif, 61'i %44.5 orta, 30'u %21.9 ağır dehidratasyon ile hastaneye başvurmuştur ve iki çalışma arasındaki farkın nedeninin diğer çalışmada hastaneye başvurmadan önce hastaların antidiyareik ilaçları (%57), antiemetikleri (%48) ve oral rehidratasyon sıvılarını (%36) kullanılmış olmalarına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Yaman ve ark.¹⁶ rotavirus ishallerine en sık olarak Aralık-Şubat ayları arasında rastlamışlar ve 5 yaş altı 152 çocukta yaptıkları araştırmada Eylül-Kasım ayları arasında rotavirus insidansını %39 olarak bildirmişlerdir. Giaquinto. ve ark.¹⁷ ise 7 Avrupa ülkesinde yaptıkları çalışmalarında ise rotavirus enfeksiyonuna bağlı akut gastroenteritlerin en sık kış aylarında görüldüğünü bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise rotavirus enfeksiyonuna bağlı ishallerine en sık olarak Ekim-Kasım ve Şubat-Mart aylarında rastlanılmıştır. Aralık ayında ise rotavirus enfeksiyonuna bağlı ishale hiç rastlanmamıştır. İspanya'da 2001-2005 yılları arasında gastroenteritli çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada ise tespit edilen tüm akut gastroenterit tiplerinin 1/3'nün rotavirus nedeni olduğu görülmüş olup Avrupa ve Amerikan çalışmaları ile benzer sonuçlara ulaşmışlardır.¹⁸⁻²⁰ Bizim çalışmamızda da akut gastroenteriti olan hastaların %20'sinde rotavirus enfeksiyonuna bağlı gastroenterit olduğu gözlenmiştir. Tellez-Castillo ve ark.²¹ akut gastroenterit olan pediatrik hastaların 14068 gaita örneğini retrospektif olarak incelemişler ve cinsiyet, yaş, köken, rotavirus varlığı ve tanı tarihlerini analiz etmişlerdir. Araştırmalarında örneklerin %11.9 (1687 vaka)'unda rotavirus tespit etmişler ve bunların 12.14'ünün erkek, 11.81'inin kız (p=0.5459) olduğunu bildirmişlerdir. Hasta popülasyonlarının ortalama yaşı 2.63, vakaların en sık çıkış yaşı ise 1-4 yaş (14.1; p<0.001) olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak, İspanya'da rotavirus görülme zamanının kış ayları olduğu, rotavirüsün ayakta ve yatan hastalarda morbiditenin ana sebebi olduğu sonucu olabileceği çıkarımını yapmışlardır. Ayrıca, sıklıkla 4 yaş altı özellikle de 1 yaş

altındaki çocukların gastroenteritten etkilendiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da %8.75 (137 vakada) rotavirus tespit edilmiş ve bunların %58.33 erkek, %41.66'sı kız olduğu belirlenmiştir. Rotavirus tespit edilen hastalarımızın ortalama yaşı 1.81, vakaların en sık görüldüğü yaş aralığı ise 4 ay-4 yaş olarak tespit edilmiştir. Gupta ve ark.²², fekal lökosit sayısı ile invaziv diyare arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla Kasım 1992-Ekim 1995 yılları arasında ishali olan 4 yaş altı çocukların 290 fekal örneğinde lökosit sayımı yapmışlar ve fekal lökosit sayısına göre, %65.1'inin gaitasında lökosit saptamışlardır. Sonuç olarak bu testin, kültür yapma imkanı olmadığına, invaziv ishal tanısında kolaylık sağlayabileceğini önermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 137 fekal örneğin lökosit sayımında, akut gastreenterit olan 59 tane vakanın %37,22 sinde lökosit tespit edilmiştir.

Sonuç olarak sık tanısı yapılan akut gastroenteritlerin, gelişmekte olan ülkelerde çocukluk dönemi ishallerine bağlı ölümler hala önde gelen ölüm nedenleri arasında yer aldığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda mortalitenin olmaması olumlu bir bulgudur. Bu durumun ebeveynlerin bilinçlenmesine ve sağlık hizmetine ulaşılabilirliğinden kaynaklandığı değerlendirilmektedir. İnfeksiyöz morbiditede, solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada viral gastroenteritler yer almaktadır. Viral gastroenteritlerin çocukluk çağındaki en sık nedenini rotavirüsler ve enterik adenovirüsler oluşturmaktadır. Çocukluk dönemi akut ishallerinde bakteri ve parazitler gibi etkenler yanında viral etkenlerinde rutin olarak araştırılması gereksiz antibiyotik verilmesini önleyeceği gibi, akut ishallerin etiolojisini açıklamaya yardımcı olacaktır.

Kaynakça

1. Hartman S, Brown E, Loomis E, Russell HA. Gastroenteritis in Children. Am Fam Physician. 2019;99:159-165. Erratum in: Am Fam Physician. 2019;99:732.
2. Ghseini G, Salami A, Salloum L, Chedid P, Joumaa WH, Fakih H. Surveillance Study of Acute Gastroenteritis Etiologies in Hospitalized Children in South Lebanon (SAGE study). Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2018;21:176-183.
3. Sattar SBA, Singh S. Bacterial Gastroenteritis. [Updated 2020 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513295/>
4. Farfán-García AE, Imdad A, Zhang C, Arias-Guerrero MY, Sánchez-Álvarez NT, Iqbal J, et al. (2020) Etiology of acute gastroenteritis among children less than 5 years of age in Bucaramanga, Colombia: A case-control study. PLoS Negl Trop Dis. 14(6): e0008375.
5. Hassan F, Kanwar N, Harrison CJ, Halasa NB, Chappell JD, Englund JA, ve ark. Viral Etiology of Acute Gastroenteritis in <2-Year-Old US Children in the Post-Rotavirus Vaccine Era. J Pediatric Infect Dis Soc. 2019;8:414-421.
6. Douek E. The Harriet Lane Handbook. A Manual for Pediatric House Officers. Postgrad Med J. 1985;61:556-557.
7. Kılıç S, Tezcan S, Taşçılar ME. Gülhane Tıp Dergisi. 2003;45:169-174
8. Blacklow NR. Viral gastroenteritis. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, ed(s). Infectious Diseases 2nd edition. Philadelphia 1998. s.756-67.
9. Bague RE, Gastanaduy AS. Acute Gastroenteritis Viruses. In: Armstrong D, Cohen J ed(s). Infectious Disease. Barcelona, Spain: Mosby Harcourt Publishers Ltd. 1999, s.58.
10. Charles MD, Holman RC, Curns AT, Parashar UD, Glass RI, Breese JS. Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in the United States, 1993–2002. Pediatr Infect Dis J. 2006; 25:489–493.
11. Munoz-Vicente E, Breton Martinez JR, Ros Diez A et al; infectious acute gastroenteritis in the emergency department of an urban hospital. 2008 May;68(5):432-8.

12. Bulut Y, İşler L, Ağel E, Bengül Durmaz B. Akut gastroenterit ön tanılı çocuklarda rotavirus pozitifliği. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2003;10:143-145.
13. Johansen K, Bennet R, Bondersson K et al; incidence and estimates of the disease burden of rotavirus in Sweeden, Acta Pediatr Suppl. 1999;88:20-3.
14. ParasharUD, HolmanRC, ClarkeMJ, Bresee JS, Glass R. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. J Infect Dis. 1998;177:13-7.
15. Izzuddin Poo M, Lee WS. Admission to hospital with childhood acute gastroenteritis in Kuala Lumpur, Malaysia. Med J Malaysia. 2007;62:189-93.
16. Yaman A, Çetiner S, Alhan E. Ve ark. İshalli çocuklarda rotavirus prevalansının ELİSA ve Lateks aglütinasyon metoduyla araştırılması. Enfeksiyon Derg. 1997;11 279-281.
17. Giaquinto C, Van Damme P, Het F, Gothefors L, Van der Wielen M. Costs of community – acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: The REVEAL Study. J Infect Dis. 2007; 195:36–44.
18. Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Bresee JS, Glass RI. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. J Infect Dis. 1997;177:13–17.
19. Ryan MJ, Ramsay M, Brown D, Gay NJ, Farrington CP, Wall PG. Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales. J Infect Dis. 1996;174 Suppl 1:S12-8.
20. Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M; REVEAL Study Group. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. J Infect Dis. 2007;195 Suppl 1:S4-S16
21. Téllez Castillo CJ, Tirado Balaguer MD, Colomer Revuelta J, Moreno Muñoz R, Beltrán Garrido JM. Servicios de Microbiología, Hospital General de Castellón, España. charlesjosue@icqmail.Com. An Pediatr (Barc). 2008;68:39-44.
22. Gupta DN, Saha DR, Sengupta PG, et al. Value of faecal leucocyte count as an indicator of invasiveness in mukoid diarrhoea. National Institute of Cholera and Enteric Diseases, Calcutta. J Commun Dis. 1997;29:329-32

Oral Presentation / Sözlü Sunum**ST Segment Depresyonu ve Posterior Miyokard Enfarktüsü: Güneyde Gürültü Çıkaran Kuzeyde Olabilir****Uzman Dr. Çağdaş Can¹**¹Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi**Özet**

Bu olgu sunumunda acil servise göğüs ağrısı yakınmasıyla başvurup on iki derivasyonlu elektrokardiyografide ST segment elevasyonu saptanmayan, klinik şüphe sebebiyle on beş derivasyonlu posterior elektrokardiyografi çekilmesi sonucu ST segment elevasyonlu akut posterior miyokard enfarktüsü tanısı alan hasta bildirildi.

Anahtar kelimeler: posterior, elektrokardiyografi, on beş derivasyon, miyokard enfarktüsü

Abstract

In this case report, we represent a patient who presented to the emergency department with chest pain and could be diagnosed acute ST segment elevated posterior myocardial infarction on fifteen-lead posterior electrocardiography.

Keywords: posterior, electrocardiography, fifteen-lead, myocard infarction

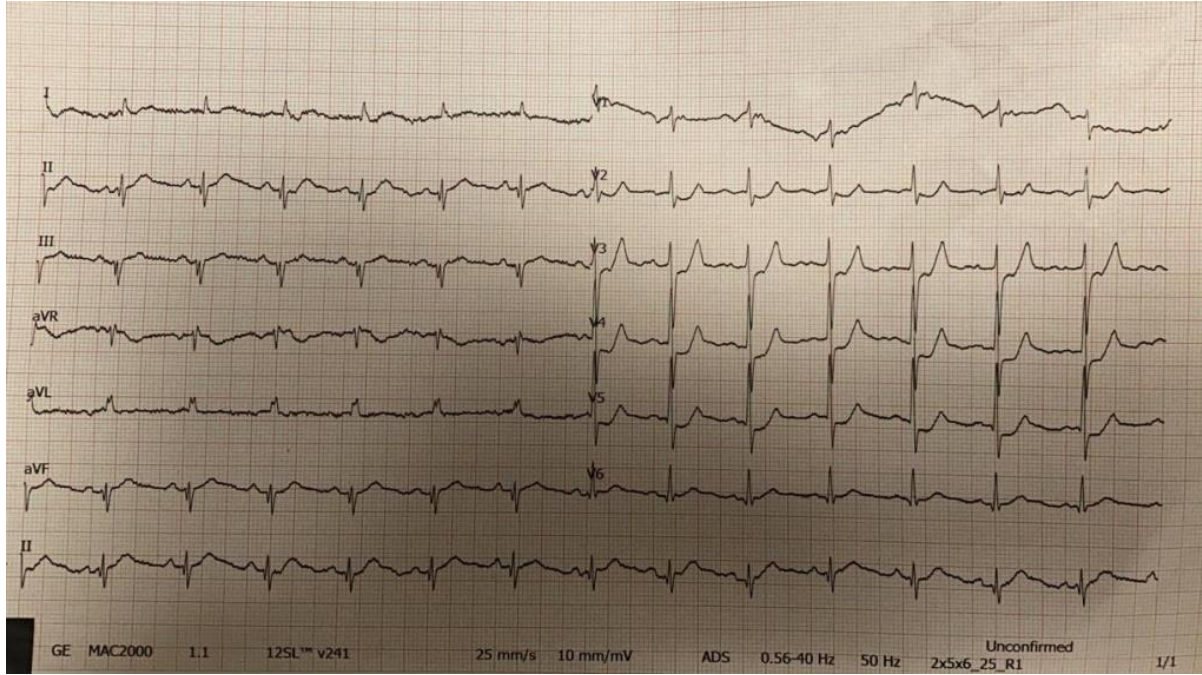
Giriş

Elektrokardiyografi (EKG) göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda önemli bir tanı aracıdır.¹ EKG’de saptanan ST segment elevasyonları/depresyonları koroner arterlerdeki tıkanıklığın belirtisi olabilir.² Bu olgu sunumunda on beş derivasyonlu posterior EKG’de tanı alan posterior miyokard enfarktüsü bildirildi.

Olgu Sunumu

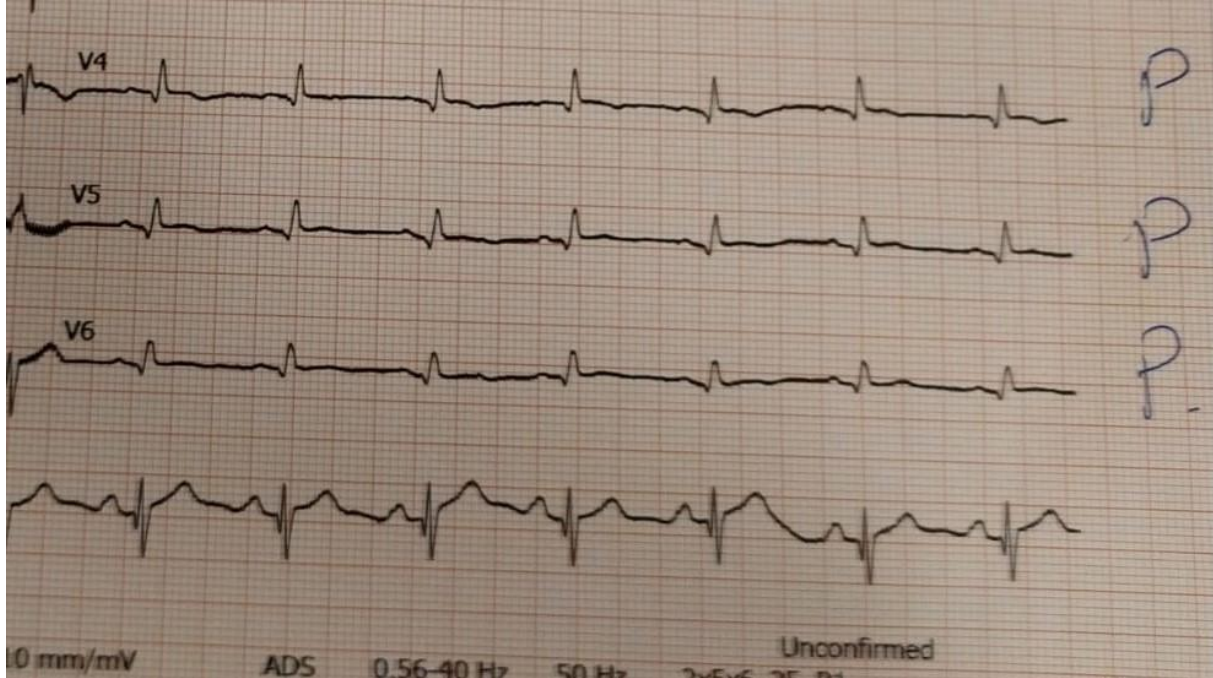
Kırk sekiz yaşındaki erkek hasta baskı tipindeki göğüs ağrısı yakınması ile acil servise başvurdu. Ağrısının iki saattir olduğunu söyleyen hastanın herhangi bir ek hastalığı bulunmuyordu. Vitalleri stabil, fizik muayenesi olağan olan hastanın EKG’sinde V1-5 derivasyonlarında ST segment depresyonu görüldü.

Şekil-1. On iki derivasyonlu elektrokardiyografi



Posterior EKG'sinde (V7-V8-V9) ise 0.5 mm ST segment elevasyonu (Şekil-2) saptanan hasta akut posterior miyokard enfarktüsü tanısıyla kardiyoloji bölümü ile konsülte edildi.

Şekil-2. Posterior derivasyonlarda ST segment elevasyonu



Hastanın acil serviste yapılan yatak başı ultrasonografisinde perikardiyal efüzyon/aort içinde flep saptanmaz iken aort çapı normal olarak ölçüldü. PA-Akciğer grafisinde patolojik bulgu olmayan hastanın sağ sol kol tansiyon farkı yoktu. Oral antiagregan/beta bloker/statin ve antiplatelet tedavisi verilen hasta koroner anjiyografiye alındı. Hastanın koroner anjiyografisinde sirkumflex arterde %90,

sol ön inen koroner arterde ise %70 oranında tıkanıklık saptandı. Stent takılan hastanın koroner anjiyografisi komplikasyonsuz tamamlandı.

Hastanın serum troponin-T değeri 0.89 mcg/l (N<0.04 mcg/l), kreatin kinaz 1655 U/l (N:0-200 U/l) ve aspartat aminotransferaz 214 U/l (N:0-40 U/l) olarak ölçüldü. Diğer laboratuvar sonuçları normal aralıklar içindeydi.

Tartışma

İllüzyonistler gösterilerini, çoğunlukla ‘Güneyde gürültü çıkaran kuzeyde olabilir’ stratejisine uygun şekilde yaparlar. Onlar seyircilerin bakışlarını bir başka tarafa yönlendirirler. Seyircilerin hiç mi hiç dikkatini çekmeyen bir başka yönde, el çabukluğu ile hilelerini gerçekleştirirler.

Posterior miyokard enfarktüsü de benzer bir biçimde klinisyeni, bir illüzyonist gibi, yanıltabilir. EKG derivasyonlarının kalp ilişkili anatomilerini bilmek tanısal süreçlerde mutlak gerektir.

EKG’deki prekordiyal derivasyonlar V1-6 iken, ekstremita derivasyonları I, aVL, II, III ve aVF olarak isimlendirilir.

EKG elektrotlarının kalbin anatomisine göre derlemesi yapılabilir (Tablo-1).

Tablo-1. Elektrotların derlemesi

I: Lateral	aVR	V1: Septal/Posterior	V4: Anterior
II: İnferior	aVL: Lateral	V2: Septal/Posterior	V5: Lateral
III: İnferior	aVF: İnferior	V3: Anterior	V6: Lateral

Posterior miyokard enfarktüsü tanısı koymak genellikle zordur. On iki derivasyonlu EKG yeterli olmayabilir. Bir çeşit kör nokta enfarktüsü yaratır, klinisyenin gözünden kaçabilir, V7-9 elektrotlarına ihtiyaç duyar. Posterior miyokard enfarktüsü kalbin posterior duvar tutulumunu gösterir ve bu durum geniş miyokard hasarını işaret eder. Bu tutulum sol ventrikül disfonksiyonu ve yüksek mortaliteyle komplike olabilir.

Genellikle sirkumfleks (CX) arterde kritik darlık vardır, daha ender olarak sağ koroner arter tıkanıklığını gösterir.

Q dalgasız miyokard enfarktüsü tanısı alan hastaların %5’i posterior miyokard enfarktüsüdür.

Her ST segment elevasyonu akut miyokard enfarktüsü tanısını desteklemez, aynı şekilde, bazı derivasyonlardaki ST segment depresyonu da akut miyokard enfarktüsü tanısı içindir.³

Akut koroner sendrom dışı ST segment elevasyonu

- E:** Elektrolitler (hiperkalemi)
- L:** Sol dal bloğu
- E:** Erken repolarizasyon
- V:** Ventriküler hipertrofi
- A:** Anevrizma (sol ventrikül anevrizması)
- T:** Tedavi (perikardiyosentez)

- I:** Miyokard kontüzyonu
O: Osborn dalgası (hipotermi)
N: Non-oklüziv vazospazm

Tablo-2. EKG Bulguları/Posterior Miyokard Enfarktüsü

Horizontal ST segment depresyonu *
Belirgin R dalgası *
R/S oranı > 1.0 (V2 derivasyonunda)
Belirgin T dalgası *
V7-V9'da ST segment elevasyonu
İnferior/lateral miyokard enfarktüsü ile birliktelik
Horizontal ST segment depresyonuna eşlik eden T dalga sivrileşmesi *
<i>*V1-3 derivasyonlarında</i>

Tablo-3. Posterior Miyokard Enfarktüsü Ayırıcı Tanısı

Sağ ventrikül hipertrofisi	Sağ aks deviasyonu, sağ atriyal dilatasyon, V7-V9 normal
Ventriküler septal hipertrofi	Sol ventrikül hipertrofisi, V7-9'da patolojik Q dalgaları olabilir,
Sağ dal bloğu	Geniş QRS, septal derivasyonlarda RR', V7-9 normal
Wolff-Parkinson-White Sendromu	Kısa PR, delta dalgası, V7-9 normal veya delta dalgası
Digoksin intoksikasyonu	Prekordiyal derivasyonlarda ST segment depresyonu, V7-9 normal

Akut miyokard enfarktüslerinin %15-21 oranında nedeni posterior miyokard enfarktüsüdür.

Genellikle inferior/lateral duvar tutulumları eşlik eder. İzole posterior duvar tutulumu son derece nadirdir (%3,3). Risk faktörleri, klinik bulguları ve ayırıcı tanıları diğer miyokard enfarktüs tiplerinden farklı değildir.

On beş derivasyonlu EKG

Standart 12 kanal EKG cihazında V1-V2-V3 normal bırakılır, V4-V5-V6 aynı hat üzerinden arkaya V7-V8-V9 olarak kaydırılır.

V7 - posteroaksiller çizgiye.

V8 - orta skapular hatta.

V9 - aynı hatta sol spinal sınıra yerleştirilir.
 Tanı için >0.5 mm ST elevasyonu yeterlidir.
 Cx için spesivitesi %98 dir.⁴

Sonuç

Posterior miyokard enfarktüsü en sık gözden kaçan akut koroner sendromlardan biridir. Göğüs ağrısı yakınmasıyla acil servise başvuran hastalara posterior derivasyonları içerecek şekilde on beş derivasyonlu EKG, klinik şüphe bağımsız, çekilmelidir. Her ST segment elevasyonu akut miyokard enfarktüsü olmayacağı gibi spesifik derivasyonlardaki ST segment depresyonu ise (V1, V2, V3) akut miyokard enfarktüsü olabilir.

Güneyde gürültü çıkaran (prekordiyal derivasyonlarda ST segment depresyonu) kuzeyde olabilir (posterior derivasyonlarda ST segment elevasyonu).

Referanslar

1. Schmitt C, Lehmann G, Schmieder S, Karch M, Neumann FJ, Schömig A. Diagnosis of acute myocardial infarction in angiographically documented occluded infarct vessel: limitations of ST-segment elevation in standard and extended ECG leads. Chest 2001;120(5):1540-1546.
2. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003;24(1):28-66.
3. Brady W, Erling B, Pollack M, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: acute posterior wall myocardial infarction. J Emerg Med 2001;20(4):391-401.
4. Casas R, Marriott H, Glancy L. Value of leads V7-V9 in diagnosing posterior wall acute myocardial infarction and other causes of tall R waves in V1-V2. Am J Cardiol 1997;80(4):508-509.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**İnfluenzada Risk Grupları ve Aşılamanın Önemi: Bir Olgu Eşliğinde****Uzman Dr. Rukiye Bulut¹**¹Gümüşhane Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği**Özet**

Mevsimsel influenza, dünyanın her yerinde görülen, influenza virüslerinin neden olduğu, oldukça bulaşıcı, akut bir solunum yolu enfeksiyonudur. Ani başlayan ateş, öksürük, baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı, şiddetli halsizlik, boğaz ağrısı ve burun akıntısı ile karakterizedir. Çoğu insan tıbbi müdahaleye gerek kalmadan bir hafta içinde iyileşir, ancak influenza, özellikle yüksek risk altındaki yaşlılar, kronik tıbbi sorunları olan kişiler, hamileler, 59 aylıktan küçük çocuklar ve immünsüpresif bireylerde şiddetli solunum yetmezliğine neden olarak mortal seyredebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bu riskli gruplar ve sağlık çalışanları için yıllık influenza aşılmasını önermektedir. Bir olgu sunumu eşliğinde influenzada risk grupları ve aşılanmanın öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Mevsimsel influenza, aşı

Abstract

Seasonal influenza is a highly contagious, acute respiratory tract infection caused by influenza viruses that occurs all over the world. It is characterized by sudden onset of fever, cough, headache, muscle and joint pain, severe weakness, sore throat and runny nose. Most people recover within a week without medical treatment, but influenza can be fatal, causing severe respiratory failure, especially in high-risk groups such as elderly people, people with chronic medical problems, pregnant women, children under 59 months of age and immunosuppressive individuals. The World Health Organization (WHO) recommends annual influenza vaccination for these high-risk groups and healthcare workers. With a case report, it was aimed to emphasize the risk groups and the importance of vaccination in influenza.

Key words: Seasonal influenza, vaccination

1.Giriş

Mevsimsel influenza, dünyanın her yerinde görülen, influenza virüslerinin neden olduğu, oldukça bulaşıcı, akut bir solunum yolu enfeksiyonudur. Ilıman iklimlerde mevsimsel salgınlar çoğunlukla kış aylarında meydana gelirken, tropikal bölgelerde influenza yıl boyunca ortaya çıkarak daha düzensiz salgınlara neden olabilir.¹ İnfluenza, orthomyxoviridae ailesine aittir ve A, B, C, D olmak üzere 4 alt tipi vardır. İnfluenza A ve B virüsleri mevsimsel epidemilere neden olur. İnfluenza A virüsleri, virüs yüzeyindeki proteinler olan hemaglutinin (HA) (konakçı hücreye bağlanmayı kolaylaştırır) ve nöraminidaz (NA) (konakçı hücreden yeni virüs partiküllerinin salınmasını kolaylaştırır) kombinasyonlarına göre alt tipler halinde sınıflandırılır.² Şu anda insanlarda görülen influenza A alt tipleri H1N1 ve H3N2'dir. H1N1 virüsü, 2009'da pandemiye neden olduğu ve daha sonra 2009'dan önce dolaşan mevsimsel influenza A(H1N1) virüsünün yerini aldığı için A(H1N1) pdm09 olarak da



adlandırılmıştır. Yalnızca influenza tip A virüslerinin pandemiye neden olduğu bilinmektedir. İnfluenza B virüsleri alt tiplere göre sınıflandırılmaz, ancak soylara ayrılabilir. Şu anda görülen influenza tip B virüsleri, B/Yamagata veya B/Victoria soyuna aittir. İnfluenza C virüsü daha seyrek tespit edilir ve genellikle hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olur, bu nedenle halk sağlığı açısından önemi yoktur. İnfluenza D virüsleri esas olarak sığırları etkiler ve insanlara bulaştığı veya hastalığa neden olduğu bilinmemektedir.¹

H1N1 virüsü 2009 yılında Meksika’da hayvanlardan insanlara bulaşmış, daha sonrasında insandan insana yayılarak beklenenden çok daha fazla insanı etkilemiş, tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden olmuştur. Aynı etken daha sonraki yıllarda diğer mevsimsel influenza etkenleri gibi beklenen sayıda insanı etkilemiş ve hastalandırmıştır, bu nedenle H1N1 virüsü de artık mevsimsel grip virüsleri arasında yer almaktadır.¹

Mevsimsel influenzada inkubasyon süresi ortalama 2 gündür, ancak 1-4 gün arasında değişir. Ani başlayan ateş, öksürük (genellikle kuru), baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı, şiddetli halsizlik, boğaz ağrısı ve burun akıntısı ile karakterizedir. Öksürük şiddetli olabilir, 2 hafta veya daha fazla sürebilir. Çoğu insan tıbbi müdahaleye gerek kalmadan bir hafta içinde iyileşir, ancak influenza, özellikle yüksek risk altındaki kişilerde ciddi hastalığa veya ölüme neden olabilir.¹ Hastalık spektrumu hafiften şiddetliye ve hatta ölüme kadar değişir. Hastaneye yatış ve ölüm esas olarak yüksek risk grupları arasında meydana gelir. Dünya çapında, bu yıllık epidemilerin yaklaşık 3-5 milyon ağır hastalık vakası ve yaklaşık 290.000-650.000 solunum yolu enfeksiyonu kaynaklı ölümle sonuçlandığı tahmin edilmektedir. Sanayileşmiş ülkelerde influenza ile bağlantılı ölümlerin çoğu 65 yaş ve üzerindeki kişilerde meydana gelir. Salgınlar, yüksek düzeyde işçi, okul devamsızlığına ve üretkenlik kayıplarına neden olabilir.³ Gelişmekte olan ülkelerde mevsimsel influenza salgınlarının etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte araştırmalar, influenzaya bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu olan 5 yaşın altındaki çocuklarda ölümlerin %99’unun gelişmekte olan ülkelerde olduğunu tahmin etmektedir.⁴ DSÖ, 2019-2030 yıllarını kapsayan “Küresel İnfluenza Stratejileri” belirlemiştir.⁵

İnfluenza, tüm yaş gruplarını etkileyebilir ancak diğerlerinden daha fazla risk altında olan gruplar vardır. Enfekte olduklarında ciddi hastalık veya komplikasyon riski daha yüksek olan kişiler; hamile kadınlar, 59 aylıktan küçük çocuklar, 6 ay-18 yaş arasında olup uzun süre aspirin kullanması gerekenler, yaşlılar, kronik tıbbi sorunları olan kişiler (kronik kalp, akciğer, böbrek, metabolik, nörogelişimsel, karaciğer veya hematolojik hastalıklar gibi) ve immünsüpresif bireylerdir (HIV/AIDS, kemoterapi veya steroid almak veya malignite gibi). Sağlık çalışanları, hastalara artan maruziyet nedeniyle influenza virüsü bulaşı açısından risk altındadır.^{1,6}

Mevsimsel influenza okullar ve huzurevleri dahil kalabalık alanlarda hızla bulaşarak kolayca yayılır. Enfekte bir kişi öksürdüğünde veya hapşırdığında, virüs içeren damlacıklar havaya yayılır ve bir metre kadar yayılabilir ve bu damlacıkları soluyan yakındaki kişilere bulaşabilir. Virüs, influenza virüsü ile kontamine olmuş ellerle de bulaşabilir.¹

İnfluenza vakalarının çoğu klinik olarak teşhis edilir. Bununla birlikte, düşük influenza aktivitesi dönemlerinde ve epidemik durumların dışında, rinovirüs, respiratuar sinsityal virüs (RSV), parainfluenza ve adenovirüs gibi diğer solunum yolu virüslerinin enfeksiyonu, influenza’nın diğer patojenlerden klinik olarak farklılaşmasını zorlaştırabilir. Kesin tanı koymak için uygun solunum yolu örneklerinin toplanması ve laboratuvar tanı testinin uygulanması gerekir. Boğaz, nazal ve nazofarengeal sekresyonlardan, trakeal aspirattan veya yıkamalardan influenza virüsünün laboratuvar doğrulaması, genellikle doğrudan antijen saptama, virüs izolasyonu veya influenzaya özgü RNA’nın ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile saptanması yöntemleriyle gerçekleştirilir. Laboratuvar

tekniklerine ilişkin çeşitli kılavuzlar DSÖ tarafından yayınlanmış ve güncellenmiştir.⁷ Hızlı influenza tanı testleri klinik ortamlarda kullanılır, ancak RT-PCR yöntemlerine kıyasla daha düşük duyarlılığa sahiptir ve güvenilirlikleri büyük ölçüde kullanıldıkları koşullara bağlıdır.

Yüksek risk grubunda olmayan hastalar semptomatik olarak tedavi edilmelidir ve eğer semptomatik ise, toplumdaki bulaşma riskini en aza indirmek için evde kalmaları tavsiye edilir. Tedavi, ateş gibi influenza semptomlarını hafifletmeye odaklanır. Şiddetli veya komplike hastalık gelişmesi açısından yüksek riskli grupta olduğu bilinen hastalar, semptomatik tedaviye ek olarak mümkün olan en kısa sürede antiviraller ile tedavi edilmelidir. Şüpheli veya doğrulanmış influenza virüsü enfeksiyonu ile ilişkili şiddetli veya ilerleyici klinik hastalığı olan hastalar (pnömoninin klinik sendromları, sepsis veya kronik altta yatan hastalıkların alevlenmesi) mümkün olan en kısa sürede antiviral ilaçla tedavi edilmelidir. Terapötik faydaları en üst düzeye çıkarmak için nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir) mümkün olan en kısa sürede, ideal olarak semptom başlangıcından sonraki 48 saat içinde başlanmalıdır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde başvuran hastalara da ilacın uygulanması düşünülmelidir. Tedavi en az 5 gün önerilir, ancak tatmin edici klinik iyileşme sağlanana kadar uzatılabilir. Şu anda dolaşımda bulunan tüm influenza virüsleri, adamantan türevi antiviral ilaçlara (amantadin ve rimantadin gibi) dirençlidir ve bu nedenle bunlar monoterapi için önerilmez. DSÖ, klinik yönetimde ve kemoprofilaksiste antiviral kullanımı için zamanında rehberlik sağlayabilmek amacıyla influenza virüslerinde antivirallere direnci düzenli olarak takip etmektedir.¹

İnflenzayı önlemenin en etkili yolu aşıdır. Güvenli ve etkili aşılar mevcuttur ve 60 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır. Aşılamadan sonra bağışıklık zamanla azalır, bu nedenle influenzadan korunmak için yıllık aşılama önerilir. Dünya çapında en yaygın olarak kullanılan influenza aşıları inaktif aşılardır. Sağlıklı yetişkinlerde influenza aşısı, dolaşımdaki virüsler aşı virüsleriyle tam olarak eşleşmediğinde bile koruma sağlar. Bununla birlikte, yaşlılarda influenza aşısı, hastalığı önlemede daha az etkili olabilir, ancak hastalığın şiddetini, komplikasyon ve ölüm vakalarını azaltır. Aşı, özellikle influenza komplikasyonları açısından yüksek risk altındaki kişiler ve yüksek risk altındaki kişilerle yaşayan veya onlarla ilgilenen kişiler için önemlidir.¹

DSÖ, hamileliğin herhangi bir aşamasındaki hamile kadınlar, 6 ay-5 yaş arası çocuklar, yaşlılar (65 yaş üstü), kronik tıbbi rahatsızlıkları olan bireyler ve sağlık çalışanları için yıllık influenza aşılamasını önermektedir.¹ CDC Aşı Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP), kontrendikasyonu olmayan 6 aylık ve üzeri tüm bireylere rutin yıllık influenza aşısı yapılmasını önermektedir. ACIP önerilerine göre influenza aşılamasında birinci derecede öncelikli riskli gruplar şunlardır:

- 6-59 ay arası çocuklar,
- 50 yaş ve üzeri bireyler,
- Astım dahil kronik solunum yolu hastalığı olanlar,
- Kronik hepatik, nörolojik, hematolojik veya metabolik hastalığı olanlar (diyabetes mellitus (DM) dahil),
- Kronik böbrek hastalığı olanlar,
- Kronik kardiyovasküler hastalığı olanlar (izole hipertansiyon hariç),
- İmmünsüpresif kişiler (immünsüpresif ilaç kullananlar, HIV/AIDS hastaları, kanser hastaları)
- İnfluenza sezonunda gebe olan veya gebe kalacak olan kadınlar,
- 6 ay-18 yaş arasında olup uzun süreli aspirin veya salisilat içeren ilaç kullananlar,
- Huzurevi ve bakımevinde yaşayanlar,
- Vücut kitle indeksi ≥ 40 olanlar,
- Risk altındaki kişilerin bakıcıları ve temaslıları,

- Sağlık personeli ve sağlık kurumlarında çalışanlar.⁸

İnfluenza aşısı, dolaşımdaki virüsler, aşılarında bulunan virüslerle iyi eşleştğinde en etkilidir. İnfluenza virüslerinin sürekli gelişen doğası nedeniyle, Dünya Çapında Ulusal Grip Merkezleri ve DSÖ İşbirliği Merkezleri sistemi olan DSÖ Küresel Grip Gözetim ve Müdahale Sistemi (GISRS), insanlarda dolaşan influenza virüslerini sürekli olarak izler ve influenza aşısı bileşimini yılda iki kez günceller. DSÖ, uzun yıllar boyunca, dolaşımdaki en temsili 3 virüs tipini (influenza A virüsünün iki alt tipi ve bir influenza B virüsü) hedefleyen aşının kompozisyonu (trivalan aşısı) hakkındaki tavsiyesini güncellemektedir. Kuadrivalan aşılar, üç değerlikli aşılarıdaki virüslere ek olarak ikinci bir influenza B virüsü içerir ve influenza B virüsü enfeksiyonlarına karşı daha geniş koruma sağlaması beklenir. İnaktif influenza aşıları ve rekombinant influenza aşıları enjekte edilebilir formda mevcuttur. Canlı zayıflatılmış influenza aşısı, nazal sprey olarak mevcuttur. İnfluenza aşısının ülkemiz için Ekim ayından itibaren influenza sezonu boyunca uygulanması önerilmektedir.¹

Aşılama ve antiviral tedavinin yanı sıra, influenzadan korunma aşağıdaki kişisel koruyucu önlemleri içerir:

- Hijyenik ve düzenli el yıkama,
- Öksürürken veya hapşırırken ağzı ve burnu kapatmak, mendil kullanmak ve bunları doğru şekilde atmak,
- Kendini iyi hissetmeyen, ateşli ve diğer influenza semptomlarına sahip olanların kendini erken izole etmesi,
- Hasta insanlarla yakın temastan kaçınmak,
- Gözlere, buruna veya ağıza dokunmaktan kaçınmak.^{1,9}

2.Olgu Sunumu

Başvuru esnasında bilinen komorbid hastalığı olmayan 67 yaşında kadın hasta, acil servise 1 haftadır olan ateş, öksürük, kırgınlık ve 2-3 gündür olan nefes darlığı şikayetleri ile başvurmuş. Fizik muayenesinde hastanın bilinci açık, oryante koopere, solunum sistemi muayenesinde her iki akciğerde tüm zonlarda ralleri mevcut, vücut sıcaklığı 36,5 °C, parmak ucu SpO₂:64, solunum sayısı 28/dk olarak bulunmuştur. Kan tetkiklerinde lökosit sayısı: 3,3 ×10⁹/L (%77 nötrofil), lenfosit sayısı: 0,6 ×10⁹/L, trombosit sayısı: 108000/mm³, hemoglobin: 12,5 g/dL, C-reaktif protein (CRP): 95 mg/L, üre: 15,0 mg/dL, kreatinin: 0,5 mg/dL, ALT: 71 U/L, AST: 112 U/L olarak ölçülmüş. Akciğer tomografisinde her iki akciğer parankim alanlarında alt loblarda çok daha belirgin olmak üzere yaygın yama tarzında konsolidasyon-infiltrasyon sahaları izlenmiş ve atipik pnömoni, influenza pnömonisi ön tanıları ile genel yoğun bakımda izole alana yatışı yapılmıştır. Parenteral moksifloksasin 1×400 mg ve oral oseltamivir 2×75 mg tedavisi başlanmış ve H1N1 enfeksiyonu ön tanısı ile nazofarengeal sürüntü örneği alınmıştır. Takiplerde takipneik ve hipoksemik olması nedeni ile aynı gün entübe edilmiştir. Yatışının 4.gününde CRP: 172 mg/L'ye kadar yükselmesi nedeni ile derin trakeal aspirat kültürü alınmış ve sekonder bakteriyel enfeksiyon eklenmiş olabileceği düşünülerek ampirik olarak piperasilin/tazobaktam 4×4.5 gr parenteral başlanmıştır. Referans laboratuvara gönderilen nazofarengeal sürüntü örneğinde H1N1 RT-PCR pozitif olarak sonuçlanması üzerine oseltamivir tedavisi 7 güne tamamlanıp sonlandırılmıştır. Derin trakeal aspirat kültüründe bakteri üremesi olmamış, başlanmış olan antibiyoterapilere klinik ve laboratuvar olarak olumlu yanıt alınmış, akciğer grafi kontrollerinde infiltrasyonlarda gerileme görülmüştür. Yatışının 10. gününde hasta ekstübe edilmiş, 48 saat sonrasında servise alınan hasta 3 gün sonrasında şifa ile taburcu edilmiştir. On beş gün sonra poliklinik kontrollerinde açlık glukozu: 178 mg/dL, HbA1C: 6,5 saptanan hasta DM tanısı almıştır.

3.Tartışma Ve Sonuç

İnfluenza virüsleri, dünya çapında genç ve yaşlı yetişkinlerde ciddi hastalık ve hastaneye yatışların önemli bir nedenidir.¹⁰ Bir meta-analizde, influenza virüslerinin dünya çapında her yıl 5 milyondan fazla hastaneye yatışla ilişkili olduğu tahmin edilmiştir. İnfluenzaya bağlı ölümlerin çoğu 65 yaş ve üzeri yetişkinlerde meydana gelir ve influenzaya bağlı ölümlerin %85'inden fazlasını oluşturur.^{11,12} İnfluenza, dünya çapında 5 yaşından küçük çocuklarda yılda 610.000-1.237.000 solunum yolu nedeni hastane yatışıyla ilişkilidir.¹³

DSÖ'nün 29 Mart 2021'de yayınladığı en son haftalık influenza raporu genel olarak değerlendirildiğinde, bölgelere ve ülkelere göre influenza alt tiplerinin farklı oranlarda dağıldığı görülmektedir. Küresel olarak, bazı ülkelerde influenza testlerinin devam etmesine veya hatta artmasına rağmen, influenza aktivitesi yılın bu döneminde beklenenden daha düşük seviyelerde kalmıştır. Türkiye'nin de içine yer aldığı Batı Asya bölgesinde influenza ve influenza benzeri hastalık aktivitesinin düşük kaldığı görülmektedir. SARS-CoV-2 virüs bulaşmasını azaltmak için uygulanan çeşitli hijyen ve fiziksel mesafe önlemlerinin, influenza virüs bulaşının azaltılmasında büyük olasılıkla rol oynadığı raporlanmıştır. GISRS laboratuvarında değerlendirilen numunelerde, dünya çapında influenza B, bildirilen çok düşük sayıdaki tespitlerin çoğunu oluşturmaktadır.¹⁴ Olgumuzu takip etmiş olduğumuz Ocak 2020 Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü haftalık influenza sürveyans raporuna göre çalışılan numunelerin çoğunda H1N1 virüsü tespit edilmiştir. Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu sürveyans numunelerinde de en sık saptanan influenza virüs alt tipi olgumuzda olduğu gibi H1N1 olarak raporlanmıştır.¹⁵ GISRS 2015-2016 raporunda, H1N1 virüs alt tipinin yoğun bakımda yatış, pnömöni, mekanik ventilasyon gereksinimi ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹⁶

Obezite, hipertansiyon, DM ve belirli etnik kökenlerin (siyah ve hispanik) hem COVID-19 hem de H1N1 influenza enfeksiyonlarının ciddiyeti için ortak hastalıklar ve olası risk faktörleri olduğu bildirilmiştir.^{17,18} Olgumuzda influenza için mevcut risk faktörleri yaş ve DM varlığıdır.

Ülkemizde, influenza aşısı önerilen riskli gruplar iyi tanımlanmıştır ve aşı kapsamının artırılması için aşilar sağlık çalışanlarına ücretsiz olarak sağlanmakta, risk grubundakiler için de geri ödemeleri yapılmaktadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, risk gruplarında yaklaşık 27-33 milyon kişi olduğu, ayrıca, kamu sektöründe hizmet veren ve influenza enfeksiyonları için yüksek risk altında olan 428.000 sağlık hizmeti sağlayıcısı olduğu hesaplanmıştır. En düşük aşılama oranı %5.9 ile 65 yaş ve üzeri yaşlılarda, en yüksek aşılama oranı %27.3 ile KOAH hastalarında bildirilmiştir. Anket sonuçları, aşı alımını olumsuz yönde etkileyen başlıca faktörün, aşının etkinliğine olan güvensizlik olduğunu göstermiştir.¹⁹

Mevsimsel influenza, yıllık bir olaydır, ancak aynı zamanda evrensel endişe oluşturan pandemi tehdididir. İnsanları ciddi şekilde etkileyen kuş gribi virüslerinin yinelenen raporları, başka bir pandeminin potansiyelini sürekli olarak hatırlatmaktadır. 1918 influenza salgını ve özelliklerinin gözden geçirilmesi, planlamada dikkatin kritik olduğu alanların belirlenmesine yardımcı olur. Bu tür konular arasında kilit nokta, olası risk grupları ve hangi müdahalelerin kullanılacağıdır. Geçmişteki pandemiler, gebe kadınlar gibi riskli grupların savunmasızlığının altını defalarca vurgulamış ve gelecekte hazırlıklı olmak için değerli başka dersler vermiştir. Antivirallerdeki gelişmeler ve yeni aşı formülasyonları, hem pandemik hem de mevsimsel influenza'nın etkisini azaltmada kritik öneme sahiptir.²⁰

Sonuç olarak, influenza, yaşlılar, kronik tıbbi sorunları olan kişiler, hamileler, 59 aylıktan küçük çocuklar ve immünsüpresif bireylerde şiddetli solunum yetmezliğine neden olarak mortal seyredebilmektedir. İnfluenzadan korunmanın en etkili yolu aşıdır ve özellikle risk gruplarına yıllık influenza aşısı yapılmalı, aşılama oranını artırmak için etkili stratejiler geliştirilmelidir.



Kaynakça

1. World Health Organization (WHO). Influenza (Seasonal). [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (son erişim tarihi: 18.03.2021).
2. Cauldwell AV, Long JS, Moncorgé O, Barclay WS. Viral determinants of influenza A virus host range. J Gen Virol. 2014. <https://doi.org/10.1099/vir.0.062836-0>
3. Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, et al. [Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods](#). Influenza Other Respi Viruses. 2009;3:37-49.
4. Nair H, Abdullah Brooks W, Katz M, et al. [Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis](#). Lancet. 2011; 378: 1917-3.
5. Global Influenza Strategy 2019-2030. https://www.who.int/influenza/Global_Influenza_Strategy_2019_2030_Summary_English.pdf?ua=1 (son erişim tarihi: 01.04.2021).
6. Paules C, Subbarao K. Influenza. Lancet. 2017;390(10095): 697-708.
7. [WHO recommended surveillance standards, Second edition](#).
8. Summary: 'Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)-United States, 2020-21' <https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/summary/summary-recommendations.htm> (son erişim tarihi: 01.04.2021).
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü-Mevsimsel Grip. <https://www.grip.gov.tr/tr/nasil-korunurum> (son erişim tarihi: 01.04.2021).
10. Lafond KE, Porter RM, Whaley MJ, et al. Global burden of influenza-associated lower respiratory tract infections and hospitalizations among adults: A systematic review and meta-analysis. PLoS medicine. 2021;18.3: e1003550.
11. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. Lancet. 2018;391(10127):1285-1300.
12. Thompson WW, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA. 2003;289, 179-186. <https://doi.org/10.1001/jama.289.2.179>.
13. Lafond KE, et al. Global role and burden of influenza in pediatric respiratory hospitalizations, 1982-2012: A systematic analysis. PLOS Med. 2016;13,e1001977. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.100977>.
14. Influenza Update N° 390, World Health Organization, 2021 https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2021_03_29_surveillance_update_390.pdf?ua=1 (son erişim tarihi: 01.04.2021).
15. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı Haftalık İnfluenza (Grip) Sürveyans Raporu 2020/1. Hafta (30 Aralık-5 Ocak 2020) https://grip.gov.tr/depo/influenzaraporu/2019/Haftalik_nfluenzaGrip_Srveyans_Raporu_2020_1_hafta.pdf (son erişim tarihi: 02.04.2021).
16. Summary of the 2015-2016 Season Results. Global Influenza Hospital Surveillance Report <https://www.gihnsn.org/results-by-season/results-2015-2016> (son erişim tarihi: 02.04.2021).
17. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its implications for COVID-19 mortality. Obesity. 2020;28:1005-1005.
18. Schoen K, Horvat N, Guerreiro NF, de Castro I, de Giassi KS. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity. BMC Infect Dis. 2019;19(1):964.
19. Ciblak MA, Grip Platformu. Influenza vaccination in Turkey: Prevalence of risk groups, current vaccination status, factors influencing vaccine uptake and steps taken to increase vaccination rate. Vaccine. 2013;31(3):518-23.
20. Monto AS, Fukuda K. Lessons from influenza pandemics of the last 100 years. Clinical Infectious Diseases. 2020;70.5: 951-957.

Presentation ID/Sunum No= 152

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Nifedipine Tocolysis for Preterm Labor With Or Without Sufficient Cervical Effacement

Uzman Dr. Aysun Fırat¹

¹Departments of Obstetrics and Gynecology, Health Sciences University,
Istanbul Training and Research Hospital & Bakırköy Maternity,
Women and Children's Disease Training Hospital

*Corresponding author: Aysun Fırat

Abstract

Objective: To compare the efficacy of nifedipine use in our clinic for treatment of preterm labor (PTL) with different effacement degrees, and to compare our results with the literature.

Methods: In this retrospective cohort study, we studied 440 singleton pregnant women with intact amnion membrane pregnant women in their 23 and 36 weeks. Because of different criterias defining PTL in the literature, patients were divided into two groups as 4 or over contractions in 20 minutes and cervical opening at 2 cm and/or above and/or effacement at 80% or above (Group A, n=230) and 4 or over contractions in 20 minutes and cervical opening below 2 min and effacement below 80% (Group B, n=210). Descriptive statistics were conducted using chi-square and Mann Whitney U test, and statistical significance was $p < 0.05$.

Results: Demographics, reproductive history and pregnancy weeks of the groups were similar. The averagetime between the start of tocolysis and the birth was 4 times higher in Group B (0.1-99.2, mean 28.4) than that of Group A (0.1-78.9, mean 7.4 days, $p < 0.001$). Delay after tocolysis at days 1 to 7 was statistically remarkable in Group B ($p < 0.001$, for each). Preterm labor resulting in early birth was more remarkable in Group A in both before 34 weeks and 37 weeks ($p < 0.001$, for each; $n=88$, 38.3% vs $n=36$, 17.1% and $n=171$, 74.3% vs $n=98$, 46.7%, respectively and $n=269/124$, 28.2 vs 61.1%). Delay with nifedipine at day 1 (87.5%), day 2 (79.1%), day 3 (74.8%) and day 7 (65.5%) was also comparable with the literature.

Conclusion: Nifedipine is an effective tocolytic in PTL regardless of the effacement degree.

Keywords: Preterm labor, tocolysis, nifedipine, calcium channel blockers, pregnancy

Preterm eylem tedavisinde nifedipine'in etkinliğinin araştırılması

Özet

Çalışmamızda, Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi'ne 15.01. 2002-15.01.2005 tarihleri arasında başvuran, düzenli uterus kontraksiyonları ve servikal açıklık veya gözlem sırasında oluşan servikal değişiklik esas alınarak, erken doğum eylemi tanısı konulan, tekiz, gebelik yaşları 23-36. hafta arasında değişen ve nifedipin tokolizi uygulanan 440 gebeyi retrospektif olarak inceledik. Tokolizle ilgili literatürde erken doğum eylemi tanımlarken farklı kriterler kullanıldığı için sonuçların başka çalışmalarla karşılaştırılabilmesi amacıyla düzenli kontraksiyonları (20 dakikada ≥ 4 kontraksiyon) olan gebeleri vajinal muayenelerine göre iki gruba ayırdık. Nifedipinin etkinliğini preterm eylem tanısı alan gebelerde doğumdaki gebelik haftası, tokoliz başlangıcından doğuma kadar kazanılan süre açısından değerlendirdik. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki çalışmalarla uyumlu olup nifedipinin doğumu geciktirmede etkili olduğunu saptadık. Yine



bizim sonuçlarımızla uyumlu bulduğumuz nifedipin ile ritodrin karşılaştıran çalışmalarda, nifedipin grubunda maternal yan etkiler ve neonatal morbidite-mortalite oranının daha az oluşunu göz önünde bulundurarak erken doğum tedavisinde ilk basamak tedavisi olarak (ritodrin yerine) nifedipinin kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Preterm eylem, tokoliz, nifedipin, kalsiyum kanal blokerleri, gebelik

Giriş ve Amaç

Preterm eylem, obstetriğin başlıca sorunlarından biridir. Neonatal mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenidir. Preterm doğum insidansı gebeliklerin yaklaşık % 7-9' unu oluşturmaktadır ve preterm bebeklerin solunum, gastrointestinal, renal ve nörolojik sistemleri çeşitli komplikasyonları açısından yüksek risktedirler (1). Preterm doğum önleme çabalarına karşın, zeminde yatan patofizyolojiyi anlamadaki güçlükler, yetersiz tanı yöntemleri ve etkin olmayan tedaviler nedeniyle her zaman istenen sonuç alınamamaktadır. Sonuç olarak; preterm doğumlar, diğer perinatal mortalite ve morbidite nedenleri azaldığı halde, esas neden olarak önemini korumaktadır (2-4).

Ağrıları olduğunu ifade ederek başvuran gebeye yaklaşımda ana amaç, irreversibl safhaya ulaşmadan preterm eylem tanısının konulması olmalıdır. Tanı kesinleştikten sonra ise, anneye ve fetusa en az zararlı, tokolizde en etkili olabilecek drog seçilmeli ve zaman kaybetmeden uygulanmalıdır. Günümüzde düz kas kontraktilesini önleyen çeşitli ajanlar vardır. Bunların birçok potansiyel yan etkisi söz konusudur. Ayrıca, kullanımları sırasında hastanın yakın izlemi gerekir. Başarılı olmaları, preterm eylemin erken tanısına bağlıdır.

Yaptığımız çalışmada amacımız: Tekiz, amnion zarları sağlam olan ve nedeni belirlenemeyen spontan erken doğum eylemi tanısıyla nifedipine ile tokolitik tedavi uygulanan gebelerde nifedipine'in tokolitik başarısını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif kohort çalışmada Bakırköy Doğumevi, Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesinde 15.01.2002-15.01.2005 tarihleri arasında erken doğum eylemi tanısıyla nifedipine ile tokolitik tedavi gören ve aynı tarihler arasında doğum yapmış olan gebelerin kayıtları kullanıldı.

Hasta seçim kriterleri: 23.-36. gebelik haftaları arasında spontan erken doğum eylemi tanısıyla nifedipine kullanılan gebeler. Aşağıdaki özellikleri taşıyan olgular çalışma grubuna dahil edilmedi: Preterm erken membran rüptürü, koryoamnionit, erken doğum tehdidi (servikal değişiklik yok) nedeniyle nifedipine kullanılanlar, çoğul gebelik, hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği, fetal anomali, oligoanhydramnios, plasenta previa, dekolman plasenta, intrauterin fetal ölüm. Seçim kriterlerine uyan 440 gebe çalışmaya dahil edildi.

Kullanılan nifedipine tokoliz protokolü 1 saat içinde 20 dk arayla dilaltı patlatılan 3 kapsül nifedipine sonrası 2-4 saat arayla 1 kapsül nifedipine oral verildi. Kontraksiyonları duran gebeler doğum olmadığı takdirde 37. gebelik haftası dolana kadar ilaca devam edildi. Tokolize başlamadan önce kaydedilen sayısal ölçümler: Yaş, evlilik süresi (yıl), evlilik sayısı, gravida, parite, abort sayısı, küretaj sayısı, yaşayan çocuk sayısı, servikal açıklık (cm), servikal efaşman (%), Bishop skoru, gebelik haftası.

Tokolize başlamadan önce kaydedilen nominal ölçümler: Birinci trimester düşük öyküsü, ikinci trimester düşük öyküsü, daha önce erken doğum, sigara kullanımı, çalışma durumu. Sayısal sonuç

ölçümleri: Tokoliz başlangıcı-doğum intervalı (gün), doğumda gebelik haftası. Nominal sonuç ölçümleri: 1 gün gecikme, 2 gün gecikme, 3 gün gecikme, 7 gün gecikme, 34 haftadan önce doğum, 37 haftadan önce doğum. Tokolizle ilgili literatürde erken doğum eylemi tanımlarken farklı kriterler kullanıldığı için sonuçların başka çalışmalarla karşılaştırılabilmesi amacıyla gebeler iki gruba ayrılarak incelendi. Bu iki grup tokolitik tedavi başlamadan önce yapılan vaginal muayene bulguları dikkate alınarak oluşturuldu.

- Grup A - 20 dakikada ≥ 4 kontraksiyon + ≥ 2 cm servikal açıklık ve / veya $\geq \% 80$ efasman
- Grup B - 20 dakikada ≥ 4 kontraksiyon + < 2 cm servikal açıklık ve $< \% 80$ efasman, fakat gözlem sırasında oluşan servikal değişiklik veya hidrasyon ve yatak istirahatine cevapsız kontraksiyonlar.

İstatistik analizlerinde SPSS bilgisayar yazılımı kullanıldı.

Bulgular

Araştırma için oluşturulan her iki gruba ait maternal özellikler Tablo 1 de belirtildi.

Tablo 1. Grupların maternal özellikleri

Ölçüm	A (n=230)					B (n=210)				
	En küçük		En büyük		Persantiller	En küçük		En büyük		Persantiller
			25	50	75			25	50	75
Yaş	17	40	22	25	29	18	43	23	26	31
Evlilik süresi (yıl)	1	28	1	3	6	1	25	1.5	4	7
Evlilik sayısı	1	2	1	1	1	1	2	1	1	1
Gravida	1	9	1	2	3	1	7	1	2	3
Parite	0	6	0	1	1	0	5	0	1	1
Abort sayısı	0	4	0	0	0	0	3	0	0	0
Küretaj sayısı	0	5	0	0	0	0	3	0	0	0
Yaşayan çocuk sayısı	0	6	0	0	1	0	4	0	0	1
Gebelik haftası	23	35.4	30.5	32.4	34.1	23.4	35.6	30.2	32.4	34.1

İki grup arasında Mann Whitney U testinde yalnız yaş farklı bulundu ($p=0,004$). B grubu gebelerin yaşı hafifçe daha büyüktü. Evlilik süresi ($p=0,052$) ve yaşayan çocuk sayısı ($p=0,090$) Grup B gebelerde sınırda farklı ve daha fazlaydı. Tokolize başlamadan önceki nominal ölçümler Tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2. Tokolize başlamadan önce kaydedilen nominal ölçümler

ÖLÇÜM	A (n=230)		B (n=210)		Hepsi (n=240)	
	N	%	N	%	N	%
Birinci trimester düşük öyküsü	25	10.9	40	19	65	14.8
İkinci trimester düşük öyküsü	16	7	13	6.2	29	6.6
Daha önce erken doğum	44	19.1	34	16.2	78	17.7
Sigara kullanımı	34	14.8	26	12.4	60	13.6
Çalışıyor	30	13	30	14.3	60	13.6

B grubunda birinci trimester düşük öyküsü daha fazlaydı ($p=0,023$). Diğer ölçümler arasında fark yoktu.

Doğumdaki gebelik haftası Tablo 3' te verilmiştir.

Tablo 3. Doğumda gebelik haftası dağılımı.

Ölçüm	GRUP	En küçük	En büyük	Persantiller		
				25	50	75
Doğumda Gebelik	A	23,3	42,5	32,2	34,5	37,0
Haftası*	B	24,1	43,3	35,0	37,1	38,5
	Hepsi	23,3	43,3	33,4	35,6	38,1

Grup B'nin median doğum haftası değeri Grup A'ninkinden 2 hafta üç gün büyüktü. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$).

Tokoliz-doğum intervali gün olarak Tablo 4' te özetlendi.

Tablo 4. Tokoliz - doğum intervali (gün)

Ölçüm	GRUP	En küçük	En büyük	Persantiller		
				25	50	75
Tokoliz-Doğum intervali	A	0,1	78,9	1,6	7,4	25,2
(gün)	B	0,1	99,2	13,4	28,4	43,9
	Hepsi	0,1	99,2	2,8	19,0	36,3

B grubu gebelerde doğumun gecikme süresinin median değeri (28,4 gün), A grubundaki median değerden (7,4 gün) yaklaşık dört kat fazlaydı ($p=0,000$). İki grup doğumun 1 gün, 2 gün, 3 gün, 7 gün geciktirilmesi açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur (ki kare testi kullanıldı Tablo 5).

Tablo 5. Tokoliz sonrası doğumda gecikme.

Gecikme	A		B		Hepsi	
	N	%	N	%	N	%
1 gün	189	82.2	196	93.3	385	87.5
2 gün	160	69.6	188	89.5	348	79.1
3 gün	143	62.2	186	88.6	329	74.8
7 gün	118	51.3	170	81	288	65.5

Ki kare test, 1 gün gecikme $p=0,001$, 2 gün gecikme $p=0,000$, 3 gün gecikme $p=0,000$, 7 gün gecikme $p=0,000$.

İki grup 34 hafta ve 37 haftadan önce doğum açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel anlamlı bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Erken doğum.

Erken doğum	A		B		Hepsi	
	N	%	N	%	N	%
34 haftadan önce	88	38.3	36	17.1	124	28.2
37 haftadan önce	171	74.3	98	46.7	269	61.1

34 haftadan küçük $p=0,000$, 37 haftadan küçük $p=0,000$.

Tartışma ve Sonuç

Gelişmiş ülkelerde doğumların %6-7 sini oluşturan preterm doğumlar perinatal mortalite ve morbiditeye katkıda bulunan temel etkindir (1-3). Gelişmiş ülkelerde son 20 yılda preterm doğumların sıklığının azalmasında bir ilerleme elde edilememiştir ancak gebeliğin uzatılması ile birlikte kortikosteroid kullanımı fetal akciğer gelişimine fayda sağlamıştır (1, 4). Geniş bir şekilde test edilen tokolitik ajanlar ritodrin salbutamol ve terbutalin gibi betamimetik ajanlardır (5). Betamimetikler doğumun geciktirilmesinde 7 güne kadar uzama sağladığı ve perinatal mortalitede herhangi bir etki yapmadığı gösterilmiştir (6, 7). Betamimetiklerin istenmeyen bazı ciddi maternal yan etkileri vardır. Bunlar taşikardi, hipotansiyon, titreme ve bazı biyokimyasal düzensizliklerdir. Ayrıca betamimetikler pulmoner ödeme bağlı olan en az 25 maternal ölüme yol açmıştır (8). Günümüzde beta adrenerejik agonistler tokolitik tedavide ilk basamak tedaviler olmakla beraber etkinlik ve toleransının iyi olduğu alternatif bir tokolitik ajan olan kalsiyum kanal blokerleri yan etkilerinin fazla olduğu bilinen beta adrenerejik agonistlerin yerini almaktadır (9). Kalsiyum kanal blokerleri erişkinlerde özellikle hipertansiyon tedavisinde kullanılan nonspesifik düz kas gevşeticileridir. Tokolitik etkilerini miyometrial hücrelerin içine ekstraselüler kalsiyum iyonlarının geçişini önleyerek gösterirler. İnsan miyometriyumu üzerinde in vitro güçlü relaksan etkileri olduğu gösterilmiştir (10). En sık kullanılan ve çalışma yapılan kalsiyum kanal blokeri bir dihidropridin grubuna ait olan nifedipindir. Nifedipin ilk kez 1980 de bir gözlemsel çalışmada yan etkileri az olan etkili tokolitik ajan olduğu bildirilmiştir (11). Klinik pratikte ise nifedipin tokolitik ajan kullanımında yavaş yavaş betamimetiklerin yerini almıştır. Daha eski hayvan çalışmalarında nifedipinin fetal ve plasental kan akımına ters etkileri olduğu bildirilmesine

rağmen (12) daha sonraki çalışmalarda bu tespit edilememiştir (13) bu tedavinin etkili ve güvenli olması önemli bir tespittir.

Nifedipine'in preterm doğum eylemi için kullanıldığı ilk çalışma, Danimarka' da Ulmsten ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (14). 33 hafta ve ya daha öncesinde preterm doğum eylemi başlayan 10 kadında nifedipin doğumu en az 3 gün geciktirmiştir. Bunu izleyen dönemlerde nifedipine ile sağlanan tokoliz üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Tüm çalışmalarda, nifedipine'in preterm kontraksiyonları önleyici etkisi en az ritodrin kadar iyi veya daha iyi bulunmuş nifedipine'in fetus üzerine hiçbir istenmeyen etkisi gözlenmemiştir. Read ve Wellby çalışmalarında nifedipin ve ya ritodrin alan ve ya hiç tedavi görmeyen 20'şer gebeyi karşılaştırdılar (15). Nifedipine 30 mg oral başlandı, her 8 saatte bir 20 mg ile 3 gün süreyle devam edildi. Doğumun 48 saat geciktirilmesi, nifedipin ile % 65, ritodrin ile %55 tedavi almayan grupta ise %25 sağlandı. Nifedipine'in önemli oranda ritodrin ve hiç tedavi almayanlara göre daha etkin, aynı zamanda ritodrine göre daha az yan etkili olduğu saptanmıştır (15). Ferguson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, nifedipine ve ritodrin karşılaştırılmış, 20-36 gebelik haftaları arasındaki 33 hastaya nifedipine, 33 hastaya da ritodrin tedavisi verilmiştir (16). 1 saatte 8'den fazla kontraksiyonları ve ilerleyen servikal değişiklikleri olan gebeler seçilmiş, nifedipine 10 mg sublingual olarak başlanıp, kontraksiyonlar kesilene kadar her 20 dakikada bir 10 mg-1 saatte maximum 40 mg ve maximum idame dozunu 4-6 saatte bir 20 mg olarak vermişlerdir. Doğumu 48 saatten fazla geciktirebilme nifedipine grubunda %84, 7 gün geciktirme %70 gebeliğin 36. haftaya ulaştırılması ise %41 bulunmuştur (Ritodrin grubunda %72, %63 ve %52 aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil) (16).

Kupfermenc ve ark. nın prospektif, randomize çalışmasında, 26-34 gebelik haftası arasındaki, membranları intakt, 11'i ikiz gebelik olmak üzere 71 gebe incelenmiş; 36 gebeye nifedipine, 35 gebeye ritodrin verilmiştir (17). Preterm eylem; servikal değişikliklerin eşlik ettiği uterin kontraksiyonların olması şeklinde tanımlanmıştır. Nifedipinee yükleme dozu olarak 30 mg verilmiş ve her 8 saatte bir 20 mg ile idame dozuna devam edilmiştir. Doğumu geciktirmedeki başarı (tekiz gebeliklerde); nifedipine grubunda 48 saat % 83,7 gün %67, 36 haftaya kadar % 50 bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (17). Papatsonis ve arkadaşlarının randomize çok merkezli çalışmasında ise 185 gebenin 95'ine nifedipine, 90 gebeye ise ritodrin verilmiştir (18). Preterm eylem tanısı; her 10 dakikada bir ve en az 1 saat boyunca devam eden düzenli uterin kontraksiyonların olması ve/veya membran rüptürü olması ile konmuştur. Tokoliz için başlangıçta 10 mg kapsül dilaltı verilmiş eğer 15 dakika sonra kontraksiyonlar devam ediyorsa 10 mg ikinci doz verilmiş kontraksiyonlar hala devam ediyorsa 15 dakika ara ile 2 adet tekrarlanmıştır. Bir saat içinde maksimum doz 40 mg, devam dozu olarak ise her gün 60- 160 mg yavaş salımlı nifedipine verilmiş ve klinik gidişe göre doz 3 günden sonra progresif olarak azaltılmış. 34. haftaya kadar minimum devam dozu olarak 20 mg haftada 3 kere verilmiştir. Membranları intakt grupta nifedipinin doğumu geciktirme başarısı; ortalama 39.2 gün bulunmuş. 24 saat geciktirme %89.7, 48 saat % 80.9, 1 hafta %72.1, 2 hafta %64.7 bulunmuştur. 34 haftaya kadar doğumu geciktirilen gebe oranı %55.9, 37 haftaya kadar geciktirilen grup ise %42.6 'dır. Bu çalışmadan nifedipine'in ritodrinden daha etkili ve daha az yan etkiye neden olduğu sonucu çıkmıştır. Ferguson ve ark, Meyer ve ark, Kupfermenc ve ark. nın çalışmalarında ise nifedipin ve ritodrin benzer etkinlikte bulunmuş, bunun sebebinin ise bu çalışmalardaki nifedipin dozunun daha az olması olarak düşünülmüştür (16-18). Koks ve arkadaşlarının çalışmasında, 34 gebelik haftasından küçük 102 gebe incelenmiştir (19). Preterm eylem; servikal değişikliklerin eşlik ettiği veya etmediği düzenli uterus kontraksiyonları (≥ 6 kontraksiyon/saat) olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya ikiz gebelikler, daha önce β -mimetik tedavi başlanmış olanlar ve membran rüptürü olanlar da dahil edilmiş. 55 gebeye nifedipin, 47 gebeye ise ritodrin verilmiş. 48 saat, 7 gün ve 34 haftaya kadar doğumun geciktirilebilme oranları tekiz

gebelikleri içeren nifedipine grubunda sırasıyla %60, %47, % 42 bulunmuştur (Ritodrin ile arasında anlamlı fark yok). Bu oranların diğer çalışmalardan düşük bulunmasının nedenini ise ikiz gebelikler ve PROM gebeliklerinin de çalışmaya dahil olması şeklinde açıklamışlardır (19). Weerakul ve ark.'nın çalışmasında 28-34 haftalar arası gebe 89 gebe incelenmiştir (20). 45 gebe nifedipine, 44 gebe ise terbutalin ile tedavi edilmiştir. Nifedipine 10 mg kapsül başlanmış, 15 dk sonra kontraksiyonlar devam ediyorsa ikinci doz 10 mg verilmiş, kontraksiyonlar hala devam ediyorsa 30'ar dk ara ile 2 adet toplam 40 mg verilmiş (ilk saatteki maksimum doz 40 mg), sonraki 3 gün boyunca kontraksiyonlara bağlı olarak 60- 120 mg/gün devam edilmiştir. Ortalama doğumu geciktirme süresi iki grubun da benzer bulunmuş (nifedipine grubunda 27.53 ± 24.14 gün) Nifedipin'in 48 saat geciktirme oranı %68.8, 34 haftadan sonra doğum %68.8, 37 haftadan sonra doğum %37.7, ortalama doğum haftası 35.67 bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı fark bulunmamış , yine terbutalin grubunda ortaya çıkan maternal yan etkiler daha fazla bulunmuştur (19, 20).

Kalsiyum kanal blokerlerinin tokolitik ajanlarla karşılaştırmalı yapılmış randomize kontrollü çalışmaların sistematik olarak derlemesinde; 12 çalışma ve 20-36 gebelik haftaları arasındaki 1029 olgu alınmıştır (21). Diğer tokolitik ajanlarla karşılaştırıldığında kalsiyum kanal blokeri kullanımı ile tedavinin başlanmasından sonraki 7 gün içinde ve 34. gebelik haftasından önce doğumun gerçekleştiği kadın sayısında istatistiksel olarak belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir. Kalsiyum kanal blokeri kullanımı ile maternal ilaca bağlı gelişen yan etkilerde azalma tespit edilmiş ve maternal ilaç reaksiyonuna bağlı tedavinin sonlandırılması belirgin olarak azalmıştır. Bu derlemedeki verilere dayanarak kalsiyum kanala blokerlerinin betamimetik tokolitik ajanlara göre daha etkili olduğu (tedavinin başlanmasından sonraki 7 gün içinde ve 34. gebelik haftasından önce daha az sayıda doğumların olduğu), klinik olarak önemli bazı neonatal sonuçlarda (RDS, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, sarılık, yenidoğan yoğun bakım gerekliliğinde azalmalar) gelişmeler sağlandığı gösterilmiş ve ilacın maternal yan etkilerinde belirgin bir azalma tespit edilmiştir. Yapılan karşılaştırmalı çalışmaların değerlendiren bu derleme tokolitik tedaviden fayda görecekt kadınlarla nifedipinin betamimetiklere tercih edilebileceğini desteklemektedir. (109).

Nifedipin'in β -mimetikler ile karşılaştırıldığı 9 çalışmayı inceleyen diğer bir derlemede elde edilen sonuçlar ise özet olarak gebeliğin uzatılmasında nifedipin betaadrenerjik agonistlere göre daha etkili olduğu , daha iyi tolere edildiği , ayrıca nifedipin respiratuvar disters sendromu gelişimi ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerine gerekliliğin daha azaldığı şeklindedir. Nifedipinin tokolizde seçilecek ilk tedavi basamağı olarak düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir.(99) Biz çalışmamızda ; nedeni belirlenemeyen spontan erken doğum eylemi tanısıyla Nifedipine ile tokolitik tedavi uygulanan gebelerde Nifedipine'nin tokolitik başarısını değerlendirdik.23-36 gebelik haftaları arasındaki 440 gebeyi inceledik. Prematür erken membran rüptürü olan gebeleri ve çoğul gebelikleri çalışmamıza dahil etmedik. Tokolizle ilgili literatürde erken doğum eylemi tanımlarken farklı kriterler kullanıldığı için sonuçların diğer çalışmalarla karşılaştırılabilmesi amacıyla gebeler iki gruba ayrılarak incelendi. Bu iki grup tokolitik tedavi başlamadan önce yapılan vaginal muayene bulguları dikkate alınarak oluşturuldu. Grup A _ 20 dakikada ≥ 4 kontraksiyon + ≥ 2 cm servikal açıklık ve/veya $\geq \% 80$ efaşman. Grup B 20 dakikada ≥ 4 kontraksiyon + < 2 cm servikal açıklık ve $< \% 80$ efaşman, fakat gözlem sırasında oluşan servikal değişiklik veya hidrasyon ve yatak istirahatine cevapsız kontraksiyonlar. Bu iki grup doğumdaki gebelik haftası açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (A grubu; 34 hafta 5 gün, B grubu 37 hafta 1 gün). Tüm hastaların median değeri ise 35 hafta 6 gün bulundu. Doğumdaki ortalama gebelik haftasını; Papatsonis çalışmasında 33 hafta 4 gün, Koks 33 hafta 3 gün, Weerakul 35 hafta 6 gün, Janet (çalışma grupları A grubumuza uyuyor) ise 38 hafta 4 gün bulmuşlardır. Tokoliz başlangıcından doğuma kadar geçen süre karşılaştırıldığında B grubu gebelerde doğumun

gecikme süresinin median değeri (28,4 gün, A grubundaki median değerden (7,4 gün) yaklaşık dört kat fazlaydı ($p=0,000$). Çalışmamızda, doğuma kadar kazanılan süreler literatürdeki diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur. 440 gebenin 385'inde (%87.5) 24 saat, 348'inde (%79.1) 48 saat, 329'unda (%74.8) 72 saat, 288'inde (%65.5) 7 gün gecikme sağlanmıştır. 34 haftadan önce doğuranlar 124 (%28,2), 37 haftadan önce doğuranlar 269 (%61.1) olarak bulundu. Çalışma gruplarımızın her ikisinde de nifedipine ile doğum süresi geciktirilmiş olmakla beraber B grubu gebelerde süreç daha uzundur.

Sonuç olarak, nifedipin preterm eylem tanısı alan çalışma gruplarımızın her ikisinde de literatürdeki çalışmalarla da uyumlu olarak doğumu geciktirme de etkili bir tedavidir.

Kaynaklar

1. Iams JD. Preterm Birth. In: Gabbe SG, Niebly RC, Simpson RJ (Eds.) Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 3.Ed., New York, Churchill Livingstone, 1996:723-820.
2. Cooper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, Davis RO, Corliss DK, Andrews JB. A multicenter study of preterm birth weight and specific mortality. Am J Obstet Gynecol 1993;168:78-82.
3. Rush RW, Keirse MJNC, Howat P, Anderson A, Beard R, Brudenell JM. Contribution of preterm delivery to prenatal mortality. Br Med J 1976;2:965-970.
4. Finnstrom O, Olausson PO, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K, Tunell R, Wennergren M, Wesstrom G. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. Acta Paediatr 1997;86:503-511.
5. Lumney J. Epidemiology of preterm birth. Balliere's Clin Obstet Gynecol 1993;7:477-498.
6. Grant A, Keirse MJ, Chalmers I. Beta-mimetics in preterm labor: an overview of the randomized controlled trials. Br J Obstet Gynecol 1998;95:211-222.
7. Gyetvai K, Hannah M, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolysis for preterm labor: a systematic review. Obstet Gynecol 1999;94:869-877.
8. Papatsonis DN, Lok CA, Bos JM, Gejin HP, Dekker GA. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;97:122-140.
9. Tsatsaris V, Papatsonis DN, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonist : A meta-analysis. Obstet Gynecol 2001;97:840-847.
10. Sade GR, Taşkin O, Belfort MA, Erturan B, Moise KJ Jr. In vitro comparison of four tolytic agents, alone and in combination. Obstet Gynecol 1994;84:374-378.
11. Ulmsten U, Anderson KE, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. Arch Gynecol 1980;229:1-5.
12. Harake B, Gilbert RD, Aswal S, Power GG. Nifedipine. Effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. Am J Obstet Gynecol 1987;157:1003-1008.
13. Meyer WR, Randall HW, Graves WL. Nifedipine vs. ritodrine for suppressing preterm labor. J Reprod Med 1990;35:649-653.
14. Ulmsten U, Anderson KE, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. Arch Gynecol . 1980 ; 229: 1-5.
15. Read MD, Wellby DE: The use of calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labor. Br J Obstet Gynecol 1986; 93: 933-937.
16. Ferguson JE, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK: A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal and neonatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:105-111.

17. Kupfermanc M, Lessing JB, Yaron Y, Peyser MR. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100 :1090-1094.
Papatonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997;90:230-234.
Koks CA, Brolmann HA, de Kleine MJ, Manger PA. A randomized comparison of nifedipine and ritodrine for suppression of preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77: 171-176.
Weerakul W, Chittacharoen A, Suthutvoratuv S. Nifedipine versus terbutaline in management of preterm labor. *Int J Obstet Gynecol* 2002;76:311-313.
18. King JF, Fledany V, Papasonis DN, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor ; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *Aus and New Zealand J Obstet Gynecol*. 2003;43:192-198.

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kilitli İntramedüller Çivileme Sonrasında Ön Diz Ağrısı Olan Hastaların Patellofemoral Diziliminin, Retrospektif Olarak Dinamik Bilgisayarlı Tomografi ile Analizi

**Uzman Dr. Sefa Aktı¹, Prof.Dr. Ertuğrul Akşahin²,
Prof.Dr. Ali Biçimoğlu³**

¹Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Yüksek İhtisas Üniversitesi

³Ankara Şehir Hastanesi

*Corresponding author: Sefa Aktı

Özet

Amaç: Femur cisim kırıkları tedavisinde kullanılan kapalı intramedüller çivileme yöntemi günümüzde en yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemidir. Operasyon sonrası oluşabilecek rotasyonel deformiteler ise en sık görülen komplikasyonlardan birisidir. Oluşan bu rotasyonel deformitelerin klinik sonuçlarını araştıran birçok makale yayınlanmıştır. Ancak oluşan rotasyonel deformitelerin patellofemoral eklem üzerine oluşan etkisini araştıran çalışmaya rastlamadık. Bu yüzden çalışmamızda; kilitli intramedüller çivileme sonrasında oluşan rotasyonel deformitelerin patellofemoral dizilim üzerindeki etkisini dinamik bilgisayarlı tomografi metodunu kullanarak araştırdık.

Yöntem: Hastaların Modifiye Lysom diz skorları ölçüldü. Thorosen skoru ölçüldü. Bilgisayarlı tomografi ile hastaların nötralde opere ve sağlam tarafın ayrı ayrı olarak femur uzunlukları, nötralde çekilen kalça ve diz ekleminde geçen aksiyel kesitler kullanılarak her iki alt ekstremitenin femoral anteversiyon açıları ölçüldü, ardından yine nötral pozisyonda, kontraksiyonda, 15,30,60 derece açılarda alınan aksiyel kesitler ile her iki dizin ayrı ayrı olarak sırasıyla sulcus, congruens, lateral patellofemoral açı, patellar tilt açıları ve lateral patellar deplasman mesafeleri ölçüldü. Insall-Salvati indeksi 30 derece fleksiyonda alınan horizontal kesitler kullanılarak ölçüldü. Hastalar rotasyon farklarına göre; 10 dereceden fazla eksternal rotasyon deformitesi olanlar Grup A, 10 dereceden fazla internal rotasyon deformitesi olanlar Grup B ve 10 derecenin altında internal veya eksternal rotasyon deformitesi olanlar Grup C olarak gruplandırıldı.

Bulgular: 20 hasta üzerinde yapılan çalışmada ortalama yaş 33,5 idi. Lysholm diz skoruna göre 1 hasta (%5) çok iyi, 9 hasta (%45) iyi, 7 hasta (%35) yetersiz, 2 hasta (%10) ise kötü skor olarak değerlendirildi. Thoresen ölçütlerine göre ise 11 hastada (%55) sonuçlar çok iyi, 7 hastada (%35) iyi, 2 hastada (%10) orta sonuç bulunmuştur. Ekstrenal rotasyon deformitesi 10 derecenin üzerinde olan hastaların patellofemoral eklemden ölçülen parametrelerinin ortalama değerleri karşılaştırıldığında nötralde LPA değeri ($p=0,028$), kontraksiyonda LPA ($p=0,043$) ve PTA değerleri ($p=0,028$), 15 derece fleksiyonda LPA ($p=0,028$) ve PTA ($p=0,028$) değerleri, 60 derece fleksiyonda LPA ($p=0,046$) ve PTA ($p=0,028$) değerleri sağlam ve opere taraf arasında istatistiki olarak anlamlı düzeyde farklı izlendi.

Sonuç: Bizim sonuçlarımız intramedüller kilitli çivileme sonrasında oluşan 10 dereceden daha fazla eksternal rotasyonel deformitesinin patellofemoral eklemden yapılan dinamik BT değerlendirmelerinde birçok açıdan medial tilt yaptığı göstermiştir. Ancak rotasyonel deformitesi 10 derecenin altında olan ve 10 dereceden fazla internal rotasyon deformitesi olan hastalarda patellofemoral eklem ilişkisinde herhangi bir değişiklik tespit etmedik. Bu nedenle Femur cisim kırıklarında intramedüller çivileme sonrasında mümkün olduğunca anatomik redüksiyon

yapılması, özellikle eksternal rotasyonel deformite oluşturmaktan patellofemoral dizilim bozukluğunu önlemek amacıyla kaçınılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Femur cisim kırığı, rotasyon, patellofemoral eklem

Retrospective analysis of the patellofemoral alignment of patients with anterior knee pain after locked intramedullary nailing with Dynamic Computed Tomography

Abstract

Introduction: The closed intramedullary nailing of femoral shaft fractures after rotational deformities are one of the most common complications. Many articles have been published investigating the clinical results of these rotational deformities. We investigated the effect of rotational deformities that occur after locked intramedullary nailing on patellofemoral alignment using dynamic computed tomography method.

Metod: The femoral anteversion angles of both lower extremities were measured using axial sections passing through the hip and knee joints taken in neutral position. Then, in neutral position, in contraction, at 15,30,60 degrees angles, the sulcus, congruence, lateral patellofemoral angle, patellar tilt angles and lateral patellar displacement distances of both knees were measured separately; Group A with an external rotation deformity of more than 10 degrees, Group B with an internal rotation deformity of more than 10 degrees, and Group C with internal or external rotation deformities below 10 degrees.

Results: The mean age was 33.5 years. Comparing the mean values of the parameters measured in the patellofemoral joint of patients with extrarenal rotation deformity over 10 degrees, the LPA value in neutral ($p = 0.028$), LPA in contraction ($p = 0.043$) and PTA values ($p = 0.028$), LPA at 15 degrees of flexion ($p = 0.028$) and PTA ($p = 0.028$) values, LPA at 60 degrees of flexion ($p = 0.046$) and PTA ($p = 0.028$) values were statistically significantly different between the healthy and operated sides.

Discussion: Our results have shown that external rotational deformity of more than 10 degrees after intramedullary locked nailing causes medial tilt at many angles in dynamic CT evaluations of the patellofemoral joint. However, we did not detect any changes in the patellofemoral joint relation in patients with rotational deformity less than 10 degrees and more than 10 degrees of internal rotation deformity. We think that especially external rotational deformity should be avoided in order to prevent patellofemoral malalignment.

Keywords: Femur shaft fracture, rotation, patellofemoral joint

Giriş

Günümüzde femur cisim kırıklarının seçkin tedavisi antegrad kilitli intramedüller çivilemedir.1 Femur cisim kırıklarının intramedüller kilitli çivi ile tedavisinde redüksiyon yöntemi olarak sıklıkla kapalı redüksiyon tercih edilir. Her ne kadar kapalı redüksiyon yöntemi ile yüksek kaynama oranları bildirilse de 2,1 bu yöntemle kırık hattının tam anatomik restorasyonunu sağlamak her zaman mümkün olamamaktadır. Literatürde kapalı redüksiyon ve kilitli intramedüller çivileme sonrasında oluşabilecek rotasyon ve kısalık problemlerin önlenmesinde kullanılabilecek birtakım metodlar tanımlanmıştır.3,4,5 Ancak bu metodların hiçbirisi rotasyon ve kısalık problemlerini tamamen çözememektedir.

Femur cisim kırığı nedeniyle kilitli intramedüller çivileme yapılan hastalardaki rotasyonel deformitelerin klinik sonuçları da farklı çalışmalarda analiz edilmiştir6,7. Öte yandan alt ekstremité rotasyonel deformitelerinin patellofemoral eklem dizilimi üzerine etkisini inceleyen çalışmaların hemen hemen tamamı hastaların gelişimsel torsiyonel deformiteleri ile patellofemoral dizilim bozukluğu arasında ilişki aramıştır8,9,10 .Literatürde bizim bildiğimiz kadarıyla femur cisim kırığı sonrasında oluşan rotasyonel ve kısalık deformitelerinin patellofemoral eklem üzerine etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Nitekim osseoz yapılarıdaki bir rotasyonel sapma dinamik stabilizatörlerin yönlenimini etkilese de bu kasların patellofemoral eklem üzerine etkisini sadece kuvvetin vektörü değil aynı zamanda gücü de etkilemektedir. Yapısal birtakım rotasyonel deformitelerin patellofemoral eklem üzerine etkisinin dinamik stabilizatörlerce kompensasyonun, kazanılmış deformitelerden farklı olması kuvvetle muhtemeldir.

Biz bu çalışmamızda kilitli intramedüller çivileme sonrasında oluşan rotasyonel ve kısalık deformitelerinin patellofemoral dizilim üzerindeki etkisini dinamik bilgisayarlı tomografi metodunu kullanarak araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Polikliniğimize diz önü ağrısı sebebi ile başvuran, konvansiyel radyografik yöntemlerle yapılan değerlendirmelerde patellofemoral eklemde herhangi bir patoloji saptanmayan, femur cisim kırığı nedeniyle kilitli intramedüller çivileme yapılmış hastalara patellofemoral dizilim bozukluğunun analiz edilmesi amacıyla çekilen kinematik patellofemoral BT ve femoral rotasyon ve kısalık analizi sonuçları retrospektif olarak analiz edildi.

Kinematik BT ile değerlendirme, ameliyat sonrası en az 12 ay geçmiş olan, ağrısı en az 3 aydır devam eden, oturma, uzamış oturma, ayakta durma, merdiven inme, merdiven çıkma, çömelme, yürüme, koşma gibi değişik diz fleksiyon aktivitelerinden en az üçünde ağrısı olan, patellar ezme testinde krepitasyonu veya ağrısı olan ya da pozitif korkutma testi olan hastalarda uygulandı. Hastalardan kırık öncesinde aynı ekstremitesinde ya da diğer dizinde ön diz ağrısı şikayetleri olanlar, kırık kaynaması tamamlanmamış olanlar, aynı ekstremitesindeki dizinden daha önce bir girişim geçirenler, yaralanma sırasında aynı ekstremitesinde başka bir yaralanması da olanlar, 1 cm'den fazla ekstremitte eşitsizliği olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Klinik Muayene

Hastaların her iki dizinde lateral instabiliteyi araştırmak amacı ile patellar korkutma testi, patellar ezme testi, patellar kayma testi, medial instabiliteyi araştırmak için ters korkutma testi, patellar relokasyon testi, gravity sublüksasyon testi, dinamik olarak ise lateral çekme işareti testi yapıldı.

Ön diz ağrısı nedeniyle diz değerlendirmesi Modifiye Lysom diz skorları ölçüldü.

Thoresen ve ark.'nın¹¹ klinik muayeneye dayalı ölçütlerine göre Thorosen skoru ölçüldü. Buna göre sağlam ve kırık taraf açı ölçümleri yapıldı, iki taraf arasındaki fark not edildi ve sonuçlar çok iyi, iyi, orta ve kötü olarak sınıflandırıldı.

Radyolojik Değerlendirme

Direk grafi:

Hastaların ameliyat öncesi radyografileri incelenip kırıklar Winkvist Hansen sınıflandırmasına göre tiplendirildi. Hastaların takip grafileri değerlendirilerek her iki yönde de kaynamanın tam olduğu teyit edildi.

Bilgisayarlı Tomografi (BT):

Bilgisayarlı Tomografik değerlendirme Toshiba Aquillon Helikal Bilgisayarlı Tomografi (BT) cihazında yapıldı. Kesit seviyesi, 1.73 mm idi. Hastalar supin pozisyonunda masaya yatırıldı. Her iki

patellanın simetrik bir şekilde yukarı baktığından emin olunduktan sonra her iki alt ekstremiteden quadriseps gevşek pozisyonda iken kalça ekleminden geçen aksiyel kesitler alındı. Ardından diz ekstansiyonda iken multiple aksiyel midpatellar kesitler alındı. Hastalara quadrisepslerini nasıl kasacakları işlem öncesi tarif edildi ve yaptırıldı. Hastalardan yapabilecekleri en fazla kasılmayı yapmaları istendi. Daha sonra yine diz ekstansiyonda ve quadriseps kasılı pozisyondayken dizden geçen multiple transaksiyel midpatellar kesitler alındı. Quadriseps kasılma gücü herhangi bir yöntem ile ölçülmedi. Ardından her iki diz arkasına konan sırasıyla 15, 30 ve 60 ° fleksiyon verebilen yastıklar yardımı ile midpatellar multiple aksiyel kesitler alındı.

Alınan kesitler üzerinde yapılan ölçümler Onis 2.0 Free Edition adlı DICOM programı kullanılarak yapıldı. Her hastanın nötralde opere ve sağlam tarafın ayrı ayrı olarak femur uzunlukları, nötralde çekilen kalça ve diz ekleminden geçen aksiyel kesitler kullanılarak her iki alt ekstremitenin femoral anteversiyon açıları ölçüldü, ardından yine nötral pozisyonda, kontraksiyonda, 15,30,60 derece açılarda alınan aksiyel kesitler ile her iki dizin ayrı ayrı olarak sırasıyla sulcus 12, congruens 13, lateral patellofemoral açı 14 (LPA), patellar tilt açıları 15 (PTA) ve lateral patellar deplasman mesafeleri 14 (PD) ölçüldü. Insall-Salvati indeksi 30 derece fleksiyonda alınan horizontal kesitler kullanılarak ölçüldü.

Hastalar rotasyon farklarına göre; 10 dereceden fazla eksternal rotasyon deformitesi olanlar Grup A, 10 dereceden fazla internal rotasyon deformitesi olanlar Grup B ve 10 derecenin altında internal veya eksternal rotasyon deformitesi olanlar Grup C olarak gruplandırıldı.

İstatistiksel Analiz:

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS for Windows 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Rotasyon gruplarında patellofemoral ölçüm parametrelerinin sağlam ve opere taraf karşılaştırılmasında Wilcoxon testi, Rotasyonun yönünün internal ya da eksternal olmasının Lysholm klinik değerlendirme skoruyla ilişkisi analizinde Student's t testi, rotasyon miktarına göre gruplarının Lysholm klinik değerlendirme skoruna etkisinin analizinde One Way Anova testi kullanılarak değerlendirildi. P değerinin 0,05 altındaki değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kayıtlarına ulaşılan 26 hastanın 1'i kırık kaynaması tamamlanmadığı için, 1 hasta geçirilmiş diz artroskopisi ameliyatı hikayesi nedeniyle, 1 hasta femur cisim kırığı ile tibia plato kırığı nedeniyle cerrahi tedavi gördüğü için, 1 hasta da anamnezinde her iki dizinde ameliyat öncesi dönemde ön diz ağrısı şikâyeti olduğu için, 2 hasta da 1 cm'nin üzerinde kısalığı olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kriterlerine uyan 20 hastanın Kinetik patellofemoral BT ve rotasyon değerlendirmeleri ile poliklinik muayene kayıtları incelendi.

Hastaların son takiplerinde ortalama yaşı 33.5 (değişim:18-56) idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama takip süreleri 23,3 (12 -34) aydı. Çalışmaya katılan hastaların 5 'i kadın (%25) 15 'i erkekti. (%75). Hastaların 9'u (%45) sol femur, 11'i de (%55) sağ femur cisim kırığı nedeniyle opere edilmişti. Kırığın oluş nedeni; 17 hastada trafik kazası (%85), 1 hastada düşük enerjili travma (%5), 2 hastada ise yüksekten düşme (%10) idi. Lysholm diz skoruna göre 1 hasta (%5) çok iyi, 9 hasta (%45) iyi, 7 hasta (%35) yetersiz, 2 hasta (%10) ise kötü skor olarak değerlendirildi. Thoresen ölçütlerine göre ise 11 hastada (%55) sonuçlar çok iyi, 7 hastada (%35) iyi, 2 hastada (%10) orta sonuç bulunmuştur.

Kırıkların Winquist – Hansen tarafından tanımlanan ve kırık parçalarındaki ayrılmaya göre yapılan sınıflandırmasında 4 hasta tip I (%20), 7 hasta tip II (%35), 6 hasta tip III (%30), 3 hasta tip IV (%15) olarak sınıflandırıldı.

Hastaların hepsinde opere ekstremitede kısalık 1 cm'nin altındaydı ve hiçbir hastada koronal ve sagittal plan deformitesi mevcut değildi.

9 hastada (%45) opere ekstremitede sağlam ekstremiteye göre internal rotasyon tespit edildi. 10 hastada (%50) ise opere ekstremitenin sağlam ekstremiteye göre eksternal rotasyon tespit edildi. 1 hastada ise (%5) rotasyonel değişimi gözlenmedi. İnternal rotasyon artışı tespit edilen 9 hastada ortalama artış 12,22 derece (değişim: 6,6- 22,39) iken, eksternal rotasyon tespit edilen 10 hastada ortalama artış-10,067 (değişim: -4,17/-36,20) idi. Hastalar rotasyon farkları -10 derecenin altı (10 derecenin üzerinde eksternal rotasyon deformitesi), +10 derecenin üzeri (10 derecenin üzerinde internal rotasyon deformitesi) ve -10; +10 derece arası olmak üzere üç gruba ayrıldı. 10 derecenin üstünde internal rotasyon deformitesi olan, ortalama internal rotasyonu 16,77 (değişim :8,72/36,20) olan 6 hasta (%30) Grup A, 10 derecenin üzerinde eksternal rotasyon deformitesi olan, ortalama eksternal rotasyonu 13,93 (değişim:8,28/22,39) olan 7 hasta (%35) Grup B ve rotasyon deformitesi 10 derecenin altında olan, ortalama rotasyonu -1,47 (değişim: -7,83/6,66) olan 7 hasta (%35) Grup C olarak sınıflandırıldı.

10 derecenin üzerinde Eksternal rotasyon deformitesi

Ekstrenal rotasyon deformitesi 10 derecenin üzerinde olan hastaların patellofemoral eklemden ölçülen parametrelerinin ortalama değerleri karşılaştırıldığında nötralde LPA değeri ($p=0,028$), kontraksiyonda LPA($p=0,043$) ve PTA değerleri ($p=0,028$), 15 derece fleksiyonda LPA ($p=0,028$) ve PTA ($p=0,028$) değerleri, 60 derece fleksiyonda LPA ($p=0,046$) ve PTA ($p=0,028$) değerleri sağlam ve opere taraf arasında istatistiki olarak anlamlı düzeyde farklı izlendi. Bu kesitlerde LPA düzeylerinde opere ve sağlam taraf ortalama değerleri arasında azalma mevcutken, PTA düzeylerinde opere ve sağlam taraf ortalama değerleri arasında artma mevcuttu. Bu sonuçlara göre opere ekstremitede 10 dereceden daha fazla eksternal rotasyonu olan hastaların patellofemoral eklemlerinde sağlam tarafa göre patellanın mediale tilti olarak yorumlandı.

30 derece fleksiyonda LPA değerinde ($p>0,05$), opere ve sağlam taraf arasında anlamlı bir fark elde edilmemesine rağmen tıpkı nötralde, kontraksiyonda ,15 derecede ve 60 derecede ölçülen anlamlı düzeyde fark izlenen değerler gibi opere taraf değerleri sağlam taraftan daha yüksek bulundu.(Tablo 1)

Yine nötralde ve 30 derece fleksiyonda ölçülen PTA değerinde ($p>0,05$), opere ve sağlam taraf arasında anlamlı bir fark elde edilmemesine rağmen, tıpkı kontraksiyonda ,15 derecede ve 60 derecede ölçülen anlamlı düzeyde fark izlenen değerler gibi opere taraf değerleri sağlam taraftan daha düşük bulundu. (Tablo 1)

10 dereceden az her iki yönde rotasyon farkı olan hastalar

Rotasyon farkı her iki yöne 10 dereceden az olan hastaların yapılan ölçümlerinde ortalama kongruens açısı, sulkus açısı, LPA açısı, Patellar Tilt açısı ve Patellar Deplasman değerleri arasında nötralde, kontraksiyonda ve hiçbir fleksiyon derecesinde opere ve sağlam taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

10 derecenin üzerinde İnternal rotasyon artışı olan hastalar

İnternal rotasyon farkı 10 derecenin üstü olan hastaların ortalama değerleri karşılaştırıldığında kontraksiyonda congruens değerinde ($p=0,018$) opere ve sağlam taraf arasında istatistiki olarak anlamlı düzeyde farklı izlendi. (Tablo 2)

Rotasyonun yönü internal ve eksternal olan hastalar arasında Lysholm klinik değerlendirme skoruna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark izlenmedi. ($p> 0,05$)

Rotasyon gruplarına bakıldığında, Grup A, Grup B, Grup C deki hastalar arasında Lysholm klinik değerlendirme skoruna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark izlenmedi. ($p> 0,05$)

Tartışma

Erişkin femur cisim kırığını tedavisinin tedavisinde kilitli intramedüller çivileme standart tedavi metodu olarak benimsenmektedir.16,11,17 İntramedüller çivileme uygulamalarının ilk dönemlerinde oluşan rotasyon deformiteleri önceleri kilitsiz uygulamalara bağlansa da18, daha sonra yapılan kilitli intramedüller çivileme uygulamalarında da rotasyonel deformiteler bildirilmiştir.19,7,20,21 Bizde çalışmamızda bu rotasyonel deformitelerinin ön diz ağrısının en sık nedenlerinden biri olan patellofemoral dizilim bozukluğu ile ilişkisini inceledik.

Bizim sonuçlarımız intramedüller kilitli çivileme sonrasında oluşan 10 dereceden daha fazla eksternal rotasyonel deformitesinin patellofemoral eklemden yapılan dinamik BT değerlendirmelerinde birçok açıda medial tilt yaptığı göstermiştir. Ancak rotasyonel deformitesi 10 derecenin altında olan ve 10 dereceden fazla internal rotasyon deformitesi olan hastalarda patellofemoral eklem ilişkisinde herhangi bir değişiklik tespit etmedik.

Yine rotasyonun yönü internal ve eksternal olan hastalar arasında Lysholm klinik değerlendirme skoruna baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark izlemedik. Rotasyon gruplarında, Grup A, Grup B, Grup C deki hastalar arasında Lysholm klinik değerlendirme skoruna bakıldığımızda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark izlemedik.

Eckhoff ve ark 22 110 hastada femoral anteversiyon ile kalça ve diz eklemlerdeki osteoartrit ilişkisini incelemiş ve femoral anteversiyon ile proksimal femur osteoartriti arasında bir ilişki bulamasa da diz eklem artritinin femurun anteversiyonundan etkilendiğini bildirmişlerdir. Yine Echoff ve arkın 23 diğer başka bir çalışmada da ön diz ağrısı olan hastalarda femoral anteversiyon ile patellofemoral ilişkiyi incelemiş ve ön diz ağrısı olan hastalarda artmış anteversiyon tespit etmiş ancak patellofemoral ilişki de herhangi bir problem tespit etmemiştir.

Ancak bu çalışmaların hiçbirinde rotasyonel deformitelerin patellofemoral eklem üzerinde etkisi güncel bir metod olan Kinematik BT ya da MRI ile analiz edilmemiştir. Biz çalışmamızda femur cisim kırığı nedeniyle kilitli intramedüller çivileme yapılan hastalarda rotasyonel problemlerle patellofemoral dizilim bozukluğunun ilişkisini inceledik.

Günümüzde Dinamik BT ve MRI patellofemoral eklemin dizilim bozukluğunun analizinde geniş kullanım alanı bulmuştur. 24,25,26,12,27

Bununla birlikte patellofemoral eklem değerlendirilmesinde diğer bir tartışılan konu da kuadriseps kası kontraksiyonudur. Biedert ve Gruhl 28 diz tam ekstansiyonda iken patellanın daha lateralde yerleştiği ve patellanın lateral kondil tarafından daha az desteklendiği, dolayısıyla patellayı destekleyen kasların patellofemoral eklem üzerindeki etkisinin analizinin ekstansiyonda maksimal kuadriseps

kontraksiyonu yoluyla en iyi yapılabileceği pozisyon olduğunu bildirmişlerdir. Yine Taşkıran ve ark. yaptıkları çalışmada patellofemoral eklem ilişkisinin bozulmasında etkisi gösterilmiş olan Vastus Medialis oblikus ile Vastus lateralis kaslarının kuvvet dengesizliğinin analizinde kontraksiyonlu ve kontraksiyonsuz çekilecek ekstansiyon Tomografinin önemini vurgulamışlardır. 10

Bizde çalışmamızda kilitli intramedüller çivileme sonrasında ön diz ağrısı nedeniyle kliniğimize başvuran hastalarda patellofemoral eklem dizilim bozukluğunu analizi için Dinamik BT yöntemini kullandık ve kuadriseps kası kasılıken ve kasılı değilken görüntüleme yaptık.

Femur cisim kırığı sonrasında oluşan rotasyonel deformitelerin tespitinde BT en çok kabul görenidi. 22,19,29,30,4,5 Literatürde intramedüller çivileme sonrasında rotasyonel deformite %20 ila 40 arasında bildirilmiştir. 19,6,20,31

Femur antetorsiyonunun patellofemoral eklem üzerindeki etkisini inceleyen Lee ve ark.nın çalışmasında.9 Yazarlar femurun internal rotasyonun trokleanın lateral artiküler yüzeyin patellanın lateral artiküler faseti arasında, eksternal rotasyonunu ise medial artiküler yüzey ile medial artiküler faset arasında bir sıkışmaya neden olduğunu bildirmişler.

Femur cisim kırığı sonrasında oluşan rotasyonel deformitelerin klinik sonuçlarını yayınlayan çalışmalar 15 dereceden az rotasyonel deformitelerin 15 dereceden fazla rotasyonel deformitelere oranla daha az klinik şikayet yaratacağını söylemektedir.6,21 Öte yandan diğer bazı çalışmalarda da 20 dereceye kadar malrotasyonun genellikle iyi tolere edileceği bildirilmiştir.29,6,32 Braten ve ark. 4 intramedüller çivileme yapılan 110 femur cisim kırığı olgusunda rotasyonel deformiteleri araştırmış ve 15 derecenin üzerindeki torsiyonel deformitelerin klinik şikayet oluşturduğunu, 30 derecenin üzerinde deformitelerin ise ciddi şikayetlere neden olduğunu bildirmiştir. Literatüde ileri derece şikayetler nedeniyle korrektif osteotomi gerektiren vakalar bildirilmiştir.20,33,34

Rotasyonel deformiteler kalça ve dizde eklem hareket kısıtlılığı ve özellikle yüksek aktivite gerektiren örneğin merdiven çıkma, koşma ve spor yapma gibi aktivitelerde kısıtlılığa neden olur.6 Öte yandan bu konuda diğer bir görüşte eksternal rotasyon deformitelerinin internal rotasyon deformitelerine oranla daha yüksek oranlarda semptomlara neden olduğu yönündedir.6,16 Jaarsma ve ark. kilitli intramedüller çivileme sonrasında oluşan rotasyonel deformitelerinin kompanzasyonunun plantar basınç analizi ile inceledikleri 76 hastalık çalışmalarında bütün hastaların ayak progresyon açısının normal değerlere kompanse edildiğini ancak eksternal rotasyon deformitesinde kompanzasyonun daha sınırlı olduğunu bildirmişlerdir.7 Yazarlar eksternal rotasyonel deformitesinin daha az tolere edilebilmesini bu deformiteyi kompanse edebilmek için bacak tarafından internal rotasyon yapılacağı ve dolayısıyla femur boynunda bir retroversiyon oluşacağını ve bununla anteversiyon artışına göre daha fazla semptomatik olacağı bilgisine dayandırmaktadır.7 Görülüyor ki literatürdeki femur kırığı sonrasında oluşan rotasyonel deformitelerin klinik yansımalarıyla ilişkili tartışmalar ön diz ağrısı ya da patellofemoral eklem orjinli tartışmalar olmayıp daha ziyade alt ekstremiteden kaynaklanan subjektif şikayetler ve yürüme paternindeki değişikliklerle ilgilidir. Biz çalışmamızda femurda oluşan rotasyonel deformilerin patellofemoral eklem üzerine etkisini incelediğimizde 10 dereceden fazla eksternal rotasyon deformitesinin karşı sağlam dize oranla patellofemoral eklemde anlamlı bir medial tilt oluşturduğu gördük.

Femur cisim kırığı sonrasında kilitli intramedüller çivileme ile tedavi edilmiş semptomatik ve asemptomatik olguların rotasyonel deformitelerinin patellofemoral eklem dizilimi ile ilişkilerinin daha geniş serilerle analizinin literatürde gittikçe artan sıklıkla yer bulan rotasyonel deformiteler ve patellofemoral eklem dizilim ilişkisini açığa çıkarmakta yardımcı olacağını düşünüyoruz.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçları literatürde tolere edilebilir olarak nitelendirilen rotasyon deformitesi düzeylerinde bile patellofemoral eklemden bir dizilim bozukluğunu olabileceğini göstermiştir. Patellofemoral eklemin patofizyolojisi çok bilinmeyenli bir denklem olup, her dizilim bozukluğu bir semptomu neden olmayabileceği gibi, aynı dizilim bozukluğunun zaman içinde semptomatik hale gelebileceği bir gerçektir. Ancak bilinen bir gerçek de bu dizilim bozukluklarının o eklemden basınç dağılımları üzerine olumsuz etkisi oluşturacağı ve göz ardı edilmemesi gerektiğidir.

Bu nedenle Femur cisim kırıklarında intramedüller çivileme sonrasında mümkün olduğunca anatomik redüksiyon yapılması, özellikle eksternal rotasyonel deformite oluşturmaktan patellofemoral dizilim bozukluğunu önlemek amacıyla kaçınılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest between the authors.

Funding: None

DİPNOT: Çalışma 2010 tarihli, Danışmanın Dr. Ertuğrul AKŞAHİN'nin olduğu Dr. Sefa AKTI'nın "Femur Cisim Kırığı Nedeniyle Kilitli İntramedüller Çivileme Yapılan Hastalarda Patellofemoral Dinamik Bilgisayarlı Sonuçlarının Retrospektif Analizi." adlı TEZ çalışmasından üretilmiştir.

Kaynaklar

1. Robert Winquist BA, Hansen ST, Kay Clawson D. Closed Intramedullary Nailing of Femoral Fractures A REPORT OF FIVE HUNDRED AND TWENTY CASES*..
2. Brumback RJ, Uwagie-Ero S, Lakatos RP, Poka A, Bathon GH, Burgess AR. Intramedullary nailing of femoral shaft fractures. Part II: Fracture-healing with static interlocking fixation. *J Bone Jt Surg - Ser A* 1988; **70**: 1453–62.
3. Wiss DA, Fleming CH, Matta JM, Clark D. Comminuted and rotationally unstable fractures of the femur treated with an interlocking nail. *Clin Orthop Relat Res* 1986; **No. 212**: 35–47.
4. Bråten M, Tveit K, Junk S, Aamodt A, Anda S, Terjesen T. The role of fluoroscopy in avoiding rotational deformity of treated femoral shaft fractures: An anatomical and clinical study. *Injury* 2000; **31**: 311–5.
5. Deshmukh RG, Lou KK, Neo CB, Yew KS, Rozman I, George J. A technique to obtain correct rotational alignment during closed locked intramedullary nailing of the femur. *Injury* 1998; **29**: 207–10.
6. Jaarsma RL, Pakvis DFM, Verdonschot N, Biert J, van Kampen A. Rotational malalignment after intramedullary nailing of femoral fractures. *J Orthop Trauma* 2004; **18**: 403–9.
7. Jaarsma RL, Ongkiehong BF, Grüneberg C, Verdonschot N, Duysens J, Van Kampen A. Compensation for rotational malalignment after intramedullary nailing for femoral shaft fractures: An analysis by plantar pressure measurements during gait. *Injury* 2004; **35**: 1270–8.
8. Lin YF, Jan MH, Lin DH, Cheng CK. Different effects of femoral and tibial rotation on the different measurements of patella tilting: An axial computed tomography study. *J Orthop Surg Res* 2008; **3**: 1–6.
9. Lee TQ, Morris G, Csintalan RP. The Influence of Tibial and Femoral Rotation on Patellofemoral Contact Area and Pressure. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 2003; **33**: 686–93.
10. Serhat YERCAN H, Taşkıran E, Doç Y, Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı C, Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı E.

PATELLOFEMORAL EKLEM PATOLOJÝSÝ ÝLE ALT EKSTREMÝTE TORSÝYONEL DEFORMÝTELERÝNÝN ÝLÝPKÝSÝ. <https://www.tevak.org/full-text-pdf/607/tur> (accessed Dec 31, 2020).

11. Thoresen B, Alho A. Interlocking Intramedullary Nailing in Femoral Shaft Fractures A REPORT OF FORTY-EIGHT CASES*. .
12. Davies AP, Costa ML, Donnell ST, Glasgow MM, Shepstone L. The sulcus angle and malalignment of the extensor mechanism of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2000; **82-B**: 1162–6.
13. Inoue M, Shino K, Hirose H, Horibe S, Ono K. Subluxation of the Patella. Computed tomography analysis of patellofemoral congruence. *J Bone Jt Surg - Ser A* 1988; **70**: 1331–7.
14. Elias DA, White LM. Imaging of patellofemoral disorders. *Clin. Radiol.* 2004; **59**: 543–57.
15. Sasaki T, Yagi T. Subluxation of the patella - Investigation by computerized tomography. *Int Orthop* 1986; **10**: 115–20.
16. Kempf BI, Grosse A, Beck G. Closed Locked Intramedullary Nailing ITS APPLICATION TO COMMUNUTED FRACTURES OF THE FEMUR. 1985
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.902.9845&rep=rep1&type=pdf> (accessed Jan 1, 2021).
17. SEILER JG, SWIONTKOWSKI MF. A Prospective Evaluation of the AO/ASIF Universal Femoral Nail in the Treatment of Traumatic and Reconstructive Problems of the Femur. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 1991; **31**: 121–6.
18. Kumar G, Narayan B. Closed intramedullary nailing of femoral fractures. A report of five hundred and twenty cases. In: *Classic Papers in Orthopaedics*. Springer-Verlag London Ltd, 2014: 515–7.
19. Gösling T, Oszwald · M, Kendov · D, Citak · M, Krettek · C, Hufner · T. Computer-assisted antetorsion control prevents malrotation in femoral nailing: an experimental study and preliminary clinical case series. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009; **129**: 1521–6.
20. Piper K, Chia M, Injury EG-, 2009 undefined. Correcting rotational deformity following femoral nailing. *Elsevier*
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020138308004944?casa_token=DJhel4beC7sAAAAA:Cfds8baUj6krFItDhs38tK7TCkcKrZLItqUCcPYyGorskYuRT-TxSKc0rHXyBHTk5qmaQD45DwM (accessed Jan 1, 2021).
21. Braten M, Terjesen T, Rossvoll I. Torsional deformity after intramedullary nailing of femoral shaft fractures. Measurement of anteversion angles in 110 patients. *J Bone Jt Surg - Ser B* 1993; **75**: 799–803.
22. Eckhoff DG, Kramer RC, Alongi CA, VanGerven DP. Femoral Anteversion and Arthritis of the Knee. *J Pediatr Orthop* 1994; **14**: 608–10.
23. Eckhoff DG, Montgomery WK, Kilcoyne RF, Stamm ER. Femoral morphometry and anterior knee pain. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. Springer New York LLC, 1994: 64–8.
24. Muhle C, Brossmann J, Heller M. Kinematic CT and MR imaging of the patellofemoral joint. *Eur Radiol* 1999; **9**: 508–18.
25. Alemparte J, Ekdahl M, Burnier L, *et al.* Patellofemoral Evaluation With Radiographs and Computed Tomography Scans in 60 Knees of Asymptomatic Subjects. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* 2007; **23**: 170–7.
26. Shellock FG, Mink JH, Deutsch AL, Fox JM. Patellar tracking abnormalities: Clinical experience with kinematic MR imaging in 130 patients. *Radiology* 1989; **172**: 799–804.
27. Waryasz GR, McDermott AY. Patellofemoral pain syndrome (PFPS): A systematic review of anatomy and potential risk factors. *Dyn. Med.* 2008; **7**: 1–14.
28. Biedert RM, Gruhl · C. Axial computed tomography of the patellofemoral joint with and without quadriceps contraction. 1997
https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF00434106.pdf&casa_token=KX44TZFC4n0AAAAA:T5J98ra9FpxoEkLquX0_knIgXpbwY4iIxd83is7ddGy85K-QQJCLM6PScxNggdH6wp3YlcYQHchwpXLPIw (accessed Jan 1, 2021).
29. Christie J, Court-Brown C, Kinninmonth AWG, Howie CR. Intramedullary locking nails in the management of femoral shaft fractures. *J Bone Jt Surg - Ser B* 1988; **70**: 206–10.
30. Davids JR. Rotational deformity and remodeling after fracture of the femur in children. In: *Clinical*

- Orthopaedics and Related Research. Springer New York LLC, 1994: 27–35.
31. Jaarsma R, Verdonschot N, ... RV der V-A of orthopaedic, 2005 undefined. Avoiding rotational malalignment after fractures of the femur by using the profile of the lesser trochanter: an in vitro study. *Springer* DOI:10.1007/s00402-004-0790-2.
32. Bråten M, Terjesen T, Rossvoll I. Femoral shaft fractures treated by intramedullary nailing. A follow-up study focusing on problems related to the method. *Injury* 1995; **26**: 379–83.
33. Yang KH, Han DY, Jahng JS, Shin DE, Park JH. Prevention of malrotation deformity in femoral shaft fracture. *J Orthop Trauma* 1998; **12**: 558–62.
34. Groh GI, Parker J, Allen WC. Fractures of the Femur Treated by Intramedullary Nailing Using the Fluted Rod A Report of 193 Consecutive Cases. *Clin Orthop Relat Res* 1992; **285**: 223–8.

Tablo1: Eksternal rotasyon farkı 10 derecenin üstü olan hastaların ortalama değerleri

Rotasyon < -10		nötral		kontraksiyon		15 derece		30 derece		60 derece	
		p	Median (min;maks)	p	Median (min;maks)	p	Median (min;maks)	p	Median (min;maks)	p	Median (min;maks)
Sulcus açısı	opere	0,116	142,15 (126,77 / 159,14)	0,600	146,00 (121,81/160,45)	0,463	133,19 (127,62/151,51)	0,917	133,30 (127,42/149,94)	0,917	132,94 (122,28/164,43)
	sağlam		154,25 (147,50/161,11)		154,31 (139,43/159,21)		139,39 (131,68/156,21)		134,45 (130,99/138,08)		134,38 (127,08/151,76)
Congr ens açısı	opere	0,600	8,97 (-10,95/44,46)	0,463	29,17 (9,35/57,43)	0,753	10,98 (-13,22/24,16)	0,753	5,01 (-6,80/13,25)	0,600	-6,60 (-12,01/21,20)
	sağlam		19,51 (0/41,11)		35,00 (17,18/41,43)		11,45 (-14,69/19,09)		0,38 (-19,81/10,38)		-1,64 (-21,38/11,49)
LPA	opere	0,028	6,61 (3,66/15,69)	0,043	7,47 (00/22,05)	0,028	10,25 (5,45/18,27)	0,116	13,88 (4,00/15,90)	0,046	14,19 (0,00/18,58)
	sağlam		2,06 (-1,06/11,2)		2,13 (00/13,29)		5,49 (-3,22/12,23)		6,63 (2,16/14,30)		8,90 (-2,90/13,56)
PTA	opere	0,173	16,18 (8,29/18,94)	0,028	13,17 (7,01/20,40)	0,028	13,99 (8,99/17,74)	0,173	10,56 (8,00/20,33)	0,028	8,78 (4,82/19,89)
	sağlam		20,36 (9,32/22,77)		21,96 (7,31/24,96)		18,59 (16,34/24,74)		15,81 (6,86/23,47)		12,60 (9,98/23,87)
PD	opere	0,116	-1,59 (-5,19/8,95)	0,893	-0,82 (-7,63/11,15)	0,917	-3,98 (-5,39/7,43)	0,028	-4,15 (-5,58/2,21)	0,917	-3,51 (-6,23/3,53)
	sağlam		3,15 (00/6,29)		0,00 (-8,03/4,69)		-3,37 (-4,78/00)		-4,74 (-7,55/-2,22)		-4,03 (-4,69/4,70)

LPA: lateral patellofemoral açı **PTA:** patellar tilt açısı **PD:** patellar deplasman **Min:** en küçük değer

Maks : en büyük değer **Median :** orta değer

Tablo 2: İnternal rotasyon farkı 10 derecenin üstü olan hastaların değerleri

Rotasyon> +10		nötral		kontraksiyon		15 derece		30 derece		60 derece	
		p	Mean (min;max)	p	Mean (min;max)	p	Mean (min;max)	p	Mean (min;max)	p	Mean (min;max)
sulcus	opere	0,735	155,38 (147,65/167,01)	0,612	154,50 (138,62/158,73)	0,118	143,15 (127,54/147,35)	0,118	134,54 (128,54/146,59)	0,128	135,42 (119,45/142,08)
	Sağlam		151,04 (142,64/167,29)		155,55 (141,98/169,87)		149,26 (134,85/155,25)		144,48 (133,09/151,70)		142,20 (123,35/152,49)
congruens	opere	0,398	21,89 (-15,14/42,85)	0,018	49,40 (12,48/58,71)	0,866	5,28 (-28,95/30,67)	0,463	0,00 (-29,99/5,84)	0,499	-12,09 (-29,65/1,84)
	Sağlam		29,02 (6,34/36,38)		54,80 (30,73/65,36)		5,42 (-17,42/14,46)		-4,87 (-34,23/7,13)		-7,68 (-24,66/30,07)

LPA	opere	0,499	1,68 (-15,49/14,38)	0,735	3,53 (-8,78/13,57)	1,000	5,75 (-2,50/8,02)	0,237	7,79 (1,29/9,46)	0,398	9,64 (0,00/12,03)
	Sağlam		4,56 (-5,27/9,39)		6,02 (-12,62/19,42)		4,22 (1,80/11,94)		6,02 (3,13/8,06)		8,15 (3,53/9,88)
PTA	opere	0,735	14,97 (8,17/33,96)	0,866	15,32 (5,21/27,31)	0,735	15,28 (6,77/21,90)	0,398	15,15 (5,28/20,45)	0,499	12,03 (4,17/21,11)
	Sağlam		20,28 (6,90/24,33)		17,05 (4,62/35,41)		13,70 (5,73/21,09)		14,56 (8,42/19,54)		13,84 (6,39/19,90)
PD	opere	0,600	0,00 (-5,85/11,11)	0,612	3,41 (-1,43/5,64)	0,499	-3,53 (-8,19/1,06)	0,310	-5,89 (-6,98/1,53)	0,398	-3,44 (-6,95/1,55)
	Sağlam		0,00 (-5,87/6,27)		5,15 (-2,18/12,99)		-3,10 (-4,78/1,37)		-4,09 (-8,19/2,44)		-2,65 (-7,01/ 2,82)

LPA: lateral patellofemoral açı **PTA:** patellar tilt açısı **PD:** patellar deplasman **Min:** en küçük değer

Maks: en büyük değer **Median:** orta değer

Presentation ID/Sunum No= 160

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Bir Merkezin Yenidoğanlarda Ventriküloperitoneal Şant İlişkili Komplikasyonlar Hakkında Deneyimi

Dr. Öğretim Üyesi Ahmet Çetinkal¹

¹*İstanbul Medipol Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD*

**Corresponding author: Ahmet Çetinkal*

Özet

Amaç: En popüler pediatrik nöroşirürji prosedürlerinden biri, hidrosefali (HS) tedavisi için ventriküloperitoneal (VP) şant yerleştirilmesidir. Bu hastaların şantla ilişkili komplikasyonları daha uzun süre hastanede kalış, çoklu cerrahi, azalan biliş ve yaşam kalitesi ile sonuçlanır. Bu araştırmanın amacı, VP şant cerrahisi geçiren yenidoğanlarda HS'nin sonuçlarını belirlemektir.

Materyal ve Metodlar: Bu çalışmada hastanemizde ameliyat edilen HS'li yenidoğanlar geriye dönük olarak incelendi. Nisan 2016'dan Ocak 2019'a kadar 82 yenidoğan (45 kız, 37 erkek) en az 6 aylık (dağılım; 6-24 ay) takip ile yenidoğan yoğun bakıma kabul edildi ve şantla ilişkili komplikasyonlar açısından incelendi. İntraventriküler kanama ve nöral tüp defektleri gibi diğer durumlarla ilişkili HS'ler ortaya kondu. Bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu onayı ile yürütülmüştür (E-10840098-772.02-2658).

Sonuçlar: Tüm cerrahiler doğum sonrası ilk 3 gün (dağılım; 1-9 gün) içinde uygulandı. Olguların %36'sında (23/63) komplikasyon saptandı. En sık komplikasyonlar proksimal tıkanıklık (%14,2) ve enfeksiyondu (%12,7). 6 olguda distal tıkanıklık ve valf yetmezliği vardı. Yenidoğanların 16'sında kaplayan ciltte yara yerinde ayrılma saptandı. Bu seride yeni başlangıçlı nöbet veya şantla ilişkili ölüm tespit edilmedi. Orta hat kapanma defekti olan 44 olguya şant (Novus™, Integra®, NJ, ABD) uygulandı.

Tartışma: Şant yetmezliği ve enfeksiyon riskinin yenidoğanlarda daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Güncel literatür ışığında bu konudaki olgularımızı gözden geçirdik.

Karar: VP şant cerrahisinin komplikasyon oranı hala yüksektir. Dezavantajlarına rağmen şant cerrahisi, daha etkili ve güvenli bir alternatif ortaya çıkıncaya kadar tercih edilen bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Hidrosefali, Ventriküloperitoneal Şant, Komplikasyon, Yenidoğan.

A Single Center's Experience Concerning Ventriculoperitoneal Shunt-Related Complications in Newborns.

Abstract

Objective: One of the most popular pediatric neurosurgical procedures is the placement of a ventriculoperitoneal (VP) shunt to treat hydrocephalus (HC). These patients' shunt-related complications result in a longer hospital stay, multiple surgeries, reduced cognition and quality of life. The aim of this research is to determine outcome of HC in newborns who underwent VP shunt surgery.

Material and Methods: In this research, newborns with HC operated in our hospital were reviewed retrospectively. From April 2016 to January 2019, 82 newborns (45 girls, 37 boys) were admitted to neonatal intensive care with a minimum follow-up of 6 months (range; 6-24 months) and were analyzed for shunt-related complications. HCs related to other conditions such as intraventricular hemorrhage and neural tube defects



defined. This study was conducted with the approval of Ethics Committee of Istanbul Medipol University (E-10840098-772.02-2658).

Results: All surgical interventions were performed within 3 days of birth on average (1-9 days). Complications were identified in 36% (23/63) of the cases. The most common complications were proximal obstruction (14,2%) and infection (12,7%), respectively. In six of the cases, there was a distal obstruction and valve failure. In 16 newborns, wound dehiscence of the overlying skin was observed. No new-onset seizures or shunt-related mortality were detected in this series. In 44 cases with midline closure defects, VP shunts (Novus™, Integra ®, NJ, USA) were inserted.

Discussion: Newborns are thought to have a higher risk of VP shunt failure and infection. In the light of the recent literature, we reviewed our cases on this topic.

Conclusion: The complication rate of VP shunt surgery remains high. Despite its disadvantages, shunt surgery is the preferred treatment option before a more efficient and safer option becomes available.

Key Words: Hydrocephalus, Ventriculoperitoneal Shunt, Complication, Newborn.

Objective

One of the most popular and standart pediatric neurosurgical procedures is the placement of a ventriculoperitoneal (VP) shunt to treat hydrocephalus (HC) which has an estimated global incidence of 1 per 1,000 live births [1,2]. The complication rate for this procedure is high, ranging from 1% to 40% worldwide [3].

These patients' shunt-related complications result in a longer hospital stay, multiple surgeries, reduced cognition and quality of life. The aim of this research is to determine outcome of HC in newborns who underwent VP shunt surgery.

Material and Methods

In this research, detailed medical records of newborns with HC operated in our hospital were reviewed retrospectively. From April 2016 to January 2019, 82 newborns (45 girls, 37 boys) were admitted to neonatal intensive care with a minimum follow-up of 6 months (range; 6-24 months) and were analyzed for shunt-related complications. The research involved patients with congenital hydrocephalus (**7 cases, 11.11%**), related neural tube defects (**44 cases, 69,84%**), and a history of intraventricular hemorrhage (**12 cases, 19.04%**) (**Table 1**).

Table 1: Demographical aspect of cases (**cHC**; congenital hydrocephalus, **IVH**; intraventricular hemorrhage, **MCD**; midline closure defect).

	cHC	IVH	MCD
Hydrocephalus	7	12	44
Distrubution of cases	7	12	63
Gender distrirubution (F / M)	4 / 3	6 / 6	35 / 28
Complications			
-Proximal obstruction	0	2	7

-Distal obstruction	1	0	4
-Valve failure	0	0	1
-Infection	1	1	6

Depending on their medical conditions, all patients had undergone either a preoperative computerized tomography (CT) scan, magnetic resonance imaging (MRI) or ultrasonography of the cranium, if the fontanelle was open. At induction, all patients received the third-generation cephalosporin "ceftriaxone" (100 mg/kg). In all cases, a medium-pressure shunt (*NovusTM, Integra®*, NJ, USA) was inserted according to our protocol under strict aseptic conditions. The ventricular end was placed, through the Frazier's point, into the ipsilateral lateral ventricle. Via a small transverse right upper quadrant rectus-splitting incision, the shunt tube was tunneled subcutaneously over the clavicle and inserted in the suprahepatic area. According to the unit's procedure, 'ceftriaxone' and 'vancomycin' were given intravenously for three days after surgery, after which the patient was discharged if no complication occurred.

The patients were followed up on at one, four, and twenty-four weeks after surgery, as well as once a year. Patients' general well-being, developmental milestones, history of vomiting, fever, irritability, and seizures were all investigated during follow-up. Compressibility and rapid shunt chamber refill were used to test the VP shunt's functionality. In addition, signs of elevated intracranial pressure were analyzed. If there was an evidence, a CT scan was routinely performed in the follow-up. The demographic profile, as well as the numerous complications, were investigated (**Table 1**).

This study was conducted with the approval of Ethics Committee of Istanbul Medipol University (*E-10840098-772.02-2658*).

Results

The MCD-related HC constitute the majority of the newborns (69,84%) (**Figure 1**). Seven patients (11.11%) had congenital hydrocephalus, while the remaining 12 cases (19.04%) were caused by IVH. Due to unequal dilatation of ventricles on preoperative imaging, only 7 patients (11.11%) underwent left-sided VP shunt at initial surgery. All surgical interventions were performed within 3 days of birth on average (1-9 days).

Figure 1

MRI shows in T1 sagittal, T2 axial, T2 sagittal and T2 axial images newborns' status. Additionally, preoperative techal sac and after shunt insertion peroperative patients' colored images presented on the left.

Complications were identified in 36% (23/63) of the cases. The most common complications were proximal obstruction (14,2%) and infection (12,7%), respectively. There was distal obstruction in 5 newborns (7.9%) and only one valve failure (1.6%). In 16 (19.5%) newborns, wound dehiscence of the overlying skin was observed. 12 (19.04%) patients underwent redo VP shunt surgery and among them, 3 (4.76%) patients underwent multiple VP shunt surgeries (more than 2 times). No new-onset seizures or shunt-related mortality were detected in this series.



Discussion

Hydrocephalus is a serious problem in pediatric surgery and a major health-care responsibility [1]. In 1949, Nulsen and Spitz demonstrated the first implantable CSF shunt [4]. Since then, VP shunting has become the gold standard of treatment [5]. On the other hand, VP shunts do not provide an entirely satisfactory solution. Complications and shunt failures are very common. The resurgence of endoscopic third ventriculostomy has sparked fresh debate and uncertainty. Newborns are thought to have a higher risk of VP shunt failure and infection. In the light of the recent literature, we reviewed our cases on this topic.

Hydrocephalus has a multifactorial etiology with variable prognosis and treatment outcomes. In a national study in Japan, 54.2% of patients with congenital hydrocephalus experienced complications after receiving a CSF shunt, with 56.5% requiring shunt revision [6]. A recent prospective research in the US studied 1,036 cases of hydrocephalus and noticed that 33.2% of CSF shunts failed [7]. Shunt obstruction is the most common complication published worldwide. In our series, shunt obstruction rate was 22.22% (n:14).

In their review article, Kahle et al. reported that the shunt infection rate was 5–9% per operation [1]. Riva-Cambrin et al. conducted a prospective multicenter analysis in which they found a 7.6% infection rate [7]. Our series' shunt infection rate was 12.7% (n:8). The overall complication rate after VP shunt in congenital hydrocephalus was 36.5% in the present study, which is comparable to worldwide projections of 25–40% [3]. The retrospective aspect of this research and the lack of uniformity of operated newborns were the study's limitations.

Conclusion

The complication rate of VP shunt surgery remains high. The most significant issues are still shunt obstruction and infection. Despite its disadvantages, shunt surgery is the preferred treatment option before a more efficient and safer option becomes available.

References

- 1.Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD Jr, Warf BC. Hydrocephalus in children. *Lancet*. 2016 Feb;387(10020):788–99.
- 2.Tully HM, Dobyns WB. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet*. 2014 Aug;57(8): 359–68.
- 3.Gathura E, Poenaru D, Bransford R, Albright AL. Outcomes of ventriculoperitoneal shunt insertion in Sub-Saharan Africa. *J Neurosurg Pediatr*. 2010 Oct;6(4):329–35.
4. Nulsen FE, Spitz EB. Treatment of hydrocephalus by direct shunt from ventricle to jugular vein. *Surg Forum*. 1951:399–403.
- 5.Baird LC, Mazzola CA, Auguste KI, et al. Pediatric Hydrocephalus Systematic Review and Evidence-Based Guidelines Task Force. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidencebased guidelines. Part 5: Effect of valve type on cerebrospinal fluid shunt efficacy. *J Neurosurg Pediatr*. 2014 Nov;14 Suppl 1:35–43.
- 6.Moritake K, Nagai H, Miyazaki T, et al. Analysis of a nationwide survey on treatment and outcomes of congenital hydrocephalus in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2007 Oct; 47(10):453–60.
- 7.Riva-Cambrin J, Kestle JR, Holubkov R, Butler J, Kulkarni AV, Drake J, et al.; Hydrocephalus Clinical Research Network. Risk factors for shunt malfunction in pediatric hydrocephalus: a multicenter prospective cohort study. *J Neurosurg Pediatr*. 2016 Apr;17(4): 382–90.

Presentation ID/Sunum No= 161

Oral Presentation / Sözlü Sunum

**Üreteropelvik Bileşke Darlığı Nedeni ile Opere Edilen Hastaların
Retrospektif Değerlendirilmesi**

**Uzman Dr. Cemile Beşik¹ ,
Prof.Dr. Cenk Büyükkunal²**

¹*Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi*

²*Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*

Giriş

Üreteropelvik bileşke darlığı (UPBD) çocuklarda görülen hidronefrozun en sık sebebidir. Sıklıkla antenatal US veya geç çocukluk döneminde belirginleşen semptomlar ile tanı konur ve progresif renal hasara yol açabilir. ^{1,2,3,4} Üretral tıkanıklık sonucunda renal kortekste ,makrofajlar tarafından üretilen transforming growth faktor(TGF- B1), fibroblastların myofibroblastlara dönüşümünü sağlayarak interstitial fibrosise neden olur ve renal hasara yol açar. Tıkanıklık sonucunda korteks ve medulla arasındaki bölgede tip 1,3,5 kollajen artışı görülür. ÜPB ‘nin histolojik düz kas liflerinin çok azaldığı veya hiç olmadığı görülür. Sonuç olarak fibrosiz ve düz kas yapısındaki bu azalmanın ,peristaltik dalgaların ulaşımında bozukluğa yol açtığı düşünülmektedir ^{1,2,6,7} . Fetal üretropatiler arasında en sık görüleni ÜPB ‘dır ve neonatal hidronefrozların %40 nedenini oluşturur. ÜPB ‘nedenleri intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere iki grupta toplanır ve en sık görüleni intrinsik nedenlerdir ^{1,2,5,6} . Nadiren valv ve polip benzeri yapılar intrinsik darlıklara yol açsa da birçok yazar herhangi bir anatomik darlık olmaksızın fonksiyonel olarak peristalsizmin geçişinde bir engel olduğunu ileri sürmüşlerdir. Normal sirküler kas liflerinin longitudinal oriantasyonlu kas lifleri ile yer değiştirmesi aperistaltik bir segmente neden olur ve bu durumda renal pelvis genişlediğinde longitudinal kas lifleri uzayarak darlığa neden olur ^{1,2,5,8} . Başlıca ekstrinsik nedenler ise band,king,aberant damar, inflamasyon tümör ve üreterin pelvise yüksek girişli olmasıdır. Ekstrinsik faktörlerle oluşan ÜPB ‘ler genelde geç dönemde ortaya çıkar ^{1,2,5,6} . Dar segmentteki idrar akımı basınca veya volume bağlı tanımlanmıştır. İntrinsik tıkanıklıklarda akım paterni intrapelvik basınç artışı ile doğru orantılıdır. Ekstrinsik tıkanıklıklarda ise volume bağlı idrar akım paterni görülür. Bu akım paterninde idrar miktarı ,intrapelvik basınçla doğru orantılı olarak artar fakat intrapelvik volum artması sonucu UPB de açılanma olması ve akım direncinin artması sonucu bir noktada azalır ve semptomlar belirginleşir ^{2,9}.

ÜPB ‘de GFR azalır tıkanıklık komplet ise tubuler fonksiyonlar progresif olarak bozularak idrar sodyum konsantrasyonu artar idrar asidifikasyonu ve konsantrasyon kapasitesi azalır ^{2,6,9} .

ÜPB ‘nin patofizyolojisi aynı zamanda renal pelvisin dilatasyon yeteneğine de bağlıdır. Hidronefroz ,nefronları yüksek intrapelvik basınca karşı koruyan kompensatuar bir mekanizmadır. Bu nedenle küçük böbrekler veya intrarenal pelvisli böbrekler tıkanıklığa daha duyarlıdır ^{2,9,10} .



ÜPBD erkeklerde daha sık görülür ve sol sağ oranı 60/40. %5-10 arasında bilateral görülebilir. Çift sistemlerde genellikle alt polde darlık görülür^{1,2,5,6}.

ÜPBD 'ye bağlı hidronefrozların çoğunluğu antenatal tanılıdır^{11,12}. Bazı olgularda ise karında kitle tekrarlayan İYE, hematüri veya insidental saptanır. 1 yaş altı çocuklardaki karın kitlelerinin %50 si böbrek kaynaklıdır. Ve hidronefrozların %40 ından fazlası ÜPBD 'ye bağlı gelişmiştir^{1,5,6}.

ÜPBD nın tanı yöntemlerini antenatal tanı ve klinik tanı yöntemleri olarak gruplandırmak doğru bir yaklaşımdır. Antenatal tanıda US ve biyokimyasal bulgular klinik tanıda ise semptomlar ,US ,IVP Retrograde üretrografi ,Diüretikli renografi ,basınç akım çalışması yol göstericidir.

Dopller Ultrasonografi ile böbrek hilusundaki arteriel akımın rezistansının ölçülmesi de tıkanıklığın bir göstergesi olabilir. Çünkü teorik olarak tıkanıklık varlığında kapiler yataktaki rezistans artışından dolayı renal akım azalır. Renal vaskulerite ,resistive indeksin hesaplanması ile değerlendirilir¹⁷.

Resistive indeks=(peak sistolik hız-end diastolik hız)/peak sistolik hız. Bu oranın >0,7 olması tıkanıklığı gösterir.

Yenidoğanda US ile belirlenen pelvik dilatasyonun derecesi ne ÜPBD tanısında nede hidronefrozun seyri konusunda bir fikir verir. USG 'nin anlamlı olabilmesi için seri ölçümler yapılmalıdır. Progresif olarak hidronefrozun artması obstruksiyonu gösterir. . Ayrıca seri ölçümlerde diğer böbreğin kompansatuar hipertrofisinde obstruksiyon açısından değerli bir parametredir. Operasyon sonrası olguların %40 'ından fazlasında dilatasyon gerilemediği için postoperatuar takipte fonksiyonel tetkikler tıkanıklığın devamlılığını takipte US 'den daha önemli olabilir.^{11,12,16,18} Operasyon sonrası takipte SFU kriterleri ile birlikte kaliks derinliğinin parankim kalınlığına oranının (C/P) önemli bir prognostik faktör olabileceğine dair çalışmalar vardır¹⁹.

Diüretikli renografi uzun yıllardır US ile birlikte IVP nin yerini almıştır. İntravenöz Tc99 DTPA veya daha yeni ve daha iyi anatomik görüntü veren Tc 99 MAG3 injekte edilir ve Gam kameraları ile isotopun böbreğe ulaşımı ,uptake'i transit ve eliminasyon süresi ölçülür. 20 dak da frusemid enjeksiyonu yapılarak boşalım eğrisi takip edilir. Böbrek fonksiyonu total renal fonksiyonun %30-50 sini oluşturuyor ve isotopun yarısının toplayıcı sistemden atılımı 15 dak dan daha kısa zamanda oluyorsa hidronefrozun tıkanıklığa bağlı olmadığı söylenebilir^{2,5, 12, 16 21}.

İki tip pyeloplasti tekniği vardır.1. Dismembered pyeloplasti . Dar segment eksize edilerek üreteropelvik anastomoz yapılır. 2 Flap teknikleri. Tıkalı segment 2 cm den uzunsa tercih edilebilir. Ayrıca üreterokaliksotomi (Atınalı bb veya diğer füzyon anomalilerinde veya sekonder ÜPBD 'de tercih edilebilir), endopyelotomi(Çocuklarda çok tercih edilmez) ,Laparoskopik pyeloplasti(son zamanlarda sık tercih edilen bir yöntem) de diğer operasyon teknikleridir.

Amaç

Bu çalışmada amaç 23 yıllık bir dönemde ÜPBD nedeni ile takip ve tedavi ettiğimiz olguları geriye doğru değerlendirerek hem elde edilen sonuçları irdelemek hem de gelecekteki takip ve tedavi ilkelerini gözden geçirmektir.

Gereç ve Yöntemler

23 yıllık bir periyotta ÜPBD nedeni ile opere edilen 173 olgu geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Dosya bilgilerine ulaşılan hasta sayısı 145 'dir. 28 hastanın dosyasına ulaşamadığından ameliyat defterleri arşif kayıtlarında hastaların yaşları cinsiyetleri darlık lokalizasyonu operasyon tekniği ve stent uygulanımı belirlenmiş fakat takip kayıtlarına ulaşamamıştır . Olgular yaş cinsiyet darlık lokalizasyonu başvuru şikayetleri eşlik eden genitoüriner sistem anomalileri uygulanan cerrahi teknikler peroperatif stent yerleşimi klinik sonuçlar ve postoperatif komplikasyonlar açısından değerlendirilmiştir. . ÜPBD düşünülen hastalar radyolojik tanı yöntemleri ile değerlendirilerek

tanı kesinleştirilmiştir Bu nedenle özellikle ilk yıllarda sıklıkla IVP kullanılmış ayrıca US ,DMSA, DTPA veya MAG 3 ,MSUG yapılarak hastalar radyolojik olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Toplam olgu sayısı 173 olup dosya bilgilerine ulaşılan hasta sayısı 145 dir. Hastaların 122 'si erkek 51 'i ise kızdır. Olguların %40'ı 1 ay 1 yaş arasında opere edilmiş 7 olgu ise 1 aylıktan daha küçük iken operasyona alınmıştır. Ortalama takip süreleri 1 yıl10 yıldır. Antenatal takipli 98 hastanın 43(%43,8) tanesi opere edilmiş 55 (%56,2) tanesi konservatif izlenmiştir. Antenatal tanılı hastaların opere edilme yaşı 4,5 ay(1-18 ay) olup bu grup dışındaki hastaların ortalama operasyon yaşı 4,2 (1 ay-12 yaş) yaşıdır. Darlık %56 oranında sol %12 sinde çift taraflı olarak tespit edilmiştir

Dosya kayıtlarına ulaşılan 145 hastanın başvuru yakınmaları ,ağrı(%27,4) ,kitle (%25,4) İYE(%24,5) ,hematüri(%14,7) ve diğer(%7,8) dir. 43 hasta ise antenatal tanılıdır. Olguların%35'inde (n:50) ,ÜPBD ile birlikte ureterovezikal bileşke darlığı , Atnalı bb ,Vezikoüreteral bileşke darlığı gibi ek genitoüriner sistem patolojileri ,%6 (n:8) olguda ise Noonan sendromu,Turner sendromu,SYA,gibi genitoüriner sistem patolojileri dışında hastalıklar saptanmıştır .

1990 öncesi tanı konulan hastaların büyük çoğunluğuna tanı amaçlı IVP yapılırken son yıllarda IVP yerini US ve diüretikli renograma bırakmıştır. Darlık 173 hastada (%89) intrinsik nedenlere bağlı 15 hastada (%7) abberan damar basısına bağlı diğerlerinde ise yüksek girişli üreter veya fibrotik band basısına bağlı olarak tespit edilmiştir. Toplam 195 böbreğe operasyon uygulanmış. 168 hastaya dismembered pyeloplasti 3 hastaya flep tekniği 24 hastaya ise primer nefroüretrektomi yapılmıştır. Opere edilen 195 böbreğin %83 üne stent konulmuş %17 sine ise herhangi bir stent uygulanmamıştır Operasyon öncesi Diüretikli renogramda TRF na katılım süresi %71 inde >%30 iken %11 inde %30-20 arası %9 unda <10 dur. . Antenatal tanılı tüm olguların böbrek US sinde transvers plamda pelvis çapları büyüklüğüne göre opere edilme oranları değerlendirildiğinde 40 mm in üzerindeki tüm olguların opere edildiği ortaya çıkmıştır. Sonuçlar tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1: Antenatal tanılı olguların pelvis çaplarına göre cerrahi sıklığı

Pelvis çapı(mm)	n	cerrahi	konservatif	Cerrahi % si
15-20	25	-	25	%0
20-30	30	12	18	%40
30-40	33	21	12	%64
>40	*10	9	-	%100

*Bir olgunun TRF si <%10 olduğundan primer nefrektomi yapılmıştır.

Operasyon sonrası hastalar sintigrafi US antenatal ve antenatal olmayan olgular olarak 2 grupta değerlendirilerek sonuçları karşılaştırılmıştır Toplam 45 renal üniteye (Grup 1:25 Grup2 20) operasyon öncesi ve sonrası sintigrafik inceleme yapılmış olup 2 grup için renal fonksiyona katılım oranlarındeki değişiklikler belirlenmiştir. Sonuçlar tablodaki gibidir

Tablo 2. Grup 1 ve grup 2 için postoperatif böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması

TRF	Grup 1		Grup 2		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
>%5 düzelme	10	40	5	25	15	33

stabil	10	40	10	50	20	45
>%5 düşme	5	20	5	25	10	22
Toplam	25	100	20	100	45	100

X²=1,12 P=0,569

İki grup arasında anlamlı bir fark yoktur. Hastaların %78 sinin başlangıçtaki fonksiyonları koruduğu veya aynı kaldığı gözlenmiştir.

Toplam 65 renal ünitenin operasyon öncesi ve sonrası US olarak hidronefroz derecesi iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Başlangıçta SFU kriterlerine göre grade 3-4 olan dilatasyonun Grade 1-2 ye gerilemesi tamamen kaybolması veya dilatasyonun devam etmesi şeklinde gruplandırılmış ve sonuçlar tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3 : Grup 1 ve grup 2 ‘nin operasyon sonrası ultrasonografik olarak değerlendirilmesi

Dilatasyon derecesi	Grup 1		Grup 2		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Dilatasyon gerilemiş	17	63	19	50	33	50,7
Dilatasyon kaybolmuş	3	11	5	13,1	8	12,3
Dilatasyon değişmemiş	7	26	14	36,9	24	36,9
Toplam	27	100	38	100	65	100

X²:1,11 P: 0,57

Genel olarak olguların %63 ünde operasyon sonrası hidronefrozun grade 1-2 ye gerilediği veya kaybolduğu görülürken bu oranın grup 1 için daha yüksek olduğu gözlenmiş fakat iki grup arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir. Dilatasyonu değişmeyen ve artan 24 hastada 13 tanesine sintigrafik olarak da fonksiyonlarının azalması ve klinik şikayetlerinin olması üzerine reoperasyon yapılmıştır .

Dosya bilgisine ulaşılan 145 hastanın %18 inde (n%27) darlık idrar kaçağı stentin kayması nedeni ile üreterotomi ileus yara enfeksiyonu gibi komplikasyonlar görülmüştür. Darlık gelişen 13 olgunun 5’ine stent konulmuş ve klinik düzelme sağlanmış 2 hastaya ise nefrektomi yapılmıştır.

21 hastaya böbreklerin nonfonksiyone olması nedeni ile nefrektomi uygulanmış 3 hastaya ise pyeloplasti sonrası fonksiyonların kötüye gitmesi sonucu nefrektomi yapılmıştır.

Tartışma

ÜPBD üst üriner sistemin en sık tıkanma gösteren bölgesidir ^{1,2,3,4,5}. Sıklıkla erkeklerde görülür ve sol taraf yerleşimlidir ^{1,2,3}. Serimizde antenatal olgu sayısı 98 olup bunların 43 tanesi oeper edilmiştir. 55 hasta ise konservatif izlenenrk düzelme sağlanmıştır. Koff ve arkadaşlarının yenidoğan hidronefrozu üzerinde yaptığı çalışmalarda tek taraflı yenidoğan hidronefrozunun selim bir hastalık olduğu ve olguların ancak %15 inde tıkanıklığa bağlı hidronefroz olduğu görüşü öne sürülmüştür ^{11,12,16,18}. Bizim serimizde opere edilen olguların sayısı biraz daha yüksek görülse de son yıllarda çocuk üroloji bölümü ve çocuk nefroloji bölümünde yenidoğan hidronefrozunun konservatif takip edilmesi yönünde görüş birliği sağlanmıştır ^{13,14,25}. Bu hastalar seri olarak yapılan Ultrasonografik tetkikler ile yakın takibe alınmakta dilatasyonda artma ve fonksiyonlarında azalma olması durumunda cerrahi operasyon uygulanmaktadır

ÜPBD 'ye VUR , IVBD atnalı bb ,veya multikistik displastik böbrek gibi genitoüriner patolojiler veya ozafagus atrezisi anal atrezi gibi başka hastalıklar da eşlik edebilmektedir. ÜPBD ile birlikte ÜVBD nin eşlik ettiği olgularda önerilen öncelikle ÜPBD nin öncelikle düzeltilmesi dir. Çünkü genelde çok az olguda ÜVBD na cerrahi müdahale gerekmektedir ^{1,2}.

Serimizde en sık kullanılan tanı yöntemi IVP görölse de bu tanı yöntemi daha çok 1990 yılları öncesi US ve sintigrafinin bu kadar yaygın kullanılmadığı dönemlerde kullanılmıştır. Son yıllarda IVP kullanımı nerdeyse tamamen terkedilmiş ve yerini US ve sintigrafiye bırakmıştır. .

ÜPBD ve MSUG nin kullanımı tartışmalıdır. Hastaların %10 unda VUR görölmekte ve bazı yazarlara göre bu reflüğn düşük dereceli olduğu ve spontan düzeleceği yönündedir. Bizim serimizde hastaların %52 sine MSUG yapılmış ve ancak %6 sında VUR saptanmıştır. Bu sonuç gerçekten de MSUG nin yapılması konusunda daha seçici davranılması US de üreterlerin geniş olduğu olgularda yapılması görüşünü desteklemektedir^{1,2,5,6,20}.

ÜPBD da dismembered pyeloplasti önerilen en ideal operasyon tekniğidir ^{1,2,3,22,23}. Endopyelotomi ve laparoskopik pyeloplasti de son yıllarda sıklıkla yapılmaya başlanmıştır ^{1,2,5,6,24}.

Pyeloplasti operasyonunda stent uygulanmasının gerekmediğini bildiren çalışmalar olmakla birlikte yaygın olarak kabul gören görüş anastomotik bir stent konulmasıdır ^{22,26,27}. Serimizde ki olguların %40 ına JJ stent %18 ine trananastomotik stent %25 ine ise nefrostomi tüpü konulmuştur. Olguların %17 sinde ise herhangi bir stent uygulaması yapılmamıştır. Komplikasyonlar arasında ise bu gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Neonatal hidronefroza konservatif yaklaşım genel olarak kabul edilen bir görüş olmakla birlikte yaklaşım kriterleri arasında birtakım farklılıklar vardır. Örn. Dhillon ve arkadaşları pelvis çapının 50 mm nin üzerinde olduğu tüm olgularda mutlaka pyeloplasti yapılması gerektiğini bildirirken Koff ve arkadaşları ise neonatal hidronefrozlara başlangıçtaki pelvis çapı ne olursa olsun öncelikle konservatif takip edilmesi fakat seri ölçümler yaparak gerçekten tıkanıklık varlığının belirlenmesi ve tıkanıklık varlığında ise erken cerrahi önermektedir ^{4,11,12,28,29} Büyük çocuklarda yapılan tetkiklerin yenidoğan için çok yanıltıcı olabileceğini ve bu nedenle birçok hastaya gereksiz pyeloplasti yapılabileceği görüşünü savunmuştur.

Antenatal hidronefrozu olan olgularda yenidoğan döneminde obstruksiyon olduğu belirlenir ve erken cerrahi tedavi uygulanırsa büyük çocuklardan farklı olarak hidronefrozun tamamen düzelebileceği veya iyileşebileceği yönünde birçok yazı vardır ^{11,12,15}. Serimizde de benzer bulgular saptanmıştır. Hastaların %80 inde TRF lar %5 den daha fazla bir düzelme saptanmış özellikle antenatal tanıli olup erken yaşta cerrahi yapılan olgularda dilatasyonun yüksek oranda gerilediği veya düzeldiği gözlenmiştir.

Sonuç olarak antenatal tanı ve takip ÜPBD olan hastaların klinik seyrini olumlu etkilemiş ve gereksiz cerrahi girişim oranının azaltmıştır.

Kaynaklar

1. Mouriquand P. Congenital anomalies of the pyeloüreteral junction and ureter in O'Neill JA Rowe M. Pediatric Surgery 5 th edition. By Mosby-Year Book pp 1591-1608, 1998
2. Flashner SC. and King L. Ureteropelvic junction in Kelalis PP. Lowel RK at al. Clinical Pediatric Urology 3th edition by WB Saunders Company pp:693-966 1977
3. Sutherland. RW. Chung SK. David R. Gonzales R. Pediatric pyeloplasty. Outcome analysis based on patient age and surgical technique. Urology 50(6). 963-966, 1997
4. Dillon HK. Prenatally diagnosed hydronephrosis: the Great Ormond Street experience. BJU 81:829: 39-44, 1998

5. Caplan DE, Synder HM. Uretral obstruction and malformation in Ashcraft KW et al. Pediatric Surgery 3 th edition by W Saunders Company pp 690-705, 2000
6. Steinhardt GF. Ureteropelvic junction obstruction in Gonzales ET (edt) .Pediatric Urology Practice by Lippincott Williams & Wilkins pp 181-204 1999
7. Elder JS, Stansbery R, Salzman AA. Renal histological changes secondary to ureteropelvic junction obstruction. J Urol 154 (2):719-22, 1995
8. Ruano-Gill D, Coca-Payers A, Tejedo-Maten. A. Obstruction and normal recanalization of the ureter in the human embryo. its relation to congenital obstruction. Eur Urol 1: 287-290, 1975
9. Koff SA, Hayden LJ, Cirulli C. Pathophysiology of the ureteropelvic junction obstruction: experimental and clinical observation. J Urol 136: -3, 1986
10. Olsen PR. The renal pelvis and ureteral peristalsis: I pelviometry. Scand J Urol Nephrol 13: 269, 1979
11. Koff SA. Postnatal management of antenatal hydronephrosis using an absorvational approach. Urology 55:609-611, 2000
12. Ulman I, Jayanthi VR, Koff SA. The long term follow up of newborns with severe unilateral hydronephrosis initially treated nonoperatively. J Urol 164(11):1-11, 2000
13. Büyükuşal SCN. Experience of Pediatric nephrourology group of İstanbul with antenatally detected obstructive uropathy. 25th Biannual meeting of Society for Fetal Urology
14. Aydınlı K, Başaran N, Büyükuşal SCN, Çalışan S, Danişmend N, Kılıç N ve diğ. Neonatal nefroloji günleri bildiri özet kitabı s:60 1-2 Mart 1995 İstanbul
15. Bevely S, Rodeck CH. Fetal intervention in Thomas DFM et al. Ürological disease : the fetus and infant- diagnosis and management, New York, Butterworth Heinmann (in press)
16. Koff SA: Neonatal management of unilateral hydronephrosis. Role for delayed intervention. Urologic clinics of North America 25(2):181-86, 1998
17. Pope JC, Hernanaz-Schulman M, Scowalter PR. The value of Doppler resistive index and peak systolic velocity in the evaluation of porcine renal obstruction. J Urol 156: 730-33, 1996
18. Koff SA. Diagnostic criteria for assessing obstruction in the newborn with unilateral hydronephrosis using the renal growth renal function chart. J Urol 154: 6626, 1998
19. Imaji R, Dewan PA. Calyx to paranchyma ratio in ureteropelvic junction obstruction . BJU int 89(19):73-7, 2002
20. Kım YS, Do SH, Hong CH, Kim MJ Does every patient with ureteropelvic junction obstruction need voiding cystoureterography? J Urol 165(6):5-7, 2001
21. Conway JJ 'Well-tempered 'diuresis renography: Its historical development , physiological and technical pitfall and standardized technique protocol. Semin Nucl Med 22: 74-1992
22. Nguyen DH, Alibadi H, Erocole CJ, Gonzez R. Nointubated Anderson Hynes repair of ureteropelvic junction obstruction in 60 patient. J Urol 142:704-1989
23. Wolpert JJ, Woodard JR, Parrott TS. Pyeloplasty in the young infant. Jurolog 142:573-76, 1989
24. Khan AM, Holman E et al : Endopyelotomy. Experience with 320 cases . J Endourol 11(4) 243-46, 1997
25. Kılıç N, Başaran N, Büyükuşal SCN, Danişmend N, Söylet Y, Ocak V ve diğ. Antenatal tanıli obstructif üropatilerde prognostic factörler. 3. ulusal pediatric Urology Kongresi. 1-2 Mayıs 1995 Bursa
26. Hussain S, Frank JD. Complication and length of hospital stay following stented and unstented pediatric pyeloplasty. BJU 73:87-91, 1994
27. Wolin M. et al. Priorities in urinary diversion following pyeloplasty. J. Urol 142:576, 1989

28. Alladi A. Agarwala S et al. Postnatal outcome and natural history of antenatally-detected hydronephrosis. *Pediatr Surg* 16: 569-572, 2000
29. Misra D. Kempley ST, Hird MF: Are patients with antenatallyt diagnosed hydronephrosis being over investigated and overtreated . *Eur J Pediatr Surg* 9:3003-6, 1999

Oral Presentation / Sözlü Sunum**One of the Rare Causes of the Long Qt: Fahr's Syndrome**

**Uzman Dr. Esra Polat¹, Uzman Dr. Rifat Kılıçaslan¹,
Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Cihat Demir²**

¹Fethiye Devlet Hastanesi

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet

Fahr Sendromu, bilateral intrakranial kalsifikasyonlar görülen nadir hastalıklardan biridir. Fahr Sendromu etiyolojisinde; endokrin hastalıklar, yetişkin başlangıçlı nörodejeneratif hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, kalıtsal ve erken başlangıçlı sendromlar yer almaktadır. Hastalarda genellikle nörolojik bulgular, hareket bozuklukları, nöropsikiyatrik bulgular gözlenmektedir. Ayrıca nadir görülen Fahr Sendromu'nda kardiyak olarak, Uzun QT ve aritmi görülebildiği bilinmektedir. Biz bu vaka olgusunda 41 yaşında erkek senkop atağı ile acil servise başvuran hipokalsemisi olan EKG'de Uzun QT'si olan Fahr Sendromlu bir hastayı sunacağız. Hastamızın takiplerinde suisid başvurusu ile bir ay sonra acil servise başvuru öyküsü olduğu gözlenmektedir. Hastanın suisid dönemindeki tetkiklerinde hipokalsemisinin devam ettiği, EKG'sinde Uzun QT'nin devam ettiği gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fahr Sendromu, Uzun QT, senkop, suisid, hipokalsemi

One Of The Rare Causes Of The Long QT: Fahr's Syndrome**Abstract**

Fahr's Syndrome is one of the rare diseases with bilateral intracranial calcsifications. Endocrine disorders, adult-onset neurodegenerative conditions, infectious diseases, hereditary or early onset syndromes are included in the etiology of Fahr's Syndrome. Neurological symptoms, movement disorders and neuropsychiatric findings are generally observed in patients. It is also known that cardiac, Long QT and arrhythmia can be seen in Fahr Syndrome which is rare. In this case, we will present a 41 year old male patient with Fahr's Syndrome, who was admitted to the emergency room with a syncope attack, and had o Long QT in ECG with hypocalcemia. In the follow up of our patient, it was observed that he had a history of admitting to the emergency department after one month with a suicide attempt. It was observed that the hypocalcemia contiuned in the blood tests of the patient during the suicide period and Long QT continued in his ECG.

Keywords: Fahr's Syndrome, Long QT, syncope, suicide, hypocalcemia.

1. Introduction

Fahr's Syndrome is one of the rare diseases with bilateral symmetrical calcifications in the basal ganglia and dentate nuclei. ¹ Movement disorders, cognitive disorders, speech disorders, cerebellar findings, psychiatric symptoms and pyramidal symptoms can be observed in Fahr's Syndrome. ² In addition, it is known that Long QT can be seen in Fahr Syndrome. In this case, we will present a 41



years old male patient with Fahr's Syndrome with syncope attack, suicide attempt, hypocalcemia and Long QT on ECG.

2. Case Report

A 41 years old male patient was admitted to the emergency department with the syncope attack. The patient has been followed up with a diagnosis of hypoparathyroidism for 12 years. He has a history of using 2500 mg/day calcium. It was learned that the patient did not take calcium in the three days before syncope attack. His blood tests was seen; calcium 4,68 mg/dl (8,6-10,2 mg/dl), magnesium 1,69 mg/dl (1,7-2,55 mg/dl), parathormone < 1,2 pg/ml (15-65 pg/ml). The patient's ECG had QTc:511 ms, Long QT syndrome. (ECG-1) Left ventricular ejection fraction was normal in his echocardiography. Calcifications were observed in bilateral hemispheres and basal ganglia in the brain CT that was taken to the patient, consistent with Fahr's Syndrome. (Image-1) Calcium gluconate and magnesium sulfate replacement was administered to the patient with hypocalcemia and hypomagnesemia but no recover was observed in the his QT. The patient refused the treatment on the second day and wanted to the hospital. The patient was started oral calcium 1000mg/day and magnesium 365 mg/ day. In the follow up of the patient, a suicide attempt was made with ratsbane taking one month later. His blood tests were calcium 6,81 mg/dl and magnesium 1,81 mg/dl. He still had a Long QT on his ECG. Intravenous calcium gluconate replacement was administered to the patient. On discharge 2000 mg/day calcium, 0,5 mg/day calcitriol and psychiatically olanzapine 2,5 mg/day and sertraline 25mg/day were started.

3. Discussion

Fahr's Syndrome begins to affect patients in the 3rd and 4th decades. ³ In the etiology of Fahr's Syndrome with calcifications in bilateral basal ganglia; endocrine disorders, adult-onset neurodegenerative conditions, infectious diseases, hereditary or early onset syndromes. It is inherited most often as an autosomal dominant inheritance. ³ The most common disorder in the etiology of Fahr's Syndrome is parathyroid hormone metabolism disorders. ⁴ Hypoparathyroidism in the most common cause of calcium metabolism disorder seen in Fahr's Syndrome. ⁴

Fahr's Syndrome can cause cortical dementia, organic psychosis, depression, jealousy, persecution, intoxications, apathy, obsessive-compulsive disease, attention problems, change in cognitive functions, extrapyramidal movement disorders. ²

Our patient also had hypocalcemia due to hypoparathyroidism. There were intracranial calcifications in the brain CT. In addition, he had neuropsychiatric findings such as syncope attack and suicide attempt due to depression. Long QT was present in the ECG our patient. All this made us think of Fahr's Syndrome, which develops secondary to hypoparathyroidism and hypocalcemia.

The treatment of Fahr's Syndrome, is symptomatic. ⁴ Patients with Long QT and Fahr's Syndrome are at risk of arrhythmia and seizures. ⁵ Therefore, electrolyte imbalance should be checked firstly and corrected if any

If hypoparathyroidism or Ca/P metabolism is present, short term intravenous calcium gluconate, long term oral calcium and calcitriol treatment are recommended. ⁴

4. Conclusion

Fahr's Syndrome is one of the rare diseases. It should be kept in mind that it may cause Long QT and arrhythmias, which may also have cardiac findings other than those presenting with neuropsychiatric findings. Especially in patients presenting with syncope, we should definitely have an ECG.



References

1. Asokan AG, D'souza S, Jeganathan J, Pai S. Fahr's Syndrome-An Interesting Case Presentation. *Journal of Clinical & Diagnostic Research* 2013 Mar; 7(3): 532–533.
2. Manyam BV, Walters AS, Narla KR. Bilateral Striopallidodentate Calcinosi: Clinical Characteristics of Patients Seen in a Registry. *Movement Disorders*. 2001 Mar;16(2):258-64.
3. Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A et al. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013 Oct 8;8:156.
4. Donzuso G, Mostile G, Nicoletti A, Zappia M. Basal ganglia calcifications (Fahr's syndrome): related conditions and clinical features. *Neurological Sciences*. 2019; 40(11): 2251–2263.
5. Jeon I, Cho KY, Kim SW. Concomitant Fahr's syndrome and thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament caused by idiopathic hypoparathyroidism – case report. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2019 Aug 7;20(1):362

ECG-1. Long QT

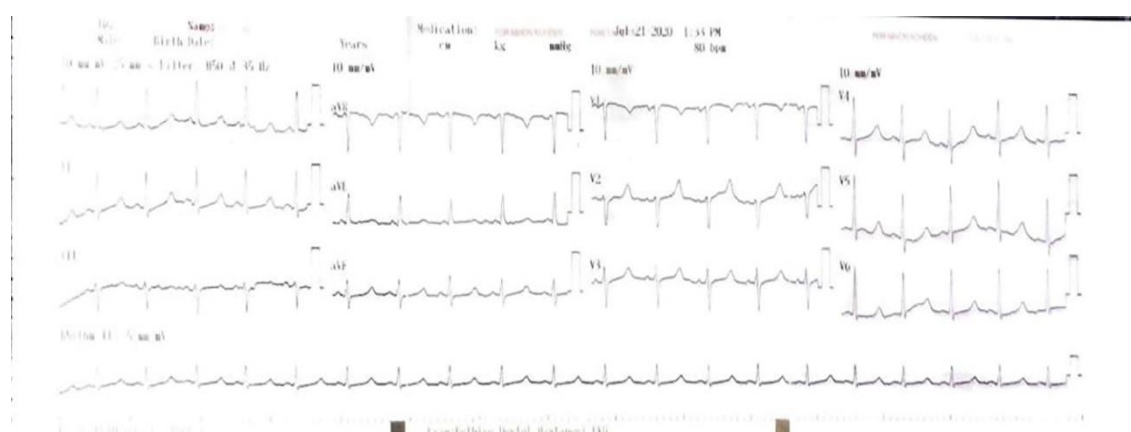


Image-1: Calsifications in the basal ganglia.

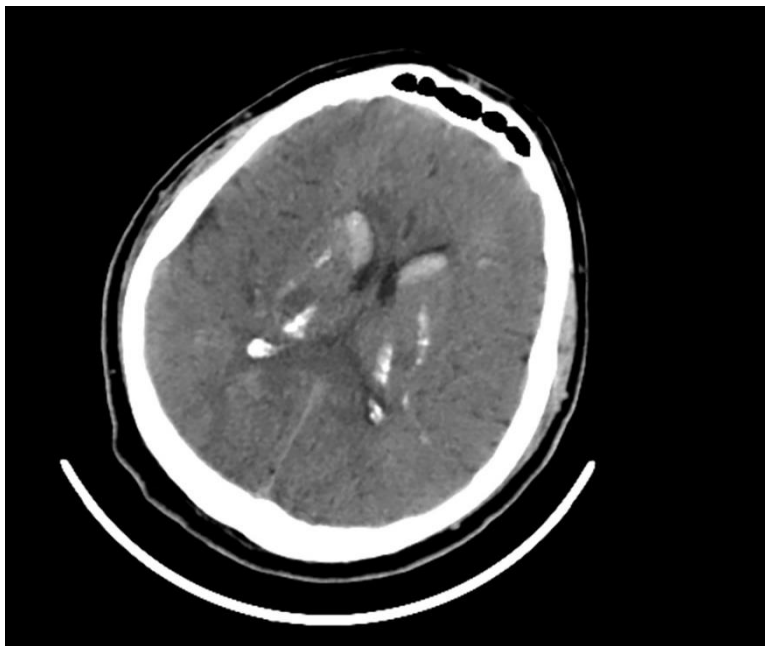
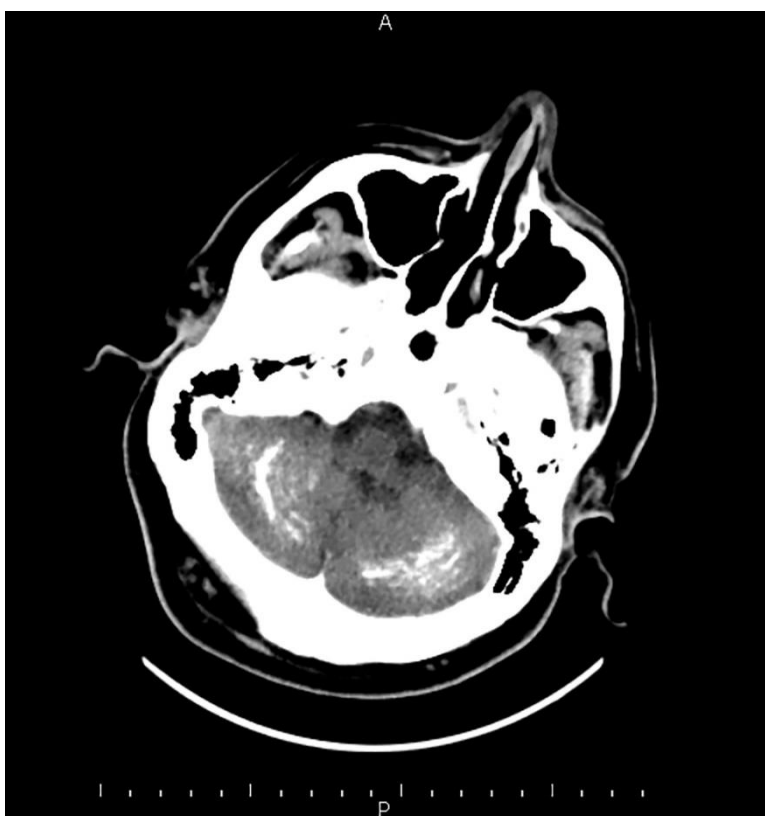


Image-2: Calsification in the tentorium cerebelli.



Oral Presentation / Sözlü Sunum**Taze Kuzu Kadavrasında Posterior Lomber Pedikül Vidası Uygulamasına Yönelik Laboratuvar Eğitim Modeli****Uzman Dr. Alp Karaaslan ¹**¹*Şehit Prof Dr İlhan Varank Sancaktepe
Eğitim Araştırma Hastanesi***Özet**

Modelimizin, transpediküler vidalama tekniğini öğrenme aşamasında olan nöroşirurji uzmanlık öğrencileri için ulaşılması kolay, ucuz, tekrarlanabilir ve basit bir model olarak kullanılabileceğini göstermeyi amaçladık.

Modelimizde, veteriner kontrolünde kesim yapılarak elde edilen ve +4 derecede 6 saat bekletilen, 2 yaş kuzu kadavra omurgası kullanıldı. 4,5 x3,5 milimetre çapında pedikül vidasının, kadavranın torakolomber bölgesine, skopi eşliğinde ve laboratuvar ortamında yerleştirme işlemi yapıldı. Kuzu ile insan omurgası arasında anatomik farklar olsada, paravertebral kas, faset, pedikül açısından benzerlik olduğu saptandı. Bu eğitim modelinin gerçek cerrahi girişimi yeterli şekilde simüle ettiği görüldü.

Literatürlerde, deneysel hayvan modeli olarak, keçi, köpek, domuz, at, fok balığı gibi çok çeşitli hayvanlar kullanılmıştır. Ancak bunların pek çoğu, hem elde etme hem de uygulama aşamasında ekonomik, sosyal, tıbbi sorunlar çıkartacak materyallerdir. Kuzu omurgası bu sorunların hiç birisini taşımaması açısından, kolay elde edilebilen bir modeldir. Modelimizde posterior lomber pedikül vidası uygulamasını öğrenmek için, taze kuzu omurgasının ideal bir model olduğunu, asistanlara pratik yapma imkanı verdiğini, gerçek cerrahi uygulamada nörovasküler komplikasyon oranını düşüreceğini saptadık. Ayrıca anestezi verilmediği için, anesteziye bağlı komplikasyonlarla uğraşmadan güvenle uygulanabilme fırsatı olduğunu gösterdik.

Anahtar kelimeler: Taze kuzu omurgası, pedikül vidası, skopi

Laboratory Training Model for the Application of Posterior Lomber Pedicle Screw in Fresh Lamb**Abstract**

We aimed to show that our model can be used as an easy-to-reach, cheap, repeatable and simple model for neurosurgery residents who are learning the transpedicular screwing technique.

In our model, 2-year-old lamb cadaver spine obtained by slaughtering under veterinary control and kept at +4 degrees for 6 hours was used. Pedicle screw with a diameter of 4.5 x3.5 millimeters was placed in the thoracolumbar region of the cadaver under flouroscoy and in the laboratory environment.

Although there were anatomical differences between lamb and human spine, paravertebral muscle, facet, pedicle were found to be similar. This training model was found to adequately simulate the actual surgical intervention.

In the literature, a wide variety of animals such as goat, dog, pig, horse, seal have been used as an experimental animal model. However, most of them are materials that will cause economic, social and medical problems in both the acquisition and application stages. The lamb spine is an easily obtainable model in terms of not having any of these problems. In our model, we determined that the fresh lamb spine is an ideal model to learn posterior lumbar pedicle screw application, it gives the residents the opportunity to practice, and it will reduce the rate of neurovascular complications in real surgical practice. In addition, since anesthesia is not given, we have shown that it can be applied safely without dealing with complications related to anesthesia.



Keywords: *Fresh lamb spine, pedicle screw, scope*

Giriş

Omurga cerrahisinde transpediküler vida uygulamaları günümüzde yaygın olarak kullanılan cerrahi yöntemdir. Bu yöntemin öğrenilmesi genç hekimler için zordur ve uygulanması esnasında vasküler ve nöral komplikasyonlar gelişebilir.

Klinik uygulamalara geçilmeden önce laboratuvar ortamında insan kadavrasında yapılan çalışmalar önemli olmasına rağmen maliyeti yüksektir ve ulaşılması zordur.

Bu laboratuvar çalışma yöntemi ile öğrenciler, eğitimlerinin erken döneminde vertebra anatomisi ,kemik ligaman yapıları ile çalışmaya , transpediküller vidalamanın yapıldığı pedikül yapılarına ve bu girişimlerde çok önemli ola boyut ve açı verme kavramlarıyla ile yakınlık kurarlar.

Biz çalışmamızda özellikle , transpediküler vidalama tekniğini öğrenme aşamasında olan nöroşirurji uzmanlık öğrencileri için ulaşılması kolay ,ucuz tekrarlanabilir ve basit bir model olarak kullanılabileceğini göstermeyi amaçladık. Alterantif öğrenme amacı olarak gördüğümüz kuzu omurgası her yerde bulunabilen ucuz ve insan omurgasıyla benzerlik taşıması açısından seçilmiş bir modeldir.

Genel Bilgiler

İnsan omurgası toplam 33 adet vertebra'nın birleşmesinden meydana gelmiştir. Bunlardan 7 tanesi servikal , 12 tanesi torakal ve 5 tanesi lomber vertebra'dır. Ayrıca birbirine kaynaşmış 5 tane sakral ve 4 tane koksigeal vertebra bulunmaktadır. Vertebra'nın önde korpusu arkada arkusu bulunur. Vertebra'nın korpusundan arkusuna doğru uzanan yapılara pedikül adı verilir . Korpus ,lamina , pedikül foramen vertebraleyi oluştur (1).

Foramen vertebralenin üst ,üste binmesiyle kanalis vertebralis meydana gelir. Bu kanalın içinden de medulla spinalis, zarlar, spinal kökler geçer. Lamina ve pedikülün birleştiği yerde üç çift çıkıntı vardır bunlar superior artiküler proses , inferior artiküler proses , transvers proses orta hatta iki laminanın birleştiği yerde arkaya doğru uzanan yapıya spinöz proses adı verilir. Üsteki vertebra'nın inferior artiküler prosesleriyle altaki vertebra'nın superior artiküler prosesleri birleşerek faset eklemi meydana Kgetirir .Vertebraya yandan bakıldığında korpus,pedikül ve superior artiküler proses arasındaki çentiğe insisura superior aynı şekilde korpus , pedikül, inferior artiküler proses arasında ki çentiğe insisura inferior denilir. Eklem yapmış kollumma vertebraliste bu iki insisuranın birleşmesiyle oluşan foramene intervertebral foramen denir ki bu foramenden sinir kökü çıkar (2) .

Pedikül Anatomisi

Pedikül, anterior ve posterior kolonları birbirine bağlayan tüpe benzer oval bir yapıdır. Pedikülden yapılan koronal kesitte vertikal çap , horizontal çaptan büyük olacak şekilde ovaldir. Lomber bölgede bu horizontal çap daha fazladır. Yaklaşık L1 de 7 mm olan çap L5 de 10 mm dir. Pedikülün medial duvarı dural keseyle komşudur . Alt duvardan ise kök geçer , bu yüzden pedikülün alt duvar yaralanmaları üst duvar yaralanmalarından daha tehlikelidir (3-4-5).

Pedikül Vidaları

Pedikül vidaları servikal, torakal , lomber , sakral bölgelerde kullanılmaktadır. Orta ve üst torakal bölgelerde pedikülün ince olması ve spinal kanalın çoğunu omiriliğin işgal etmesi nedeniyle daha



dikkatli olunmalıdır. Torakolomber bölgede kullanılan vidaların çapları 4,5 mm 7,5 mm arasında değişir. Vida uzunlukları 30-55 mm arasında değişir (7) .

Pedikül Vidalarının Avantajları

1. Her üç kolona ait yük taşıma kapasitesine sahiptir.
2. Fleksiyon, ekstansiyon ile torsiyonel yüklenmeye olan direnci artırır.
3. Erken mobilizasyonu sağlar.
4. Kemik Füzyonu artırır.
5. Skolyozda, Spondilolistezisde, Kifotik deformitede, Fraktür de kullanılır (7).

Pedikül Vidalarının Dezavantajları

- 1)Nörovasküler yaralanma
- 2)Uzun ameliyat süresine bağlı kan kaybı
- 3) Pedikül kırılması. (7)

Pedikül Vidalama Tekniği

Üç aşama mevcuttur.

Preoperatif Aşama

Opere edilecek hastaların preoperatif dönemde direkt grafilerin ve spinal BT'lerinin dikkatli incelenmesi şarttır. Kırık vertebranın üstünde altında hangi seviyelere veya kaç aralıkla vida konulacağı tespit edilmelidir. Vida konulacak pediküllerde kırık varlığı, ve pedikül genişliğinin vidaya uyumu araştırılmalıdır (7). Vida yerleştirilecek olan pedikülün genişliği BT den ölçülebilir. Vida çapının pedikül dış korteks kalınlığını %70-80 dolduracak genişlikte olmalıdır. Biyomekanik testler vidanın korpus uzunluğunun %70-80 'ine ulaşacak şekilde olmalıdır (6-7).

İntraoperatif Aşama

Prone pozisyonunda yatırılan hastanın cerrahi kesisinin hangi aralıkta yapılacağını önceden kestirmek için ameliyat başlangıcında skopi kontrolüyle yapılması gereklidir. Cerrahi kesi vida konulacak segmentler arasına yapılır .Kesi üst ve altta bir iki segment daha uzunlukta açılması gerekir. Adele periostla sıyrıldıktan sonra bu sıyrılma işleminin transvers çıkıntıların ucu görünecek kadar yanlara doğru açılması gerekir (8). Transpediküler vida yerleştirilmesi sırasında skopi ve ,intraoperatif direkt grafi kullanılsa da en önemli yol gösterici anatomik bilgidir (8).

Lomber bölgede vida yerleştirilmesi işleminde, İnterseksiyon tekniği, Aksesuar çıkıntı tekniği, Pars tekniği olmak üzere üç teknik tanımlanmıştır. Vida yerleştirilmesinde ilk yapılması gereken kemik korteksin ronjur yardımıyla alınmasıdır. Daha sonra sivri uçlu bir delici yardımıyla birkaç milimetrelik yol açılır. Künt uçlu rehber yardımıyla pedikülün spongios kemik komponenti içinde ilerletilir. Pedikül içinde yol açıldıktan sonra,pedikül test rehberi yardımıyla pedikül duvarının delinip , delinmediği test edilir. Pedikülün bütün duvarları kontroledilir. Son olarak preoperatif planlamada uygun buluna çapta ve uzunlukta pediküler vidayerleştirilir. Rodlar çeşitli uzunlukta olabilir kalın rodler daha rijit internal fiksasyon sağlar İnce rodler ise daha kolay şekil verilir. Rodların transvers bağlantıyla birbirine bağlanması rotasyonel stabiliteyi sağlar. İlerleyen zamanlarda metal

yorgunluğunu engellemek için posterior, posterolateral ve interbody füzyon kullanılmalıdır. Kapatma aşamasında dekortikasyon yapıp spongioz kemik grefti eklenmelidir(7-9-10).

Postoperatif Aşama

Vida yerleştirilmesinden sonra mutlaka bilgisayarlı tomografi (BT) ile kontrol yapılmalıdır. Vida malpozisyonu varsa mutlaka vida revize edilmelidir. Vida malpozisyonunda özellikle lateral penetrasyon sistemin yetersiz stabilizasyonuna neden olur (11-12-13-14) .

Posterior Enstürmantasyon Uygulamasına Bağlı Komplikasyonlar

Vida Malpozisyonlar , enfeksiyon, retroperitoneal organ yaralanması, BOS Fistülü.(15), vida kırılması, plak rod kırılması , koreksiyon kaybı, vida gevşemesi, pseudoartroz, yara açılması ve iyileşmesinde gecikme.(16)

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Dr Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinde yapılmıştır .İstanbul Pendik'te veteriner kontrolünde kesim yapılan mezbahadan elde edilen taze kuzu kadavra omurgasının torakolomber bölgesi elde edildi. +4 derecede 6 saat bekletilerek kullanıldı. Görüntülemeler dijital fotoğraf makinesi(Nikon Coolpix 4500 Japan), C kollu Skopi ile elde edildi. Çalışmada kullanılan cerrahi aletler (Kerison Ronjure , Periost kaşığı,Bız,kontrol probu,tap, cilt ekartörü,4,5x 3,5 mm çapında pedikül vidası ,rod , arabağlantı) Kliniğimiz tarafından kullanılan spinal setteki aletlerin eski kullanılmayan aletlerdir. Taze kuzu kadavra omurgasında posterior pedikül vidası uygulanması için 3 basamaklı bir plan öngörüldü. İlk basamakta, kuzu omurgası skopi yardımıyla prone pozisyonda yerleştirildi. Spinöz procesler belirlendi. Önce bistürü ve sonrasında monopolar koter yardımıyla fasya insizyonu yapıldı. İkinci basamakta pedikül tanımlandı. Son basamakta ise pedikül vidaları yerleştirildi.

Bulgular

Skopi yardımıyla omurga prone pozisyona getirildikten sonra, spinöz procesler hissedilerek bistürü ve monopolar yardımıyla fasya kesildi. Periost kaşığı ve spanç yardımıyla paravertebral kaslar diseke edildi. Pedikül aksial planda transvers proces , sagital planda lateral superior fasete doğru çizilen iki hattın kesişmesi sonucu tespit edilen noktadır. Bu nokta skopiyle teyit edildi. Lamina ve faset tanındı. Faset, Kerrison Ronjure yardımı ile dekortike edildi ve pedikülden vertebra korpusuna doğru bız yardımıyla pedikül vidasının giriş yeri ayarlandı.Tap yardımıyla pedikül vidasının yeri uygunlaştırıldı. Korpusa 4,5x 3,5 milimetre transpediküler vida yönlendirildi. Skopi eşliğinde vidanın korpus içindeki yeri teyit edildi.

Laboratuvar modelimiz de kuzu ile insan omurgası arasındaki anatomik farklar olasa da paravertebral kas, faset, pedikül, açısından farklı olmadığı anlaşıldı. Bu çalışma da gerek makro cerrahi, anatomik yapılar ve uygulanan cerrahi bağlamında geliştirilen eğitim modelinin gerçek cerrahi girişimi yeterli şekilde simüle ettiği görüldü.

Tartışma

Posterior rijid segmental stabilizasyon torakolomber enstürmanların ensık kullanılan şeklidir.(7) Pedikül vidasını posterior stabilizasyon amaçlı kullanımı 1963 yılında Roy-Camille tarafından

başlatılmıştır.(17) Lomber fraktür ,lomber metastaz primer omurga tümörleri , lomber sakral füzyon yüksek dereceli spondilolistezis tedavisinde kullanılmıştır.(18) Pedikül vidasının yanlış yerleştirilmesi , spinal füzyon enstürmantasyonunda potansiyel komplikasyon olup, nörolojik hasara yol açabilir % 42 oranında sık görülür.(7-8) Örneğin , vida pedikülün Üst duvarını delip disk mesafesine giderse yeterli posterior stabilizasyon yapamaz . Pedikülün alt duvarı delip, pedikülün dışına çıkarsa, dura ve kök hasarına yol açabilir .Vida pedikülün medial duvarını delerse, kök hasarına yol açar. Pedikülün lateral duvarı delinirse segmental damar hasarı ve yetersiz vida fiksasyonudur. (2- 7)Bu malpozisyona bağlı risklerde, yeterli spinal anatomi bilgisi cerrahi deneyim ve doğru endikasyonla azaltılabilir .

Posterior lomber pedikül vidasını öğrenilmesi zaman alan cerrahi bir yöntem olması nedeniyle uzmanlık eğitiminin son yıllarında uygulama imkanı bulunur .Biz bu model ile bu tekniği hiç bilmeyen bir nöroşirürji asistanının yöntemi rahatlıkla öğrenebildiğini gördüğümüz gibi, öğrenmek için asistanlığının ilk yıllarından itibaren bu imkanı olduğunu ,kuzu kadavra omurgasında erken dönemlerde öğrenebileceğini gösterdik. Uzmanlarında bu modeli kullanarak tecrübelerini artırmabileceklerini gösterdik.

Posterior lomber pedikül vidası uygulanması komplikasyona çok açık bir cerrahi yöntem olması nedeniyle pratik yapmak çok fazla önem taşır, aletlere yatkınlığın erken dönemde kazanılması ileride gerçek cerrahi uygulamalarda büyük avantaj sağlar. Posterior lomber pedikül vidasının uygulanabileceği insan modelleri bulmak çok güçtür. Hem zaman hem de maddi açıdan büyük sorunlar taşır.

Literatürde kullanıldığını gördüğümüz at, domuz, köpek, fok gibi hayvanları bulmak zordur ve ayrıca sosyal, tıbbi ve etik sorunları beraberinde getirir .Oysa bizimmodelimizde kullandığımız taze kuzu kadavrası her yerde kolaylıkla bulabileceğimiz gibi fiyat bakımından da çok daha uygundur. Veteriner kontrolünde kesilen hayvanlar olması nedeniyle kist hidatik ,trişinoz kuduz gibi hastalıklarla karşılaşılması oranı düşüktür.

Bu yöntemin en önemli avantajlarından biriside uygulamanın canlı hayvan modeli olmadığından anesteziye gerek olmamasıdır .Ayrıca hayvanın anestezi almaması buna bağlı yer, zaman, pozisyon ve anestezi maddelerin beraberinde getirdiği risklerden uzak olmasını sağlar .Asistanlar taze omurga üzerinde anestezi olmadığından zaman sınırlaması olmaksızın çok sayıda pratik yapabilirler. Bu durum asistanların aletlere olan uyumunu artırarak posterior lomber pedikül vidası uygulamasında çok önemli olan üç boyutlu düşünme yeteneklerini de geliştirirler.

Bizim modelimiz dışında literatürde çeşitli deneysel modeller vardır .Yaşargil ve arkadaşlarının yaptığı insan beyni kadavra modelinde beyin damarları renkli sıvıyla boyanarak mikro cerrahi tekniklerle serebral vasküler yatak ve araknoid sisternalar gösterilmiş ve bu şekilde anevrizma kliplenmesi , bypass, vasküler ve sisternal diseksiyon , intraparaklimal rezeksiyon için mikro cerrahi tekniklerin geliştirilmesinin hedeflendiği bir model oluşturulmuştur .

Kalaycı ve arkadaşlarının koyun omurgası kullanılarak yaptığı çalışmada çeşitli disektomi teknikleri konusunda pratik ve tecrübe edilmesi amaçlanmıştır. Bu modelin basit ucuz ,tekrarlanabilir bir model olduğu ve insan omurgasından önce bu model üzerinde pratik yapılabileceği anlaşılmıştır .Bu model bizim geliştirdiğimiz modele benzemektedir .Bizim bu modelimizde posterior lomber pedikül vidası uygulanmasını öğrenmek için taze kuzu omurgasının ideal bir model olduğunu, mesleğe yeni başlayan genç asistanların bu tekniği öğrenmek için erken dönemde uygulamaya başlayabileceklerini ve istedikleri kadar pratik yapabilme imkanı vermesi sonucu gerçek cerrahi uygulamalarda nörovasküler

komplikasyon oranının düşeceğini ve anestezi gerekmediğinden zaman kısıtlaması ve anesteziye bağlı komplikasyonlara uğraşmadan bu yöntemi güvenle uygulama fırsatı olduğunu öğrendik .

Ayrıca pedikül vidası uygulanmasından sonra modelin kolaylıkla taşınabilir ve saklanabilir olması nedeniyle tomografi ile konulan vida ve pedikül ilişkisini göstermek ve bu uygulamada çok önemli olan vida giriş yeri ve yönelimi, vida açısı gibi önemli noktaları tomografi eşliğinde radyolojik olarak değerlendirme fırsatı vermektedir. Literatürde bakıldığında deneysel hayvan modelleri olarak keçi, köpek, domuz, at, fok balığı gibi çok çeşitli hayvanlar kullanılmıştır , ancak bunların pek çoğu hem elde edilmesi hemde uygulama aşamasında ki ekonomik, sosyal, tıbbi sorunlar çıkartabilecek materyallerdir. Bizim modelimizde kullandığımız kuzu omurgası yukarıda sıraladığımız sorunların hiçbirini taşıması açısından kolay elde edilebilen bir modeldir .

Sonuç

Posterior rijid segmental stabilizasyon torokolomber enstürmanların en sık kullanılan şeklidir. Pedikül vidasının yanlış yerleştirilmesi, spinal füzyon enstürmantasyonunda potansiyel komplikasyonu olup nörolojik hasara yol açabilir .Posterior lomber pedikül vidası uygulaması komplikasyona çok açık bir cerrahi yöntem olması nedeniyle pratik yapmak çok daha fazla önem taşır ,aletlere yatkınlığın erken dönemlerde kazanılması ileride gerçek cerrahi uygulamalara büyük avantaj sağlar .

Bu modelde, Posterior pedikül vidası uygulamasına yönelik 3 basamaklı bir yaklaşım tasarlandı. Bu posterior pedikül vidası ile stsbilizasyon modelinin bu yönde yapılan spinal cerrahi yaklaşımı iyi bir şekilde simüle ettiği ve kullanışlı olduğu görüldü.

Geliştirilen model ile uzmanlık öğrencilerinin yöntemi rahatlıkla öğrenebildiğini gördüğümüz gibi öğrenmek için asistanlığın ilk yıllarında itibaren kuzu kadavra omurgasında yöntemin erken erken dönemlerde uygulanabileceğini düşünüyoruz. Posterior lomber pedikül vidası modelimiz spinal cerrahiye ilgi duyan asistanlar ve uzmanlar için güvenli, pratik ,ucuz , elde edilmesi basit etkin bir öğrenme modeli olduğunu düşünüyoruz .

Kaynaklar

1. Katz JN Lipson SJ, Chang LC et al :Seven to ten year outcome of decompressive surgery for degenerative Lumbar Spinal Stenosis .Spine 1996;21(1):92-98
2. Dickman CA, Fessler RG, Mac Millan .Transpedicular screw-rod fixation of lumbospine Operative Technique and outcome104 cases Neurosurgery 1992; 77:860-870
3. İslam C, Güzel MB, Sakkul BU. Computer-aided pedicle screw placement using frameless stereotaxis Spine1996;21:202-3
4. Krag MH, Weaver DL, Beynon BD, Haugh LD Morphometry of thoracic and lumbar spine related to transpedicular screw placement for surgical spinal fixation Spine1998;13(1):27-32
5. Misenhier GR, Peek RD,Wiltse LL, Rothman SL ,Widell EH.Anatomic analysis of pedicle cortical and cancellous diameter as related to screwsize Spine1989;14:367-72
6. Ohlin A, Karlsson M, Döppe H Complications after transpedicular stabilization of the spine Spine J 1997; 6:19-24
7. Zileli M, Özer F :Omurilik ve Vertebra Cerrahisi Cilt 2 Meta Basım Matbacılık Hizmetleri 2002 1869:1643-1645
8. Zileli M, Özer F :Omurilik ve Vertebra Cerrahisi Cilt 2 Meta Basım Matbacılık Hizmetleri 2002 1869:1647-1654

9. Weinfled AB. Chicken sternal cartilage for simulated septal cartilage Jraftcarving :Arhinoplasty edicational model. A Surg J .2010 ;30(6): 810-3
10. XUR, Ebrahim, OuY, Yeasting RA, Anatomic consideration of pedicle screw placement in the thoracic spine .Ray-Camille technigueSpine 1998 ;25:1065-8
11. Darden BV ,Wood KE, Hatley MK, Owen J H .Evalation pedicle screw insetion J. Spinal Disord 1996; 9:8-16
12. Glasman SD, Dimar J.R, Puno RM, Johson JR Shieds CB, Linden RD, AProspective analysis of intraoperative electromyographic monitoring of pedicle screw placement CT scan conformation Spine 1995 ;1357-9
13. Welch WC, Rose RD, Balzer JR, Jacobs GB Evalation with evoked and spontaneous electromyography during lumbar instrumentaion :a prospective study J. Neurosurgery 1997 ;87:397-402
14. Davne Sh, Myres DL, Complication of lumbar spinal fussion with transpedicular instrumentation Spine 1996 ;171 84-189
15. Matsuzaki H, Tokuhashi Y, Matsumoto F ve ark. Promblems and solutions of pedicle screw plate fixation of lumbar spine Spine 1990;15:1159-1165

Bu yazı tezden üretilmiştir.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Situs Inversus Totalis Tanılı Hastada Laparoskopik Kolesistektomi:
Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi****Uzman Dr. Murat Karataş¹,****Uzman Dr. Hüseyin Esin²**¹S.B.Ü Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi²S.B.Ü Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi**Özet**

Amaç: Situs inversus totalis (SİT) torasik ve abdominal organların transpozisyonu sonucu oluşan anatomik yapıların ayna görüntüsü ile karakterize olduğu nadir görülen bir konjenital bozukluktur. Laparoskopik kolesistektomi semptomatik kolelitiazis vakalarında altın standart bir yöntem olmasına rağmen, SİT tanılı hastalarda özellikle teknik problemler ve anatomik varyasyonlar nedeniyle zorlayıcı olabilir. Bu olguda SİT tanılı hastada semptomatik kolelitiazis için uyguladığımız laparoskopik kolesistektomi tecrübemizi paylaştık.

Olgu Sunumu: 66 yaşında kadın hasta kliniğimize 3 aydır aralıklı olarak devam eden sol üst kadranda ağrı şikayeti ile başvurdu. Daha önce SİT tanısı bilinmiyordu. Abdominal ultrasonografide batın içi organların transpoze olduğu, karaciğer ve içerisinde multiple taş ekojenitesine sahip safra kesesinin normal anatomik pozisyonunun aksine sol tarafda yerleşim gösterdiği tespit edildi. Hastada anatomiye daha net ortaya koymak adına yapılan bilgisayarlı tomografide batın içi ve torakal organların SİT ile uyumlu olarak ayna görüntüsü halinde yer değiştiği tespit edildi. Hastaya bu bulgular eşliğinde elektif laparoskopik kolesistektomi planlandı. Hasta postoperatif 2. günde sorunsuz şekilde taburcu edildi.

Sonuç: SİT nadir görülmesi ve abdominal organların transpozisyonuna neden olması sebebiyle tanı ve tedavi aşamasında problem teşkil edebilir. SİT'li olgularda laparoskopik kolesistektomi güvenle uygulanabilen bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Situs inversus totalis, laparoskopik kolesistektomi, kolelitiazis

**Laparoscopic Cholecystectomy İn a Patient With Situs Inversus Totalis:
A Case Report and Literature Review**

Abstract

Aim: Situs inversus totalis (SIT) refers to the condition in which the anatomical structures are characterized by a mirror image as a result of the thoracic and abdominal organs' transposition. Laparoscopic cholecystectomy remains the gold standard for symptomatic cholelithiasis even in the presence of situs inversus totalis. However, it may be challenging in patients with SIT due to technical problems and anatomical variations. We shared our experience in the management of cholelithiasis by laparoscopic cholecystectomy in patients with SIT.

Case Report: A 66-year-old woman with a history of intermittent left upper quadrant pain for three months was admitted to our hospital. Her past medical history was unknown for SIT. Abdominal ultrasonography showed multiple gallstones with gall bladder and liver on the left side. Computed tomography confirmed the diagnosis of SIT with cholelithiasis. With these findings, elective laparoscopic cholecystectomy was planned for the patient. The patient was discharged after two days after the operation with no complication.

Conclusion: SIT is rare and may cause problems in the diagnosis and treatment of cholelithiasis due to transposition of organs. Laparoscopic cholecystectomy is a safe procedure for these cases with SIT.

Keywords: Situs inversus totalis, cholelithiasis, laparoscopic cholecystectomy



Introduction

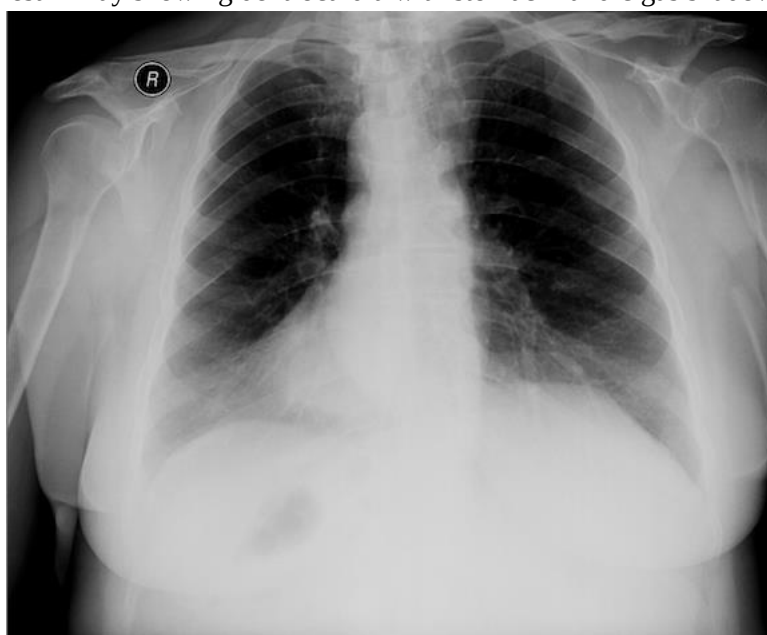
Situs Inversus (SI) is a rare congenital disorder with autosomal recessive type of inheritance. Its incidence varies between 1/5000 and 1/20000 ¹. Situs inversus totalis (SIT) refers to the condition in which the anatomical structures are characterized by a mirror image as a result of the thoracic and abdominal organs' transposition. It may be associated with congenital anomalies such as renal dysplasia, biliary atresia, congenital heart disease or pancreatic fibrosis. Situs inversus is not a risk factor for gallstones by itself. However, the rarity of this disease and the abnormal location of the gallbladder make diagnosis and management difficult².

Laparoscopic cholecystectomy remains the gold standard treatment for symptomatic cholelithiasis even in the presence of SIT. However, it may be challenging in patients with SIT due to technical problems and anatomical variations. We shared our experience in the management of cholelithiasis by laparoscopic cholecystectomy in patients with situs inversus.

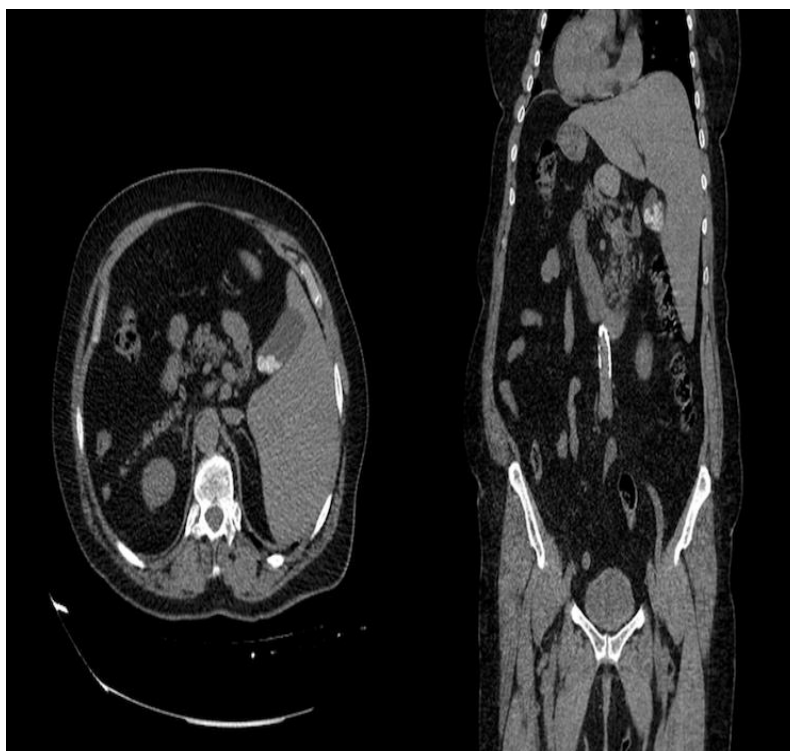
Presentation Of Case

A 66-year-old woman with a history of intermittent left upper quadrant pain for three months was admitted to our hospital. In addition, she had complaints of nausea and vomiting especially aggravated by fatty meals. She had 10-year history of hypertension and her past medical history was unknown for situs inversus totalis. There was no abdominal tenderness and no jaundice on physical examination. Leukocyte, neutrophil, C-Reactive Protein (CRP) and liver function tests were all within normal limits. Chest-X-ray revealed dextrocardia and stomach fundic gas shadow on Right side (Fig. 1). Abdominal ultrasonography showed multiple gallstones with gall bladder and liver on the left side. Computed tomography (CT) confirmed the diagnosis of SIT with cholelithiasis (Fig.2). With these findings, elective laparoscopic cholecystectomy was planned for the patient.

Picture 1: Chest X Ray showing dextrocardia with stomach fundic gas shadow on right side.



Picture 2: Computed tomography (CT) scan showing the liver and gallbladder with stones on the left side and confirming the presence of situs inversus totalis.

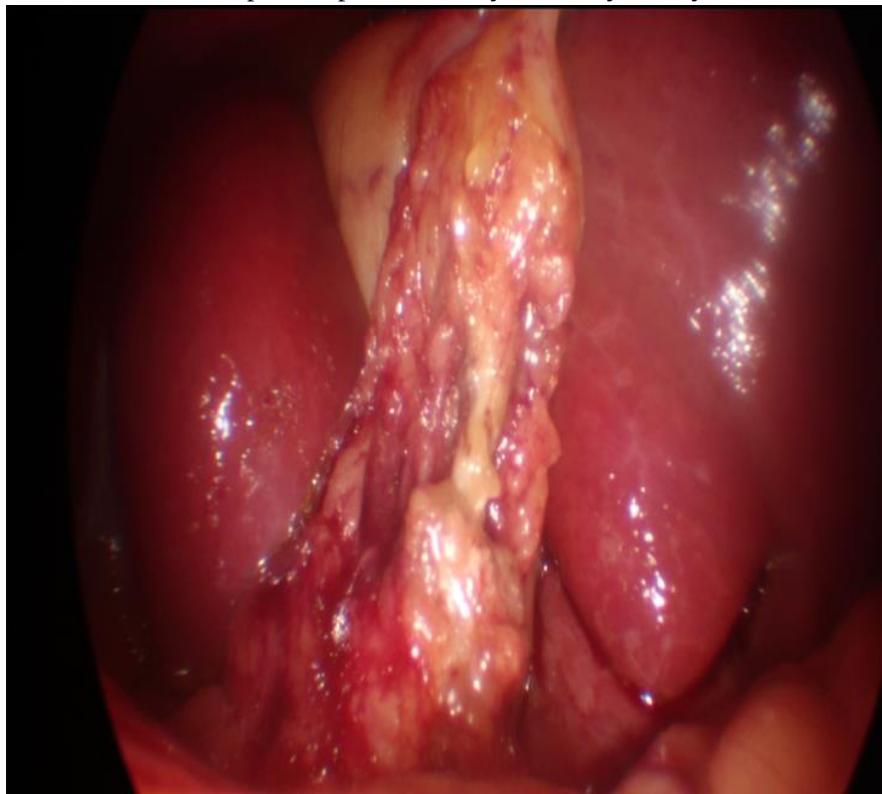


The operation was performed using the 4-ports technique with general anesthesia. She was in supine position, with his head up and feet down at an angle of 30°. The monitor was placed on left side of the patient. The surgeon and camera assistant were on right side of the patient and the first assistant was on the left side. The first infraumbilical 10 mm trocar introduced and pneumoperitoneum established using the open technique. On the intraabdominal inspection SIT was confirmed by locating the liver and gall bladder to be on the left side (fig. 3). The second 10mm trocar used for dissection were inserted the subxiphoid area, and the other 5mm trocars used for fundus traction and hartman manipulation were inserted 2 cm below the subcostal margin of the left midclavicular line and 5cm below the costal margin of the left anterior axillary line respectively. Cystic duct and cystic artery dissected and the Calot's triangle was identified(fig.4). After the critical view was obtained, cystic duct and cystic artery were doubly clipped and divided. The gallbladder was separated from the liver bed using hook-cautery and was retrieved using endoscopic bag through the subxiphoid port. The drainage tube was placed and the abdominal wall was closed. The total operation time was 70 min.

Picture 3: On the intraabdominal inspection SIT was confirmed by locating the liver and gall bladder to be on the left side.



Picture 4: Laparoscopic view of cystic artery and cystic duct.



The patient was discharged after two days after the operation with no complication. Pathological examination of the gallbladder confirmed the presence of gallstones with chronic cholecystitis. She had recovered well as of 3 months follow-up.

Discussion

Laparoscopic cholecystectomy is a gold standart method for the treatment of gallstones in patients with a normal anatomy. Laparoscopic cholecystectomy in a patient with SIT was first performed by Campos and Sipes in 1991³. Since the first successful laparoscopic cholecystectomy in a patient with SIT was performed, 92 cases have been reported in the literature ⁴. No complications or return to open surgery were reported in these cases. All reports documented that situs inversus is not a contraindication for laparoscopy and that the procedure can be performed safely ^{5,6}. However, these cases are technically challenging due to anatomical variation and require careful dissection especially during the operation to prevent iatrogenic injuries⁷.

The most frequently adopted technique in patients with SIT is the 4-port technique. Placement of the laparoscopic equipment, positioning of the surgical team, and ports sites are a mirror image of the standards used in the usual cases⁸. Surgeon and assistant using the camera are on the right side of the patient, first assistant is on the left side and the surgeon uses the left hand for dissection through the subxiphoid port. Alternative of this technique have been reported in the literature, where the assistant retracts the Hartmann's pouch while the surgeon perform the dissection through the epigastric port with the right hand^{7,9}. Laparoscopic cholecystectomy using a single-port is another method and gives better cosmetic results for the patients¹⁰.

We used the subxiphoid port for dissection in our case. When we had difficulty, we also used the left mid-clavicular port for the purpose of dissection. Cystic duct and cystic artery identified and circumferentially dissected, until the critical view was obtained. Finally, we successfully revealed important anatomical structures. We did not encounter biliary or vascular anomalies. Our operation time (70 min) was longer than our standard (45 min). This can be explained by the difficulty of the surgeon who was right-handed to use left hand for dissection and adapt to the mirror image of gallbladder.

In cases diagnosed with situs inversus totalis, the surgeon can use any technical method suitable for her/him. No technique has been considered yet as a standard for such cases. The main point is that the critical view of safety should be always achieved before clipping or cutting the cystic duct and artery. Surgeon should always follow the principles of dissection of the triangle Calot.

Conclusion

SIT is rare and may cause problems in the diagnosis and treatment of cholelithiasis due to transposition of organs. Laparoscopic cholecystectomy is a safe procedure for these cases. However, it carries within technical challenges due to the underlying mirror image anatomy which requires meticulous dissection to avoid complications. The surgeon can perform the operation by choosing the appropriate technique and modifying the trocar entry locations. The main point is that the critical view of safety should be always achieved before clipping or cutting the cystic duct and artery.

References

1. Ren J, Li S, Geng Y, Xiao R. Modified laparoscopic cholecystectomy technique for treatment of situs inversus totalis: A case report. *J Int Med Res*. 2017;45(3):1261-1267. doi:10.1177/0300060517703258



2. Ali MS, Attash SM. Laparoscopic cholecystectomy in a patient with situs inversus totalis: case report with review of literature. *BMJ Case Rep.* 2013;2013. doi:10.1136/bcr-2013-201231
3. Campos L, Sipes E. Laparoscopic Cholecystectomy in a 39-Year-Old Female with Situs Inversus. *Journal of Laparoendoscopic Surgery.* 1991;1(2):123-126. doi:10.1089/lps.1991.1.123
4. AlKhlaify O, AlMuhsin AM, Zakarneh E, Taha MY. Laparoscopic cholecystectomy in situs inversus totalis: Case report with review of techniques. *International Journal of Surgery Case Reports.* 2019;59:208-212. doi:10.1016/j.ijscr.2019.05.050
5. Borgaonkar VD, Deshpande SS, Kulkarni VV. Laparoscopic cholecystectomy and appendicectomy in situs inversus totalis: A case report and review of literature. *J Minim Access Surg.* 2011;7(4):242-245. doi:10.4103/0972-9941.85649
6. Schiffino L, Mouro J, Levard H, Dubois F. Cholecystectomy via laparoscopy in situs inversus totalis. A case report and review of the literature. *Minerva Chir.* 1993;48(18):1019-1023.
7. Yaghan RJ, Gharaibeh KI, Hammori S. Feasibility of Laparoscopic Cholecystectomy in Situs Inversus. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques.* 2001;11(4):233-237. doi:10.1089/109264201750539763
8. Rungsakulkij N, Tangtawee P. Fluorescence cholangiography during laparoscopic cholecystectomy in a patient with situs inversus totalis: a case report and literature review. *BMC Surg.* 2017;17(1):43. doi:10.1186/s12893-017-0242-x
9. Lochman P, Hoffmann P, Kočí J. Elective laparoscopic cholecystectomy in a 75-year-old woman with situs viscerum inversus totalis. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2012;7(3):216-219. doi:10.5114/wiitm.2011.26842
10. Bozkurt S, Coskun H, Atak T, Kadioglu H. Single Incision Laparoscopic Cholecystectomy in situs Inversus Totalis. *J Surg Tech Case Rep.* 2012;4(2):129-131. doi:10.4103/2006-8808.110264

Presentation ID/Sunum No= 171

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Minör Cerrahi Operasyonlardan Sonra Erken Dönem Postoperatif Ağrı Kontrolünde Hasta Kontrollü Analjezi Yöntemi ile Tramadol ve Metamizolün Etkinlik ve Yan Etkilerinin Karşılaştırılması

**Uzman Dr. Necmiye Ay¹, Doç.Dr. Ahmet Kemalettin Koltka²,
Prof.Dr. Ayşen Yücel³**

¹Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul

³Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi Algoloji Bölümü, İzmit

*Corresponding author: Necmiye Ay

Özet

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut ağrıdır. Postoperatif ağrı kontrolünde kullanılan yöntemlerden birisi de Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)'dir. Yaptığımız çalışmada metamizol ve tramadol ile hazırlanan HKA'nın postoperatif ağrı kontrolünde analjezik etkileri ve yan etkilerini irdeledik. Çalışmaya; 18-70 yaş arası, ASA I ve ASA II grubu, inguinal herni, apendektomi, tiroidektomi ve laparoskopik kolesistektomi yapılan 40 hasta dahil edilmiştir. İki gruba ayrılan hastalardan HKA'nın birinci grubunda (Grup A) tramadol dozu 5mg/ml, ikinci grupta (Grup B) metamizol dozu ise 60mg/ml olarak ayarlanmıştır. Hastalara uyanma odasında HKA başlanmış, yükleme doz yapılmış ve gereğinde bolus dozlar için hastanın cihazın düğmesine basması sağlanmıştır. 2, 4, 6, 8, 10, 12 ve 24. saatlerde hastaların ağrısı Visual Analog Skala (VAS) ile, bulantı ise Bulantı-Kusma Skalasıyla ve sedasyon ise Ramsey Sedasyon Skalası ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında hiçbir dönemde VAS ve RAMSEY skor ortalamaları bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0.05$) Grup A'da bulantı ve kusma şikayeti, Grup B'ye göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. ($p<0.05$) Hasta memnuniyeti, Grup B'de Grup A'ya göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmada tramadol ve metamizolle hazırlanan HKA'nın, minör cerrahi sonrasında kullanıldığında yeterli analjezi sağlayabileceği gösterilmiştir. Her iki grupta analjezik etkinliği arasında fark olmamasına rağmen, metamizol grubunda hasta memnuniyetinin daha fazla olmasını, metamizolün bulantı-kusma gibi yan etkilerinin daha az olmasına bağlanabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler

Tramadol, Metamizol, Hasta Kontrollü Analjezi

Comparison of Efficacy and Adverse Effects of Tramadol and Metamizole with the Use of Patient Controlled Analgesia Method in Early Postoperative Pain Control After Minor Surgical Operations

Abstract

Postoperative pain is a kind of acute pain that starts with surgical trauma and decreases with tissue healing. Patient-Controlled Analgesia (PCA) is one of the methods used in postoperative pain control. In this study, we have examined the analgesic effects and side effects of PCA prepared with metamizole and tramadol in postoperative pain control. In this study, 40 patients have been included that aged between 18 and 70 years, ASA



I and ASA II group, who underwent inguinal hernia, appendectomy, thyroidectomy, and laparoscopic cholecystectomy. There have been 2 groups in the study. In the first group (Group A) 5 mg/ml tramadol and in the second group (Group B) 60 mg/ml metamizol have been used. PCA has been started to apply in the recovery room after loading dose and the patients have been informed to press the device for bolus doses when needed. At the 2nd, 4th, 6th, 8th, 10th, 12th and 24th hours, the pain of the patients has been evaluated with the Visual Analogue Scale (VAS), nausea with the Nausea-Vomiting Scale, and sedation with the Ramsey Sedation Scale. There have been found no meaningful differences for the VAS and RAMSEY score means in between the two groups at any time ($p>0.05$). Nausea and vomiting complaints have been found significantly higher in Group A ($p<0.05$). Patient satisfaction has been found significantly higher in Group B. In this study, it has been shown that PCA with tramadol and metamizole can provide effective analgesia when used after minor surgery. Although there has been no difference between analgesic efficacy in both groups, the higher patient satisfaction in the metamizole group can be attributed to the lower side effects of metamizole such as nausea and vomiting.

Key Words: Tramadol, Metamizole, Patient-Controlled Analgesia

Giriş

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut ağrıdır. Ağrının, ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtın oluşmasında çok önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Cerrahinin tipi ve süresi de stres yanıtı etkiler. Major cerrahiden sonra stres yanıt çok şiddetli gözlenirken, küçük cerrahi müdahalelerden sonra daha hafif tablo ile karşılaşılır. 1

Son yıllarda ağrı mekanizması konusunda sağlanan gelişmelere, yeni ajan ve yöntemlerin kullanıma sunulmasına karşın, ameliyat sonrası ağrılar yetersiz tedavi edilmektedir. Yetersiz ağrı tedavisi, hastanın iyileşmesini etkileyen önemli unsurlardan biri olup, hastanın hastanede kalış süresini, morbidite ve mortalite oranlarını etkilemektedir.2

Ağrı tedavisindeki gelişmelerden biri de hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemidir. Bu yöntemle hasta önceden programlanmış limitler içerisinde ilaç alma kontrolünü bizzat kendisi yapmakta, böylece hızlı analjezi sağlanmaktadır. Buna bolus doz (demand dose) denilmektedir. Her bolus uygulaması esnasında sinyal duyulması, hastanın anksiyetesini azaltarak daha iyi ağrı kontrolü sağlanır. Başarılı isteklerin sayısı kadar başarısız istekler de önemlidir. Bu istek/ bolus oranı (demand/delivery) hastanın ağrı düzeyi ve anksiyetesi hakkında bilgi verir.1,2

Hasta kontrollü analjezide en sık kullanılan ilaç grubu opioidlerdir. Son yıllarda, opioidlerin yan etkileri ve özellikle bağımlılık yapma riskleri nedeniyle yan etkisi daha az daha az olan sentetik opioidler geliştirilmiştir. Zayıf etkili opioid ilaçlar, minör cerrahiden sonra kullanıldıklarında, yan etkilerinin azlığı nedeniyle hastaya daha fazla konfor sağlamaktadırlar. Hasta kontrollü analjezide nonopioid analjezikler de kullanılmaktadır. Bu grup ilaçların yan etkilerinin az oluşu daha fazla tercih edilmelerini sağlamaktadırlar.

Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda, zayıf bir opioid olan tramadol ile uzun yıllardır kullanılan bir nonopioid analjezik olan metamizolü minör cerrahi sonrası erken dönemde ağrı kontrolünde kullanarak, analjezik etkilerini ve yan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal Ve Metod

Bu çalışmaya, hasta onamı alındıktan sonra 18-70 yaş arası, ASA I ve ASA II grubu, inguinal herni, apendektomi, tiroidektomi ve laparoskopik kolesistektomi operasyonu olması planlanan 40 hasta dahil edilmiştir. Bilinen ilaç hipersensivitesi olanlar, morbid obez hastalar ve çalışmayı kabul etmeyenler çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm hastalara standart anestezi protokolüyle total intravenöz anestezi (TİVA) uygulanmıştır. Kalp tepe atımı (KTA), noninvaziv kan basıncı (NİKB), oksijen satürasyonu (SpO2) monitorizasyonu yapılmıştır. Hastalar %0,9 NaCl ile prehidrate edilerek, midazolom ile sedatize edilmiştir. TİVA uygulaması için; propofol, remifentanil ve norcuron ile indüksiyondan sonra orotrakeal entübasyon yapılarak, propofol ve remifentanil perfüzyonuna başlanmıştır. Operasyon sırasında hastalara metoklopramid yapılmamıştır. Uyanma odasında, hastalara HKA uygulamasına başlanmıştır. HKA için loading doz (yükleme dozu) 20 ml yapılmış ve gereğinde bolus dozlar için hastaların cihazın düğmesine basması sağlanmıştır. Bolus dozlar HKA cihazında 5 ml olarak ayarlanmıştır.

İki gruba ayrılan hastalardan HKA'nın birinci grubunda (Grup A) tramadol dozu 5mg/ml, ikinci grupta (Grup B) metamizol dozu ise 60mg/ml olarak ayarlanmıştır. HKA cihazında lockout time (kilitli kalma süresi) 15 dakika, 4 saatlik limit 16,6 ml ve 24 saatte uygulanacak maksimum ilaç volümü ise 100 ml olarak ayarlanmıştır. HKA ile bazal ilaç infüzyonu verilmemiş ve 24 saat sonra sonlandırılmıştır.

Visüel Analog Skala (VAS) ile 2,4, 6, 8, 10, 12 ve 24. saatlerde hastaların ağrısı değerlendirilmiştir. Hastalarda ortaya çıkan yan etkiler (bulantı, kusma, sedasyon, kaşıntı, injeksiyon yerinde ağrı, hipotansiyon) değerlendirilip kaydedilmiştir. Bulantı; Bulantı ve Kusma Skalası (Symptom Therapy Score- STS) ile sedasyon ise; Ramsey Sedasyon Skalası ile değerlendirilmiştir. Bulantı ve kusmanın tedavisinde metoklopramid, kaşıntının tedavisinde ise diphenhidramine kullanılarak, ilaçların yapıldığı saat ve dozlar kaydedilmiştir. HKA ile yeterli analjezi sağlanamadığında (VAS>3), hastaya intravenöz yolla 25 mg dolantin yapılmış, ilacın yapıldığı saat kaydedilmiştir. 24 saat sonra HKA sonlandırılmış ve hastanın HKA'dan memnuniyeti de değerlendirilip kaydedilmiştir.

VAS

Ramsey Sedasyon Skalası

0.Ağrı yok	1.Endişeli ve ajite, veya huzursuz, veya her ikisi
2.Çok hafif	2.Koopere, oriente ve sakin
4.Hafif	3.Sadece komutlara uyar
6.Orta	4.Gözler kapalı, fakat komutlarla uyandırılır
8.Şiddetli	5.Gözler kapalı, fakat fiziksel uyaranla uyandırılır
10.Dayanılmaz	6.Uyumakta ve uyandırılmıyor

Bulantı ve Kusma Skalası (Symptom Therapy Score- STS)

- 0.Bulantı ve /veya kusma yok
- 1.Tedavi gerektirmeyecek şiddette bulantı mevcut
- 2.Tedavi gerektirecek bulantı ve/veya kusma mevcut
- 3.Tedaviye rağmen geçmeyen bulantı ve/veya kusma mevcut

Hasta memnuniyeti

- A. Kötü
- B. Orta
- C. İyi
- D. Çok iyi
- E. Mükemmel

Bulgular

40 Hastanın demografik verileri Tablo-1 ve Tablo-2’de verilmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve kilo ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık yoktur. ($p>0.05$)

Tablo-1. Gruplara göre yaş ve kilo ortalamaları

	A GRUBU		B GRUBU		p
	ORTALAMA	SS	ORTALAMA	SS	
YAŞ	48,25	14,44	42,19	12,95	,199
KILO	73,75	11,67	72,55	13,68	,767

Tablo-2. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

	A grubu		B grubu		Ki-kare	P
	n	%	n	%		
CINS						
1	6	30,0	3	15,0		
2	14	70,0	17	85,0		0,451

Gruplar arası sistolik ve diastolik noninvaziv kan basınçları değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. ($p>0.05$) (Tablo-3 ve Tablo-4)

Tablo-3. Sistolik noninvaziv kan basınçları bulguları

SAB	A GRUBU		B GRUBU		p
	ORTALAMA	SS	ORTALAMA	SS	
Başlangıç	143,30	28,60	142,60	29,37	,940
0.saat	151,30	27,66	138,45	19,54	,098
2.saat	127,30	22,58	117,70	13,78	,113
4.saat	125,50	17,84	117,89	20,97	,229
6.saat	125,00	21,15	114,00	13,14	,055
8.saat	123,25	14,53	114,00	16,11	,064
10.saat	120,50	16,38	113,25	17,04	,178
12.saat	119,75	19,36	114,20	15,80	,327
24.saat	123,50	16,94	114,25	16,64	,090

SAB: Sistolik noninvaziv kan basıncı

Tablo-4. Diastolik noninvaziv kan basınçları bulguları

DAB	A GRUBU		B GRUBU		p
	ORTALAMA	SS	ORTALAMA	SS	
Başlangıç	83,88	16,32	83,05	13,59	,863
0.saat	82,55	15,76	77,65	16,45	,342
2.saat	76,45	11,21	72,50	11,16	,271
4.saat	77,00	8,65	71,84	11,45	,120
6.saat	76,50	9,33	74,00	10,46	,430
8.saat	77,00	9,23	74,00	12,31	,389
10.saat	77,75	9,24	69,50	18,77	,086
12.saat	73,50	10,89	71,00	10,21	,459
24.saat	76,50	10,89	72,75	11,18	,289

DAB: Diastolik noninvaziv kan basıncı

Grup A'nın 6. saat kalp atım hızı ortalama değerleri Grup B'ye göre anlamlı derecede daha yüksektir. ($p < 0.05$) Diğer dönemlerde anlamlı bir farklılık yoktur. ($p > 0.05$) (Tablo-5)

Tablo-5. Kalp atım hızı bulguları

KAH	A GRUBU		B GRUBU		p
	ORTALAMA	SS	ORTALAMA	SS	
Başlangıç	86,00	10,51	85,35	9,13	,836
0.saat	81,60	13,25	75,60	16,52	,213
2.saat	80,85	7,56	77,40	5,94	,117
4.saat	83,10	6,97	79,85	7,96	,178
6.saat	84,45	8,12	79,40	6,46	,036*
8.saat	82,50	7,45	79,80	6,52	,230
10.saat	80,80	8,08	81,25	6,33	,846
12.saat	81,05	7,98	80,25	7,28	,742
24.saat	83,15	8,16	79,10	6,58	,092

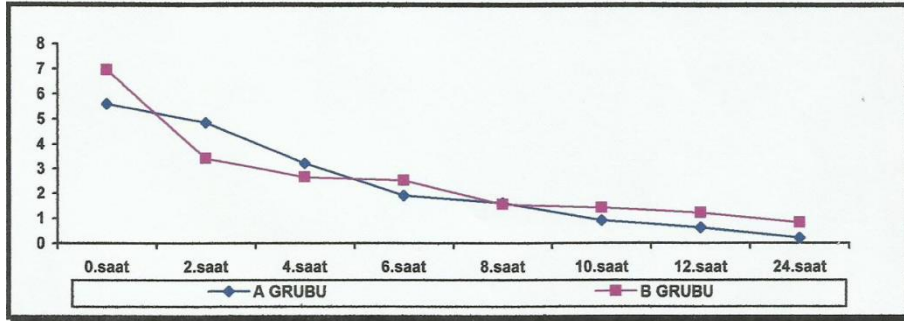
KAH: Kalp atım hızı

Her iki grup arasında hiçbir dönemde VAS değerlerinin ortalamaları bakımından anlamlı bir fark görülmemiştir. ($p > 0.05$) (Tablo-6 ve Grafik-1)

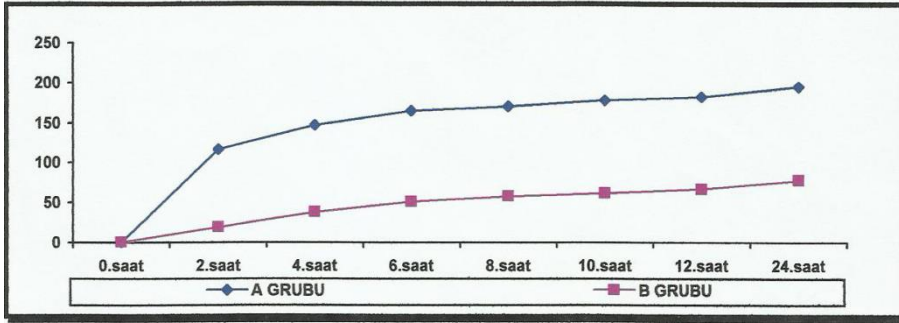
Tablo-6. VAS Bulguları

VAS	A GRUBU		B GRUBU		p
	ORTALAMA	SS	ORTALAMA	SS	
0.saat	5,60	3,08	6,95	1,88	,301
2.saat	4,85	2,03	3,40	2,76	,091
4.saat	3,20	2,07	2,65	2,16	,512
6.saat	1,90	2,02	2,50	1,93	,314
8.saat	1,60	1,67	1,55	1,47	,947
10.saat	,90	1,37	1,40	1,60	,327
12.saat	,60	,94	1,20	1,64	,341
24.saat	,20	,62	,80	1,20	,174

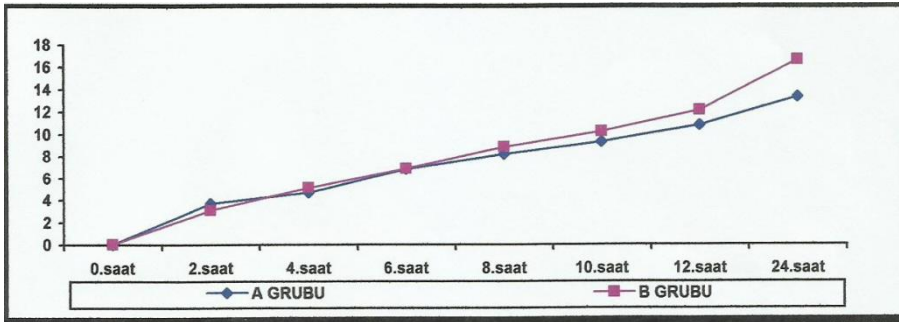
VAS: Visüel Analog Skala

Grafik-1. VAS Bulguları

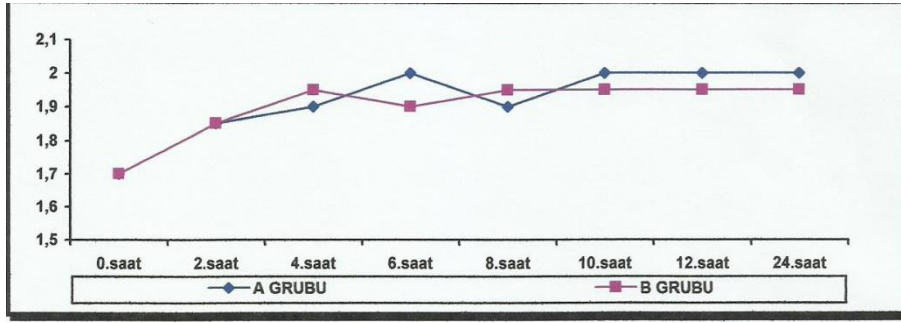
A grubunda tüm dönemlerde ilaç isteme (demand), B grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir. ($p < 0.05$) (Grafik-2)

Grafik-2. İlaç İsteme (Demand) Bulguları

B grubunun 24. saat ilaç verilme (delivery) değerleri, A grubu değerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Her iki grup arasında diğer dönemlerde ilaç verilme sayıları ortalamaları bakımından anlamlı bir fark yoktur. ($p > 0.05$) (Grafik-3)

Grafik-3. İlaç Verilme (Delivery) Bulguları

Gruplar arasında hiçbir dönemde RAMSEY skor ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık yoktur. ($p > 0.05$) (Grafik-4)

Grafik-4. RAMSEY Skor Bulguları

A grubunda bulantı ve kusma şikayeti varlığı, B grubu değerlerine göre anlamlı derecede daha yüksektir. ($p < 0.05$) (Tablo-7)

Tablo-7. Bulantı ve Kusma Skalası Bulguları

	A grubu		B grubu		Ki-kare	P
	n	%	n	%		
Bulantı Kusma 0						
0	16	80,0	19	95,0		
1	1	5,0				
2	3	15,0	1	5,0	2,25+	0,323
Bulantı Kusma 2						
0	15	75,0	18	90,0		
1	3	15,0	1	5,0		
2	2	10,0	1	5,0	1,60+	0,448
Bulantı Kusma 4						
0	15	75,0	19	95,0		
1	3	15,0	1	5,0		
2	2	10,0			3,47+	0,176
Bulantı Kusma 6						
0	9	45,0	17	85,0		
1	6	30,0	3	15,0		
2	5	25,0			8,46+	0,015*
Bulantı Kusma 8						
0	14	70,0	16	80,0		
1	4	20,0	4	20,0		
2	2	10,0			2,13+	0,344
Bulantı Kusma 10						
0	17	85,0	17	85,0		
1	3	15,0	3	15,0		-
Bulantı Kusma 12						
0	16	80,0	18	90,0		
1	3	15,0	1	5,0		
2	1	5,0	1	5,0	1,11+	0,572
Bulantı Kusma 24						
0	19	95,0	20	100,0		
1	1	5,0				-

B grubunun hasta memnuniyet derecesi değerleri, A grubu değerlerine göre anlamlı yüksektir. ($p<0.05$) (Tablo-8)

Tablo-8. Hasta Memnuniyet Derecesi Değerleri

	A grubu		B grubu		Ki-kare	P
	n	%	n	%		
Memnuniyet						
2	1	5,0	1	5,0		
3	11	55,0	1	5,0		
4	7	35,0	16	80,0		
5	1	5,0	2	10,0	12,18+	0,007

Tartışma

Postoperatif ağrı yetersiz tedavi edildiğinde hastanın iyileşmesi olumsuz etkilenir. Ağrı çeken hastada, hastanede daha uzun süre kalmasını gerektirecek komplikasyonlar ortaya çıkar. Bu nedenle postoperatif ağrı kontrolü önemlidir.

Yeni geliştirilen opioidler ve gelişmiş infüzyon pompalarının kullanılmasıyla, son yıllarda HKA, özellikle postoperatif analjezide daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Solunum depresyonu ve bağımlılık gibi iyi bilinen dezavantajlarına rağmen, opioidler postoperatif ağrı tedavisinde HKA'da en sık kullanılan ajanlardır. Son yıllarda, sentetik zayıf etkili bir opioid olan tramadol gibi birçok yeni analjezik geliştirilmiştir. Tramadolun diğer opioidlerle kıyaslandığında yan etkileri daha az görülmektedir.²

Uzun tarihçesi olan, ancak diğer pyrazalone deriveleriyle bağlantılı olan yan etkileri sebebiyle kullanımı kısıtlı kalan ve etkili bir nonopioid analjezik olan metamizolün farmakolojik özellikleri son zamanlarda yeniden incelenmeye başlanmıştır. Yaptığımız çalışmada metamizol ve tramadol ile uygulanan HKA'nın postoperatif ağrı kontrolünde analjezik etkisini ve yan etkilerini inceledik.

Bu iki ilaç daha önce bazı çalışmalarda incelenmiştir. Lehmann ve ark.'ları postoperatif analjezi için metamizolü HKA'da opioidlerle birlikte kullandıklarında, herhangi bir hemodinamik yan etki tespit etmemişlerdir.³ Avella ve ark.'ları ise intravenöz metamizolü postoperatif analjezide kullandıklarında, metamizolün kan basıncını klinik önemi olmayacak şekilde minimal azalttığını, vazodilatör etkisi olmadığını ve de ventrikül fonksiyonlarında minimal değişiklik meydana getirdiğini bulmuşlardır. ⁴ Bizim yaptığımız çalışmada ise metamizol grubunda herhangi bir kardiyovasküler değişiklik saptanmamıştır.

Birçok çalışmada, tramadol postoperatif analjezide HKA yöntemiyle kullanıldığında, kan basıncı ve kalp hızında önemli değişiklik olmadığı bildirilmiştir. 5-8 Çalışmamızda ise tramadol grubunda, 6. saatte kalp hızındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak 6. saatteki Ramsey ve VAS skalasında diğer saatlere göre herhangi bir değişiklik saptanmadığından, bu anlamlılığın klinik önemi olmadığı görülmüştür. Yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamız göstermiştir ki her iki ilacın intravenöz HKA'da kullanımı, kardiyovasküler sistem üzerinde klinik önemi olabilecek bir değişiklik meydana getirmemektedir.

Çalışmalarda, tramadol ve metamizolün HKA yöntemiyle analjezi sağlamada birbirlerine üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir. 9,10 Çalışmamızda da, bu çalışmalarla uyumlu olarak tramadol ve metamizolün HKA yöntemiyle analjezi sağlamada eşit etkinlikte olduğu görülmüştür.

Torres ve ark.'ları, metamizol ve tramadolü postoperatif analjezi için HKA yöntemiyle kullandıklarında demand ve delivery sayı ortalamaları arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. 9 Çalışmamızda, tramadol kullanan grupta metamizol kullanan gruba göre, tüm dönemlerde demand sayısı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Demand/delivery oranı; hastanın ağrı düzeyi, HKA'yı anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi vermektedir. Her iki grup arasında Ramsey ve VAS skorları açısından fark olmamasına rağmen, demand/delivery oranlarında farklılık oluşu, hastalara verilen, HKA cihazının nasıl kullanılacağı ile ilgili bilginin yetersiz kalması ile açıklanabilir.

Bu iki ilacın postoperatif analjezi için HKA yöntemiyle kullanıldığında ortaya çıkan yan etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, tramadolün kullanıldığı hasta grubunda daha sık bulantı ve kusma meydana gelmiş, antiemetik ihtiyacı daha yüksek bulunmuştur. 9,11 Çalışmamızdaki bulgular da bu çalışmaları desteklemektedir. Yaptığımız çalışmanın sonucunda, metamizol kullanan grubun hasta memnuniyeti, tramadol kullanan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Her iki ilacın postoperatif analjezik etkinliği arasında fark olmamasına karşın metamizol grubunda hasta memnuniyetinin daha yüksek olması, metamizolün yan etkilerinin daha az olmasına bağlanabileceği kanaatindeyiz.

Sonuç

Bu çalışmada tramadol ve metamizolle hazırlanan HKA'nın, minör cerrahi sonrasında kullanıldığında yeterli analjezi sağlayabileceği gösterilmiştir. Her iki grupta analjezik etkinliği arasında fark olmamasına rağmen, metamizol grubunda hasta memnuniyetinin daha fazla olmasını, metamizolün bulantı-kusma gibi yan etkilerinin daha az olmasına bağlanabileceği kanaatindeyiz. Tüm bu verilerin ışığında minör cerrahi girişimlerde HKA yöntemiyle metamizol uygulamasının daha az bulantı ve kusmaya yol açması nedeniyle, benzer analjezik etki gösteren HKA ile tramadol uygulamasına tercih edilebileceği kanaatindeyiz.

Bu makale tezimden türetilmiştir.

Kaynaklar

1. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi 1998
2. Erdine S. AĞRI 2000
3. Lehmann KA, Paral F, Sabatowski R. Postoperative pain therapy with hydromorphone and metamizole. A prospective randomized study in intravenous patient-controlled analgesia (PCA). *Der Anaesthesist*. 2001;50(10):750-6.
4. Avella C, Gomez A, Martos F, Rubio M, Sarmiento J, de la Cuesta FS. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *European Journal of Anaesthesiology*. 2000;17(2):85-90.
5. Chrubasik J, Buzina M, Schulte-Mönting J, Atanassoff P, Alon E. Intravenous tramadol for postoperative pain- comparison of intermittent dose regimens with and without maintenance infusion. *European Journal of Anaesthesiology*. 1992; 9(1):23-8.
6. Hackl W, Ritzal S, Lackner F, et al. Vergleich von Fentanyl und Tramadol zur Schmerzbehandlung mittels. On-Demand-Analgesia- Computer in der trühen postoperativen phase. *Der Anaesthesist*. 1986;35:665-71.

7. Alon E, Atanassoff PG, Biro P. Intravenöse postoperative Schmerzbehandlung mit Nalbuphin und Tramadol. *Anaesthesist*. 1992;41:83-7.
8. Lehmann KA, Jung C, Hoeckle W. Tramadol und Pethidin zur postoperativen Schmerztherapie: eine randomisierte Doppelblindstudie unter den Bedingungen der intravenösen On- Demand Analgesia. *European Journal of Pain*. 1985;6:88-100.
9. Torres LM, Rodriguez MJ, Montero A, et al. Efficacy and safety of dipyrone versus tramadol in the management of pain after hysterectomy: a randomized, double-blind, multicenter study. *Reg Anesth Pain Med*. 2001;26(2):118-24.
10. Rodriguez MJ, dela Torre MR, Perez-Iraola P, et al. Comparative study of tramadol versus NSAIDS as intravenous infusion for managing post- operative pain. *Curr Ther Res*. 1993;54:375-83.
11. Stankov G, Schmieder G, Lechner FJ, Schinzel S. Observer- blind multicentre study with methamizole versus tramadol in postoperative pain. *Eur J Pain*. 1995;16:56-63.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Anterior Üretral Darlık Değerlendirilmesinde Non-İnvaziv Fizyolojik Yöntem
Miksiyon Sonoüretrografisi****Uzman Dr. Eyüp Kaya¹**¹Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

*Corresponding author: Eyüp Kaya

Özet

Giriş ve Amaç: Üretral stenozun değerlendirilmesinde ve tedavi takibinde yaygın kullanılan retrograde üretrografi(RUG), Voiding sistoüretrografi(VCUG) ve tanı ve tedavi olanağı sağlayan sistoskopi gibi invaziv yöntemler mevcuttur. Sonoüretrografinin(SUG) anterior üretral darlık(AÜD) tanısında yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Ultrason teknolojisindeki gelişmeler, ultrasona ulaşım kolaylığıyla skopi sayılarındaki azalma ve ulaşmadaki zorluk gözönünde bulundurulduğunda, SUG'un hakettiği ilgiyi görmediğini düşünmekteyiz. Bu nedenle poliklinik şartlarında kolaylıkla uygulanabilecek SUG'un modifiye şekli, miksiyon SUG(mSUG) yöntemini sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimize 6'sı üretroplastiyile tedavi edilmiş takip hastası ve 1'i yeni tanı almış AÜD'li 7 hastaya mSUG'si uygulandı. Postoperatif hastaların tamamının takip sistoskopik incelemesi, yeni tanılı hastanın RUG incelemesi mevcuttu. Hastaların sistoskopik bulgularıyla SUG bulguları kıyaslandı. Tedavisiz hastanın görüntüleri RUG görüntüleriyle kıyaslandı.

Bulgular: Tedavili hastaların 5'i AÜD nedeniyle üretroplastili hastaydı. Diğeri kaza nedeniyle üretra rüptürüne uçuca anastomoz uygulanmış hastaydı. Tedavisiz hastanın AÜD'ı RUG ile ortaya konulmuştu. Tedavili hastalarda sonografik olarak sistoskopik başarı kriteri ile uyumlu lüminal genişlik mevcuttu. Tedavisiz hastada kısa segment ileri AÜD mevcuttu. Ultrasonda darlığı, uzunluğunu ve spongiofibrozisi daha belirgin ortaya koyabildik.

Tartışma: AÜD'nin günümüzde başlıca tedavi yöntemleri üretrotomi ve üretroplastidir. Hastaların preoperatif üretral değerlendirmesi, tanı ve tedavi yönteminin belirlenmesinde büyük önem arz etmektedir. RUG şuanda postoperatif üretral değerlendirmede başlıca değerlendirme yöntemidir. SUG'un AÜD değerlendirmesinde, RUG'dan daha sensitif ve spesifik olduğunu çok sayıda çalışma ortaya koymuştur. Ayrıca SUG, operasyon tipini belirlemede önemli lezyon uzunluk tayininde, RUG'a üstün bulunmuştur. Sadece lüminal değerlendirmeye izin veren diğer yöntemlere karşılık, SUG'la lümen dışı yapılara ait ek bilgiler elde edilebilmektedir. Biz de benzer sonuçları elde ettik. Üzerinde mutabakat sağlanmış takip protokolü mevcut değildir. RUG, Üroflowmetri, PMR ve sistoskopik incelemeler takipte kullanılmaktadır. Takipte SUG etkinliğiyle ilgili literatürde yeterli veri mevcut değildir. Çalışmamızın ön verilerinde şuna kadar sistoskopiyle tam uyum saptadık. **Sonuç:** Poliklinikte yüksek sensitivite ve spesifiteyle non-invaziv uygulanabilen mSUG, AÜD tanısında RUG'un yerini alacak potansiyelindedir. Takip etkinliği açısından sistoskopiyle kıyaslayan kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sonoüretrografi, Üretral darlık, Üretroplastisi, Retrograde üretrografi

Abstract

Introduction and Aim: There are invasive methods such as retrograde urethrography (RUG), Voiding cystourethrography (VCUG) and cystoscopy, which provide diagnosis and treatment, in the evaluation of urethral stenosis and treatment follow-up. Sonourethrography (SUG) has been shown to have high sensitivity in the



diagnosis of anterior urethral stenosis (AUS). Considering the developments in ultrasound technology, the ease of access to ultrasound, the decrease in the number of scopes and the difficulty in accessing it, we think that SUG did not get the attention it deserves. For this reason, we aimed to present the modified form of SUG, the micturition SUG (mSUG) method, which can be easily applied in polyclinic conditions.

Materials and Methods: In our clinic, mSUG was applied to 7 patients with 6 follow-up patients who were treated with urethroplasty and 1 patient with newly diagnosed AUS. All of the postoperative patients had follow-up cystoscopic examination and RUG examination of the newly diagnosed patient. The patients cystoscopic findings and SUG findings were compared. Images of the untreated patient were compared with RUG images.

Results: 5 of the treated patients were patients with urethroplasty due to AUS. The other patient was who had undergone acute end to end anastomosis to the complete urethra rupture due to an accident. The AUS of the untreated patient was revealed by RUG. The treated patients had luminal width sonographically consistent with the cystoscopic success criterion. The untreated patient had a short segment advanced AUS. We were able to reveal stenosis, length and spongiositis more clearly on ultrasound.

Discussion: Today, the main treatment methods of AUS are urethrotomy and urethroplasty. Preoperative urethral evaluation of the patients is of great importance in the diagnosis and determination of the treatment method. RUG is currently the main evaluation method in preoperative urethral evaluation. Numerous studies have shown that SUG is more sensitive and specific than RUG in the AUS evaluation. In addition, SUG was found superior to RUG in lesion length which is important in determining the type of operation. In contrast to other methods that only allow luminal evaluation, additional information about non-luminal structures can be obtained with SUG. We achieved similar results. There is no agreed follow-up protocol. RUG, Uroflowmetry, PMR and cystoscopic examinations are used in follow-up. There is insufficient data in the literature regarding SUG efficacy in follow-up. In the preliminary data of our study, we have found full compliance with cystoscopy so far.

Conclusion: Non-invasive mSUG, which can be applied in the outpatient clinic with high sensitivity and specificity, has the potential to replace RUG in the diagnosis of AUS. Controlled studies comparing with cystoscopy are needed in terms of follow-up efficiency.

Keywords: Sonourethrography, Urethral stenosis, Urethroplasty, Retrograde Urethrography

Giriş Ve Amaç:

Üretral stenozun değerlendirilmesinde ve tedavi takibinde günümüzde yaygın olarak kullanılan retrograde üretrografi (RUG), Voiding sistoüretrografi (VCUG; daha çok posterior üretra patolojilerinde) ve tanı ile birlikte tedavi olanağı da sağlayan sistoskopi gibi invaziv yöntemler mevcuttur¹. Ayrıca 1988 yılında Mcaninch ve ark. ve Merkle ve ark. tarafından üretral sonoüretrografi tekniğini üretral patolojileri tanımlama da kullanılabilecek yeni yöntem olarak tanıtmışlardır^{2,3}. Ancak bu tetkik de hastanın üretral lümenini doldurmak üzere kateterizasyon gerektiren invaziv bir yöntem olarak tanımlanmıştır^{2,3}. Bundan sonra çok sayıda araştırmada sonografinin anterior üretral darlıkların tanısında yüksek duyarlılığa sahip bir yöntem olduğu ortaya konmuş ve hatta periüretral dokuyu değerlendirme gibi diğer yöntemlere üstün yönlerinin olduğu ortaya konmuştur⁴⁻⁶. Bu süreçte ultrason teknolojisindeki gelişmeler, ultrasona ulaşımındaki kolaylık ve skopik inceleme sayılarındaki azalma ve ulaşmadaki zorluk da göz önünde bulundurulduğunda, sonoüretrografinin hakkettiği ilgiyi görmediğini düşünmekteyiz. Hastaların skopi çektirecek merkez aramak üzere yoğun çaba safrettiği günümüzde kolay, poliklinik şartlarında uygulanabilecek, non-invaziv ve fizyolojik bir yöntem olan, sonoüretrografinin modifiye şekli, miksiyon sonoüretrografi yöntemini sunmayı amaçladık.

Gereç Ve Yöntem:

Kliniğimize 6'sı üretroplasti ile tedavi edilmiş takip hastası ve 1 tanesi yeni tanı almış anterior üretral darlıklı 7 hastaya miksiyon sonoüretrografisi uygulandı.

Miksiyon sonoüretrografi tekniği;

Hastalar işleme idrara sıkışık olarak alındı.

Hastalar ultrason cihazı yanında, ayakta bacak açık pozisyonda belden aşağı soyunuk vaziyette bir elinde ördek diğer eli ile glans penisini incelemeye izin verecek şekilde tutmaktaydı.

Uygulayıcı gerekli kişisel ve cihaz tedbirlerini aldıktan sonra lineer prob ile kullandığı eline göre hastanın sol ve sağ posterolateralinde yüzü ultrason ekranını görecektir şekilde konumlanmaktaydı.

Gerekli hazırlıklar yapıldıktan sonra hastalara üretra lümenini doldurmak üzere glans penisini sıkarak buna karşı işlemeleri söylendi.

Bülböz üretrayı değerlendirmek üzere prob perine bölgesine ve penil üretrayı değerlendirmek üzere penis ventral yüze yerleştirmek suretiyle anterior üretranın tamamı sagittal ve transvers planlarda real time olarak değerlendirildi. Ölçümler yapıldı görüntüler kaydedildi.

Hastaların toleransının tükendiği durumlarda hastanın glans basısını kaldırıp aynı işlemi tekrarlaması istendi.

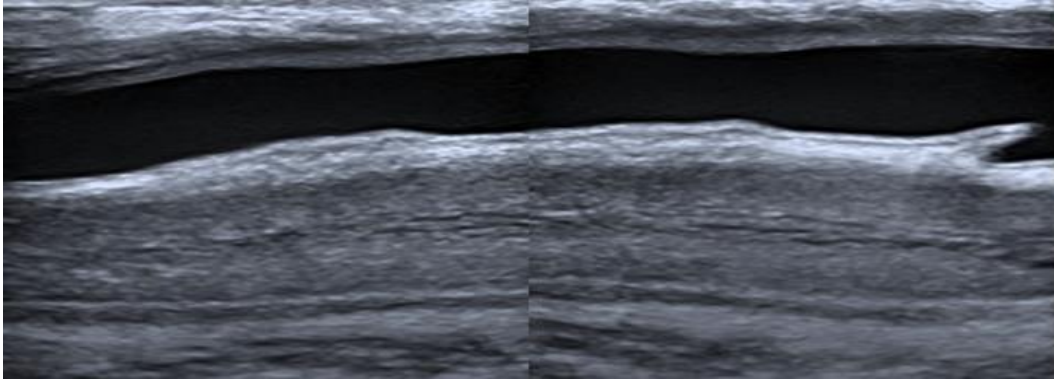
Bu şekilde tüm hastaların işlemi kateterizasyona gerek kalmaksızın başarı ile sonuçlandırıldı.

Post operatif hastaların tamamının takip sistoskopik incelemesi mevcuttu. Yeni tanı hastanın RUG incelemesi mevcuttu. Hastaların sistoskopik bulguları ve başarı kriterleri ile sonoüretrografi bulguları kıyaslandı. Tedavisiz hastanın görüntüleri RUG görüntüleri ile kıyaslandı. Ayrıca tüm hastalardan işlem öncesi mesane kapasitesi ölçümü yapıp işlem sonrası miksiyonlarını tamamlamaları istendi. İşlem sonrası postmiksiyonel rezidü ölçümü yapıldı.

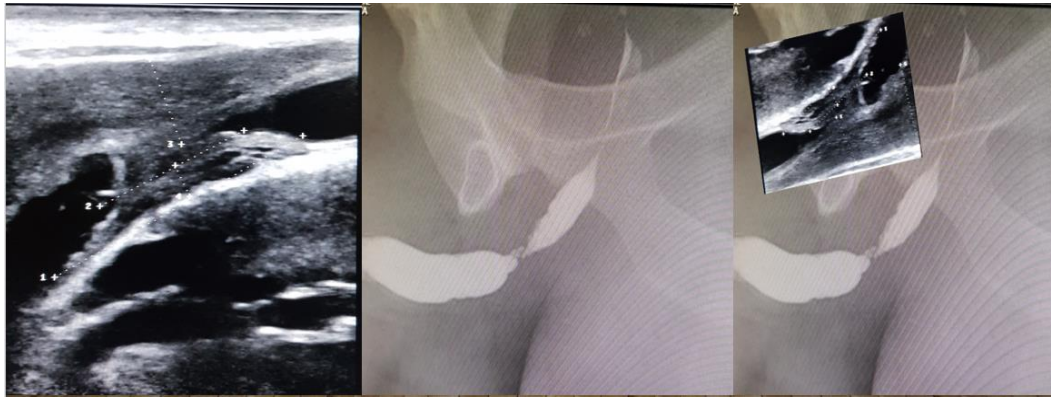
Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 51 idi (Aralık = 34-67). Tedavi olan hastaların 5'i bülböz üretral darlıktan opereydi. Bu 5 hastanın tamamı bukkal mukozal greft ile üretroplasti uygulanmış hastalardan oluşmaktaydı. Diğer tedavi olan hasta ise iş kazası nedeniyle komplet üretral rüptürüne akut end to end anastomoz uygulanmış hastaydı. Yeni tanı alan hasta bülböz üretral darlığı RUG ile ortaya konmuş hastaydı. Tedavi olan tüm hastalarda sistoskopik olarak başarılı kabul edilene hastalardan oluşmaktaydı. Sonografik olarak da işlem yapılan hastaların tamamında sistoskopik başarı kriteri sayılan 16 fr sistoskopun işlem düzeyinden geçmesi kriteri ile uyumlu olarak 5.3 mm üzerinde lümenal çap mevcuttu. Yeni tanı alan hastada bülböz üretrada lümeninde belirgin stenoza neden olan kısa segment ileri darlık mevcut olup ultrason ile darlığı, uzunluğunu ve spongiofibrozisi daha belirgin ortaya koyabildik.

Resim 1: Bülböz üretral darlıktan bukkal greft üretroplasti ile tedavi edilmiş hastanın post operatif miksiyon sonoüretrografi incelemesi görüntüsü



Resim 2: Üretral darlığı mevcut hastanın miksiyon sonoüretrografi, retrograde üretrografi, ve aynı pozisyonda elde olunmuş füzyon görüntüsü



Tartışma:

Üretral darlığın günümüzde başlıca tedavi yöntemleri üretrotomi interna ve üretroplastidir ^{7,8}. Hastaların tedavi öncesi değerlendirilmesi tanının konması, tedavi yönteminin belirlenmesi açısından üretral lüminal değerlendirme büyük önem arz etmektedir ⁷. Ayrıca tedavi sonrası hasta takibinde başarının ve nüksün değerlendirilmesinde de lüminal değerlendirme gerekmektedir ^{7,8}. Üretral patolojileri düşündüren klinik semptom ve bulguları olan hastalarda tanı amacıyla ilk değerlendirme yöntemi olarak üretral patolojilerin indirekt bulgularını değerlendiren üroflowmetri ve postmiksiyonel rezidü incelemeleri yapılmaktadır ⁸. Bunların üretral patoloji düşündürmesi durumunda üretral değerlendirme gereği ortaya çıkmaktadır ^{7,8}. Günümüzde üretral değerlendirmede RUG, VCUG ve sistoskopi yaygın kullanımı olan yöntemler olup daha az sıklıkta sonoüretrografik değerlendirme kullanılmaktadır ^{7,8}. Bunlardan sistoskopi invaziv yöntem olup, ürologların yaygın kullandığı bir yöntem olmakla birlikte ve hatta çoğu ürolog için darlık tanısında altın standard olarak görülmekle birlikte dralık tanısından ziyade tedavi düşünülen hastalarda ve postoperatif takip değerlendirmesinde kullanımı daha yaygın kabul görmektedir ⁸. VCUG posterior üretral değerlendirmede önem arz etmektedir ⁴. RUG şuanda da üretral değerlendirmede önde gelen başlıca değerlendirme yöntemidir ⁴. Bu yöntemler de sistoskopi kadar olmazsa da üretral kataterizasyon gerektirmesi nedeniyle invaziv özelliktedir. Sonoüretrografinin anterior üretral darlık değerlendirmesinde, RUG'dan daha sensitif ve daha spesifik olduğunu çok sayıda çalışma ortaya koymuştur ^{4,5}. Ayrıca sonoüretrogram operasyon tipini belirlemede önemli olan lezyon uzunluğunu tayin etmede de RUG'a üstün bulunmuştur. Bununla

birlikte sonoüretrografi ile, sadece lümenal değerlendirmeye izin veren diğer yöntemlere karşılık, mural (spongiofibrozis) ve periüretal patolojileri (Abse, fistül vb.) de değerlendirme olanağı mevcuttur ^{4,6}. Özellikle spongiofibrozis miktarı, üretrotomi internanın başarısını belirgin düzeyde etkilediğinden tedavi yönteminin belirlenmesinde katkısı önemlidir ⁵. Biz de yeni tanı alan hastamızın darlık derecesini ve uzunluğunu sonoüretrografi ile RUG'dan daha doğru olarak tayin ettik ve ayrıca spongiofibrozis miktarını belirleyebildik.

Postoperatif hasta değerlendirilmesinde üzerinde mutabakat sağlanmış takip protokolü mevcut olmamakla birlikte RUG, Üroflowmetri, PMR ve sistoskopik incelemeler post operatif hasta değerlendirmesinde kullanılan yöntemlerdir ^{7,8}. Bunların değişen kombinasyonlarda ve sıralarda kullanımıyla kliniğin tercihinine göre takipler yapılmaktadır. Post operatif hasta değerlendirmesiyle ilgili literatürde sonoüretrografi etkinliği ile ilgili yeterli veri mevcut olmamakla birlikte biz çalışmamızın ön verilerinde şuna kadar sistoskopiyle tam uyum saptadık. Ancak gelen vaka sayısının yetersiz olması ve tümünün başarılı işleme sahip vakalardan oluşması nedeniyle çalışmanın kapsamının genişletilmesi gerekmekte ve bu alanda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Sonoüretrografinin radyasyon içermemesi, kontrast madde kullanılmadığından kontrast madde reaksiyonu gibi yan etki risklerinin olmaması gibi üstünlükleri mevcuttur ⁵. Şuna kadar tanımlanan sonoüretrografi yöntemlerinde üretral kateterizasyon ile üretral lümenin salin ile dilatasyonu sonrası inceleme yapılmaktadır ^{2,6}. Bu nedenle inceleme invaziv karakter kazanmakta ve bu durum enfeksiyon ve üretral yaralanma ve buna bağlı striktür riski oluşturmaktadır ⁵. Özellikle stenoz nedeniyle opere edilmiş hastanın veya stenoz şüphesi mevcut fakat stenozu bulunmayan hastanın değerlendirilmesi sürecinde hastayı değerlendirmek üzere üretral striktür riski ile karşı karşıya bırakacak bir yöntem ile takip etmek gibi bir paradoks ortaya çıkmaktadır. Bizim kullandığımız miksiyon sonoüretrografi yönteminde ise üretral kateterizasyon yapılmamakta ve tamamen fizyolojik bir süreç olan miksiyon işlemi yardımıyla üretral dilatasyon elde edilmektedir. Böylece bu risklerin ortadan kalkması ile birlikte salin enjeksiyonu için ihtiyaç duyulan ikinci uygulayıcı ihtiyacı da ortadan kalmaktadır. Bunların yanında ultrason teknolojisindeki gelişmeler ile birlikte daha lineer problemler ile yüksek rezolüsyonlu görüntüler elde edilebilmekte, spongiofibrozisin ortaya konmasında doppler ve güncel cihazlarla elastografi kullanımı gündeme gelmektedir. Ultrason cihazlarının yaygın kullanıma girmesi ve skopi cihazlarının sayıca yetersiz kalması gibi durumlarda göz önünde bulundurulduğunda sonoüretrografinin hak ettiği değeri görmediği açıktır. Skopi cihazına ulaşamadığından bazen hastalar direkt sistoskopik incelemeye gidebilmektedir.

Sonuç:

Tüm bu durumlar değerlendirildiğinde miksiyon sonoüretrografisi poliklinik şartlarında uygulanabilecek, yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahip, non-invaziv, kolay uygulanabilir bir yöntem olup gelecekte üretral stenoz tanısında RUG yerini alacak bir yöntem olarak görülmektedir. Postoperatif değerlendirmede sistoskopi ile kıyaslanmanın yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Referanslar

1. Maciejewski C, Rourke K. Imaging of urethral stricture disease. Transl Androl Urol. 2015;4(1):2-9. doi:10.3978/j.issn.2223-4683.2015.02.03
2. McAninch JW, Laing FC, Jeffrey RB Jr. Sonourethrography in the evaluation of urethral strictures: a preliminary report. J Urol. 1988 Feb;139(2):294-7. doi: 10.1016/s0022-5347(17)42391-3. PMID: 3276926.

3. Merkle W, Wagner W. Sonography of the distal male urethra--a new diagnostic procedure for urethral strictures: results of a retrospective study. *J Urol.* 1988 Dec;140(6):1409-11. doi: 10.1016/s0022-5347(17)42057-x. PMID: 3057226.
4. Narendra GT, Bhawana DS, Abhishek M, Prashant UT, Aarti A, Pradip BR: Sonourethrographic assessment of urethral obstruction. *J of Evolution of Med and Dent Sci* 2014;64(3):13971-78. doi: 10.14260/jemds/2014/3870
5. Shaida N, Berman LH. Ultrasound of the male anterior urethra. *Br J Radiol.* 2012;85 Spec No 1(Spec Iss 1):S94-S101. doi:10.1259/bjr/62473200
6. Ani C, Akpayak I, Dakum N, Ramyil V, Shuaibu S. Sonourethrography in the evaluation of anterior urethral stricture. *J West Afr Coll Surg.* 2012;2(1):1-13.
7. Mangera A, Osman N, Chapple C. Evaluation and management of anterior urethral stricture disease. *F1000Res.* 2016;5:F1000 Faculty Rev-153. Published 2016 Feb 9. doi:10.12688/f1000research.7121.1
8. Bayne DB, Gaither TW, Awad MA, Murphy GP, Osterberg EC, Breyer BN. Guidelines of guidelines: a review of urethral stricture evaluation, management, and follow-up. *Transl Androl Urol.* 2017;6(2):288-294. doi:10.21037/tau.2017.03.55

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Triple Negatif Meme Kannserinde Caveolin-1, EGFR, CK5/6 Ekspresyonunun Prognosa Etkisi****Uzman Dr. İpek Yıldız Özaydın¹**¹SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman EAH**Özet**

Meme kanseri, dünyada kadınlar arasında en sık görülen, biyolojik davranış olarak geniş bir yelpazede dağılan, heterojen bir hastalık grubudur. Meme kanseri, histomorfolojik karakteristik özellikleriyle 18 subtipte ayrılmasına rağmen büyük bir bölümünü (%50-80) 'invazif duktal karsinom, spesifiye edilemeyen tip' (IDC NOS) oluşturmaktadır. Homojen olmayan bir prognoz gösteren IDC NOS, moleküler karakteristikleriyle yeniden tanımlanmayı zorunlu kılmıştır. Bu anlamda yapılan çalışmalar meme kanserlerini beş gruba ayırmıştır. Gen ekspresyon profiline göre; luminal A, luminal B, normal meme benzeri, HER 2 (human epidermal growth faktör reseptör 2) pozitif ve bazal benzeri şeklindedir. Bu ayırım temel olarak tümörün köken aldığı hücre tipine özgü genler ile belirlenmektedir. Östrojen reseptörü (ER) taşıyan kanserler luminal tipe uymakta ve iyi prognoz gösterip antiöstrojen tedaviden yüksek oranda yarar görmektedir. En kötü prognozlu grup ise HER 2 pozitif ve bazal benzeri meme kanserleridir. Bazal benzeri meme kanseri (BLBC), östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), Human epidermal growth faktör (HER-2)'nin negatifliği ile ilişkilidir. Bir grup olmayıp klinik tanı olarak adlandırılan triple negatif meme kanserleri (TNBC) de ÖR, PR, HER 2 negatifliği ile bazal benzeri meme kanserlerine benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda ER, PR, HER 2 negatif 25 negatif olguda EGFR (epidermal growth faktör reseptör), CK (sitokeratin) 5/6, Ki-67, Caveolin-1 çalışıldı. Sonuç olarak yüksek grade, belirgin lenfoid infiltrasyon, nekrotik/fibrotik santral zon, itici invazyon, apoptotik hücreler gibi morfolojik bulgulara ek olarak yüksek oranda lokal nüks, iç organ ve beyin metastazı ile kötü klinik seyir beklenen triple negatif meme kanserlerinde caveolin-1, EGFR ve CK 5/6 ekspresyonlarının prognostik faktör açısından anlamlı olarak bulunmadı. Caveolin-1, EGFR ve CK 5/6'nın daha fazla vaka sayısı ile çalışılması gerektiği sonucuna ulaşıldı.

Anahtar kelimeler: Triple negatif meme kanseri, Bazal benzeri meme kanseri, Prognoz

Abstract

Breast cancer is the most frequently seen cancer between women and it biologically shows a wide spread of type. Also breast cancer is an heterogenic disease. Breast cancer has 18 subtypes according to histomorphologic characteristic properties but mostly (% 50-80) seen subtype is invasive ductal carcinoma's not specified type (IDC NOS). This type does not show a homogen prognosis so that it has to be defined according to the molecular characteristics. Studies made for this purpose, categorized the breast cancer to five groups. According to the gene expression profile; luminal A, luminal B, normal breast like, HER 2(+) (Human epidermal growth factor receptor 2(+)) and basal like. This separation is made according to tumor derived cell's genes. Estrogen receptor (+) cancers are compatible with luminal type, shows good prognosis and antiestrogen drug treatment is beneficial. HER 2 (+) and basal like subtypes have poor prognosis. Basal like breast cancer (BLBC) is related with estrogen (ER), progesterone (PR) and HER 2 receptors negativeness. Triple negative breast cancers (TNBC) are not a subgroup but termed clinically and resembles to basal like group according to estrogen, progesterone and HER 2 receptor negativeness.



In our study, we search EGFR, CK (cytokeratin) 5/6, Ki 67 and Caveolin-1 in ER, PR and HER 2 receptor negative 25 cases. Triple negative breast cancers have morphologic findings such as high grade, distinct lymphocytic infiltration, necrotic/fibrous central zone, pushing invasion and apoptotic cells, and also shows poor prognosis due to high local relapse, cerebral and visceral metastasis. As a result EGFR, CK 5/6 and Caveolin-1 expressions are not significant prognostic factors for TNBC cases but studies with more cases can be made.

Key Words: Triple negative breast cancer, Basal-like breast cancer, Prognosis,

Giriş ve Amaç

Meme kanserinde son yıllarda aynı histoloji ve evredeki hastalara standart tedaviler verilmesine karşın farklı prognozlar görülmesinden kaynaklı olarak moleküler özelliklerine göre sınıflandırma ön plana çıkmıştır. Bu konuda ilk çalışma Perou ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yapılmış ve gen ekspresyon profiline göre; östrojen pozitif luminal grup, normal meme benzeri grup, HER 2 pozitif grup, bazal benzeri grup olmak üzere 4 alt gruba ayırmışlardır¹. Bazal benzeri grubu tümörleri %90'nın hormon reseptörü ne de HER 2 içermediği, buna karşılık olarak ise yüksek moleküler ağırlıklı denilen bazal sitokeratinleri (CK 14 ve CK 17, özellikle CK 5/6), caveolin 1 ve 2 ile EGFR'yi eksprese ettiği görüldü^{2,3}. %10 kadarının östrojen reseptörü ve HER 2 içerdiği saptanmıştır⁴. Bazal benzeri kanserler gen ekspresyon profiline göre tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15'ni oluşturmaktadır⁵. Nielsen ve arkadaşları immünohistokimyasal olarak HR ve HER 2'nin negatif, CK 5/6 ve/veya EGFR'nin pozitif boyanma patterninin bazal benzeri kanserler için gen ekspresyon profilini en iyi temsil ettiğini ve bu beşli panelin sensitivitesinin %76, spesifitesinin %100 olduğu ortaya koymuşlardır³. Kuşkusuz ki bazal benzeri karsinom tanısı için mikroyarray yöntemi ile gen ekspresyon profil analizi altın standarttır. Bu tümörler genel olarak; histolojik grade ve nükleer grade yüksek, yüksek mitotik indeks, atipik mitotik figürler, santral jeografik nekroz, aselüler santral zon, itici invazyon, belirgin lenfoplazmositer infiltrasyon, multipl apoptotik hücreler gibi histopatolojik özellikler ile karakterize olup klinik olarak agresiv davranış gösteriler^{6,7,8}.

Triple negatif meme karsinomları, meme karsinomları arasında ER, PR ve HER 2 ekspresyonu göstermeyen tümörler için kullanılan klinik bir tanımlamadır. Günümüzde tüm meme karsinomlarının % 10-20'si triple negatif özellik göstermektedir⁵. Bazı çalışmalar triple negatifleri bazal benzeri grubu içinde tanımlasa da gen ekspresyon profiline göre bazal benzeri grubun triple negatiflerle %70-80 uyum gösterdiğini ortaya konulmuştur³. Yapılan bir gen ekspresyon çalışmasında 172 triple negatif tümörün 123'ünde (%71) bazal benzeri kanser, bunun tersi olarak 160 bazal benzeri kanserin 123'ünde (%77) triple negatif özellikler ortaya konmuştur⁹. Triple negatif meme kanserleri prognoz ve tedavi açısından heterojen hastalık olmakla birlikte büyük kısmını prognoz açısından homojen olan bazal benzeri tümör grubu oluşturur¹⁰. TNBC genel sağ kalım, hastalıklı sağ kalım ve meme kanserine spesifik sağ kalım oranları diğer meme kanserlerine oranla düşük raporlanmıştır¹¹. Diğer meme kanserleriyle karşılaştırıldığında da TNBC'larda tanı sonrasında ilk 5 yılda 4 kat daha fazla visseral organ metastazı izlenmektedir¹⁰. Tanı sonrasında triple negatif tümörler, ilk 1 ve 3 yıl içerisinde uzak organ metastazı için pik yaparken, ölümler daha sık ilk 5 yıl içerisinde görülür. Yapılan çalışmalarda triple negatif ve bazal benzeri tümörlerde erken süreçte beyin metastazı dahil visseral organ metastazları görülmüştür. TNBC prognozunun kötü olmasının nedenleri arasında, hastaların günümüzde oldukça önemli olan HER 2'ye karşı hedefe yönelik tedavilerden (trastuzumab, lapatinib) ve hormon tedavilerinden (tamoksifen) faydalanamaması yer almaktadır¹². Triple negatiflerde tek tedavi seçeneğinin kemoterapi olması ve gen ekspresyon profilindeki farklılıkları bu hastalığın tedavisi için yeni hedeflerin varlığının araştırılmasına neden olmuştur. Heterojen hastalık grubu olan triple negatiflerde tedavi kararları için yeni prognostik ve/veya prediktif faktörlere ihtiyaç duyulmuştur. TNBC'larda EGFR ekspresyonu %71

ile %47.3, CK 5/6 ekspresyonu %9.4 ile %42.1 arasında değişmektedir. Viale ve arkadaşları %50'den fazla neoplastik hücrenin EGFR eksprese etmesinin triple negatifler için kötü prognozu gösterdiği, bununla da EGFR'nin triple negatifler için prognostik faktör olabileceği fikrini ortaya koymuşlardır¹³. CK 5/6'nın ekspresyonu da triple negatif ve bazal benzeri kanserler için tedaviye direnç ve kötü prognoz için negatif prognostik faktör olarak kabul görmektedir¹⁴. Caveolin-1 için yapılan çalışmalar; insan meme kanser mutasyonlarında, onkojenik hücre transformasyonunda, tümörögeneziste negatif düzenleyici olduğu gösterilmiştir. Ayrıca memede luminal hücrelerde bulunmayıp miyoepitelyal hücrelerde bulunması nedeniyle bazal markır olarak değerlendirilir¹⁵. Yapılan bir çalışmada 461 meme kanserli olguda caveolin-1 ekspresyonunu %13,4 oranında izlemiş olup ekspresyonun spesifik survinin kısalığı ve yüksek gradeli (inflamatuvar ve triple negatif meme karsinomu gibi) tümörlerle ilişkilendirilmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada caveolin-1'in diğer prognostik faktörlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır¹⁶. Çalışmamızda ÖR, PR, HER 2 negatifliği olarak tanımlanan, heterojen prognoz gösteren, triple negatif meme kanserli hastalarda immunohistokimyasal olarak Caveolin-1, EGFR, CK 5/6 boyanmasının tedaviyi yönlendirmede ve prognozu göstermede prognostik faktör olarak kullanılabilirliğini değerlendirdik.

Gereç Ve Yöntem

Çalışmamızda 2005-2008 yılları arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği ve özel bir patoloji laboratuvarından invaziv meme karsinomu tanısı almış mastektomi ve kadrenektomi materyallerine ait raporlar incelendi ve içerisinden ÖR, PR, HER2 negatif (triple negatifler) 25 vaka çalışma kapsamına alındı. Vakalara ait çoğu bilgi (histolojik tip, histolojik ve nükleer grade, tümör boyutu, pozitif lenf nodu sayısı) patoloji raporundan alındı. Hastalığın nüks/metastaz durumu, hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalımları medikal onkoloji dosya kayıtlarından kaydedildi. Olgulara ait arşivden çıkarılan tümör bloklarından immünohistokimyasal olarak; Caveolin-1, CK 5/6, EGFR antikoları çalışılmak üzere 4 mikron kalınlığında kesitler pozitif şarızlı lamlara alındı. Kesitler 45 dakika 57 C° sıcaklıkta etüvde bekletildi. Etüvden alınan kesitler oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra barkodları basılarak Ventana Benchmark XT model otomatik immunhistokimya cihazına alındı. Kesitler Ventana Benchmark XT model cihazda streptavidin-biotin amplifikasyonu yöntemine dayalı AEC Basic Detection Kit (Ventana) ile XT AEC 3 protokolüyle otomatik olarak boyandı.

Caveolin 1 tümör stromasındaki fibroblastları boyamaması negatif(0), diffüz zayıf ya da %30'undan azını kuvvetli olsa da boyaması zayıf(1), %30'undan fazlasını boyanması kuvvetli (2) olarak kaydedildi (93). CK 5/6 için %10'unda sitoplazmik boyanma, EGFR için ise %10'unda membranöz boyanma pozitif kabul edildi¹⁷.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test ve Fisher's Exact Ki-Kare testi ile iki ortalama arasındaki farkın tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sağ kalım hesapları Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Log-rank tek değişkenli analiz testi ile tümör ve hasta özellikleri ile ilgili çeşitli prognostik faktörlerin hastalıksız ve genel sağ kalıma etkileri araştırıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 25 kadın olgunun ortalama yaşı $48,68 \pm 11,95$ yıldır. Olguların %56'sı (n=14) 50 yaşın altında; %44'ü (n=11) ise 50 ve üstü yaş grubuna girmektedir. Tümör boyutuna göre olguların %60'ı T1, %40 T2'dir. Aksiller evreleme de 12 olgu N0 (%48), 9'unun N1 (%36) ve 4'ünün N2 (%16,0) olduğu saptandı. Hastalığın patolojik evresine göre olguların %36'sı (n=9) evre I; %48'i (n=12) evre II; %16'sı (n=4) evre III' tür. Tümör tipi İnvaziv duktal karsinom olan 18 (%72) olgu; İnvaziv duktal karsinom+İnvaziv lobüler karsinom olan 2 (%8) olgu; Medüller karsinom olan 4 (%16) olgu; Apokrin karsinom olan 1 (%4) olgu vardır. Olguların Ki-67 ekspresyon düzeyleri %10 ile %90 arasında değişmekte olup ortalama % değeri $60 \pm 24,11$ olarak saptanmıştır. Toplam olguların içinde 22 (%88) tanesinin Ki-67 düzeyi %30'unun üstünde sonuç belirtmiştir. Olgular gradelerine göre incelendiğinde grade II olan 5 olgu (%20); grade III olan 20 olgu (%80) vardır. Olguların %80'ninin (n=20) tümör odak durumu tek, %20'sinin (n=5) ise multifokal odak şeklindedir. Çalışmaya dahil edilen 25 olgunun 12'sinde (%48) EGFR ile 16'sında (%64) CK5/6 ile pozitif boyanma saptandı. 22 (%88) olgunun Caveolin-1 ekspresyon skoru II; 3 (%12) olgunun ise Caveolin-1 ekspresyon skoru I'dir.

EGFR ile pozitif boyanan olguların (n=12) 3'ünde (%25); EGFR ile negatif boyanan olguların ise (n=13) 2'sinde (%15,4) nüks/metastaz gelişti. EGFR ekspresyonunun nüks/metastaz gelişme durumuna göre karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

CK5/6 ile pozitif boyanan olguların (n=16) 2'sinde (%12,5); CK5/6 ile negatif boyanan olguların ise (n=9) 3'ünde (%33,3) nüks/metastaz gelişti. CK5/6 ekspresyonunun nüks/ metastaz gelişme durumuna göre karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Caveolin-1 ekspresyon skoru 1 pozitif olan olguların (n=3) 1'inde (%33,3); Caveolin-1 ekspresyon skoru 2 pozitif olan olguların ise (n=22) 4'ünde (%18,2) nüks/metastaz gelişti. Caveolin-1 ekspresyonunun nüks/ metastaz gelişme durumuna göre karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

CK5/6 ile pozitif boyanan olguların hastalıksız sağ kalım oranı %87,5 negatif boyanan olguların ise %76,2 olarak saptanmış ve iki grup hastalıksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı (Long Rank test=1,133; $p=0,287$).

EGFR ile pozitif boyanan olguların hastalıksız sağ kalım oranı %75,0 negatif boyanan olguların ise %87,5 olarak saptanmış ve iki grup hastalıksız sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı (Long Rank Test=0,518; $p=0,472$).

Caveolin-1 düzeyi II (n=22) olan olguların hastalıksız sağ kalım oranları ve hastalıksız sağ kalıma etki eden faktörler incelenmiştir. Uygulanan tek değişkenli analiz sonucunda yaşı hastalıksız sağ kalıma etki eden, istatistiksel olarak anlamlı tek prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

TARTIŞMA

Günümüzde invaziv meme kanserinin pronostik değerlendirmesi histomorfoloji ve immünohistokimyasal sonuçlarla yapılmaktadır. Histolojik grade, tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu gibi geleneksel patolojik parametrelerin prognoz ile korele olduğu gösterilmiştir¹⁸.



Son yıllarda tanı ve evreleri aynı olan hastaların aldıkları standart tedavilere rağmen aynı prognozu göstermemeleri moleküler çalışmalara hız kazandırmıştır. Gen ekspresyon profiline göre meme kanserleri, luminal A, luminal B, HER 2 pozitif, bazal benzeri ve normal meme dokusuna benzer grup olarak 5 ayrılmaktadır¹⁹. Bazal benzeri grup, gen ekspresyon profiline göre %90 oranında ÖR, PR ve HER 2 negatifliği gösterirken immünohistokimyasal olarak aynı zamanda EGFR ve/veya CK 5/6 pozitifliğiyle bu klinik tanıyı alır.

Meme karsinomu sıklıkla postmenapozal dönemde görülmektedir. Triple negatif meme kanserleri ise premenapozal kadınlarda, 47 ile 55 yaş arasında daha sık görülür²⁰. Çalışmamızda olguların ortalama yaşı 48'dir. Caveolin-1 kuvvetli boyanan 22 olguda hastalıksız sağ kalıma etki eden faktörler (histolojik tip-grade, EGFR, CK 5/6, Ki-67, lenf nodu durumu, tümör boyutu, patolojik evre, yaş) içerisinde istatistiksel olarak anlamlı tek prognostik faktörün yaş olduğu tespit edilmiştir.

Bazal benzeri ve triple negatif tümörlerde EGFR ekspresyonu yaklaşık %66 olup literatür çalışmalarında negatif prognostik faktör olduğu konusunda birleşilmiştir¹². Rimawi ve arkadaşlarının yaptığı 2567 olguluk seride tüm meme kanserlerinde %18, triple negatiflerde ise %48 oranında EGFR ekspresyonu izlenmiştir. Hastalıksız ve genel sağ kalımı özellikle EGFR eksprese edenlerde daha kötü ($P<0.0001$) olduğunu, bununda EGFR eksprese eden tümörlerin adjuvan tedaviye direnç geliştirmesinden kaynaklandığı sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca EGFR eksprese eden tümörlerin genç hastalar (50 yaş altı), agresiv seyirli, yüksek gradeli, daha büyük boyutlu ve daha fazla lenf nodu metastazı yapan tümörler olduğunu tespit etmişlerdir¹³. Çalışmamızda EGFR eksprese edenlerin hastalıksız sağ kalımları %75, eksprese etmeyenler ise %87.5 bulunmuştur. EGFR ekspresyonu 12 (%48) olguda izlenmiş olup istatistiksel analizde yalnızca patolojik evre ile uyumlu bulundu. Patolojik evre II'de EGFR ekspresyon oranı %75 olarak tespit edildi. Her ne kadar EGFR ekspresyon oranları istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermese de ekspresyonun, grade III olgularda nüks/metastaz gelişiminin daha sık görüldüğü, yaş ortalamasının düştüğü (ortalama 45) ve tümör boyutunun arttığı (23,92 mm) olgular olduğu dikkati çekmiştir. Ex olan iki olgumuzda da EGFR ekspresyonu mevcuttur. İstatistiksel analizin anlamlı olmayışının nedeni olgu sayısının azlığı ile bağlantılı olabileceği düşünüldü.

Yapılan genomik çalışmalarda bazal benzeri tümörlerle %70-80 oranında örtüşen, bazal sitokeratinleri %50-80 oranında eksprese eden triple negatif tümörler içinde bazal sitokeratin ekspresyonu, negatif prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir¹². Carey, Fulford ve arkadaşlarıyla yaptıkları çalışmalarda tümörün bazal sitokeratin ekspresyonu durumunda spesifik olarak visseral organ, beyin, akciğer gibi uzak organ metastazı gelişiminin daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir²⁰. Carey ve Lisa yaptıkları 900 olguluk seride CK 5/6 ve CK17 eksprese eden meme tümörlü hastalarda hastalığa spesifik surviyi kısa bulmuşlardır²¹. Çalışmamızda 25 olgunun 16'sı (%64) CK5/6 eksprese etmektedir. CK5/6 eksprese eden olgularının yaş ortalaması 49.50, tümör boyutu ortalaması 20.68 mm'dir. Çalışmamızda CK5/6 eksprese eden 12 olgu grade III olup CK5/6 ekspresyonun yaş, tümör boyutu, pTN evre, grade, Ki-67, tümör odak durumu, nüks/metastaz gelişimi ile yapılan istatistiksel analizde anlamlı sonuç bulunmadı. Uzak organ metastazı gelişip ex olan 2 olgumuzun 1'sinde CK5/6 ekspresyonu mevcuttur.

Caveolin-1 için yapılan bir çalışmada, Agnieszka ve arkadaşları bir çalışmada 85 TNBC vakasını 12 yıl sürenici takip etmişler ve 5 yıllık sağ kalım oranlarını caveolin-1'in stromal boyanma oranlarıyla benzer bulmuşlardır. Buna göre kuvvetli stromal caveolin-1 ekspresyonu olan olgular 5 yılın sonunda %75.5 hayatta kalırken, zayıf eksprese olanlarda %40, hiç olmayanlarda %9.4 hayatta kalma oranları tespit etmişlerdir²². Elsheikh ve arkadaşları 461 meme kanserli olguda caveolin-1 ekspresyonunu

%13.4 oranında izlemiş olup caveolin-1 ekspresyonu meme kanserine spesifik survinin kısalığı ve yüksek gradeli (inflamatuvar meme karsinomu, triple negatif meme karsinomu gibi) tümörlerle ilişkilendirilmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada caveolin-1 tek başına prognostik faktör olarak kullanılmasından ziyade diğer prognostik markırlarla birlikte değerlendirilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır¹⁶. Olgularımızın tamamı caveolin-1 ile ekspresyon göstermiştir. Vakalarımızın 3'ünde zayıf (skor 1), 22'sinde kuvvetli (skor 2) ekspresyon izlenmiştir. İstatistiksel olarak caveolin-1 ekspresyon skoru 1 ve 2 olanlar yaş, histolojik tip, pTN, grade, EGFR, CK5/6, Ki-67 ile analiz edildiğinde anlamlı sonuç bulunamadı. Caveolin-1 skoru 2 olan (22 olgu) olgular için hastalıksız sağ kalım oranları ve hastalıksız sağ kalıma etki eden faktörler incelenmiştir. Uygulanan tek değişkenli analiz sonucunda yaşın hastalıksız sağ kalıma etki eden, istatistiksel olarak anlamlı tek prognostik faktör olduğu tespit edilmişti ($p<0,05$).

TNBC'ları için prognoz ve tedaviyi yönlendirmeye yardımcı olacağı düşünülen Caveolin-1, EGFR ve CK5/6 gibi immunohistokimyasal belirteçlerle boyanma sonuçlarını değerlendirdik ve literatür eşliğinde tekrar gözden geçirdik. Sonuçta sayıca az olan olgularımızdan istatistiksel olarak anlamlı kesin veriler elde edemesek de bu olgulara yaklaşımda pek çok otoritenin de dediği gibi yeni çalışmaların yeni tedavi protokollerine yol açacağını gördük. Çalışmamızda EGFR'nin bu anlamda değerli bir belirteç olduğu net olmasına karşın CK 5/6 ve Caveolin-1 sonuçları anlamlı bulunmadı.

Kaynaklar

1. Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa F, et al. Central acellular zones indicating myoepithelial tumor differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas as markers of predisposition to lung and brain metastases. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:197–202.
2. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:10869–10874.
3. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5367–5374.
4. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11:5678–5685.
5. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*. 2008;52:108–118.
6. Van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am. J. Pathol*. 2002;161:1991–1996.
7. Reis-Filho JS, Simpson PT, Gale T, et al. The molecular genetics of breast cancer: the contribution of comparative genomic hybridization. *Pathol. Res. Pract*. 2005;201:713–725.
8. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J. Pathol*. 2004;203:661–671.
9. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11:5678–5685.
10. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13:4429–4434.
11. Nishimura R, Arima N. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? *Breast Cancer*. 2008;15:303–308.
12. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2007;109:25–32.
13. Rimawi MF, Shetty PB, Weiss HL, et al. Epidermal growth factor receptor expression in breast cancer association with biologic phenotype and clinical outcomes. *Cancer*. 2010;116:1234–42.
14. Reis-Filho JS, Simpson PT, Gale T, et al. The molecular genetics of breast cancer: the contribution of comparative genomic hybridization. *Pathol. Res. Pract*. 2005;201:713–725.

15. Lee SW, Reimer CL, Oh P, et al. Tumor cell growth inhibition by caveolin re-expression human breast cancer cell. *Oncogene* 1998;16:1391-1397.
16. Elsheikh SE, Green AR, Rakka EA, et al. Caveolin 1 and Caveolin 2 are associated with breast cancer basal-like and triple-negative immunophenotype. *Br J Cancer*. 2008 Jul 22;99(2):327-34.
17. Dawson SJ, Provenzano E, Caldas C. Triple negative breast cancer: Clinical and prognostic implications. *Eur J Cancer*. 2009 Sep;45 Suppl 1:27-40.
18. Elston CW, Ellis IO, Pinder SE. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993;31(3):209-23.
19. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.
20. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295:2492–2502.
21. Carey KA and Lisa AC. Biology, Metastatic Patterns, and Treatment in of Patients with Triple Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2009;9:73-81.
22. Agnieszka KW, Abhijit D, Sara S, et al. Loss of stromal caveolin-1 expression predicts poor clinical outcome in triple negative and basal-like breast cancers. *Cancer Biol Ther*. 2010 Jul;10(2):135-43.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Situs İversus Totalisli Kolelitiazis Hastasında Modifiye Laparoskopik Kolesistektomi: Bir Olgu Sunumu****Dr. Öğretim Üyesi Muhammed Gömeç¹**¹*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi***Corresponding author: Muhammed Gömeç***Özet**

Dünyada en yaygın cerrahi yöntemlerden birisi olan laparoskopik kolesistektomi kolelitiazis tedavisinde altın standarttır. İç organların ayna görüntüsü olarak ters tarafta bulunmasına situs inversus totalis (SIT) denir ve nadir görülmektedir. Bu tür hastalarda diğer intraabdominal patolojilerde olduğu gibi safra kesesi hastalıklarında da tanı ve tedavide zorluklar mevcuttur. 37 yaşında kadın hasta, klinik ve radyolojik incelemenin ardından safra kesesi taşına bağlı kolesistit olduğu görüldü. Ayrıca hastanın anamnezinde belirttiği SIT varlığı radyolojik olarak teyit edildi. Medikal tedavi ile rahatlamayan hastaya acil şartlarda laparoskopik kolesistektomi yapıldı ve hasta komplikasyonsuz taburcu edildi. Bu gibi nadir durumlarda cerrahın ameliyathane ortamını ayna görüntüsünden farklı bir pozisyonda dizayn etmesinin kolaylık sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kolelitiazis, Laparoskopik kolesistektomi, Situs inversus totalis,

Modified Laparoscopic Cholecystectomy in a Patient with Situs Inversus Totalis Cholelithiasis: A Case**Report****Abstract**

Laparoscopic cholecystectomy, one of the most common surgical methods in the world, is the gold standard in the treatment of cholelithiasis. The mirror image of the internal organs on the reverse side is called situs inversus totalis (SIT) and is rare. There are difficulties in diagnosis and treatment of gall bladder diseases in such patients as in other intra-abdominal pathologies. A 37-year-old female patient was found to have cholecystitis due to gallstones after clinical and radiological examination. In addition, the presence of SIT stated in the patient's anamnesis was confirmed radiologically. The patient, who could not be relieved by medical treatment, underwent an emergency laparoscopic cholecystectomy and was discharged without complications. In such rare cases, we think that it will be useful for the surgeon to design the operating room environment in a different position than the mirror image.

Keywords: Cholelithiasis, Laparoscopic cholecystectomy, Situs inversus totalis.

Giriş

Sık görülen kolelitiazis tedavisinde laparoskopik kolesistektomi son 30 yılda aletler ve tekniklerdeki gelişmelerle birlikte optimal tedavi seçeneği haline gelmiştir [1, 2]. Otozomal resesif bir kalıtımı olan situs inversus(SI) nadir bir konjenital bozukluktur ve insidansının 1:5000 ila 1:20000 arasında olduğu tahmin edilmektedir [3]. SIT hem torasik organların hemde intraabdominal organların



ters olarak görüldüğü durumudur. SIT'ın renal displazi ve biliyer atrezi gibi bazı konjenital anomalilerle birlikteliği bulunmaktadır[4]. Kolelitiazis tanı ve tedavisi SIT'lı hastalarda zordur. Laparoskopik kolesistektomi grektiren ve SIT bulunan hastalarda cerrahın ameliyat öncesi hazırlıklarını ve planını karşılaşılabileceği zorluklara göre yapması önerilmektedir.

Olgu

Otuz yedi (37) yaşında kadın hasta epigastrik bölgede ve batın sol üst kadranda başlayıp sırtta vuran ağrı şikayeti ile Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine başvurdu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde sol üst kadranda murphy bulgusu mevcuttu. Hastanın şikâyetlerinin üç aydır aralıklarla olduğu ve özellikle yemeklerden sonra arttığı öğrenildi. Hastanın tıbbi geçmişi sorgulandığında Situs İnversus Totalis olduğu öğrenildi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde ALT ve AST değerlerinde yüksekliği tespit edildi. Yapılan USG'de safra kesesi içerisinde 1.5 cm boyutunda kalkül olduğu ve safra kesesi duvar kalınlığının 3.5mm olduğu görüldü. Kolesistit ön tanısı ile SIT mevcut olan hastaya acilde çekilen batın BT'de SIT görünümü teyit edildi ve kolesistit halinin olduğu görüldü (Resim-1). Hasta koleistit nedeni ile yatırıldı. Medikal tedavi ile şikayetleri gerilemeyen hastanın preoperatif tüm değerlendirmeleri yapılarak 24 saat sonra hastaya operasyona alındı. Hasta genel anestezi altında entübe edildikten sonra bacakları açık olacak şekilde pozisyon verildi. Lokal saha temizliği ve steril örtüm yapıldı. Kule hastanın sol omuz hizasına yerleştirildi. Operatör hastanın bacak arasında, birinci asistan hastanın sağında, ikinci asistan hastanın solunda olacak şekilde pozisyon alındı (Şekil-1). Göbek altından kontrollü bir şekilde açık yöntemle batına girildi. 10mm'lik trokar yerleştirildi ve pnömoperitonium sağlandı. Kamerayla ön incelemede SIT olduğu doğrulandı ve 4 trokar yöntemi ile standart laparoskopik kolesistektomide uygulanan trokar yerlerinin simetriği olacak şekilde trokarlar yerleştirildi (ksifoid altından 10 mmlik trokar ve sol üst kadrandan 2 adet 5 mm'lik trokar yerleştirildi (Şekil-1). Eksplorasyonda major safra yolu anomalisi yoktu (Resim-2). Sağ el kullanan cerrah uygulamasınca sağ ele disektör alınarak safra kese posterioru ve anterioru diseke edildi. Callot üçgeni ortaya konularak sistik arter ve sistik kanal klipslendi ve kesildi. Safra kesesi karaciğer yatağından ayrılarak batın dışına alındı. Eksplorasyondan sonra usulüne uygun kapatılarak operasyon komplikasyonsuz tamamlandı. Toplam ameliyat süresi 43'dk sürdü. Hastanın kontrollerinde patoloji izlenmedi. Histopatolojik incelemede piyesin kronik taşlı kolesistit ile uyumlu olduğu görüldü.

Tartışma

Situs inversus, otozomal resesif kalıtım gösteren yaklaşık 20000 olguda 1 gözlenen konjenital bir anormalliktir. İnsanlarda ilk situs inversus vakası 1600 yılında Fabricius tarafından bildirilmiştir [5]. Bu vakalarda anatomik farklılıklardan dolayı tanı ve tedavide ciddi zorluklar yaşanabildiği gibi laparoskopik kolesistektomi cerrahisinde de geleneksel laparoskopik kolesistektomiye kıyasla farklı zorluklar yaşanabilmektedir [6, 7]. SIT'lı hastaya uygulanan ilk laparoskopik kolesistektomi vakası 1991 yılında Canpo ve Sipes tarafından bildirilmiştir [8]. Cerrahlar tekniklerde çeşitli modifikasyonlar yaparak karşılaşılan zorlukların üstesinden gelmeye çalışmışlardır [9]. SIT'lı hastalarda böbrek displazisi, pankreas fibrozu, biliyer atrezi ve konjenital kalp hastalığı gibi farklı anomalilerle birlikteliği bildirilmiştir. Bu nedenle girişimsel işlemlerden önce anatomik varyasyonlar açısından görüntüleme tekniklerinden destek alınmasını önermekteyiz.

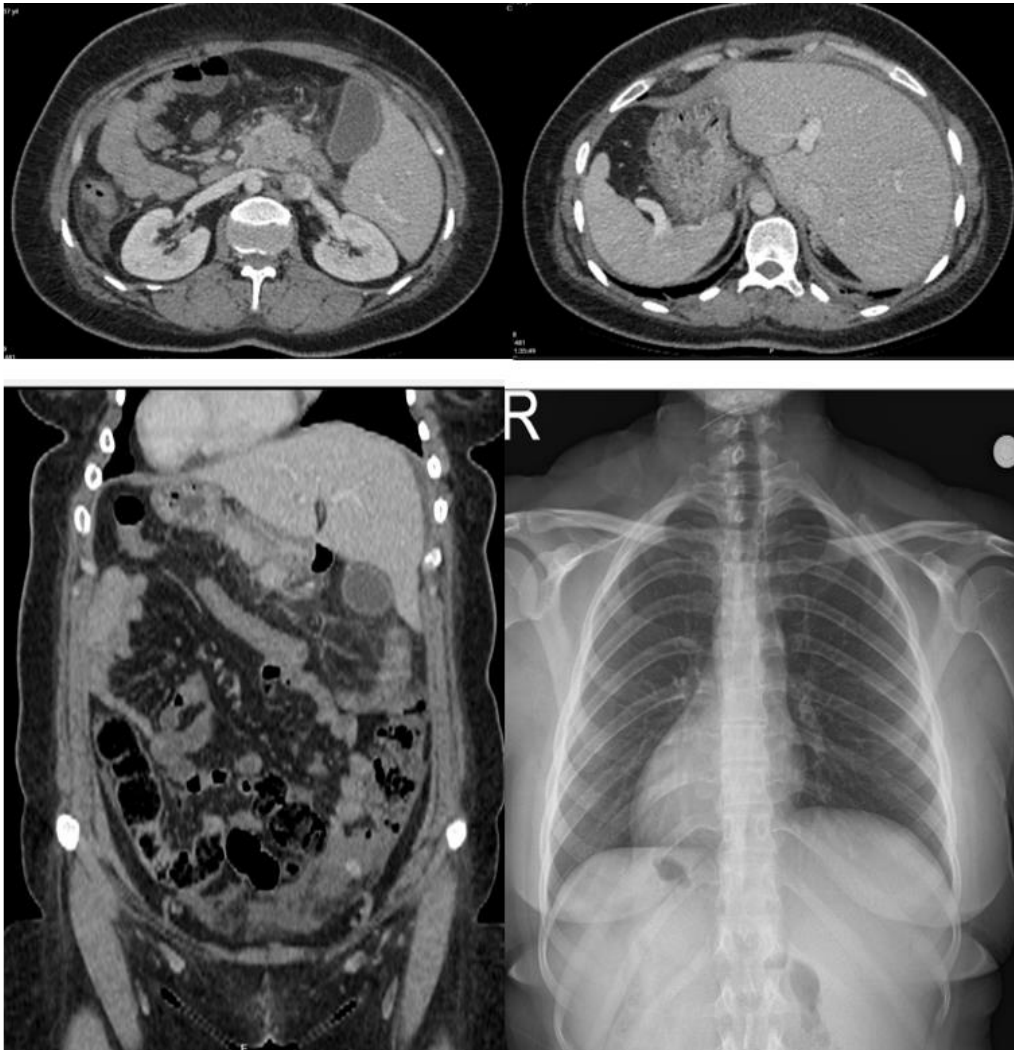
Laparoskopik kolesistektomi kolelitiazis hastaları için önerilen öncelikli tedavi yöntemidir. SIT'lı hastada yapılan laparoskopik kolesistektomi birçok vakada bildirilmiştir. Bu serilerde genellikle cerrahlar

sağ tarafta durmuşlar ve standart cerrahinin smetriği şeklinde yapılan tekniklerden bahsetmişlerdir. Özellikle diseksiyonun sol elle yapılması ve ayna görüntüsünün zorluklarından bahsetmişlerdir [10]. Özellikle cerrahın duruş yeri cerrahi yöntemlerde karşılaşılabilecek birçok zorluğun önüne geçti. Literatürde benzer cerrahi yöntemler yer almıştır [11]. Bizim tecrübemizde özellikle sağ eli baskın kullanan cerrahların sistik kanal lateralini daha rahat diseke ederek calot üçgenini bu yöntemle ortaya koyduğudur. Cerrahın ve ameliyathanenin alışkanlıkları doğrultusunda yapmış olduğumuz cerrahi düzenin, birçok cerrahi zorluğun önüne geçtiğini düşünmekteyiz.

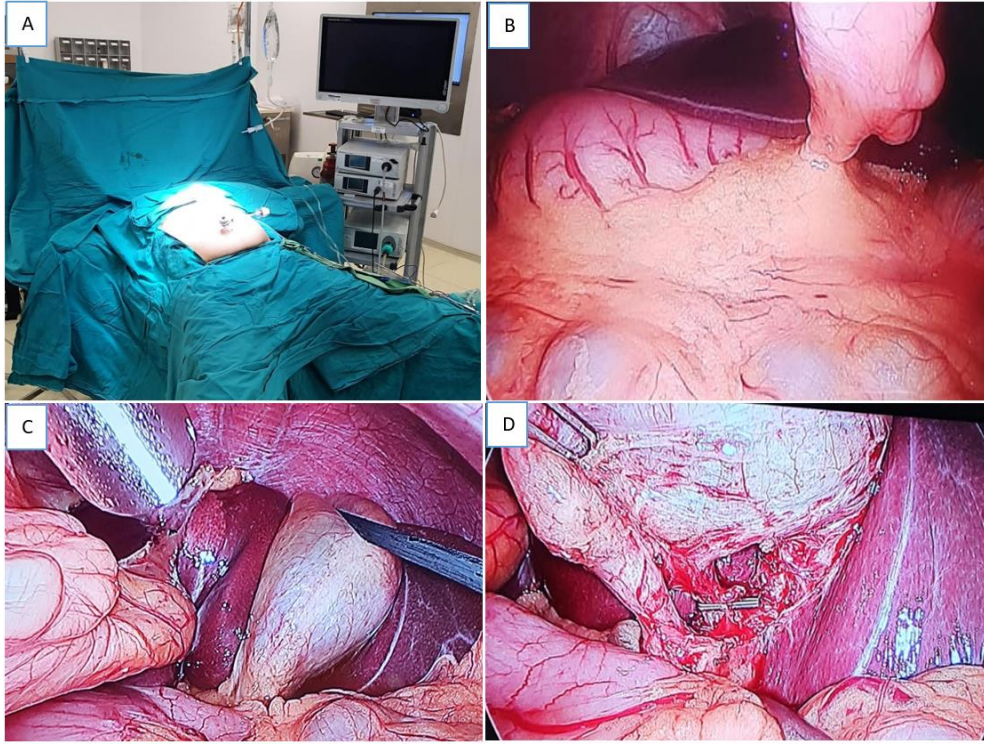
Sonuç

SIT'deki anatomik varyasyonlar, kolelitiazisli hastada semptomların lokalizasyonunu etkileyebilir ve bu da tanı ve tedavide gecikmeye neden olabilir. Kolelitiazis ve SIT birlikteliği durumunda laparoskopik kolesistektomi güvenle yapılabilir. Bununla birlikte, teknik olarak zorlayıcı bir prosedür olarak kabul edilse de genellikle teknikte yapılacak değişiklik ile üstesinden gelinebilir.

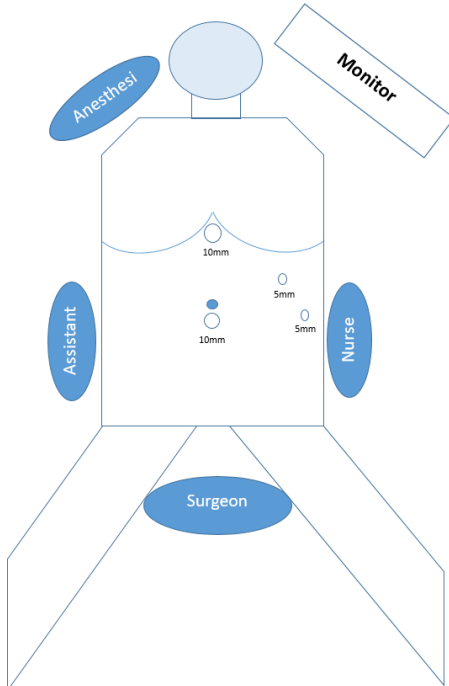
Resim-1: Radyolojik görüntüler. SIT hastasının ilk üç resimde BT görünüşleri, son resim ise PAAC grafisi.



Resim-2: A-Laparoskopik kolesistektomi için ameliyathane masa hazırlığı, B-Pnömooperitonyum sonrası situs inversusun intraabdominal ilk görüntüsü, C- Safra kesesinin askıya alınmış hali, D- Callot üçgeninin oryaya konmuş hali.



Şekil-1: Ameliyat masa düzeninin ve trokar giriş yerlerinin şematik gösterimi.



Kaynaklar

1. Bourgouin, S., et al., *How to predict difficult laparoscopic cholecystectomy? Proposal for a simple preoperative scoring system*. The American Journal of Surgery, 2016. **212**(5): p. 873-881.
2. Gupta, V. and G. Jain, *Safe laparoscopic cholecystectomy: Adoption of universal culture of safety in cholecystectomy*. World J Gastrointest Surg, 2019. **11**(2): p. 62-84.
3. Ren, J.-j., et al., *Modified laparoscopic cholecystectomy technique for treatment of situs inversus totalis: a case report*. Journal of International Medical Research, 2017. **45**(3): p. 1261-1267.
4. AlKhelaiwy, O., et al., *Laparoscopic cholecystectomy in situs inversus totalis: Case report with review of techniques*. International Journal of Surgery Case Reports, 2019. **59**: p. 208-212.
5. Yaghan, R.J., K.I. Gharaibeh, and S. Hammori, *Feasibility of laparoscopic cholecystectomy in situs inversus*. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, 2001. **11**(4): p. 233-237.
6. Ahmed, Z., et al., *Our experience with surgery in situs inversus: Open peptic perforation repair and laparoscopic cholecystectomy in 1 patient and 3 patients respectively*. International journal of surgery case reports, 2016. **29**: p. 34-38.
7. McKay, D. and G. Blake, *Laparoscopic cholecystectomy in situs inversus totalis: a case report*. BMC surgery, 2005. **5**(1): p. 1-2.
8. Salama, I.A., M.H. Abdullah, and M. Houseni, *Laparoscopic cholecystectomy in situs inversus totalis: Feasibility and review of literature*. International Journal of Surgery Case Reports, 2013. **4**(8): p. 711-715.
9. Alam, A. and A. Santra, *Laparoscopic cholecystectomy in a case of situs inversus totalis: a review of technical challenges and adaptations*. Annals of hepato-biliary-pancreatic surgery, 2017. **21**(2): p. 84.
10. Hamdi, J. and O. Abu Hamdan, *Laparoscopic cholecystectomy in situs inversus totalis*. Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association, 2008. **14**(1): p. 31-32.
11. Patle, N.M., et al., *Laparoscopic Cholecystectomy In Situs Inversus—Our Experience of 6 Cases*. Indian Journal of Surgery, 2010. **72**(5): p. 391-394.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Derin Hiponatremili Hastaların Mortalitesi****Uzman Dr. Ensar Durmuş¹,****Dr. Mehmet Altuntaş²**¹Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi

*Corresponding author: Ensar Durmuş

Özet

Amaç: Bu çalışmayla acil servise başvuran derin hiponatremik hastaların mortalitesini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: 01.01.2014-31.12.2015 tarihlerinde Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Acil Servisine başvuran ve tetkiklerinde serum sodyum değeri 125 mEq/L'den düşük olan erişkin hastalar retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma 2017 yılında yayınlanan "Acil Servise Başvuran Erişkin Hastalarda Derin Hiponatreminin Mortalitesi" isimli uzmanlık tezinden hazırlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 221 hasta dahil edildi ve hastaların 118'i (%53,4) kadın, yaş ortalaması 75 (25-100) yılı. Ortalama serum sodyum düzeyleri 121 (117-123) mEq / L idi. En sık başvuru şikayeti nefes darlığı 61 (%27,6), ortalama yatış süresi 6 (3-12) gündü. Hastaların 102 (%46,2)'si exitus olmuştu. Yatan hastalarda ve kronik hiponatremisi olanlarda mortalite oranı daha yüksektir. Exitus olan hastalardan 71 (%69,6)'i ise ilk başvuru sonrası tedavileri düzenlenip taburcu edilmişler daha sonra exitus olmuşlardır. Exitus olan ve yaşayan hastaların ortalama serum sodyum değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç: Eşlik eden hastalıkların varlığı hiponatremiyi mortalitenin tek sorumlusu tutmaktan bizi uzaklaştırır. Hastaların semptomlarının hiponatremiye sekonder olduğu kesin değildir. Derin hiponatremi acil servisten yatışlarının önemli bir nedenlerinden birisi olarak görülmektedir. Derin hiponatremi ile mortalite arasında anlamlı ilişki mevcut olup, mortalite durumu, mortalite süresi ve serum sodyum değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Hiponatremi, mortalite, acil servis.

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate patients' mortality with profound hyponatremia presenting to the emergency department.

Material-Method: Adult patients who applied to the Emergency Service of Recep Tayyip Erdoğan University Training and Research Hospital between 01.01.2014-31.12.2015 and whose serum sodium value was lower than 125 mEq/L were retrospectively screened and included in the study. This study was prepared from the specialty thesis titled "Mortality of Deep Hyponatremia in Adult Patients Admitted to the Emergency Service," published in 2017.

Results: Two hundred and twenty-one patients were included in the study, and 118 (53.4%) of the patients were female, with an average age of 75 (25-100) years. Mean serum sodium levels were 121 (117-123) mEq / L. The most common complaint was dyspnea 61 (27.6%), and the mean hospitalization period was 6 (3-12) days. 102



(46.2%) of the patients died. The mortality rate is higher in inpatients and those with chronic hyponatremia. Of the patients with exitus, 71 (69.6%) were treated after the first application and discharged and later died. When the mean serum sodium values of the patients were compared, no statistically significant difference was found between exitus and living patients.

Conclusion: The presence of concomitant diseases prevents us from blaming hyponatremia as the sole cause of mortality. It is not sure that the symptoms of the patients are secondary to hyponatremia. Profound hyponatremia is seen as one of the fundamental reasons for hospitalization from the emergency department. There is a significant relationship between profound hyponatremia and mortality, and no significant relationship was found between mortality status, mortality duration, and serum sodium values.

Keywords: Hyponatremia, mortality, emergency room.

1. Giriş

Sodyum periyodik tablonun birinci sol sütununda bulunan kuvvetli indirgen olan, ısı ve elektriği çok kuvvetli ileten, suyla etkileşimi güçlü olan, +1 değerlikli, tabiatta potasyumla birlikte en çok bulunan alkali metaldir. Vücutta en fazla ekstrasellüler alanda mevcut olup, bu alanda en çok bulunan katyondur. Ekstrasellüler konsantrasyonu 135-145 mEq/L' dir ¹.

Sodyum iyonu vücutta birçok fizyolojik olayda görev almaktadır. Bunlardan başlıcaları sinir iletimi, kas kasılması, sıvı-elektrolit dengesi, ekstrasellüler sıvının osmolalitesinin sağlanmasıdır. Sodyumun bu fizyolojik görevlerini bilmek, vücutta eksikliği veya fazlalığı durumunda ne tür olaylar gelişebileceğini kestirebilmek açısından önemlidir. Sodyumun bir başka önemi de serum osmolalitenin meydana gelmesinde aldığı roldür. Plazma sıvının osmolalitesi 285-295 mOsm/kg² olup sodyum bu osmolalitenin oluşmasında çok önemli rol üstlenmektedir.

Plazma sodyum konsantrasyonunun 145 mEq/L den yüksek olarak ölçülmesine hipernatremi, 135 mEq/L den düşük olarak ölçülmesine hiponatremi denir³. Plazma sodyumunun 130-134 mEq/L ölçülmesine hafif hiponatremi, 125-129 mEq/L ölçülmesine orta derecede hiponatremi ve 125 mEq/L' den daha düşük ölçülmesine derin hiponatremi denir⁴. Bu sodyum konsantrasyonu fazla su- tuz alımı veya atılımı, uygunsuz ADH sendromu, Addison hastalığı, diüretik ilaçlar, polidipsi, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu ve bunlar gibi durumlarda değişebilir.

Hiponatremenin çeşidini anlamada, hasta eğer dehidrate kalmış ise idrar sodyum miktarı bize yol gösterecektir:

a) İdrar sodyum miktarının 20 mmol/L' den yüksek olduğu durumlarda böbreklerin glomerüllerden filtre edilen sodyumu geri almasında sorun olduğu anlaşılır. Böbrek yetmezliği, Addison hastalığı ve diüretik kullanımı buna örnek olarak verilebilir.

b) Hasta dehidrate ancak idrar sodyum konsantrasyonu 20 mmol/L den düşük ise böbreklerden sodyum tutulumunda bir sorun olmadığı, başka yerlerden sodyum kaybı olduğu anlaşılır. Bu durumda kusma, yanıklar, travma gibi diğer durumlar düşünülmelidir.

Hasta eğer ödematöz ise bu durumda da idrar osmolalitesine bakmamız gerekecektir:

a) İdrar osmolalitesi >500 mmol/kg ise böbrekten fazla miktarda su geri emilmiş demektir. Bu durumda uygunsuz ADH sendromu akla gelecektir.

b) İdrar osmolalitesi <500 mmol/kg ise bu durumda böbrekten fazla su tutulumu değil, vücutta fazla su varlığı düşünülmelidir. Buna neden olan hastalıklar ise KKY, böbrek yetmezliği, ciddi hipotiroidizm gibi hastalıklardır.

Derin hiponatreminin tedavisine, özellikle akut vakalarda sodyum değerinin 120 mEq/L' den aşağı düşmesiyle oluşabilecek beyin ödemeine bağlı şift etkisinden dolayı bir an önce başlanmalıdır. Ortaya

çıkış süresine göre hiponatremi 24-48 saat içinde gelişen akut hiponatremi ve daha uzun süredir var olan kronik hiponatremi olarak da ikiye ayrılmaktadır⁴. Akut hiponatremi beyin ödemi ve şifte neden olma gibi ayrı tehlikeler içerirken, kronik hiponatremide artık beyin adaptasyonu gerçekleştiği için sodyum değerinin hızlı yükseltilmesi osmotik demiyalizasyon sendromuna yol açabilir⁵. Günlük serum sodyum düzeyinin 6-8 mmol/L veya 10 mmol/L kadar yükseltilmesini öneren rehberler mevcuttur^{4,6}.

Semptomatik hiponatremide ilk etapta 1-2 saat içerisinde serum sodyum değerini 4-6 mEq/L civarında arttırmak hedeflenmelidir⁷. Nöbet geçirme, koma, konfüzyon, beyin herniasyonu bulguları gibi ciddi bulgular varlığında %3 NaCl solüsyon ile tedaviye başlanmalıdır, %3 NaCl solüsyonu bulunamaması durumunda %8,4'lük Sodyum Bikarbonat solüsyonları da tedavide kullanılabilir⁷.

2. Materyal-Metod

Bu sözlü bildiri 2017 yılında yayınlanan Dr Ensar DURMUŞ'un "Acil Servise Başvuran Erişkin Hastalarda Derin Hiponatreminin Mortalitesi" başlıklı Tıpta Uzmanlık Tez'inden hazırlanmıştır.

2.1. İstatistiksel Analiz

Bilgisayar ortamında kaydedilen veriler SPSS (Statistical Package For The Social Scienses) 15.0 paket program kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluk testi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Veriler normal dağılıma uymadığı için grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde ortanca (min.- mak.) sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmaya alınan 221 hastanın yaş ortalaması 75 (25-100) yılıdır. Hastaların 103 (%46,6)'ü erkek, 118 (%53,5)'i kadındır. Hastaların %68,2'lik kısmı 65 yaş ve üzeri, %25,3'lük kısmı 45-64 yaş grubunda ve %5,9'luk kısmı 18-44 yaş grubundaydı. Hastaların yaş grupları ve cinsiyetlerine göre dağılımları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların yaş grupları ve cinsiyetlerine göre dağılımı

		Cinsiyet					
		Erkek		Kadın		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Yaş grupları	18-44 yaş	7	3,2	6	2,7	13	5,9
	45-64 yaş	37	16,7	19	8,6	56	25,3
	65 yaş ve üzeri	59	26,7	93	42,1	152	68,8
	Toplam	103	46,6	118	53,4	221	100

Ortalama serum sodyum düzeyleri 121 (117-123) mEq / L idi. Hastaların acil servise başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık başvuru şikayeti nefes darlığı (%27,6), bulantı- kusma (%16,3) ve iştahsızlık (%15,4) olduğu tespit edildi. Hastaların başvuru şikayetleri Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2. Hastaların başvuru esnasındaki şikayetleri

Başvuru Şikâyetleri	n	%
Nefes Darlığı	61	27,6

Bulantı Kusma	36	16,3
İştahsızlık	34	15,4
Halsizlik	32	14,5
Şuur Değişikliği	21	9,5

Hastaların %62'sinde hipertansiyon, %31,2'sinde koroner arter hastalığı, %23,1'inde malignite en sık eşlik eden hastalıklar olarak tespit edildi. Hastaların ek hastalıkları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Eşlik eden eken hastalıklar

Ek Hastalıklar	n	%
Hipertansiyon	137	62,0
Koroner arter hastalığı	69	31,2
Konjestif kalp yetmezliği	63	28,5
Malignite	51	23,1
Diabetes mellitus	44	19,9

En çok konsültasyon istenen klinikler sırası ile dahiliye (%52,0), kardiyoloji (%19,5) ve göğüs hastalıkları (%16,3) idi (Tablo 4).

Tablo 4. Konsültasyon istenen branşlar

Konsültasyon İstenen Klinikler	n	%
Dahiliye	115	52,0
Kardiyoloji	43	19,5
Göğüs Hastalıkları	36	16,3
Onkoloji	17	7,7
Nefroloji	14	6,3
Nöroloji	12	5,4

Yaş gruplarına göre konsültasyon isteme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. En yüksek konsültasyon istenme oranı %58,8 ile 65 yaş ve üzeri gruptaydı.

Hastalardan 124 (%56,1)'ü hastaneye yatırılmış, 97 (%43,9)'si taburcu edilmiştir. Ortalama yatış süresi 6 (3-12) gündü. Hastaların yatış durumları ile konsültasyon isteme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Taburcu olan hastaların %42,3'ü konsülte edilmeden tedavileri düzenlenerek taburcu edilmiştir. Yatan hastaların %99,2 si konsülte edilip yatırılmıştır. 221 hastanın 102 (%46,2)'si çalışma sürecimiz içinde çeşitli nedenlerle exitus oldu. Hastanemize başvurularıyla ölümleri arasında geçen süre ortalama 54,5 (15-194) gündü. Exitus olan hastaların %45,1'i ilk 30 günde exitus olduğu tespit edildi.

Hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre mortalite oranları incelendiğinde cinsiyete göre mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yaş gruplarına göre mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. 65 yaş ve üzeri grupta mortalite oranı daha yüksektir. Hastaların yatış durumlarına göre mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Yatan hastalarda mortalite oranı daha yüksektir ($p=0.001$). Hastaların %52,9'unun kronik hiponatremi, %47,1'inin akut hiponatremi hastası olduğu tespit edildi. Taburcu olan hastalarının %52,5'i akut hiponatremi hastası, %48,5'i kronik hiponatremi hastasıydı. Yatan hastaların ise %43,5'i akut hiponatremi hastası, %56,5'i kronik hiponatremi hastasıydı. Yatış durumu ile hiponatremi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.237$).

Exitus olan hastalardan 31 (%30,4)'i ilk başvurularında hastaneye yatırılmış ve takip edildikleri kliniklerde exitus olmuşlardır. Bu gruptaki hastaların başvuruları ile exitus olma zamanları ortalama 8 (3-19) gündür. Exitus olan hastalardan 71 (%69,6)'i ise ilk başvuru sonrası tedavileri düzenlenip taburcu edilmişler daha sonra exitus olmuşlardır. Bu gruptaki hastaların başvuruları ile exitus olma zamanları ortalama 116 (42-310) gündür.

Hiponatremi süresi ile mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Kronik hiponatremili hastalarda mortalite daha sık görülmüştür ($p=0.001$). Exitus olan ve yaşayan hastaların hastanede yatış süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Exitus olan hastaların hastanede yatış süreleri daha uzundur ($p=0.002$). Exitus olan ve yaşayan hastaların ortalama serum sodyum değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.164$). Mortalite grupları arasında ortalama sodyum düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.590$). 221 derin hiponatremik hastadan 15 tanesi yoğun bakıma yattı. Yoğun bakıma yatan 15 hastadan 12 (%80)'si exitus oldu. Hastalardan genel dahiliye servisine yatan 57 hastadan 7 (%12,3)'si ilk başvurusunda hastanede exitus oldu.

4. Tartışma Ve Sonuç

Hiponatremi en sık karşılaşılan sıvı elektrolit bozukluklarından birisidir. Hastanede yatan hastaların mortalitesi ve morbiditesi üzerine olumsuz etkileri olan hiponatreminin aynı zamanda hastanede kalış süresi üzerine de etkileri mevcuttur. Çalışmamız serum sodyum düzeyi 125 mEq/L' den düşük olan hastalar arasında yapıldı. Bu düzeyin altında serum sodyum değerleri ile mortalite grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bill L ve arkadaşlarının yaptıkları kohort çalışmada hiponatreminin mortalite ile ilişkisi incelenmiş olup, orta derecedeki hiponatremilerde serum sodyum düzeyi ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuşken, serum sodyum düzeyinin 132 mEq/L' den daha aşağı düşmesiyle mortalite oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır⁸. Bu bakımdan çalışmamızdan elde edilen sonuçlar bu çalışmayla örtüşmektedir. Buna karşın Lee CT ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada serum sodyum değeri düştükçe mortalite oranının arttığı bildirilmiş olup bizim bulduğumuz sonuçla uyuşmamaktadır⁹.

Mortalite oranlarına bakıldığında Tierney WM ve arkadaşlarının 46 aylık bir sürede yaptıkları araştırmada 763 hiponatremik ve 757 normonatremik hastanın hastanede ve taburculuk sonrası mortalite oranları kıyaslanmış, hiponatremik hastaların hem hastane içinde hem de taburculuk sonrası hastane dışında normonatremik hastalara göre mortalitelerinin anlamlı oranda arttığı sonucuna varılmıştır¹⁰. Yine Geoffrey G ve arkadaşlarının serum sodyum düzeyi 125 mEq/L'den düşük hastalar ve kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada mortalite oranı %27 olarak tespit edilmiştir¹¹. Whelan B ve arkadaşları hastanede yatmakta olan hipernatremik ve derin hiponatremik 14,239 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada hastaneye başvurudan itibaren ilk 30 günlük mortalite oranını hiponatremik hastalarda %3,36 olarak tespit etmişlerdir¹². Waikar SS ve arkadaşlarının yaptığı olgu kontrol çalışmasında hiponatremik hastaların hastane içi mortalite ORs (göreceli olasılıklar oranı) 1,47, ilk bir yıllık mortalite ORs %1,38 ve beş yıllık mortalite ORs 1,25 olarak bulunmuştur¹³. Bu da hiponatremik hastaların mortalite oranlarının kontrol gruplarına göre daha anlamlı olduğu sonucunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda 221 hastanın 102 (%46,2)'si çalışma sürecimiz içinde çeşitli nedenlerle exitus oldu. Hastanemize başvurularıyla ölümleri arasında geçen süre ortalama 54,5 (15-194) gündü. Exitus olan hastaların %45,1'i ilk 30 günde exitus olduğu tespit edildi. Çalışmamızdaki mortalite oranları bir kontrol grubu ile karşılaştırılmamıştır. Ancak exitus olan hiponatremik hastaların %45,1' inin ilk 30 günde exitus olması, bu hastalarda hiponatreminin direk ölüm sebebi olmasa bile mortaliteye eşlik eden önemli bir klinik durum olduğu yorumunun yapılabileceğini göstermektedir.

Kleinfeld M ve arkadaşlarının çalışmasında 160 hasta incelenmiş ve bunların 36 tanesinde kronik derin hiponatremi bulunmuştur. Bu hastaların %75' i 65 yaş üzeri, %57' si ise bayan olarak tespit edilmiştir¹⁴. Hawking RC ve arkadaşları ise yaşla beraber hiponatremi görülme sıklığının arttığını tespit etmişlerdir¹⁵. Summit M ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da yaşla birlikte hiponatremi görülme sıklığında artış izlendiği tespit edilmiştir¹⁶. Yaptığımız çalışmada ise hastaların %68,2'lik kısmı 65 yaş ve üzeri, %25,3'lük kısmı 45-64 yaş grubunda ve %5,9'luk kısmı 18-44 yaş grubundaydı. Bu bulgular yaşlı hastalarda daha sık derin hiponatremi görüldüğünü desteklemektedir. Aynı zamanda çalışmamızda yaş gruplarına göre mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ve 65 yaş ve üzeri grupta mortalite oranı daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu durum da yaşlı hastalarda derin hiponatreminin mortalitesinin arttığını desteklemektedir.

Clayton SA ve arkadaşları ile Waikar SS ve arkadaşlarının yaptıkları iki farklı çalışmada hiponatremi ile artan mortalitenin, serum sodyum düzeyinin 120 mEq/L' nin altına düştüğü durumlarda devam etmediğini, paradoksal olarak mortalitenin azaldığını bulmuşlardır^{11,13}. Bizim çalışmamızda exitus olan ve yaşayan hastaların ortalama serum sodyum değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ve bu durum serum sodyum değerinin 125 mEq/L' den düşük hastaların mortalite oranları arasında fark olmadığını göstermesi bakımından bu çalışmaları desteklemektedir. Bunun aksine Lee CT ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları prospektif bir çalışmada iki ay boyunca acil servise başvuran ve serum sodyum düzeyi 135 mEq/L' den düşük olan 166 hasta içinden mortalite oranını %17,9 olarak bulmuşlar, ancak bu mortalitenin yaş, cinsiyet bakımından anlamlı fark içermediğini sonucuna varmışlardır⁹. Bunu destekler şekilde 2006 yılında Hoorn EJ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hiponatremik hastalar incelenmiş olup serum sodyum değeri 125 mEq/L' nin altında olan ve tedavi edilmemiş hastalarda mortalitenin daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir¹. Buna göre bu çalışmalar bizim çalışmamızın sonuçlarıyla örtüşmemektedir.

Baran D ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hiponatreminin tek başına ölüme sebebiyet vermekten ziyade altta yatan önemli bir hastalığa işaret edebileceği sonucuna varmışlardır¹⁷. Arun C ve arkadaşları 45,903 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada hastaların tek başlarına hiponatremi nedeniyle öldüklerini söylemenin mümkün olmadığını, bu hastaların ölüm nedenlerinin hiponatreminin eşlik ettiği altta yatan başka bir hastalıktan olduğu sonucuna varmışlardır¹⁸. Whelan B ve arkadaşları ile yaptıkları çalışmalarda hiponatreminin eşlik ettiği hastalıkların mortalitesini arttırdığı sonucuna varmışlardır¹². Farklı zamanlarda yapılan diğer dört farklı çalışmada hematolojik kökenli kanserlerde, küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde hiponatreminin prognostik açıdan önem taşıdığı tespit edilmiştir^{16,19-21}. Berghmans T ve arkadaşları serum sodyum düzeyi 130 mEq/L' den düşük olan malignite hastalarının mortalite oranı %19,5 olduğunu, bu oran hiponatremisi olmayan malignite hastalarında %6,3 olduğunu, hiponatremik hastalarda mortalite oranı artmasına rağmen mortalitenin sebebi olarak tek başına hiponatreminin sebep olarak gösterilemeyeceğini bildirmiştir²². Csapa P ve arkadaşlarının yaptıkları bir kohort çalışmada ise böbrek yetmezliği olan hastalarda hiponatreminin mortaliteyi arttırdığı tespit edilmiştir²³. Bettari L ve arkadaşlarının kalp yetmezliği olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada ise hiponatremik hastaların daha anemik, nabız sayılarının daha yüksek, kan basınçlarının daha düşük olduğu ve bu hastalarda mortalite oranlarının anlamlı derecede artmış olduğu sonucuna varmışlardır²⁴. Bizim çalışmamızda da mortalite grupları arasında ortalama sodyum düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bakımdan tek başına bir kimsede derin hiponatremi bulunmasının mortaliteye sebep olduğunu söylemek mümkün görülmemektedir. Diğer taraftan çalışmamızda derin hiponatremi tespit edilen hastalarda en sık rastlanan hastalıklara baktığımızda sırasıyla hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve malignite ilk dört sırada yer almaktadır. Bu sonuç hiponatreminin altta yatan önemli hastalıklara eşlik etmek şeklinde önem arz ettiğini düşündürmekte olup yapılan yukarıdaki çalışmaları desteklemektedir. Bunun aksine

Ahmad S ve arkadaşları yaptıkları, 55 ila 75 yaş arasındaki 671 hasta üzerindeki çalışmanın sonucuna göre, hiponatreminin orta ve yaşlı hasta grubunda tek başına mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğu kanaatine varmışlardır²⁵.

Ellis SJ ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli prospektif bir çalışmada serum sodyum değeri 120 mEq/L ve daha düşük olan hastaları incelemişler ve toplam 184 hasta tespit etmişlerdir. Hastaların %79' unda kronik hiponatremi görülmüştür²⁶. Bizim çalışmamızda da kronik derin hiponatremik hasta sayısı 117, akut hiponatremik hasta sayısı 104 olarak saptanmıştır. Kronik derin hiponatremik hasta sayısının fazla oluşu bu çalışmayla örtüşmektedir. Bunun nedeni olarak, derin hiponatremik hastaların sahip oldukları altta yatan diğer kronik hastalıklar ve aldıkları antidiyabet, antidepresan, antihipertansif tedavi gibi ilaçları uzun süre kullanmak durumunda olmaları görülebilir. Bununla birlikte kronik hiponatreminin, 48 saatten uzun süren serum sodyum düzeyinin 135 mEq/L' den düşük olması şeklinde tanımlanması, iki günden uzun birkaç günlük vakaların da kronik hiponatremik hastalar içerisinde dahil edilmesine sebep olmakta olup kronik hiponatremili hasta grubunun sayısının fazla görülmesine neden olabilir. Bunun yanında hiponatremiler akut ve kronik olarak süre bakımından ikiye ayrıldığı gibi, serum sodyum düzeyine göre de hafif, orta ve derin olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Bazı hastaların kronik zeminde hafif hiponatremisi olması, ancak 48 saat içerisinde hiponatreminin daha da artarak derin hiponatremi haline dönmesi hastalarda akut semptom oluşturabilirken, bununla alakalı detaylı uluslararası bir sınıflandırma olmayışı nedeniyle, bu tip hastaların hepsi kronik hiponatremik hasta sayılmak durumunda kalmaktadır. Bu durum da kronik hiponatremik hasta sayısının fazla çıkmasının bir nedeni olarak görülebilir.

Çalışmamıza katılan derin hiponatremik hastaların mevcut ek hastalıklarına bakıldığında hipertansiyon (%62), koroner arter hastalığı (%31), konjestif kalp yetmezliği (%28,5), maligniteler (%23,1), diyabetes mellitus (%19,9), depresyon (%18,1), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%13,6), serebrovasküler hastalık (%13,1), atriyal fibrilasyon (%12,2), kronik böbrek yetmezliği (%12,2), beslenme bozuklukları (%10,9), demans (%9), tiroid hastalıkları (%5,9), akut böbrek yetmezliği (%5,4), epilepsi (%3,6), vertigo (%3,2), kronik solunum yetmezliği (%2,7), karaciğer sirozu (%2,3) olarak tespit edilmiştir. Hastaların %6,8' inde ise bilinen hiçbir tanı konmuş kronik hastalık öyküsü mevcut değildir.

Sumit M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiponatreminin koroner arter hastalığı olanlarda daha sık görüldüğünü göstermektedir¹⁶. Ancak bununla alakalı bir oran belirtilmemiştir. Kayar NB ve arkadaşlarının araştırmasında 65 yaş ve üzeri hiponatremi tespit edilen hastaların %23,3' ünde koroner arter hastalığı olduğu bulunmuştur³⁰. Bizim çalışmamızdaki hastalardan 69 (%31,2) tanesinde koroner arter hastalık öyküsü mevcuttur. Bu haliyle çalışmamızdaki hastalarda en sık görülen ikinci hastalık koroner arter hastalığı olmaktadır. Bulgular diğer çalışmalarla örtüşmekte olup koroner arter hastalığı olanlarda derin hiponatremi daha sık görülmektedir şeklinde yorum yapmak mümkündür.

Literatür taramasında acil servise başvuran hastalardan derin hiponatremi tespit edilen hastaların hangi branşlara konsülte edildiğine veya hangi servislere yatırılarak tedavi edildiğine dair araştırmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Çalışmamızda konsültasyon istenilen branşlara bakıldığında dahiliye 115 (%52), kardiyoloji 43 (%19,5), göğüs hastalıkları 36 (%16,3) olarak ilk üç sırada yer almaktadır. Hastaların %19' u ise acil serviste müdahalesinin ardından konsülte edilmeden taburcu edilmiştir. Tüm taburcu olan derin hiponatremili hastalara bakıldığında hastaların %42,3' ü hiçbir branşa konsülte edilmeden tedavilerinin ardından acil servisten taburcu edildikleri görülmektedir. Tüm derin hiponatremili hastaların 124'ünün (%56,1) hastaneye yatırılarak tedavi altına alındığı ve hastaların 46'sının 15 ila 194 içinde exitus oldukları göz önüne alındığında, ciddi hastalıklara eşlik eden ve tek başına mortaliteye sebebiyet verdiği kesin olmasa da mortalite oranları üzerindeki olumsuz yöndeki etkisinden dolayı derin hiponatremik hastaların sadece acil servis tedavisi sonrası direkt eve taburcu edilmesi yerine, ilgili branşlardan konsültasyon istenerek görüşlerinin alınması daha uygun bir davranış

olacağı kanaati doğmaktadır. Böylece bu oranları, derin hiponatremili hastaların tedavisi konusunda acil servis hekiminin diğer branşlar ile ortak hareket etmesi konusunda teşvik edilmesi yerinde olacaktır şeklinde yorumlamak mümkündür.

Kaynakça

1. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2006;21(1):70-76. doi:10.1093/ndt/gfi082
2. Alvaran Tuazon S, Cardona R, Alvaran Tuazon J. Serum Osmolality: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels. Staros EB, ed. Published online December 5, 2020. Accessed March 25, 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/2099042-overview>
3. Simon EE, Hamrahian SM, Teran FJ. Hyponatremia: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology. Talavera F, Lederer E, Batuman V, eds. Published online December 6, 2020. Accessed March 25, 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/242166-overview>
4. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):G1-47. doi:10.1530/EJE-13-1020
5. Koul PA, Khan UH, Jan RA, et al. Osmotic demyelination syndrome following slow correction of hyponatremia: Possible role of hypokalemia. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* 2013;17(4):231-233. doi:10.4103/0972-5229.118433
6. Adrogué HJ, Madias NE. Diagnosis and treatment of hyponatremia. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2014;64(5):681-684. doi:10.1053/j.ajkd.2014.06.001
7. Shah K, Craig S. Hyponatremia in Emergency Medicine Treatment & Management: Prehospital Care, Emergency Department Care, Medical Care. Talavera F, Bessen HA, Khardori R, eds. Published online December 6, 2020. Accessed March 25, 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/767624-treatment#d11>
8. Holland-Bill L, Christiansen CF, Heide-Jørgensen U, et al. Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279508 acutely hospitalized patients. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(1):71-81. doi:10.1530/EJE-15-0111
9. Lee C-T, Guo H-R, Chen J-B. Hyponatremia in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2000;18(3):264-268. doi:10.1016/S0735-6757(00)90118-9
10. Tierney WM, Martin DK, Greenlee MC, Zerbe RL, McDonald CJ. The prognosis of hyponatremia at hospital admission. *J Gen Intern Med.* 1986;1(6):380-385. doi:10.1007/BF02596422
11. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2006;99(8):505-511. doi:10.1093/qjmed/hcl071
12. Whelan B, Bennett K, O'Riordan D, Silke B. Serum sodium as a risk factor for in-hospital mortality in acute unselected general medical patients. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2009;102(3):175-182. doi:10.1093/qjmed/hcn165
13. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med.* 2009;122(9):857-865. doi:10.1016/j.amjmed.2009.01.027
14. Kleinfeld M, Casimir M, Borra S. Hyponatremia as observed in a chronic disease facility. *J Am Geriatr Soc.* 1979;27(4):156-161. doi:10.1111/j.1532-5415.1979.tb06439.x
15. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2003;337(1-2):169-172. doi:10.1016/j.cccn.2003.08.001

16. Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan J. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: Results from NHANES. *Am J Med.* 2013;126(12):1127-37.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2013.07.021
17. Baran D, Hutchinson TA. The outcome of hyponatremia in a general hospital population. *Clin Nephrol.* 1984;22(2):72-76.
18. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2011;6(5):960-965. doi:10.2215/CJN.10101110
19. Hampshire PA, Welch CA, McCrossan LA, Francis K, Harrison DA. Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(4):R137. doi:10.1186/cc8016
20. Ray P, Quantin X, Grenier J, Pujol JL. Predictive factors of tumor response and prognostic factors of survival during lung cancer chemotherapy. *Cancer Detect Prev.* 1998;22(4):293-304. doi:10.1046/j.1525-1500.1998.cdoa43.x
21. Kimura T, Kudoh S, Hirata K, Takifuji N, Negoro S, Yoshikawa J. Prognostic factors in elderly patients with unresectable non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2001;21(2B):1379-1383.
22. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2000;8(3):192-197. doi:10.1007/s005200050284
23. Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL, et al. Hyponatremia, Hypernatremia and Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease with and without Congestive Heart Failure. *Circulation.* 2012;125(5):677-684. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065391
24. Bettari L, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Hyponatremia and Long-Term Outcomes in Chronic Heart Failure—An Observational Study From the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. *J Card Fail.* 2012;18(1):74-81. doi:10.1016/j.cardfail.2011.09.005
25. Sajadieh A, Binici Z, Mouridsen MR, Nielsen OW, Hansen JF, Haugaard SB. Mild hyponatremia carries a poor prognosis in community subjects. *Am J Med.* 2009;122(7):679-686. doi:10.1016/j.amjmed.2008.11.033
26. Ellis SJ. Severe hyponatraemia: complications and treatment. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 1995;88(12):905-909.
27. Leung AA, Wright A, Pazo V, Karson A, Bates DW. Risk of thiazide-induced hyponatremia in patients with hypertension. *Am J Med.* 2011;124(11):1064-1072. doi:10.1016/j.amjmed.2011.06.031
28. Ashraf N, Locksley R, Arieff AI. Thiazide-induced hyponatremia associated with death or neurologic damage in outpatients. *Am J Med.* 1981;70(6):1163-1168. doi:10.1016/0002-9343(81)90822-6
29. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest.* 1993;103(2):601-606. doi:10.1378/chest.103.2.601
30. Kayar N, Kayar Y, Ekinci I, Erdem E, İsmailova M. Relation between severity of hyponatremia and comorbidity in elderly patients who develop hyponatremia. *Biomed Res.* 2016;27:872-876.
31. Fagard RH. Epidemiology of hypertension in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol.* 2002;11(1):23-28. doi:10.1111/j.1076-7460.2002.00856.x

- 32.Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341(8):577-585. doi:10.1056/NEJM199908193410806
- 33.Berghmans T. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 1996;4(5):341-350. doi:10.1007/BF01788840
- 34.Hermes A, Waschki B, Reck M. Hyponatremia as prognostic factor in small cell lung cancer – A retrospective single institution analysis. *Respir Med.* 2012;106(6):900-904. doi:10.1016/j.rmed.2012.02.010

Presentation ID/Sunum No= 178

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Tzanck Yayma Testinin Bazal Hücreli Karsinomanın Tanısında ve Alt Tiplerinin Belirlenmesindeki Yeri

**Uzman Dr. Ayşe Tunçer Vural, Prof.Dr. Murat Durdu,
Doç.Dr. Merih Tepeoğlu, Prof. Dr. Ayşe Canan Yazıcı,
Prof.Dr. Deniz Seçkin**

Başkent Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi

**Corresponding author: Ayşe Tunçer Vural*

Özet

Bazal hücreli karsinomanın (BHK) kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. Tanısının ve alt tiplendirmesinin yapılmasında invazif olmayan alternatif tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Bu çalışmada sitolojinin BHK'nın tanısında ve alt tiplerinin belirlenmesindeki yeri ile sitolojik tanıdaki deneyim süresinin doğru tanıya katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Klinik olarak BHK'dan şüphelenilen 83 lezyondan (61 hasta) Tzanck yayma alındı. Örnekler sitolojide az deneyimli (Dr.A) ve deneyimli (Dr.B) iki dermatolog tarafından değerlendirildi. İki dermatolog da BHK'ların tümüne doğru tanı koydu ve aralarındaki uyum çok iyi derecedeydi ($\kappa=1, p^k=0.001$). 4 infiltratif alt tip agresif tümöre iki dermatolog da doğru tanı koyamadı. Sitolojik tanılar ile histopatolojik tanılar arasında; karışık (Dr.A: $\kappa=0.289, p=0.014$; Dr.B: $\kappa=0.296, p=0.007$) ve pigmente (Dr.A: $\kappa=0.354, p=0.001$; Dr.B: $\kappa=0.215, p=0.001$) tip tümörlerde iki dermatolog için az derecede, keratotik tip tümörlerde Dr.A ($\kappa=0.550, p=0.001$) ve Dr.B ($\kappa=0.164, p=0.087$) için sırasıyla orta ve zayıf derecede, kistik tip (Dr.A: $\kappa=0.045, p=0.399$; Dr.B: $\kappa=0.040, p=0.225$) tümörlerde ise iki dermatolog için de zayıf derecede uyum saptandı. Nodüler tip (Dr.A: $\kappa=-0.052, p=0.443$; Dr.B: $\kappa=-0.075, p=0.344$) tümörlerde sitolojik ve histopatolojik tanılar arasında uyum saptanmadı.

Sitoloji BHK tanısı için duyarlı, güvenilir bir yöntemdir. Kısa süreli sitoloji eğitimi bu tümöre doğru tanı konulmasını sağlayabilir. Bu çalışmadaki BHK alt tiplerinin çeşitliliğinin azlığına rağmen sitolojinin bu tümörün histopatolojik alt tiplerinin belirlenmesinde duyarlı ve güvenilir bir tanı yöntemi olmadığı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Bazal hücreli karsinoma, sitoloji, Tzanck yayma, tanı

The Diagnostic Value of The Tzanck Smear Test For Basal Cell Carcinoma And Its Subtypes

Abstract

Definitive diagnosis of basal cell carcinoma (BCC) 's made through histopathology. However, there's a need for alternative, non-invasive diagnostic method. This study aims to evaluate the value of cytology in diagnosing BCC and its subtypes, also investigating experience in cytology.

Smears were taken from 83 (61 patients) lesions which were clinically suspected of BCC. Specimens were evaluated by two dermatologists, with little (Dr.A) and more experienced (Dr.B) in cytology. Both correctly diagnosed all BCCs ($\kappa=1, p^k=0.001$). Dermatologists weren't able to correctly diagnose four tumors of infiltrating, aggressive subtypes. Between cytological and histopathological diagnoses; in mixed (Dr.A: $\kappa=0.289, p=0.014$; Dr.B: $\kappa=0.296, p=0.007$) and pigmented (Dr.A: $\kappa=0.354, p=0.001$; Dr.B: $\kappa=0.215, p=0.001$) types, both



dermatologists were at a low level of agreement, in keratotic types, Dr.A ($\kappa=0.550, p=0.001$) and Dr.B ($\kappa=0.164, p=0.087$) were at medium and weak levels of agreement respectively, and in cystic types (Dr.A: $\kappa=0.045, p=0.399$; Dr.B: $\kappa=0.040, p=0.225$), both dermatologists were at a weak level of agreement. For nodular types (Dr.A: $\kappa=-0.052, p=0.443$; Dr.B: $\kappa=-0.075, p=0.344$), no agreement was demonstrated.

Cytology is a precise and reliable method for the diagnosis of BCC. Short-term training in cytology may allow for accurate diagnosis. Despite small variety of BCC subtypes in this study, cytology may be considered not to be a precise and reliable diagnostic method for determining pathological subtypes.

Keywords: Basal cell carcinoma, cytology, Tzanck smear, diagnosis

Giriş

Bazal hücreli karsinoma (BHK), epidermisin bazal tabaka hücrelerinden ve kıl follikülünün dış kök kılıfından köken alan malign bir deri kanseridir.¹⁻⁴ BHK'nın kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konur.¹ Literatürde metastaz yapan BHK'ların çoğunun (%72) agresif histopatolojik tipte olduğu gösterilmiştir.⁵ Sıklıkla yüzde kozmetik açıdan çok önemli olan burun, periorbital bölge, yanaklar ve göz kapakları gibi alanlara yerleşim göstermesi nedeniyle, biyopsi dışında noninvazif tanı yöntemlerinin kullanımına gereksinim bulunmaktadır. Ayrıca cerrahi eksizyon alanındaki skar üzerinde gelişebilen rekürren tümörlerde, cerrahi eksizyon dışında bir tedavi yöntemi planlanan veya çok sayıda BHK'dan şüphelenilen lezyonu olan hastalarda invazif özellik taşımayan güvenilir bir tanı yönteminin kullanılması daha uygun olabilir.

Kütanöz sitoloji (Tzanck yayma), hücrelerin morfolojik özelliklerini incelemeye dayalı bir tanı yöntemidir ve BHK'nın tanısında kullanılabilecek duyarlı bir yöntemdir.^{6,7} BHK'nın Tzanck yaymasında bazaloid hücre adaları izlenir. Bazaloid hücreler epidermisin bazal tabaka hücrelerine benzer; ancak bu hücreler bazal tabakadaki hücrelere göre biraz daha büyük ve daha bazofiliktir, nükleusları hücrenin yaklaşık olarak 4/5'ini kaplar ve bazen bazaloid adanın periferinde BHK için karakteristik olan palizatlanma görülür.⁸ BHK, ne yazık ki çoğu dermatoloji kliniğinde kendine yer bulamamaktadır.⁶ Daha önce yapılan az sayıdaki çalışmada BHK'nın sadece genel sitolojik özellikleri değerlendirilmiş, kısıtlı sayıdaki olgu sunumunda ve araştırmada ise BHK'nın histopatolojik alt tiplerinde görülebilecek sitolojik bulguların bir kısmı bildirilmiştir.⁸⁻¹⁰

Tzanck yayma ile BHK'ya doğru tanı konulması belirli bir deneyim gerektirmektedir. Literatürde sitolojik tanıdaki deneyim süresinin BHK tanısındaki yerini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.^{11,12} Bu çalışmada Tzanck yayma testinin BHK'nın tanısında ve alt tiplerinin belirlenmesindeki değerinin saptanması ile sitolojik tanı alanındaki deneyim süresinin doğru tanıya olan katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal Metod

Hastalar

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'ne Ekim 2012-Ekim 2013 tarihleri arasında başvuran, klinik olarak BHK'dan şüphelenilen lezyonu olan 61 hasta (39 erkek ve 22 kadın) alındı. Hastalardan imzalı aydınlatılmış onam formu alındı. Ayrıntılı öykü ile hastaların demografik özellikleri, lezyonların süreleri, semptomların (ağrı, duyarlılık, yanma, kaşıntı gibi) varlığı değerlendirildi.

Sert, kırmızı veya pembemsi, yarısaydam, parlak, üzerinde telenjektaziler içeren yamalar, papüler, nodüler veya tümöral lezyonlar; sınırları eleve, ortası kurutlu nodüller veya ülsere lezyonlar; iyi sınırlı, üzerinde hafif skuam bulunan maküller veya aralıklı olarak kanayıp kurutlanan ancak iyileşmeyen

lezyonlar değerlendirmeye alındı.¹⁻³ Lezyonların yerleşim yerleri, çapları ve klinik özellikleri kaydedildi.

Tzanck Yayma Örnekleri ve Sitolojik Değerlendirme

Lezyonlar fotoğraflandıktan sonra her birinden sitolojik inceleme için Tzanck yayma alındı. Örnekler lezyonlar solid yapıda ise dermal kazıntı yöntemiyle, kurutlu ise kurutlar kaldırıldıktan sonra lezyon tabanından yüzeysel kazıntı yöntemiyle ve ülserle ise lezyon tabanından yüzeysel kazıntı yöntemi ile alındı.⁶ Örnekler MGG ile boyandı. Tzanck yaymalar sitolojik tanı konusunda az deneyimli ve deneyimli iki dermatolog (sırasıyla Dermatolog A ve B) tarafından standart bir protokole uygun ve histopatolojik tanılarına kör olarak incelendi. Az deneyimli Dermatolog A sitolojik tanı konusunda Dermatolog B'den 2 hafta eğitim almıştı ve bu yöntemi BHK tanısında 1,5 yıldır kullanmaktaydı. Dermatolog B ise kütanöz sitolojiyi BHK tanısında 6 yıldır kullanmaktaydı.

Tablo 1. Tzanck Yaymada Bazal Hücreli Karsinomaların Histopatolojik Alt Tiplerinde Görülebilecek Sitolojik bulgular.*

Nodüler BHK - Nodüler yapılı bazaloid hücre adaları (100'lük büyütmede tüm alanı kaplayacak şekilde) - Palizat yapan hücreler	Keratotik BHK Bazaloid hücre adaları Bazaloid hücre adalarından oluşan kistlerin içerisinde veya zeminde keratin
Mikronodüler BHK Nodüler yapılı bazaloid hücre adaları (100'lük büyütmede tüm alanı kaplamayacak şekilde küçük bazaloid hücre adaları)	Adenoid BHK - Retiküler paternde kordon şeklinde bazaloid hücre adaları - Müsinöz madde varlığı
Kistik BHK - Bazaloid hücre adaları içerisinde kistik boşluklar - Kistik boşluklar içerisinde veya zeminde müsinöz materyal	İnfiltratif BHK - İnce kordon şeklinde bazaloid hücre adaları - Fibrosis yokluğu - Palizatlanma yokluğu
Pigmente BHK - Bazaloid hücre adaları - Bazaloid hücre adalarının içerisinde veya zeminde melanin granülleri - Dendritik sitoplazmalı melanositlerde artış	Sklerozan/Morfeiform BHK - Kordon şeklinde bazaloid hücre adaları - Küçük bazaloid hücre adaları - Kollajen liflerden oluşan fibröz stroma - İğsi nükleuslu hücreler
Bazoskuamöz Karsinoma - Bazaloid hücre adaları - Keratin yapısı - Skuamöz farklılaşma - Hücre nükleusunun bazaloid hücreye göre daha büyük olması - Hücre sitoplazmasının bazaloid hücreye göre daha fazla olması	Yüzeysel BHK Bazaloid hücre adaları
	Adneksiyal Farklılaşma Gösteren BHK Bazaloid hücre adaları Duktal, sebace, trikilemmal yapılar içeren adneksiyal farklılaşma
	İnfundibulokistik BHK - Anastomoz yapan bazaloid hücre adaları - Keratin yapısı

• Mitozda artış • Multinükleer dev hücre • Nükleer tomurcuklanma • Poikilositoz-poikilokaryoz • Nukleolusta belirginleşme • Kromatinde belirginleşme • Palizatlanmada kayıp	Fibroepitelyal BHK • Dallanan kordon şeklinde bazaloid hücre adaları Karışık BHK • Birden fazla BHK alt tipinin birlikteliği • Yaymada baskın olarak izlenen nonagresif tip BHK ve fokal alanda dahi izlenen agresif tip BHK varlığı

*Referanslar; 6, 13-21

BHK; bazal hücreli karsinoma

Tzanck yaymaları değerlendiren Dermatolog A ve Dermatolog B, BHK tanısında daha önce saptanmış sitolojik bulguları (genellikle nukleolusu bulunmayan, oval veya fuziform, bazofilik nukleuslu, nukleus/sitoplazma oranı yaklaşık olarak 4/5 olan bazaloid hücrelerden oluşan bazaloid adalar), histopatolojik alt tipin belirlenmesinde ise Dünya Sağlık Örgütü'nün BHK sınıflamasında belirtilen BHK alt tiplerinin özellikleri ile kütanöz sitoloji kitaplarında, önceki çalışmalarda ve olgu sunumlarında bildirilen sitolojik bulguları göz önünde bulundurarak oluşturulmuş standart protokolü uyguladılar (Tablo 1).^{6,13-21} Dermatologlar Tzanck yayma bulgularına göre lezyonlara koydukları tanıyı ve BHK tanısı koymaları durumunda tümörün alt tipi ile saptadıkları tüm sitolojik bulguları kaydettiler.

Histopatolojik Tanı

Tüm lezyonlar, sitolojik inceleme sonrasında cerrahi olarak eksize edildi. Histopatolojik tanıları kesin tanı (altın standart) olarak kabul edildi. BHK tanısı alan lezyonların alt tipleri histopatoloji raporunda belirtildi. Histopatolojik alt tipleri Dünya Sağlık Örgütü'nün BHK sınıflamasına göre belirlendi.¹³ BHK olarak kesin tanı alan tümörler klinik ve histopatolojik risk faktörleri değerlendirilerek yüksek ve düşük riskli olmak üzere sınıflandı.⁴

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, A.B.D) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değerlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama±standart sapma ve kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde (%) olarak belirtildi. Parametrik testlerin ön şartlarından varyansların homojenliği kontrolü Levene Testi, normal dağılıma uygunluk ise Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Verilerin analizinde; Cohen Kappa katsayısı, grup içi korelasyon katsayısı (ICC), Ki-Kare Testi, duyarlılık (gerçek pozitifler ÷ [gerçek pozitifler + yanlış negatifler]) ve özgüllük (gerçek negatifler ÷ [gerçek negatifler + yanlış pozitifler]) hesaplamaları, pozitif prediktif değer (gerçek pozitifler ÷ [gerçek pozitifler + yanlış pozitifler]) ve negatif prediktif değer (gerçek negatifler ÷ [gerçek negatifler + yanlış negatifler]) hesaplandı. p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kappa (κ) katsayısı değeri 0.20'den küçük ise zayıf, 0.21-0.40 arasında ise az, 0.41-0.60 arasında ise orta, 0.61-0.80 arasında ise iyi ve 0.81'den yüksek ise çok iyi derecede uyumun varlığını gösterdi.

Bulgular

Tanımlayıcı Analizler

Çalışmaya Ekim 2012-Ekim 2013 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve BHK açısından şüpheli lezyonu olan 64 hasta alındı. Sitolojisi yetersiz 3 hasta çalışma dışı bırakılırken, örneğin yeterli olduğu 61 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 53'ünde 1, 1'inde 8, 1'inde 7, 1'inde 5 ve 5'inde ise 2 adet olmak üzere

toplam 83 lezyon saptandı. 72'si (%86.7) patolojik inceleme sonrasında BHK tanısı aldı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Tüm Hastaların ve Bazal Hücreli Karsinoması Olan Hastaların Demografik Özellikleri.

	Çalışmaya alınan tüm hastalar		Bazal hücreli karsinoması olan hastalar	
	n (%)	Yaş (yıl, ort. $\pm$ SS)	n (%)	Yaş (yıl, ort. $\pm$ SS)
Tüm hastalar	61 (100)	65.3 $\pm$ 14	51 (100)	66.1 $\pm$ 13.2
Kadın	22 (36.1)	61.8 $\pm$ 13.4	14 (27.5)	59.8 $\pm$ 12.6
Erkek	39 (63.9)	67.3 $\pm$ 14.1	37 (72.5)	68.5 $\pm$ 12.8

72 BHK lezyonun 60'ı (%83.3) baş ve boyun bölgesine, 10'u (%13.9) gövdeye ve 2'si (%2.8) ekstremitelere yerleşmişti. Ortaya çıkış süreleri 2 ay-30 yıl (ort. 3.4 $\pm$ 4.2) arasındaydı. Çapları ise 2 mm-28 mm (ort. 9.8 $\pm$ 5.8 mm) arasında değişmekteydi.

Lezyonların Histopatolojik Tanıları

Tablo 3. Bazal Hücreli Karsinomaların Histopatolojik Alt Tiplerinin Dağılımı.

	n	%
Nodüler tip	33	45.8
Karışık tip	26	36.1
Nodüler, yüzeysel	11	15.3
Pigmente, yüzeysel	3	4.2
Keratotik, nodüler	4	5.6
İnfiltratif, nodüler	1	1.4
Pigmente, nodüler	2	2.8
Nodüler, kistik	1	1.4
Pigmente, nodüler, yüzeysel	2	2.8
Yüzeysel nodüler, kistik	1	1.4
İnfiltratif, yüzeysel, nodüler, kistik	1	1.4
Yüzeysel tip	11	15.3
İnfiltratif tip	2	2.8
Toplam	72	100

83 lezyonun 72'si (%86.7) BHK, 2'si (%2.4) intradermal nevüs, 5'i (%6) seboeik keratoz, 1'i (%1.2) skuamöz hücreli karsinom, 1'i (%1.2) sebase hiperplazi, 1'i (%1.2) aktinik keratoz ve 1'i (%1.2) inflamasyon ile melanin inkontinansı olarak patolojisi raporlandı. BHK'ların histopatolojik alt tiplerinin dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir. Histopatolojik tanısı BHK olan 72 tümörün 4'ü (%5.6) agresif tip BHK olarak değerlendirildi. Bu tümörlerin tümünde infiltratif alt tip izlendi. Tümörlerin hiçbirinde BSK, sklerozan veya mikronodüler tip BHK saptanmadı.

Tzanck Yayma Sonuçları

Bazal Hücreli Karsinomalarda Tzanck Yayma Tanıları

Dermatolog A Tzanck yayma ile çalışmaya alınan 83 lezyonun 73'üne BHK tanısı koydu. Dermatolog A histopatolojik olarak BHK tanısı alan 72 lezyonun tümüne Tzanck yayma ile doğru tanı koyarken, histopatolojik olarak sadece inflamasyon ve melanin inkontinansı izlenen 1 lezyona yanlış olarak BHK tanısı koydu. Dermatolog A uyguladığında; Tzanck yaymanın BHK'ya tanı koyma duyarlılığı %100 (%95 CI, 67.9-100), özgüllüğü %98.6 (%95 CI, 91.6-99.9), pozitif prediktif değeri 1

(%95 CI, 0.9-1) ve negatif prediktif değeri 0.9 (%95 CI, 0.6-0.9) idi. Dermatolog A'nın koyduğu sitolojik BHK tanıları ile histopatolojik BHK tanıları arasında çok iyi derecede uyum saptandı ($\kappa=0.946$, $p=0.001$).

Dermatolog B histopatolojik olarak BHK tanısı alan 72 lezyonun tümüne doğru tanı koydu ve hiçbir lezyona yanlış olarak BHK tanısı koymadı. Dermatolog B uyguladığında; Tzanck yaymanın BHK'ya tanı koyma duyarlılığı %100 (%95 CI, 93.7-100) ve özgüllüğü %100 (%95 CI, 67.9-100) iken pozitif prediktif değeri 1 (%95 CI, 0.9-1) ve negatif prediktif değeri 1 (%95 CI, 0.7-1) olarak saptandı. Dermatolog B'nin koyduğu sitolojik BHK tanıları ile histopatolojik BHK tanıları arasında çok iyi derecede uyum saptandı ($\kappa=1$, $p=0.001$).

Klinik olarak BHK düşünülen lezyonlara Tzanck yayma ile BHK tanısı koymada iki dermatolog arasında çok iyi derecede uyum saptandı ($\kappa=1$, $p=0.001$).

Bazal Hücreli Karsinomaların Alt Tiplerinin Tzanck Yayma Tanıları

Tablo 4. Dermatolog A ve B'nin Tzanck yayma ile doğru tanı koydukları bazal hücreli karsinoma ve alt tiplerinin dağılımı, bu tanıların histopatolojik tanımlar ile uyumu ve iki dermatoloğun sitolojik tanımları arasındaki uyum.

Tanı n (%)	Dermatolog A'nın Tzanck yayma ile doğru tanı koyduğu BHK ve BHK alt tipleri n (%) **	Dermatolog A'nın tanıları ile histopatolojik tanımlar arasında ki uyum	Dermatolog B'nin Tzanck yayma ile doğru tanı koyduğu BHK ve BHK alt tipleri n (%)**	Dermatolog B'nin tanıları ile histopatolojik tanımlar arasındaki uyum	Dermatolog A ile B'nin tanıları arasındaki uyum (tüm alt tipler)	Dermatolog A ile B'nin tanıları arasındaki uyum (histopatolojik kesin tanıya göre)
BHK 72 (100)	72 (100)	$\kappa=0.946$ $p=0.001^*$	72 (100)	$\kappa=1$ $p=0.001^*$	$\kappa=0.946$ $p=0.001^*$	****
Nodüler BHK 56 (77.8)	54 (96.4)	$\kappa=-0.052$ $p=0.443$	53 (%94.6)	$\kappa=-0.075$ $p=0.344$	$\kappa=-0.03$ $p=0.765$	$\kappa=-0.045$ $p=0.732$
Kistik BHK 3 (4.2)	2 (66.7)	$\kappa=0.045$ $p=0.399$	3 (100)	$\kappa=0.040$ $p=0.225$	$\kappa=0.471$ $p=0.001^*$	****
Pigmente BHK 7 (9.7)	7 (100)	$\kappa=0.354$ $p=0.001^*$	7 (100)	$\kappa=0.215$ $p=0.001^*$	$\kappa=0.604$ $p=0.001^*$	****
Keratotik BHK 4 (5.6)	2 (100)	$\kappa=0.550$ $p=0.001^*$	2 (100)	$\kappa=0.164$ $p=0.087$	$\kappa=0.196$ $p=0.025^*$	$\kappa=1$ $p=0.046^*$
Karışık BHK 26 (36.1)	13 (50)	$\kappa=0.289$ $p=0.014^*$	19 (73.1)	$\kappa=0.296$ $p=0.007^*$	$\kappa=0.486$ $p=0.001^*$	$\kappa=0.385$ $p=0.027^*$
Yüzeyel BHK 29 (40.3)	-	***	-	***	***	***
İnfiltratif BHK 4 (5.6)	-	***	-	***	***	***

*İstatistiksel olarak anlamlı.; ** Bazal hücreli karsinoma alt tiplerinin toplam sayısı üzerinden yüzdelere hesaplanmıştır.; ***Sitolojik tanı konulamadığı için κ değeri hesaplanamamıştır.; ****En az bir dermatolog hepsine doğru tanı koyduğu için κ değeri hesaplanamamıştır.

Dört infiltratif alt tip agresif tümöre iki dermatolog da doğru tanı koyamadı. Sitolojik tanımlar ile histopatolojik tanımlar arasında; karışık (Dermatolog A: $\kappa=0.289$, $p=0.014$; Dermatolog B: $\kappa=0.296$, $p=0.007$) ve pigmente (Dermatolog A: $\kappa=0.354$, $p=0.001$; Dermatolog B: $\kappa=0.215$, $p=0.001$) tip tümörlerde iki dermatolog için az derecede, keratotik tip tümörlerde Dermatolog A ($\kappa=0.550$, $p=0.001$) ve Dermatolog B ($\kappa=0.164$, $p=0.087$) için sırasıyla orta ve zayıf derecede, kistik tip (Dermatolog A: $\kappa=0.045$, $p=0.399$; Dermatolog B: $\kappa=0.040$, $p=0.225$) tümörlerde ise iki dermatolog için de zayıf derecede uyum saptandı. Nodüler tip (Dermatolog A: $\kappa=-0.052$, $p=0.443$; Dermatolog B: $\kappa=-0.075$, $p=0.344$) tümörlerde sitolojik ve histopatolojik tanımlar arasında uyum saptanmadı. Dermatolog A ve B'nin Tzanck yayma ile doğru tanı koydukları BHK ve BHK alt tiplerinin dağılımı, bu tanımların histopatolojik tanımlar ile uyumu ve iki dermatoloğun sitolojik tanımları arasındaki uyum Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tartışma

Tzanck yayma pemfigus, herpes virüs enfeksiyonları ve layşmanyazisin tanısında yaygın olarak kullanılan basit, hızlı, ucuz, noninvazif, tekrarlanabilen ve güvenilir bir tanı yöntemidir.²²⁻²⁴ Sitoloji BHK'nın tanısında ve alt tiplendirmesinin yapılmasında alternatif bir tanı yöntemi olarak kullanılabilir.

Literatürde Tzanck yaymanın BHK tanısındaki değerinin araştırıldığı en geniş çalışma 1992 yılında Ruocco ve ark. tarafından yapılmıştır.²⁵ Çalışmada toplam 578 BHK değerlendirilmiş; sitolojinin BHK'nın tanısındaki duyarlılığı %99, özgüllüğü ise %93 olarak bulunmuştur.²⁵ BHK'nın ince iğne aspirasyon sitolojisi ile değerlendirildiği Garcia-Solano ve ark. çalışmasında %97.6, Malberger ve ark. çalışmasında ise %94.3 oranında BHK'ya doğru tanı konulmuştur.^{15,17} Bir başka çalışmada da sitolojinin BHK için tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü %100 olarak saptanmıştır.²⁶ Oram ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 15 BHK'nın tümüne ince iğne aspirasyonu veya baskı (imprint) yöntemi ile aldıkları Tzanck yaymaları değerlendirilerek doğru tanı koymuşlardır.²⁷ 73 BHK'nın değerlendirildiği bir başka çalışmada bu tümörlerin 71'ine doğru sitolojik tanı konabilmiştir.²⁸ Bir diğer araştırmada ise sitolojinin BHK tanısındaki duyarlılığı %87.3, özgüllüğü ise %95.3 olarak bulunmuştur.⁸ Bizim çalışmamızda da literatürdeki tüm bu çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak Tzanck yaymanın BHK tanısında çok yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görüldü.

Sitolojik değerlendirmeyi yapan dermatoloğun bu alandaki deneyiminin Tzanck yaymanın tanısal doğruluk oranını az da olsa etkilediği bildirilmiştir.¹¹ 2012 yılında Eryılmaz ve ark. nın yaptığı çalışmada, sitolojik tanıda çok deneyimli dermatolog 53 BHK'nın hepsine tanı koyarken daha az deneyimli dermatolog 50 BHK'ya tanı koyabilmiştir.¹¹ Çalışmada genel olarak tümöral lezyonlarda iki dermatoloğun tanımları arasında orta derecede uyum saptanırken, BHK'lara tanı koyma uyumları belirtilmemiştir.¹¹ Özden ve ark. nın 2013 yılında yayınladıkları retrospektif çalışmada deneyimli dermatolog histopatolojik olarak BHK tanısı alan 35 lezyonun 28'ine (%80) tanı koyarken daha az deneyimli olan da 27 tümörü (%77.1) sitolojik olarak tanıyabilmiştir.¹² Çalışmamızda sitolojik tanı konusunda sadece 2 haftalık bir eğitim almış olan dermatoloğun BHK'ların tümüne uzun süreli sitoloji deneyimi olan dermatolog gibi tanı koyabildiği izlendi. Çalışmamız sitoloji alanındaki deneyim süresinin BHK'nın sitolojik tanısına etkisini değerlendiren ilk çalışmalar arasında yer almaktadır. Deneyimli ve az deneyimli dermatologların sitolojik tanı koyma oranları arasında anlamlı bir fark olmasa da deneyimli dermatologların BHK'ya daha yüksek oranda doğru tanı koydukları görülmüştür. Bununla birlikte, Tzanck yayma preparatlarının doğru olarak değerlendirebilmesi belirli bir deneyim

süresi gerektirmesine rağmen, kısa süreli bir sitoloji eğitiminin alınması bile BHK'ya sitolojik olarak çok yüksek oranda doğru tanı konulabilmesini sağlamaktadır.

BHK'ların histopatolojik tiplendirmesi tümörün geneline hakim olan histopatolojik alt tipe göre yapılır; ancak BHK'ların alt tip bileşenlerinden en agresif olanının davranışını sergilemesi nedeniyle histopatolojik olarak agresif herhangi bir alt tipin fokal alanlarda veya cerrahi sınırda görülmesi durumunda bile sınıflamada mutlaka bu alt tip de belirtilmelidir.²⁹⁻³¹ BHK'nın alt tipi lezyonun yüksek veya düşük riskli olup olmadığının değerlendirilmesinde değerli bir kriterdir. Bu sebeple BHK'nın alt tipinin belirlenmesi hastanın yönetimi açısından önemlidir. Çalışmamız noninvazif bir tanı yöntemi olan Tzanck yaymanın BHK'nın alt tiplerindeki tanısal değerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda her iki dermatoloğun da agresif tip (4 adet infiltratif tip) BHK'nın hiçbirine doğru sitolojik tanıyı koyamadığı görüldü. Karışık tip ve pigmente tip BHK'lara her iki dermatoloğun da histopatolojik tanı ile az derecede uyumlu olarak doğru tanı koyabildiği izlendi. Keratotik BHK'lara sadece sitoloji deneyimi daha az olan dermatoloğun histopatolojik tanı ile orta derecede uyumlu olarak tanı koyabildiği görüldü. Tzanck yayma ile nodüler, kistik ve yüzeysel tip BHK'lara sitolojik olarak doğru tanı konulamadığı saptandı. Bu çalışmada BHK'nın nonagresif histopatolojik alt tipleri arasında yer alan pigmente tip (7 adet), keratotik tip (4 adet) ve kistik tip (3 adet) tümörlerin sayıca az olması ve infiltratif alt tip dışındaki diğer agresif histopatolojik alt tiplerin görülmemesi, sitolojinin BHK'nın alt tiplerindeki tanısal değeri konusunda kesin bir yorum yapılabilmesini engellese de agresif infiltratif alt tipin sitolojik olarak tanınamaması bu yöntemin BHK alt tiplerinin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olmadığını düşündürdü.

Alt tiplenirmede yanlış tanı konulma nedenleri değerlendirildiğinde nodüler ve yüzeysel alt tiplerin sitolojik olarak benzer özellik göstermesi nedeniyle yüzeysel tip BHK'ların nodüler tip BHK olarak değerlendirildiği görülmüştür. Ayrıca Tzanck yaymanın sınırlı bir tümöral alanı yansıtmaması ve buna bağlı olarak lezyonun geneline hakim olmayan fakat sitolojik örnekte saptanan sitolojik bir görünümün yanlış alt tiplendirmeye neden olmuş olabileceği düşünülmüştür. Bazal hücreli karsinoma çalışmalarında %7-40 arasında karışık tip BHK saptanmıştır.^{13, 32-37} Özellikle karışık tip BHK'larda punch biyopsi ile eksizyonel biyopsi sonrası yapılan histopatolojik alt tiplendirmelerde farklılıklar olabilmektedir. Haws ve ark. %54'ü karışık tip BHK olan 232 BHK'nın cerrahi eksizyon sonrası histopatolojik olarak değerlendirildiği çalışmalarında BHK'lara punch biyopsi ile doğru tanı koyma oranını %82 olarak bulmuşlardır.²⁹ Ayrıca punch biyopsi ve eksizyonel biyopsinin histopatolojik tanıların uyumlu olmadığı lezyonların %40'ının agresif paterne sahip olduğu görülmüştür.²⁹ Hesari ve ark. da 333 BHK'yı hem punch hem de eksizyonel biyopsi ile değerlendirmiş ve iki biyopsi sonrası belirlenen histopatolojik alt tiplerdeki uyumu %72.3 olarak saptamışlardır.³⁸ Punch biyopsi ile nonagresif BHK alt tipi olarak değerlendirilen 47 tümörün eksizyon sonrası histopatolojik incelemede agresif patern içerdiği saptanmış ve bu 47 lezyonun 34'ünün karışık tip BHK olduğu görülmüştür.³⁸ Punch biyopsinin BHK'nın sınırlı bir alanına ait histopatolojik bulguları yansıtmamasına benzer şekilde Tzanck yayma da tümörün sınırlı bir kısmına ait sitolojik bulguları göstermektedir. Bu nedenle Tzanck yayma tıpkı punch biyopsi de olduğu gibi BHK'nın geneline hakim olan BHK alt tipi veya fokal bir alanda görülebilen agresif BHK alt tipi hakkında yeterli bilgi vermeyebilir.

BHK gelişimi açısından risk faktörlerinden bir veya daha fazlasını taşıyan kişilerde ve nevoid bazal hücreli karsinoma sendromu olan hastalarda birden fazla BHK gelişebilir. Bu hastalarda her şüpheli lezyondan biyopsi alınmasının maliyeti yüksek olabilir veya hasta tüm lezyonlardan biyopsi alınmasını istemeyebilir. Tzanck yayma aynı anda çok sayıda BHK şüphesi olan lezyondan kolaylıkla alınabilir ve maliyeti histopatolojik incelemeye göre çok daha düşüktür. Bu çalışmada da çok sayıda BHK'sı olan hastalarda rahatlıkla her tümörden Tzanck yayma alınmış ve doğru tanı konulabilmiştir.

BHK'nın cerrahi eksizyonu sonrasında eksizyona bağlı skar alanında şüpheli lezyon gelişmesi durumunda bu yeni lezyon skar dokusuna ait olabileceği gibi rekürren bir tümörün gelişimini de

gösterebilir. Bu lezyonlarda rekürren BHK'nın dışlanması için tanı amaçlı sitolojik inceleme yapılması akılcı bir yaklaşım olabilir. Böylece sıklıkla fonksiyonel veya kozmetik açıdan önemli bölgelere yerleşen BHK'larda eksizyon skarı alanında gelişen yeni lezyona ikinci bir cerrahi işlemin uygulanmasının istenmemesine bağlı rekürren BHK tanısındaki gecikme önlenmiş olur. Bu çalışmada da kozmetik açıdan önemli bir alan olan yüzdeki 3 rekürren BHK'ya Tzanck yayma ile kolaylıkla tanı konulabilmektedir.

Cerrahi eksizyon sonrasında BHK'ların %3.5'inde rekürrens görülürken, cerrahi eksizyon yapılan ve cerrahi sınırdaki tümör hücresi saptanan BHK'lı hastaların %50-70'inde rekürrens izlenmemektedir.³⁹⁻⁴¹ Bu durumda klinisyenlerin bir kısmı "bekle ve gör" yaklaşımını tercih etmektedir.⁴² Tzanck yayma "bekle ve gör" yaklaşımı tercih edilen hastalarda şüpheli lezyon gelişmesi durumunda kullanılabilecek bir tanı yöntemidir.

Bu çalışmanın kısıtlılıklarından biri yetersiz sitolojik materyal alınan hastalarda sitolojik incelemenin yapılamamış olmasıdır. Lezyondan yeterli sitolojik materyal alınamaması; teknik hataya, lezyonun küçük olmasına veya özellikle infeksiyöz ve malign özellikte olmayan lezyonlarda hücreler arası adezyonun sağlam olmasına bağlı olabilir. Bazal hücreli karsinomanın histopatolojik alt tip çeşitliliğinin ve özellikle agresif tip BHK sayısının az olması bu çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır.

Sonuç

Bu çalışmanın sonucunda Tzanck yaymanın BHK'ların tanısında duyarlı ve güvenilir bir yöntem olduğu saptanmıştır. Çalışma kapsamındaki toplam infiltratif tip BHK sayısı az olsa da bu alt tipe iki dermatoloğun da sitolojik olarak tanı koyamaması, Tzanck yaymanın agresif davranış gösteren infiltratif tip BHK'da değerli olmadığını düşündürmüştür. Ancak diğer agresif alt tip (sklerozan, mikronodüler, BSK) özelliklerini gösteren BHK'ların değerlendirilememiş olmasına bağlı olarak sitolojinin bu tümörlerdeki tanısal değerini kesin olarak belirlemek mümkün olmamıştır. Bazal hücreli karsinomalı hastalarda prognozu ve tedavi seçeneğini belirleyen önemli unsurlardan birinin de tümör alt tipi olması nedeniyle, özellikle agresif alt tiplere tanı konulmasında Tzanck yaymanın değerini kesin olarak saptayabilmek için tüm agresif tip BHK'ları yeterli sayıda içeren ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. Mod Pathol 19: 127-147, 2006.
2. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Klein M, Werner J, Reifemberger J, Dirschka T, Garbe C. Brief S2k guidelines - Basal cell carcinoma of the skin. J Dtsch Dermatol Ges 3:10-5, 2013.
3. Dourmishev LA, Rusinova D, Botev I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. Indian Dermatol Online J 4: 12-17, 2013.
4. The National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology, basal cell and squamous cell skin cancers, 2013. Erişim: (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nmsc.pdf). Erişim tarihi: 4/9/2013.
5. McCusker M, Basset-Seguin N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, Hou J, Wang L, Yue H, Hauschild A. Metastatic basal cell carcinoma: Prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. Eur J. Cancer 50:774-783, 2014.
6. Durdu M, Seçkin D, Baba M. The Tzanck smear test: rediscovery of a practical diagnostic tool. Skinmed 9: 23-32, 2011.
7. Bakis S, Irwig L, Wood G, Wong D. Exfoliative cytology as a diagnostic test for basal cell carcinoma: a meta-analysis. Br J Dermatol, 150: 829-836, 2004.

8. Naraghi Z, Ghaninejad H, Akhyani M, Akbari D. Cytological diagnosis of cutaneous basal cell carcinoma. *Acta Medica Iranica* 43: 50-54, 2005.
9. Daskalopoulou D, Galanopoulou A, Statiropoulou P, Papapetrou S, Pandazis I, Markidou S. Cytologically interesting cases of primary skin tumors and tumor-like conditions identified by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 19: 17-28, 1998.
10. Powell CR, Menon G, Harris AI. Cytological examination of basal cell carcinoma-a useful tool for diagnosis? *Br J Dermatol* 143: 171, 2000.
11. Eryılmaz A, Durdu M, Baba M, Yıldırım FE. Diagnostic reliability of the Tzanck smear in dermatologic diseases. *Int J Dermatol* 53(2):178-86, 2013.
12. Özden MG, Maier T, Bek Y, Ruzicka T, Berking C. Cytodiagnosis of erosive melanoma and basal cell carcinoma of the skin using cutaneous tissue smear. *Clin Exp Dermatol* 38: 251-261, 2013.
13. Leboit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. World Health Organisation Classification of Tumours. 13-19 IARC, Lyon, 2006.
14. Ruocco E, Brunetti G, Del Vecchio M, Ruocco V. The practical use of cytology for diagnosis in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25: 125-129, 2011.
15. Malberger E, Tillinger R, Lichtig C. Diagnosis of basal cell carcinoma with aspiration cytology. *Acta Cytol* 28: 301-304, 1984.
16. Ruocco V. *Citodiagnostica Dermatologica. Trattato di Dermatologia*. Second edition. Padova, Italy, Piccin Nuova Libreria, 1-17, 2007.
17. García-Solano J, García-Rojo B, Sánchez-Sánchez C, Montalbán Romero MS, Pérez-Guillermo M. Basal cell carcinoma cytologic and immunocytochemical findings in fine needle aspirates. *Diagn Cytopathol* 18: 403-408, 1998.
18. Ruocco V, Ruocco E. Tzanck smear, an old test for the new millennium: when and how. *Int J Dermatol* 38: 830-834, 1999.
19. Layfield LJ, Glasgow BJ. Aspiration biopsy cytology of primary cutaneous tumors aspiration biopsy cytology of primary cutaneous tumors. *Acta Cytol* 37: 679-688, 1993.
20. Siddaraju N, Solo S, Soundararaghavan J, Srinivasan R. Fine needle aspiration biopsy in pigmented basal cell carcinoma. *Acta Cytol* 52: 509-511, 2008.
21. Koss LG. *Advances in Clinical Cytology*. Vol. 2: 243-266, USA, 1981
22. Solomon AR, Rasmussen JE, Varani J, Pierson CL. The Tzanck smear in the diagnosis of cutaneous herpes simplex. *JAMA* 251: 633-635, 1984.
23. Ruocco V, Coscia-Porrazzi L, Pisani M. Reliability of cytodiagnosis in oral pemphigus vulgaris. A study of 30 cases. *J Dermatol* 11: 535-540, 1984.
24. Dar NR, Khurshid T. Comparison of skin smears and biopsy specimens for demonstration of *Leishmania tropica* bodies in cutaneous leishmaniasis. *J Coll Physicians Surg Pak* 15: 765-767, 2005.
25. Ruocco V. Attendibilità della diagnosi citologica di basalioma. *G Ital Dermatol Venereol* 127: 23-29, 1992.
26. Böcking A, Schunck K, Auffermann W. Exfoliative-cytologic diagnosis of basal-cell carcinoma, with the use of DNA image cytometry as a diagnostic aid. *Acta Cytol* 31: 143-149, 1987.
27. Oram Y, Turhan O, Aydin NE. Diagnostic value of cytology in basal cell and squamous cell carcinomas. *Int J Dermatol* 36: 156-157, 1997.
28. Brown CL, Klaber MR, Robertson MG. Rapid cytological diagnosis of basal cell carcinoma of the skin. *J Clin Pathol* 32(4): 361-7, 1979.
29. Haws AL, Rojano R, Tahan SR, Phung TL. Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 66: 106-111, 2012.

30. Royal College of Pathologists. Standards and Minimum Datasets for Reporting Cancers. Minimum dataset for the histopathological reporting of common skin cancers. Erişim: (<http://www.rcpath.org/Resources/RCPath/Migrated%20Resources/Documents/S/skincancers2802.pdf>). Erişim tarihi: 9/12/2014
31. Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *Br J Dermatol* 148: 195-202, 2003.
32. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol* 86: 292-305, 2011.
33. Weedon D. *Weedon's Skin Pathology*. Third edition: 836-849 Berlin, Elsevier, 2009.
34. Yaldız M, Uzunlar AK, Yılmaz F, Büyükbayram H, Kılınç N, Arslan A. 460 bazal hücre karsinomlu olgunun histopatolojik değeriendirilmesi. *T Klin J Med Sci* 19: 249-254, 1999.
35. Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR. Cutaneous carcinoma with mixed histology: a potential etiology for skin cancer recurrence and an indication for Mohs microscopically controlled surgical excision. *South Med J* 98: 740-747, 2005.
36. Vantuchova Y, Curik R. Histological Types of Basal Cell Carcinoma. *Scripta Medica (BRNO)* 79(5-6): 261-270, 2006.
37. Walker P, Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment. *Australas J Dermatol* 47(1):1-12, 2006.
38. Hesari K, Seirafi H, Naraghi ZS, Shahshahani MM, Rahbar Z, Damavandi MR, Naraghi MM, Rezvani M, Aghazadeh N. Diagnostic accuracy of punch in subtyping basal cell carcinoma. *JEADV baskıda*, 2013.
39. Tüzün Y, Kutlubay Z, Engin B, Serdaroğlu S. Basal Cell Carcinoma, Skin Cancer Overview Erişim: (<http://www.intechopen.com/books/skin-cancer-overview/basal-cell-carcinoma>). Erişim tarihi: 9/12/2013
40. Chren MM, Linos E, Torres JS, Stuart SE, Parvataneni R, Boscardin WJ. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 133: 1188-1196, 2013.
41. Liu LS, Colegio OR. Molecularly targeted therapies for nonmelanoma skin cancers. *Int J Dermatol* 52: 654-665, 2013.
42. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Dermatology in General Medicine*. Seventh edition, Vol. 2: 1036-1043 New York, McGraw-Hill, 2008.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Özkıyım Girişiminde Bulunan Çocukların Uyku Alışkanlıkları**

**Uzman Dr. İlknur Fidancı¹, Prof.Dr. Medine Aysin Taşar¹,
Dr. Öğretim Üyesi Eren Yıldız²,
Doç.Dr. Rukiye Saç¹**

¹SBÜ, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

*Corresponding author: İlknur Fidancı

Özet

Amaç: Özkıyım girişiminde bulunan çocukların uyku alışkanlıklarını sağlıklı çocuklarla karşılaştırmak, bozuklukları saptamak, risk faktörleri olan çocukları belirleyerek özkıyım girişimlerini önlemek için önlemlerin alınmasını sağlamaktır.

Materyal-Metod: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Servisine Nisan 2019 ve Nisan 2020 yılı arasında özkıyım girişimiyle başvuran hastalar çalışma grubuna, daha önce hiç özkıyım girişiminde bulunmamış sağlıklı çocuklar kontrol grubuna alınmıştır. Prospektif ve kesitsel olarak yapılmıştır. Veriler SPSS 18.0 paket programı ve Microsoft Office Excel 2003 programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza katılan toplam hasta sayısı 248 olup, bunların 138(%55,6) i özkıyım girişiminde bulunan, 110(%44,4) u özkıyım girişimi olmayan herhangi başka bir nedenle Çocuk Acil Servise başvuran kontrol grubundan oluşmaktadır. Özkıyım girişiminde bulunan gruptaki hastaların 102(%73,9) si kız, 36(%26,1) si erkek, kontrol grubundaki hastaların 67(%60,9) si kız, 43(%39,1) ü erkekti. Özkıyım girişiminde bulunan gruptaki hastaların yaş ortancası 16(min:13 max:18) olup, kontrol grubundaki hastaların yaş ortancası 16(min:12 max:18) dir. Özkıyım girişiminde bulunan grupta sosyal ve fiziksel problemler kontrol grubuna göre daha çok görülmüştür. (p=0,001, p=0,004). Hastalara uygulanan uyku alışkanlığı anketinde; Özkıyım girişiminde bulunan gruptaki hastaların uykuya dalma sorunu, sık sık uyanma, uyanmakta zorlanma problemleri kontrol grubuna göre fazlaydı. (p=0,001, p=0,047 p=0,003) Ayrıca özkıyım girişiminde bulunan grupta gündüz uyuklama, uyku saatinde değişiklik, uykudan önce müzik dinleme, cep telefonu ile oynama alışkanlığı kontrol grubuna göre fazlaydı. (p=0,012, p=0,001 p=0,022 p=0,005). Ayrıca özkıyım girişiminde bulunan grupta kabus görme, uyrgezerlik, horlama daha sık görülmüştür. (p=0,046)

Sonuç: Sonuç olarak özkıyım girişimi ergenlerde giderek artan bir sorun olup, risk faktörlerinin iyi belirlenip ailelerin ve hekimlerin farkındalığının artırılması ve koruyucu önlemlerin alınması sağlanmalıdır. Uyku sorunlarının bu yaş grubunda daha çok ciddiye alınması, ailelere bunun öneminin aktarılması çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: Özkıyım, çocuk acil, uyku sorunları

Abstract

Objective: To compare the sleeping habits of children who attempt suicide with healthy children, to detect disorders, to identify children with risk factors and to take measures to prevent suicide attempts.

Materials and Methods: Patients who applied to the Pediatric Emergency Service of Health Sciences University Ankara Training and Research Hospital between April 2019 and April 2020 with suicide attempt were included in the study group, and healthy children who had never attempted suicide before were included in the control group. It has been done prospectively and cross-sectionally. The data were analyzed using SPSS 18.0 package program and Microsoft Office Excel 2003 program.

Results: The total number of patients participating in our study was 248, 138 (55.6%) of whom had attempted suicide, 110 (44.4%) were from the control group who did not attempt suicide for any other reason. Of the patients



in the group who attempted suicide, 102 (73.9%) were female, 36 (26.1%) were male, 67 (60.9%) of the patients in the control group were female, and 43 (39.1%) were male. The median age of the patients in the group who attempted suicide was 16 (min: 13, max: 18), and the median age of the patients in the control group was 16 (min: 12, max: 18). Social and physical problems were more common in the group who attempted suicide than in the control group. ($p = 0.001$, $p = 0.004$). In the sleep habits questionnaire applied to the patients; The patients in the group who attempted suicide had more problems falling asleep, frequent waking up, and difficulty in waking up compared to the control group. ($p = 0.001$, $p = 0.047$ $p = 0.003$) In addition, daytime sleepiness, change in sleep time, listening to music before sleep, and playing with a mobile phone were higher in the group who attempted suicide compared to the control group. ($p = 0.012$, $p = 0.001$ $p = 0.022$ $p = 0.005$). In addition, nightmares, sleepwalking, and snoring were more common in the group who attempted suicide. ($p = 0.046$)

Conclusion: In conclusion, suicide attempt is an increasing problem in adolescents, it should be ensured that the risk factors are determined well, the awareness of families and physicians is increased and preventive measures should be taken. It is very important to take sleep problems more seriously in this age group and to convey the importance of this to families.

Keywords: Suicide, pediatric emergency, sleep problems

Giriş

Uyku, bilişsel, davranışsal ve duygusal becerilere önemli ölçüde katkı sağlayan, bireylerin yaşam kalitesini ve sağlığını etkileyen, günlük yaşamın temel ve vazgeçilmez faaliyetlerinden biridir.¹ Uyku yoksunluğunun gündüz uykululuk, yorgunluk, kognitif fonksiyon bozukluğu, psikolojik bozulma, davranış problemleri ve ayrıca çocuk ve ergenlerin dikkatsiz ve riskli davranışlarını arttırdığı gösterilmiştir.² Uyku bozuklukları anksiyete, depresyon ve özkıyım davranışı ile ilişkilidir. Ayrıca uyku anormallikleri, özkıyım düşüncesi, girişimleri ve ölüm için tek başına bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Uyku bozukluklarının uygun tedavisi, hayati önem taşır, psikiyatrik bozuklukları ve özkıyım eğilimini azaltır.³

Özkıyım, önlenabilir ölüm nedenlerinden biri olup önemli bir halk sağlığı sorunudur. Risk ergenlik döneminde özellikle yüksektir.⁴ Özkıyım girişim oranı yaşam boyu %3,1-8,8 arasındadır. Ayrıca ergenlik döneminde özkıyım girişimine bağlı ölümler tüm ölümlerin %8,5 unu kapsamaktadır.⁵

Çalışmamızda, özkıyım girişiminde bulunan çocukların uyku alışkanlıklarını sağlıklı çocuklarla karşılaştırarak, risk faktörlerini saptamak, böylece bu faktörleri olan çocukları saptayarak, özkıyım girişimlerini önleyecek önlemlerin alınmasını sağlamayı amaçladık.

Gereç-Yöntem

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Servisine Nisan 2019 ve Nisan 2020 yılı arasında özkıyım girişimiyle başvuran hastalar ile daha önce özkıyım girişiminde bulunmamış sağlıklı çocuklar çalışmaya alınmıştır. Çalışma kesitsel, vaka- kontrol olarak yapılmıştır. Hastalara demografik veriler ile çalışmacılar tarafından hazırlanmış uyku alışkanlıklarını sorgulayan 15 soruluk anket uygulanmıştır. Veriler SPSS 18.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza katılan toplam hasta sayısı 248 olup, bunların 138'i (%55,6) özkıyım girişiminde bulunan ergenlerden, 110'u (%44,4) kontrol grubundan oluşmaktadır. Özkıyım girişiminde bulunan gruptaki hastaların %73,9'u (n=102) kız, %26,1'i (n=36) erkek, kontrol grubundaki hastaların %70'i (n=77) kız, %30'i (n=33) erkek idi ($p=0,065$). Özkıyım girişiminde bulunan gruptaki hastaların yaş ortancası 16 (min:13- max:18), kontrol grubundaki hastaların yaş ortancası 16 (min:12- max:18) olarak saptandı ($p=0,072$) (Tablo 1).

Özkıyım girişiminde bulunan gruptaki hastaların okul devamlılığı ve okul başarısı, kontrol grubuna göre düşüktü (her ikisi de, $p=0,001$). Özkıyım girişiminde bulunan grupta sosyal ve fiziksel problemler



kontrol grubuna göre daha çok saptandı (sırası ile, $p=0,001$; $0,004$). (Tablo 1). Özkıyım girişiminde bulunan grupta sigara içme alışkanlığı ve geçirilmiş psikiyatrik hastalık varlığı kontrol grubuna göre fazla idi (sırası ile, $p=0,001$; $0,013$).

Anne eğitim düzeyine bakıldığında, kontrol grubunda lise ve üstü eğitimi olan annelerin daha fazla olduğu saptandı ($p=0,020$). Özkıyım girişiminde bulunan hastalarda, kontrol grubuna göre anne-babanın ayrı yaşaması daha fazla idi ($p=0,012$) (Tablo 2).

Hastalara uygulanan uyku alışkanlığı anketinde, özkıyım girişi olan hastaların uykuya dalma sorunu, sık sık uyanma, uyanmakta zorlanma problemleri kontrol grubuna göre fazla saptandı (sırası ile, $p=0,001$; $0,047$; $0,003$) (Tablo 3).

Sonuç

Çocuklar ve ergenler arasında özkıyım girişimleri son yıllarda endişe verecek boyutlara ulaşmıştır, diğer nedenlere bağlı ölümler azalırken özkıyım girişim oranları yüksek seyretmektedir.⁶ Bununla birlikte bu alanda yapılan çalışmalar özkıyım nedenlerini belirlemek ve bu nedenlere yönelik önlemler almak adına çok önemli hale gelmiştir. Özkıyım girişimlerinin temelinde çeşitli etmenler yer almaktadır.⁷ Çalışmamızda, özkıyım girişiminde bulunan ergenler ve daha önce hiç özkıyım girişiminde bulunmamış ergenlerin sosyokültürel, fiziksel, psikolojik durumlarıyla, uyku alışkanlıklarını karşılaştırıldı; özkıyım girişiminde bulunan hasta grubunda fiziksel, psikolojik problemlerin, kötü alışkanlıkların ve özellikle uyku problemlerinin daha fazla olduğu saptandı.

Özkıyım girişimini arttıran nedenler arasında fiziksel, psikolojik, sosyokültürel, çevresel faktörler sayılabilir. En sık etkileyenler ise psikiyatrik sorunlar ve madde/alkol kullanımı, ilaç kötü kullanımıdır.⁸⁻⁹ Çalışmalarda, depresif hastaların uyku bozukluğu ve özkıyım girişi açısından yüksek risk oluşturduğu, duygudurum bozukluğu, panik bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu gibi diğer psikiyatrik hastalıklarda da özkıyım riskinin belirgin olduğu tespit edilmiştir.¹⁰ Alkol kötüye kullanımı ve madde alımı sarhoşluk ve dürtüsellik, depresif ve özkıyım düşüncesini artırarak, bilişsel işlevleri sınırlandırarak ve kendi kendine zarar vermenin önündeki engelleri azaltarak özkıyım girişimini tetiklemektedir. Özellikle de psikiyatrik problemleri olan kişilerde alkol kötüye kullanımı ve madde alımı özkıyım girişimlerini daha da arttırmaktadır. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak¹¹ özkıyım girişiminde bulunan hastalarda önceden psikiyatrik rahatsızlığı olanlar anlamlı düzeyde yüksekken, alkol ve madde alımı da kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Özkıyım girişi ve uyku bozuklukları arasında pozitif ilişki mevcuttur. Uyku bozukluğu olan hastalarda özkıyım düşüncesi, girişi ve tamamlanmış özkıyım dahil olmak üzere çeşitli özkıyım davranışları sergileme olasılığı daha yüksek tespit edilmiştir. Birçok çalışmada 5-hidroksitriptamin (5-HT) aktivitesinin bu ilişkide ana rol aldığı vurgulanmıştır. 5-HT, yavaş dalga uykusu ve hızlı göz hareketlerinin olduğu REM uykusunu sürekli olarak inhibe ederek uykunun başlamasını ve uyanıklığı destekler. 5-HT disfonksiyonu da uyku bozukluklarına yol açar. Ayrıca, 5-HT nin metaboliti olan 5 hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) in depresyonu tetiklediği, dürtüsel davranış eğilimi yarattığı ve özkıyım girişimleri için bir risk oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle serotonin disfonksiyonunun uyku problemleri ve özkıyım girişimleri arasındaki ilişkide önemli rol aldığı düşünülmektedir.¹² Özellikle uykusuzluk ve kabus görme problemleri olanlarda özkıyım girişimlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹³ Bazı çalışmalarda da kabus görme süresinin uzun olmasının özkıyım girişi için yüksek risk olduğu tespit edilmiştir.¹ Yine, başka bir çalışmada üniversite öğrencilerinde uyku süresinin kısalığı ve sık kabus görme ile özkıyım girişi arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir.¹⁴ Başka bir çalışmada da kabusların uyku kalitesini bozduğu, uyku kalitesi bozulan gençlerinde daha yalnız kaldığı ve sosyal yaşamdan uzaklaştığı, özkıyım girişimlerinin bu grupta belirgin olduğu vurgulanmıştır.⁴

Bir meta analizde kabusların, uykusuzluktan iki kat daha fazla risk oluşturduğunu, ancak hem uykusuzluğun hem de kabusların özkıyım girişimi için anlamlı derecede risk oluşturduğu gösterilmiştir.¹² Çalışmamızda da uyku problemlerinden uyur gezerlik, kabus görme , uykuya dalmakta zorlanma ve uyanmakta zorlanma hasta grubumuzda belirgin olarak daha fazlaydı.

Sonuç olarak özkıyım girişimi ergenlerde giderek artan bir sorun olup, risk faktörlerinin iyi belirlenip ailelerin ve hekimlerin farkındalığının artırılması ve koruyucu önlemlerin alınması sağlanmalıdır.

Kaynakça

1. Chevrot RM, Schröder CM. Décryptages et recommandations sur le sommeil des enfants et des adolescents [Insights and recommendations on the sleep of children and adolescents]. *Soins Pédiatr Pueric*. 2020 Sep-Oct;41(316):12-17.
2. Aoki T, Fukuda K, Tanaka C, Kamikawa Y, Tsuji N, et al. K. The relationship between sleep habits, life style factors, and achieving guideline-recommended physical activity levels in ten-to-fourteen-year-old Japanese children: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020 Nov 13;15(11):e0242517.
3. Sher L. COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide. *Sleep Med*. 2020 Jun;70:124.
4. Russell K, Allan S, Beattie L, Bohan J, MacMahon K, et al. Sleep problem, özkıyım and self-harm in university students: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2019 Apr;44:58-69
5. Cha CB, Franz PJ, M Guzmán E, Glenn CR, Kleiman EM, et al. Annual Research Review: Suicide among youth - epidemiology, (potential) etiology, and treatment. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018 Apr;59(4):460-482.
6. Sheftall AH, Asti L, Horowitz LM, Felts A, Fontanella CA, et al. Suicide in Elementary School-Aged Children and Early Adolescents. *Pediatrics*. 2016 Oct;138(4):e20160436
7. Carballo JJ, Llorente C, Kehrmann L, Flamarique I, Zuddas A, et al. Psychosocial risk factors for suicidality in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020 Jun;29(6):759-776..
8. Goldston DB, Daniel SS, Erkanli A, Reboussin BA, Mayfield A, et al. Psychiatric diagnoses as contemporaneous risk factors for suicide attempts among adolescents and young adults: developmental changes. *J Consult Clin Psychol*. 2009 Apr;77(2):281-90.
9. Ferentinos P, Porichi E, Christodoulou C, Dikeos D, Papageorgiou C, et al. Sleep disturbance as a proximal predictor of suicidal intent in recently hospitalized attempters. *Sleep Med*. 2016 Mar;19:1-7.
10. Malik S, Kanwar A, Sim LA, Prokop LJ, Wang Z, et al. The association between sleep disturbances and suicidal behaviors in patients with psychiatric diagnoses: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2014 Feb 25;3:18.
11. Kelleher I, Corcoran P, Keeley H, Wigman JT, Devlin N, et al. Psychotic symptoms and population risk for özkıyım attempt: a prospective cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2013 Sep;70(9):940-8.
12. Wang X, Cheng S, Xu H. Systematic review and meta-analysis of the relationship between sleep disorders and suicidal behaviour in patients with depression. *BMC Psychiatry*. 2019 Oct 17;19(1):303
13. Bernert RA, Kim JS, Iwata NG, Perlis ML. Sleep disturbances as an evidence-based suicide risk factor. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Mar;17(3):554
14. SP Becker, MR Dvorsky, AS Holdaway, AM Luebb. Sleep problems and suicidal behaviors in college students. *J Psychiatr Res*, 99 (2018), pp. 122-128

Tablolar

Tablo 1. Çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri

	Toplam n =248	Özkıym girişimi olan hastalar n =138	Kontrol grubu n=110	p
Cinsiyet (n,%)				
Kız	169 (68,1)	102 (73,9)	77 (70,0)	0,065
Erkek	79 (31,9)	36 (26,1)	33 (30,0)	
Yaş (yıl) (ortanca, aralık)	16(12-18)	16(13-18)	16 (12-18)	0,72
Okula gitme(n,%)				
Evet	277(91,5)	119 (86,2)	108 (98,2)	0,001
Hayır	21 (8,5)	19 (13,8)	2 (1,8)	
Okul başarısı(n,%)				
İyi	107 (43,1)	38 (27,5)	69 (62,7)	0,001
Kötü	105 (42,3)	69 (50,0)	36 (32,7)	
Orta	36 (14,5)	31 (22,5)	5 (4,5)	
Karne başarısı (n,%)				
Zayıf	99(39,9)	78(56,5)	21(19,1)	0,001
Teşekkür	91(36,5)	43(31,2)	48(43,6)	
Takdir	58(23,4)	17(12,3)	41(37,3)	
Çalışma durumu(n,%)				
Evet	43(17,3)	17(12,3)	26(23,6)	0,020
Hayır	205(82,7)	121(87,7)	84(76,4)	
Aile ile beraber yaşama (n,%)				
Evet	237(95,6)	133(96,4)	104(94,5)	0,488
Hayır	11(4,4)	5(3,6)	6(5,5)	
Alışkanlıklar(n,%)				
Sigara				
Evet	62(25,0)	50(36,2)	12(10,9)	0,001
Hayır	186(75,0)	88(63,8)	98(89,1)	
Alkol				
Evet	11(4,4)	8(5,8)	3(2,7)	0,232
Hayır	237(95,6)	130(94,2)	107(97,3)	
Hap				
Evet	3(1,2)	3(2,2)	0(0,0)	0,060
Hayır	245(98,8)	135(97,8)	110(100,0)	
Kronik hastalık(n,%)				
Evet	24(9,7)	15(10,9)	9(8,2)	0,474
Hayır	224(90,3)	123(89,1)	101(91,8)	
Sosyal problemler(n,%)				
Evet	45(18,1)	40(29,0)	5(4,5)	0,001
Hayır	203(81,9)	98(71,0)	105(95,5)	
Fiziksel problemler (n,%)				
Evet	35(14,1)	27(19,6)	8(7,3)	0,004
Hayır	213(85,9)	111(80,4)	102(92,7)	
Son 1 ay içinde iştah değişikliği(n,%)				
Evet	121(48,8)	78(56,5)	43(37,1)	0,006
Hayır	127(85,9)	60(43,5)	67(60,9)	
Geçirilmiş psikiyatrik hastalığınız varmı?(n,%)				
Evet	38(15,3)	28(20,3)	10(9,1)	0,013
Hayır	210(84,7)	110(79,7)	100(90,9)	

Tablo 2. Ailenin sosyodemografik özellikleri

	Toplam n =248	Özkıym girişimi olan hastalar n =138	Kontrol grubu n=110	p
Anne Yaş (yıl) (ortanca, aralık)	40 (29-58)	40 (29-57)	40 (31-58)	0,289
Baba Yaş (yıl) (ortanca, aralık)	43 (31-67)	43 (31-63)	44 (35-67)	0,654
Kardeş sayısı (n, aralık)	3 (1-7)	3 (1-6)	3 (1-7)	0,92
Anne çalışma durumu (n,%)				0,386
Evet	63(25,4)	38(27,5)	25(22,7)	
Hayır	185(74,6)	100(72,5)	85(77,3)	
Anne eğitim durumu (n,%)				0,020
İlkokul	24(9,7)	15(10,9)	9(8,2)	
Orta okul	164(66,1)	99(71,7)	65(59,1)	
Lise ve üstü	60(24,2)	24(17,4)	36(32,7)	
Baba eğitim durumu (n,%)				0,349
İlkokul	18(7,3)	8(5,8)	10(9,1)	
Orta okul	131(52,8)	78(56,5)	53(48,2)	
Lise ve üstü	99(39,9)	52(37,7)	47(42,7)	
Anne-Baba (n,%)				0,012
Beraber	207(83,5)	108(78,3)	99(90,0)	
Ayrı	41(16,5)	30(21,7)	11(10,0)	
Beraber yaşadığınız kişilerde fiziksel-ruhsal problem var mı? (n,%)				0,184
Evet	25(10,1)	17(12,3)	8(7,3)	
Hayır	223(89,1)	121(87,7)	102(92,7)	
Aile gelir düzeyi (n,%)				0,054
Asgari ücret altı	107(43,1)	67(48,6)	40(36,4)	
Asgari ücret ve üstü	141(56,9)	71(51,4)	70(63,6)	
Ailede kronik hastalık (n,%)				0,96
Evet	47(19,0)	26(18,8)	21(19,1)	
Hayır	201(81,0)	112(81,2)	89(80,9)	

Tablo 3. Çalışma grubunun uyku alışkanlıkları

	Toplam n =248 (%)	Özkıymgirişimi olan hastalar n =138(%)	Kontrol n=110(%)	p
Uykuya dalmakta zorlanma				
Evet	61(24,6)	45(32,6)	16(14,5)	0,001
Hayır	187(75,4)	93(67,4)	94(85,5)	
Sık sık uyanma				
Evet	28(11,3)	21(15,2)	7(6,4)	0,047
Hayır	220(88,7)	117(84,8)	103(93,6)	
Uyanmakta zorlanıyorum				
Evet	53(21,4)	39(28,3)	14(12,7)	0,003
Hayır	195(78,6)	99(71,7)	96(87,3)	
Gündüz uyuklama				
Evet	40(16,1)	30(21,7)	10(9,1)	0,012
Hayır	208(83,9)	108(78,3)	100(90,9)	
Uyku saatinde değişiklik olması				
Evet	47(19,0)	38(27,5)	9(8,2)	0,001
Hayır	201(81,0)	100(72,5)	101(91,8)	
Uyku bozuklukları(uyur gezerlik,kabus görme..)				
Evet	9(3,6)	8(5,8)	1(0,9)	0,046
Hayır	239(96,4)	130(94,2)	109(99,1)	
Cep telefonu ile oynama alışkanlığı				
Evet	70(28,2)	47(34,1)	23(20,9)	0,022
Hayır	178(71,8)	91(65,9)	87(79,1)	
Uykudan önce müzik dinleme				
Evet	192(77,4)	116(84,1)	76(69,1)	0,005
Hayır	56(22,6)	22(15,9)	34(30,9)	
Arabesk müzik dinleme				
Evet	45(18,1)	32(23,2)	13(11,8)	0,032
Hayır	203(81,9)	106(76,8)	97(88,2)	
Evde internet bağlantısı olma				
Evet	168(67,7)	84(60,9)	84(76,4)	0,010
Hayır	80(32,2)	54(39,1)	26(23,6)	
Cep telefonu ile vakit geçirme(saat)				
(ortanca, aralık)		6 (0-24)	4(0-24)	0,017

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Psikiyatri Polikliniğine Başvuran ve 19 Yıl Önce Düzce Depremi Yaşamış Olan Hastalarda Devam Eden Travma Sonrası Stres Bozukluğu****Dr. Öğretim Üyesi Betül Kurttes Gürsoy¹,
Uzman Büşra Öztürk²**¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi²Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi

*Corresponding author: Betül Kurttes Gürsoy

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı 1999 yılında 87 gün arayla iki ağır deprem yaşamış olan Düzce ilinde devlet hastanesi psikiyatri polikliniğine başvuran hastalar arasında 19. yılında halen depreme bağlı devam eden TSSB sıklığını belirlemektir.

Yöntem: Düzce Devlet Hastanesi psikiyatri polikliniğine başvuran, Düzce depremini yaşamış 126 kadın, 74 erkek hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara sosyodemografik veri formu, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Post-Travmatik Stres Bozukluğu Soru Listesi-Sivil Versiyonu (PTSDC-CV) ve Stresle Başa Çıkma Tarzı Ölçeği uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların 98 inde (%49) TSSB semptomlarının belirgin olarak devam ettiği gözlemlendi. TSSB tablosu ile cinsiyet arasında ($p=0.015$) ve sosyoekonomik durum ($p=0.027$) arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve TSSB kliniğinin; BDÖ ($p<0,001$, $r=0,564$) ve BAÖ ($p<0,001$, $r=0,539$) puanları ile güçlü bir korelasyon gösterdiği gözlemlendi. TSSB puanları ile kendine güvenli ($p<0,001$, $r=-0,267$), iyimser ($p=0,045$, $r=-0,146$) ve sosyal destek arayan ($p=0,014$, $r=-0,167$) yaklaşımlar arasında anlamlı ters korelasyon bulunmuştur.

Sonuç: Çalışma sonucunda özellikle kadın cinsiyetin ve düşük sosyoekonomik durumun TSSB semptomlarının devam etmesinde rol oynadığı görüldükçe strese karşı kendine güvenli yaklaşımın, iyimser yaklaşımın ve sosyal destek arayıcı yaklaşımın TSSB ye karşı koruyucu rol oynadığı görülmüştür. Çaresiz yaklaşımı ve boyun eğici yaklaşımı benimseyenlerde TSSB puanlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Stres Bozukluğu, Travma Sonrası, Başa Çıkma Yöntemleri, Depremler

Abstract

Aim: The aim of this study is to determine the prevalence of PTSD still continuing due to the earthquake in the 19th year among the patients who applied to the psychiatry outpatient clinic of the state hospital in Düzce, which had two severe earthquakes in 1999 with an interval of 87 days.

Method: 126 female and 74 male patients who applied to Düzce State Hospital psychiatry outpatient clinic and experienced the Düzce earthquake were included in the study. Sociodemographic data form, Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI), Post-Traumatic Stress Disorder Question List-Civilian Version (PTSDC-CV), and Stress Coping Style Scale were applied to the patients.

Results: It was observed that 98 (49%) of the patients participating in the study had significant PTSD symptoms. It was found that there is a significant relationship between PTSD scores and gender ($p = 0.015$) and socioeconomic status ($p = 0.027$). There is a strong correlation between BDI ($p < 0.001$, $r = 0.564$) and BAI ($p < 0.001$, $r = 0.539$) scores with PTSD scores. Found negative correlation with PTSD scores and self-confident ($p < 0.001$, $r = -0.267$), optimistic ($p = 0.045$, $r = -0.146$) social support-seeking ($p = 0.014$, $r = -0.167$) approaches.

Conclusion: *As a result of the study, it was observed that especially female gender and low socioeconomic status played a role in the continuation of PTSD symptoms, while a self-confident approach to stress, an optimistic approach, and a social support-seeking approach played a protective role against PTSD. It was observed that PTSD scores were higher in those who adopted the helplessness and submissive approach.*

Keywords: *Stress Disorder, Post Traumatic, Coping Skills, Earthquakes*

Giriş

Düzcede 1999 yılında bilançosu çok ağır olan ardarda iki deprem yaşanmıştır. Bunlardan birincisi şiddeti 7,4 olan Marmara depremi ikincisi ise hemen 87 gün sonra gerçekleşen ve şiddeti 7.1 olarak belirtilen Düzce depremidir. Düzce depreminin il içinde 800 e yakın sayıda kişinin ölümüne, yaklaşık 2500 kişinin yaralanmasına ve 1500 den daha fazla konutun da ağır hasar almasına sebep olduğu bilinmektedir¹. Bu acı bilanço sebebi ile deprem yerel halk üzerinde onarılması güç izler bırakmıştır.

Depreme maruz kalma ile özellikle TSSB (travma sonrası stres bozukluğu) ve depresyon arasındaki ilişki bilinen bir gerçektir^{2,3}. Deprem bölgelerinde yapılan birçok çalışmada TSSB oranının %2-87 arasında seyrederken depresyon sıklığının %13-22 arasında olduğu gözlenmiştir^{4,5}. Prospektif olarak 78 katılımcı üzerinde yapılan bir çalışmada depremden 1,5 yıl sonra TSSB sıklığının %87, 4.5 yıl sonra ise %73 olduğu tesbit edilmiştir⁶. Spitak depreminden 20 yıl sonra yapılan çalışmada ise TSSB oranının %21 olduğu belirlenirken, depremzedelerde belirgin TSSB semptomlarının yoğun olmadığına fakat adaptasyon sağlama sürecinin etkisi ile anksiyete düzeyinin yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir⁷. TSSB şiddeti; depremzedelerin halen devam eden hayat standartına, iş kaybına, deprem sonrasında yaşadığı travmatik olaylara, erken dönemde aile ya da arkadaş desteği alıp almamasına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir⁸. Yapılan literatür taramasında bir doğal afet olan depremden 20 yıl sonra devam eden psikiyatrik semptomlar hakkında çok az çalışma olduğu gözlenmiştir.

Planlanan bu çalışmanın amacı; 19. yılında depremin psikiyatri polikliniğine tedavi amaçlı başvuran hastalar üzerinde halen ne kadar etkisi olduğunu, depremin stresle başa çıkma tarzı üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığını ve varsa bu etkilerin can ve mal kaybı gibi parametrelerle ne kadar değişkenlik gösterdiğini tesbit etmektir. Mevcut çalışmanın doğal afetlerin ruh sağlığı üzerine olan uzun etkilerinin anlaşılması ve kriz planı yapılırken bu etkilerin dikkate alınması konusunda literatüre katkı yapması ve ruh sağlığı alanında çalışan klinisyenlerde depremin uzun vadeli sonuçları hakkında farkındalık yaratması beklenmektedir.

Gereç ve Yöntem

01.10.2018-01.12.2018 tarihleri arasında Düzce Atatürk Devlet Hastanesi psikiyatri polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri 12 Kasım 1999 Düzce depremini yaşamış olmak, deprem sırasında en az 6 yaşında olmak olarak belirlendi. Çalışmadan dışlanma kriterleri ise gerçeği değerlendirme yetisini etkileyebilecek psikotik bozukluk, bipolar bozukluk-manik dönem, demansiyel bozukluk.. gibi tanılara sahip olmaktır. Çalışmaya dahil edilecek olan hastaların rutin muayene ve tedavileri sonrasında, çalışma hakkında bilgi verilerek onam formları alınmış ve klinisyen tarafından sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Hastalara Beck Depresyon Ölçeği, Beck Anksiyete Ölçeği, PTBS- Sivil Formu ve Stresle Başa Çıkma Tarzı Ölçeği verilerek doldurmaları istenmiştir.

Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmaya katılan hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, çalışma durumu bilgilerinin yanı sıra Düzce Depremi sonrasında enkaz altında kalıp kalmadıkları, yara alıp almadıkları, herhangi bir maddi kayıp yaşayıp yaşamadıkları gibi depreme dair bilgileri kaydedilmiştir.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Toplam puanı 0-63 arasında değişen bu ölçek 21 maddeden oluşan dörtlü likert yapıda kendini değerlendirme ölçeğidir. 1961 yılında Beck ve ark. tarafından geliştirilen bu ölçeğin⁹ Türkçe geçerlik ve güvenilirliği 1989 da Hisli ve ark. tarafından yapılmıştır¹⁰.

Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

1988 de Beck ve ark.¹¹ tarafından geliştirilen bir öz bildirim ölçeğidir. 21 maddeden oluşan ölçeğin toplam puanı anksiyete düzeyini belirlemede kullanılır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Ulusoy ve ark. tarafından yapılmıştır¹².

Post-Travmatik Stres Bozukluğu Soru Listesi-Sivil Versiyonu (PTSDC-CV)

Travma sonrası stres bozukluğunu (TSSB) araştıran ve sorgulayan soru listesi 5li likert yapıda ve 17 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Kocabaşoğlu ve ark. tarafından yapılmış¹³ ve 23 puan ölçek kesim puanı olarak önerilmiştir. Ölçek öz bildirim ölçeğidir, son bir ayda yaşanan semptomları sorgulayarak hastaların stres veren olaydan hangi düzeyde etkilendiklerini belirlemeye yöneliktir.

Stresle Başa Çıkma Tarzı Ölçeği

Kendine güvenli yaklaşım, iyimser yaklaşım, çaresiz yaklaşım, boyun eğici yaklaşım ve sosyal destek arama yaklaşımı olarak 5 alt faktörü bulunan ölçek dörtlü likert yapıda ve 30 maddeden oluşmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Şahin ve ark. tarafından yapılmıştır¹⁴.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 paket programında değerlendirilmiş olup değişkenlerin dağılım özelliklerinin belirlenmesi amacıyla Kolmogorov Smirnov testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uyan değişkenler parametrik testlerle, normal dağılıma uymayan değişkenler non-parametrik testlerle incelenmiş ve değişkenler arasındaki korelasyonun belirlenmesi için Spearman's korelasyon testi uygulanmıştır. 0,05 den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 200 hastadan 126 sı kadın (%63), 74 ü ise erkekti (%37) ve yaş ortalaması 42,13 ($\pm 10,32$) idi. Çalışmaya katılan hastaların 37 (%18,5) si sadece Düzce Depremini, 163 (%81,5) ü ise Düzce Depremi ile birlikte Marmara Depremini de yaşıntılamıştı. Hastalardan 3 ü (%1,5) enkaz altında kalmış ve sonrasında kurtarılmış, 11 i (%5,5) ise depremden yara almıştır. Post-Travmatik Stres Bozukluğu Soru Listesi-Sivil Versiyonu (PTSDC-CV) nun kesme puanı 23 alındığında çalışmaya dahil edilen hastaların 98 inde (%49) TSSB semptomları belirgin olarak devam ederken, 102 sinde (%51) belirgin TSSB tablosunun olmadığı gözlemlendi. Çalışmaya dahil edilen hastalar TSSB semptomları olan ve olmayan olarak ikiye ayrıldığında grupların sosyodemografik verileri tekrar incelenmiş (Tablo-1) ve normal dağılım göstermediği tesbit edilmiş olup, ölçek karşılaştırmaları median değerleri üzerinden yapılmıştır.

Tablo-1: PTSDC-CV Ölçeğinin Kesme Puanına Göre Sosyodemografik Özellikler

		PTSDC-CV <23		23≤ PTSDC-CV		p
		n	%	n	%	
Yaş (mean±sd)		42,62±11,01		41,61±9,59		0,664
Cinsiyet	Kadın	56	54,9)	70	71,43	0,015*
	Erkek	46	45,10	28	28,57	
Medeni Durum	Bekar	16	15,69	13	13,27	0,865
	Evli	77	75,49	80	81,63	
	Boşanmış	4	3,92	3	3,06	
	Eşi vefat etmiş	5	4,90	2	2,04	
Eğitim Durumu	Okur-yazar	1	0,98	2	2,04	0,129
	İlköğretim	43	42,16	50	51,02	
	Lise	25	24,51	22	22,45	
	Ünv. / Yüksek öğretim	33	32,35	24	24,49	
İş Durumu	Öğrenci	2	1,96	1	1,02	0,951
	Çalışıyor	48	47,06	43	43,88	
	İşsiz	5	4,90	8	8,16	
	Çalışmıyor/Engelli	20	19,61	23	23,47	
	Ev hanımı	17	16,67	18	18,37	
	Emekli	10	9,80	5	5,10	
Ekonomik Durum	İyi	22	21,57	11	11,22	0,027*
	Orta	73	71,57	75	76,53	
	Düşük	7	6,86	12	12,24	
Deprem Yasama Öyküsü	Düzce depremi	18	17,65	19	19,39	0,753
	Düzce + Marmara depremi	84	82,35	79	80,61	
Enkaz Öyküsü	Enkaz altında kalmış	2	1,96	1	1,02	0,587
	Enkaz altında kalmamış	100	98,04	97	98,98	
Yaralanma Öyküsü	Yaralanmış	8	7,84	3	3,06	0,140
	Yara almamış	94	92,16	95	96,94	
Can Kaybı Öyküsü	Anne-Baba	0	0,0	0	0,0	0,742
	Eş	0	0,0	0	0,0	
	Çocuk	1	0,98	1	1,02	
	Akraba	25	24,51	18	18,37	
	Komşu/Arkadaş	18	17,65	25	25,51	
	Yok	57	55,88	51	52,04	
	Akraba + Komşu/Arkadaş	1	0,98	3	3,06	
	Var	13	12,75	8	8,16	0,293

Şehri Terk Etme Öyküsü	Yok	89	87,25	90	91,84	
Depremden Önce Psikiyatrik Tedavi Öyküsü	Var	7	6,86	12	12,24	0,196
	Yok	95	93,14	86	87,76	
Tanı	Depresyon	13	12,75	31	31,63	<0,001* *
	Yaygın Anksiyete Bozukluğu	37	36,27	41	41,84	
	Panik Bozukluğu	5	4,9	6	6,12	
	Obsesif Kompulsif Bozukluk	4	3,92	3	3,06	
	Somatoform Bozukluğu	2	1,96	3	3,06	
	Uyum Bozukluğu	32	31,37	10	10,2	

*p<0,05 , **p<0,001

Çalışmaya dahil edilen kadınların %55,5 inde TSSB semptomları belirginken bu oranın erkeklerde %37,8 olduğu görüldü. TSSB tablosu ile cinsiyet arasında (p=0.015) ve gelir durumu (p=0.027) arasında anlamlı bir ilişki olduğu fakat diğer sosyodemografik ve mal kaybı, can kaybı gibi depreme bağlı değişkenler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir.

TSSB kliniğinin; BDÖ (p<0,001, r=0,564) ve BAÖ (p<0,001, r=0,539) puanları arasında güçlü bir ilişki olduğu, çaresiz (p<0,001 ve r=0,419) ve boyun eğici yaklaşım (p=0,002, r=0,214) puanları ile anlamlı korelasyon gösterdiği, kendine güvenli (p<0,001, r=-0,267), iyimser (p=0,045, r=-0,146) ve sosyal destek arayan (p=0,014, r=-0,167) yaklaşımlar ile de anlamlı ters korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Tablo-2).

Tablo-2: PTBS +/- Gruplarına Uygulanan Ölçeklerin Median Değerleri ve Korelasyonu

	PTSB (-) Median (Min- Max)	PTSB (+) Median (Min- Max)	p	Spearman's rho
PTSB	14 (0-22)	34 (23-61)		
B.DEP.	10 (0-46)	22 (4-49)	p<0,001**	0,564
B.ANK.	11 (0-43)	27 (0-61)	p<0,001**	0,539
KGY	20,5 (7-28)	17 (7-28)	p<0,001**	-0,267
İY	14 (5-20)	13 (5-19)	0,039*	-,0146
ÇY	17 (8-32)	21 (10-31)	p<0,001**	0,419
BEY	12 (6-21)	13 (6-22)	0,002**	0,214
SDA	12 (6-16)	11 (5-16)	0,018*	-0,167

*p<0,05 **p<0,01

Stresle başa çıkma yanıtları ile cinsiyet arasındaki ilişkide ise kendine güvenli yaklaşım (p=0,007), iyimser yaklaşım (p=0,032) ve çaresiz yaklaşımın (p=0,028) cinsiyet değişkeninden anlamlı düzeyde etkilendiği görülmüştür.

Tartışma

Mevcut çalışmada çalışmanın yapıldığı tarihte 19. Yılıni dolduran Düzce Depreminin psikiyatri polikliniğine başvuran hastalar üzerinde etkisi belirlenmeye çalışılmış ve stresle başa çıkma tarzı arasında ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda başvuran hastaların %49 unda halen TSSB semptomlarının belirgin olarak devam ettiği ve özellikle kadın cinsiyetin ve düşük sosyoekonomik durumun bunda rol oynadığı aynı zamanda strese karşı kendine güvenli yaklaşımın, iyimser yaklaşımın ve sosyal destek arayıcı yaklaşımın TSSB ye karşı koruyucu rol oynadığı fakat çaresiz yaklaşımı ve boyun eğici yaklaşımı benimseyenlerde TSSB puanlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca TSSB kliniği mevcut olan hastaların %31,6 sının depresyon, %41,8 inin ise yaygın anksiyete bozukluğu tablosu ile takip edildiği saptanmıştır.

Tayvan da 7.3 şiddetindeki bir depremden 3 ay sonra birinci basamak sağlık hizmetine başvuran depremzedeler arasında yapılan çalışmada PTSD oranı %11,3¹⁵, Nepalde 7,8 şiddetindeki bir depremin 10. Ayında zarar görmüş hane sahipleri arasında yapılan araştırmada PTSD oranı %24,1¹⁶, Marmara depreminden 14 ay sonra etkilenen iki bölge halkı üzerinde yapılan araştırmada %23³ bulunmuştur. Literatür araştırmasında depremin üzerinden zaman geçtikçe yapılan araştırma sayısının azaldığı gözlenmiştir. 1988 Spitak depreminden 20 yıl sonra PTSD oranının %21 olduğu, depremzedelerde PTSD semptomlarının çok belirgin olmamakla birlikte anksiyete düzeyinin daha yüksek olduğu tesbit edilirken⁷, yine Spitak depreminden 23 yıl sonra yapılan başka bir çalışmada PTSD oranının %11,6 olduğu tesbit edilmiştir. Ülkemizde yaşanan depremlerin uzun vadeli ruhsal etkilerine ilişkin az sayıda bulunan çalışmalardan birinde Marmara depreminden 3 yıl sonra PTSD oranı %19,2¹⁷, 6 yıl sonra ise başka bir çalışmada %24,2 olarak bulunmuştur¹⁸. Mevcut çalışmada PTSD oranının %49 bulunması ise çalışmanın psikiyatri polikliniğine başvuran ve halihazırda tedavi arayışında olan hastalar üzerinde yapılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu düşüncüyü destekler nitelikte tedavi arayışında olan depremzedelerde depremden ortalama 1,5 yıl sonra PTSD oranı %63 olarak bulunmuştur¹⁹. Yapılan çalışmalarda oranların değişiklik göstermesi depremin üzerinden geçen yıl kadar, kullanılan ölçme metotlarından ve kültürel farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir¹⁸.

Yaşanan büyük bir felaketin ardından izlerin hemen kolay silinmediği aşıkardır. Nitekim deprem gibi büyük felaketler de bireylerin yaşamında derin izler açar; anne-baba kaybı, eş kaybı, çocuk kaybının yanı sıra maddi kayıp, iş kaybı gibi faktörler travma sonrası stres bozukluğunun devam etmesinde aracı rol oynayabilmektedir. 1988 Spitak depreminden 1,5 yıl sonra yapılan bir çalışmada PTSD oranının ikiye katlanması depremin etkilerinin uzun yıllar sürebileceğinin bir işareti olarak yorumlanmıştır²⁰.

Yapılan çalışmalarda kadınlarda PTSD gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir^{18,21,22}. Mevcut çalışmada da PTSD açısından cinsiyetin önemli bir değişken olduğu ve kadınlarda PTSD ölçek puanlarının daha yüksek seyrettiği bulunmuştur. Çalışmanın mevcut verisi kadınların tehdit algısını daha güçlü hissetmelerinden ya da nöroendokrin yanıt farklılığından dolayı kadınların TSSB ye karşı daha korumasız olduğu düşüncesini¹⁶ desteklemektedir. TSSB gelişiminde rol oynayan diğer risk faktörlerinin :mali problemler, deprem nedeniyle yaralanma veya enkazda kalma, düşük eğitim düzeyi, afet öncesinde var olan psikiyatrik rahatsızlık, bir ya da daha fazla tanıdığı deprem sebebiyle vefatı olduğu bilinmektedir^{8,23,24,25}. Çalışmamızda düşük sosyoekonomik düzeyin bir risk faktörü olduğu görülmüş fakat diğer sosyodemografik değişkenlerde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durumun örneklem sayısının küçüklüğünden kaynaklandığı düşünülmektedir.

PTSD semptomları olan hastaların depresyon ve anksiyete düzeylerinin PTSD semptomları olmayan hastalara göre daha yüksek seyrettiği gözlenmiştir. Depresyon tanısı ile takip edilen hastaların PTSD puanlarının da diğer tanılarına göre anlamlı olarak yüksek seyrettiği bulunmuş ve bu bulgunun literatürdeki çalışmalar ile uyum gösterdiği tesbit edilmiştir^{21,26}. PTSD ye yol açan semptomlar, yeterli toplumsal ve tıbbi desteğe ulaşamama, depremin yol açtığı kayıpların etkisinin devam etmesi gibi sebepler depresyona yatkınlık oluşturabilmektedir⁸. PTSD nin en çok depresyon ile komorbidite

göstermesinin yanısıra diğer psikiyatrik tanılarla da birlikteliği sıktır. Mevcut çalışmada PTSTB tanısı ile takip edilen hastanın olmadığı göze çarpmaktadır. Bu da bize diğer semptomların PTSTB semptomlarını gölgelediğini ya da hastaların sorgulanmadıkça deprem travmasından ve devam eden etkilerinden söz etmediğini, klinisyenlerin de bu durumu göz ardı edebileceğini düşündürmüştür.

TSSB semptomları belirgin olan hastaların stresle başa çıkma tarzlarında çaresiz yaklaşımı daha çok benimsediği saptanmıştır. Bunun aksine pozitif başa çıkma tarzlarından özellikle kendine güvenli yaklaşımın TSSB ye karşı koruyucu rol oynadığı tesbit edilmiştir. Stresle başa çıkma yanıtının sıkıntıya yanıt olarak kavramsallaştırılması gerektiği önerilmektedir. Kesitsel çalışmalarda başa çıkma yanıtının mı sıkıntıyı arttırdığı yoksa sıkıntının mı başa çıkma yanıtını arttırdığını belirlemek güçtür²⁵. Literatürle uyumlu olarak stresle başa çıkma yanıtlarında cinsiyet farklılığı olduğu görülmüştür^{16,27}. Kadınlarda kendine güvenli yaklaşım puanlarının daha düşük, çaresiz yaklaşım puanlarının daha yüksek seyretmesi stresi inkar etmelerine ya da stresle aktif olarak yüzleşmekten kaçınmalarına atfedilmiştir²⁷.

Sonuç

Çalışma sonucunda depremin üzerinden 20 yıla yakın zaman geçmiş olmasına rağmen etkilerinin devam ettiği, özellikle psikiyatriye başvuran hastalarda kadın cinsiyet ve düşük sosyoekonomik düzeyinin TSSB açısından risk faktörü olduğu ve mevcut kliniğin TSSB semptomlarını gizleyebileceği saptanmıştır. Çalışmanın genel toplum üzerinde yapılmamış olması, katılımcıların psikiyatri polikliniğine başvuran hastalar tarafından oluşturulması ve çalışmanın kesitsel olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Özellikle deprem bölgelerinde psikiyatrik muayene esnasında depremin etkilerinin gözardı edilmemesi tanı, tedavi ve takip açısından kolaylık sağlayacaktır. Ayrıca mevcut çalışma verileri deprem sonrasında sağlanması gereken toplumsal ve sağlık desteğinin önemine ışık tutmaktadır.

Kaynaklar

1. Özden S, Tatar O, Mesci BL, et al. 12 Kasım 1999 Düzce Depremi ve Bölgesel Tektonik Anlamı. *Geol Bull Turkey*. 2000;43(2):61-69.
2. Armenian HK, Morikawa M, Melkonian AK, et al. Loss as a determinant of PTSD in a cohort of adult survivors of the 1988 earthquake in Armenia: Implications for policy. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;192:58-64. doi:10.1034/j.1600-0447.2000.102001058.x
3. Başoğlu M, Kiliç C, Şalcioğlu E, Livanou M. Prevalence of posttraumatic stress disorder and comorbid depression in earthquake survivors in Turkey: An epidemiological study. *J Trauma Stress*. 2004;17:133-141. doi:10.1023/B:JOTS.0000022619.31615.e8
4. Başoğlu M, Şalcioğlu E, Livanou M. Traumatic stress responses in earthquake survivors in Turkey. *J Trauma Stress*. 2002;15:269-276. doi:10.1023/A:1016241826589
5. Durkin ME. Major Depression and Post-Traumatic Stress Disorder Following the Coalinga and Chile Earthquakes: a cross-cultural comparison. *J Soc Behav Pers*. 1993;8(5):405-420.
6. Goenjian AK, Steinberg AM, Najarian LM, Fairbanks LA, Tashjian M, Pynoos RS. Prospective study of posttraumatic stress, anxiety, and depressive reactions after earthquake and political violence. *Am J Psychiatry*. 2000;157:911-916. doi:10.1176/appi.ajp.157.6.911
7. Najarian LM, Sunday S, Labruna V, Barry I. Twenty-year follow-up of adults traumatized during childhood in Armenia. *J Affect Disord*. 2011;135:51-55. doi:10.1016/j.jad.2011.06.038
8. Goenjian AK, Khachadourian V, Armenian H, Demirchyan A, Steinberg AM. Posttraumatic Stress Disorder 23 Years After the 1988 Spitak Earthquake in Armenia. *J Trauma Stress*. 2018;31(1):47-56. doi:10.1002/jts.22260
9. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
9. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikol Derg*. 1989;7(23):3-13.

10. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56:893-897. doi:10.1037//0022-006x.56.6.893
11. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmén H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *J Cogn Psychother An Int Q.* 1998;12(2):163-172.
12. Kocabaşoğlu N, Çorapçıoğlu ÖA, Yargıç İ, Geyran P. Türkçe “PTSD Checklist – Civilian Version” (PCL-C) Ölçeğinin Geçerliliği ve Güvenirliği. *Yeni Symp.* 2005;43(3):126-134.
13. Şahin NH, Durak A. Stresle Başa Çıkma Tarzları Ölçeği: Üniversite öğrencileri için uyarlanması. *Psikol Derg.* 1995;10(34):56-73.
14. Yang YK, Yeh TL, Chen CC, et al. Psychiatric morbidity and posttraumatic symptoms among earthquake victims in primary care clinics. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003;25(4):253-261. doi:10.1016/S0163-8343(03)00022-7
15. Adhikari Baral I, Bhagawati KC. Post traumatic stress disorder and coping strategies among adult survivors of earthquake, Nepal. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1):118. doi:10.1186/s12888-019-2090-y
16. Önder E, Tural Ü, Aker T, Kiliç C, Erdoğan S. Prevalence of psychiatric disorders three years after the 1999 earthquake in Turkey: Marmara Earthquake Survey (MES). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2006;41(11):868-874. doi:10.1007/s00127-006-0107-6
17. Önsüz MF, Topuzoğlu A, İkiişik H, Karavuş M. Marmara depreminden altı yıl sonra Sapanca’da travma sonrası stres ve anksiyete bozukluklarının değerlendirilmesi. *Yeni Symp.* 2009;47(4):164-177.
18. Livanou M, Başoğlu M, Şalcioğlu E, Kalender D. Traumatic stress responses in treatment-seeking earthquake survivors in Turkey. *J Nerv Ment Dis.* 2002;190(12):816-823. doi:10.1097/00005053-200212000-00003
19. Goenjian AK, Najarian LM, Pynoos RS, et al. Posttraumatic stress disorder in elderly and younger adults after the 1988 earthquake in Armenia. *Am J Psychiatry.* 1994;151(6):895-901. doi:10.1176/ajp.151.6.895
20. Lai TJ, Chang CM, Connor KM, Lee LC, Davidson JRT. Full and partial PTSD among earthquake survivors in rural Taiwan. *J Psychiatr Res.* 2004;38(3):313-322. doi:10.1016/j.jpsychires.2003.08.005
21. Farooqui M, Quadri SA, Suriya SS, et al. Posttraumatic stress disorder: a serious post-earthquake complication. *Trends Psychiatry Psychother.* 2017;39(2):135-143. doi:10.1590/2237-6089-2016-0029
22. Sharma A, Kar N. Posttraumatic Stress, Depression, and Coping Following the 2015 Nepal Earthquake: A Study on Adolescents. *Disaster Med Public Health Prep.* 2019;13(2):236-242. doi:10.1017/dmp.2018.37
23. Livanou M, Kasvikis Y, Başoğlu M, et al. Earthquake-related psychological distress and associated factors 4 years after the Parnitha earthquake in Greece. *Eur Psychiatry.* 2005;20(2):137-144. doi:10.1016/j.eurpsy.2004.06.025
24. Norris FH, Friedman MJ, Watson PJ, Byrne CM, Diaz E, Kaniasty K. 60,000 Disaster victims speak: Part I. An empirical review of the empirical literature, 1981-2001. *Psychiatry.* 2002;65(3):207-239. doi:10.1521/psyc.65.3.207.20173
25. Keane TM, Kaloupek DG. Comorbid psychiatric disorders in PTSD. Implications for research. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;821:24-34. doi:10.1111/j.1749-6632.1997.tb48266.x
26. Xu J, He Y. Psychological health and coping strategy among survivors in the year following the 2008 Wenchuan earthquake. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;66(3):210-219. doi:10.1111/j.1440-1819.2012.02331.x

Presentation ID/Sunum No= 185

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Mide Kanserli Hastalarda Sağkalım Uzatılabilir Mi ?

Op.Dr.Serdar Aydoğan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Genel

Özet

Giriş ve Amaç: Mide kanseri en sık görülen kanser tiplerinden olup kanser ile ilişkili ölümlerde 3. sırada yer almaktadır. Mide kanseri olan hastalara erken dönem tanı konularak uzun sağ kalım sağlanabilmektedir.

Gereç ve Yöntem : Mide kanseri nedeniyle opere edilen 47 hastanın retrospektif olarak değerlendirildi. Mide kanseri nedeniyle opere edilen hastaların demografik özellikleri, klinik semptomları ve patolojik piyesleri değerlendirilerek hastaların hangi evre başvuru yaptıkları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda ki hastaların 28'si (%59,6) erkek, 19'u (%40,4) kadın olup, yaş ortalaması 62,9 (min:39-max:91) idi. Olguların 27'sine (%57,4) total gastrektomi, 18'ine (%38,2) subtotal gastrektomi ve 2'sine (%4,2) proksimal gastrektomi uygulandı. Postoperatif dönemde toplam 8 (%17) hastada morbidite gelişti. Tümör invazyonu değerlendirildiğinde 23(%48,9) olguda T4, 14(%29,7) olguda T3, 2 (%4,2) olguda T2, 8 (%17) olguda ise T1 idi. Yapılan lenf nodu diseksiyonu ile ortalama 6 metastatik lenf nodu sayısı bulundu. Hastalık evresine bakıldığında ise 21(%44) olgu EVRE 3, 18(%38) olgu EVRE 2, 8(%17) olguda EVRE 1' dir

Sonuç: Çalışmamızda mide kanserli olgular incelendiğinde olguların erkek cinsiyette ve yaşlı hasta popülasyonunda ileri evre mide kanseri olduğu görüldü. Mide kanseri tarama programları ile erken tanı koyularak ve hastalık sağkalım süresini uzatılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: mide kanseri, demografik özellikleri, hastalık evresi

Can Survival Be Extended In Patients With Gastric Cancer?

Abstract

Introduction: Gastric cancer is one of the most common cancer types and the third leading cause of cancer-related deaths worldwide. Long survival can be achieved by diagnosing patients with gastric cancer early.

Materials and Methods: A total of 47 patients who operation due to gastric cancer were retrospectively analyzed. Demographic characteristics and clinical symptoms of the operated patients were collected. The stage at which the patients applied was evaluated by evaluating the pathological materials.

Results: 28 (59.6%) of the patients were male and 19 (40.4%) were female in our study. The mean age was 60.9 $\pm$ 12.86 (range, 28-88). 27 (57.4%) of the patients underwent total gastrectomy, 18 (38.2%) of the patients underwent subtotal gastrectomy, 2 (4.2%) of the patients underwent proximal gastrectomy. Overall morbidity was developed in 8 (17%) of 47 patients in postoperative period. When tumor invasion was evaluated, it was T4 in 23 (48.9%) cases, T3 in 14 (29.7%) cases, T2 in 2 (4.2%) cases and T1 in 8 (17%) cases. The mean of metastatic lymph nodes were found to be 6 with lymph node dissection. Looking at the stage of the disease, 21 (44%) cases were stage 3, 18 (38%) cases were stage 2, 8 (17%) cases were stage 1.

Conclusion: When the patients with gastric cancer were examined in our study, it was observed that the cases had advanced gastric cancer in the male gender and in the elderly patient population. We think that early diagnosis can be made with gastric cancer screening programs and the survival time of the disease can be extended.

Keywords: gastric cancer, demographic characteristics, disease stage



1.Giriş

Mide kanseri dünyada en sık görülen 4. kanser tipi olup, kanser ile ilişkili ölümlerde 3. sırada yer almaktadır ¹. Bundan dolayı bazı ülkelerde mide kanserinde erken tanı ve tedavi için ulusal tarama programları mevcuttur ^{2,3,4}. Ülkemizde ise mide kanseri için mevcut bir tarama programı bulunmamaktadır. Mide kanseri, erkeklerde kadınlara göre iki kat daha sıklıkla görülmektedir ve ortalama görülme yaşı 60-70 yaş arasındadır ⁵. Mide kanserinde 5 yıllık sağ kalım oranları %20 civarında olarak bildirilmektedir. Sağ kalımı etkileyen en önemli faktör hastalığın evresidir ^{6,7,8}. Bu yüzden mide kanserinde sağ kalımın artırılması ve mortalitenin azaltılması için erken tanı koymak çok önemlidir.

Bu çalışmamızda kliniğimizde mide kanseri nedeniyle opere edilen hastaların demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

2.Gereç ve Yöntem

Aralık 2019 -Aralık 2020 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde mide kanseri nedeniyle opere edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikayetleri, yapılan operasyon tipi, tümör yerleşim yeri, postoperatif dönemde gelişen morbidite ve mortaliteleri, hastanede kalış süresi, tümör boyutu, tümörün invazyon derecesi, çıkarılan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı ve tümör evresi kaydedildi. Orta veya distal mide yerleşimli tümörlü hastalarda distal veya subtotal gastrektomi, proksimal yerleşimli tümörlerde ise total veya proksimal gastrektomi yapıldı. Lenf nodu diseksiyonunun genişliği Japon Mide Kanseri Tedavi Rehberi önerilerine göre yapıldı ⁹.

3.Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın 28'si (%59,6) erkek, 19'u (%40,4) kadın olup, yaş ortalaması 62,9 (min:39-max:91) idi. Hastaların başvuru şikayetleri, 28 (%59,5) hastada epigastrik bölgede, 10 (%21,2) hastada dispepsi, 5(%10,6) hastada anemi semptomları ve 4 (%8,5) hastada disfaji idi. Olguların 27'sine (%57,4) total gastrektomi, 18'ine (%38,2) subtotal gastrektomi ve 2'sine (%4,2) proksimal gastrektomi uygulandı. Ayrıca dalak invazyonu olan iki hastaya ek olarak splenektomi yapıldı. Mide tümör yerleşimleri, 18 (%38,2) hastada antrum, 17 (%36,1) hastada kardial, 6 (%12,7) hastada korpus yerleşimli idi. 6 (%12,7) hastada endoskopik olarak linitis plastica saptandı. Hastaların ortalama hastanede kalış süresi 11,1 (min:5-max:52)gün idi.

Postoperatif dönemde toplam 8 (%17) hastada morbidite gelişti. 3(%6) hastada duodenal güdük kaçağı, 3(%6) hastada özofagojejunostomi anastomoz kaçağı, 1(%2,1) hastada evissereyasyon ve 1 (%2,1) hastada aspirasyon pnömonisi gelişti. 3 (%6) hastada ise postoperatif dönemde mortalite gelişti.

Hastaların histopatolojik özellikleri incelendiğinde, tümör invazyonu 23(%48,9) olguda T4,14(%29,7) olguda T3, 2 (%4,2) olguda T2, 8 (%17) olguda ise T1 idi. Yapılan lenf nodu diseksiyonu ile ortalama 31(min:8-max:100) lenf nodu çıkarılmış ortalama metastatik lenf nodu sayısı 6 dir.

Hastalık evresine bakıldığında ise 21(%44) olgu EVRE 3, 18(%38) olgu EVRE 2, 8(%17) olguda EVRE 1' dir

4.Sonuç

Çalışmamızda mide kanserli olgular incelendiğinde olguların erkek cinsiyette ve yaşlı hasta popülasyonunda ileri evre mide kanseri olduğu görüldü.Mide kanseri tarama programları ile erken tanı koyularak ve hastalık sağkalım süresini uzatılabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
2. Hirschowitz, B.I, Endoscopy--40 years since fiber optics, Any light at the end of the tunnel? *Digestive Surgery*, 2000, 17(2), 115-117.
3. Hisamichi, S, Sugawara, N, Mass screening for gastric cancer by Xray examination, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 1984, 14(2), 211-223.
4. Shiratori, Y, Nakagawa, S, Kikuchi, A et al, Significance of a gastric mass screening survey, *American Journal of Gastroenterology*. 1985, 80(11), 831-834.
5. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:700-13.
6. Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. *Clin Endosc* 2014;47:478-89.
7. Yüksel BC, Uçar NS, Yıldız Y, et al. Mide kanserinde standart D2 diseksiyona karşı D1 diseksiyonun mortalite ve morbidite çalışması. *Ulus Cerrahi Derg* 2009;25:87-91.
8. Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K, Oda I, Hayashi K, Miyashiro I, et al. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer*. 2011;14:301–16.
9. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011;14:101-12.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Sıçanlarda İntestinal İskemi-Reperfüzyon Hasarının Önlenmesinde Vitamin E ve Dexametazonun Rolü****Uzman Dr. Oyhan Demirali¹**¹Çam ve Sakura EAH

*Corresponding author: Oyhan Demirali

Özet

Amaç: İntestinal iskemi- Reperfüzyon hasarının önlenmesinde bir antioksidan olan E vitamini ve bir antiinflamatuvar olan Dexametazon un etkilerini değerlendirmek üzere deneysel bir çalışma yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 200-400 gr ağırlığında 40 adet dişi Wistar-Albino sıçan kullanılmıştır. 50 mg/kg dan ketamin anestezisi intraperitoneal olarak uygulandı. İdame için 10 mg /kg ketamin intramuskuler verildi. Anestezi verildikten sonra sıçanlar sırt üstü pozisyonda yatırılarak orta hat laparotomi kesisi uygulandı. İnce barsaklar tümüyle insizyonun dışına ve sola alındı. Grup A (n=8, Sham) da sıçanların superior mezenterik arteri sadece disseke edilerek bırakıldı. Klips konmadı. 45 dakika beklenerek karın yeniden açıldı ve ileoçekal bölgenin 10 cm proksimalinden başlayarak 10 cm lik ileum segmenti eksize edildi. Eksize edilen barsak segmentinin mezenteri tamamen çıkarıldı ve SF ile yıkanarak temizlendi. İleal doku 2 ye ayrılarak birisi dokuda malonil aldehid ölçümü için diğeri ise mikroskopik inceleme için ayrıldı. Grup B (n=8) de vena porta kanüle edildi ve 2 cc serum fizyolojik verildi. Daha sonra SMA üzerine bir klips konarak 30 dakika klempe edildi. Karın geçici, olarak kapatılarak yeniden açıldı. Klips alınarak 15 dakika reperfüzyon uygulandı ve karın geçici kapatıldı. Reperfüzyon süresinin sonunda tanımlandığı şekilde ileum dokusu alınarak biokimya ve histopatolojik inceleme için hazırlandı. Grup C (n=8) de iskemi öncesinde Vena portaya 5 mg/kg Deksametazon (DXM) enjekte edildi. Grup D (n=8) de iskemi öncesinde Vena portaya 10 mg /kg E vitamini enjekte edildi. Grup E de iskemi öncesinde Vena portaya 5 mg/kg DXM ve 10 mg /kg E vitamini enjekte edildi. Örnekler histopatolojik olarak ve Oksidatif hasar belirteci olan Malonil aldehit (MDA) açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: İR reperfüzyon yapılan diğer gruplarımız arasında MDA açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı olmamakla birlikte Vit E ve DXM un tek başına verildiği C ve D gruplarında MDA , sham ve İR + Serum fizyolojik grubuna oranla düşük bulunmuştur. Burada Vit E ve DXM un lipid peroksidasyonu nun göstergesi olan MDA düzeyini düşürmesi literatür sonuçlarıyla uyumlu bulunmakla birlikte, istatistiksel anlamlılık olmayışı ve DXM ve E vit nin birarada verildiği E grubunda MDA düzeyinin Sham grubuna göre bile yüksek olması açıklanamamaktadır. Histopatolojik açıdan İR yapılan tüm gruplarda iskemik değişiklikler mevcuttu. Özellikle daha belirleyici olan epitel nekrozu yönünden incelendiğinde tüm gruplarda ortalama 1(+) bulundu, yani, iskemi öncesinde verilen DXM veya E vitminin iskemi Reperfüzyon hasarını önlediğine veya azalttığına dair belirgin histopatolojik değişiklikler görülmedi. Ancak epitel nekrozunun , serum fizyolojik verilen gruptakine oranla diğer gruplarda daha çok bölgesel olduğu saptandı

Sonuç: İskemi Reperfüzyon gruplarında Vit E ve Deksametazon tek başına verildiğinde MDA istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte düşük bulunmuştur. Vit E ve Deksamatazon birlikte verildiğinde MDA düzeyi sham grubuna göre yüksek bulunmuş ve bu durum açıklanamamıştır . Sham grubunda herhangi bir histopatolojik değişiklik saptanmazken diğer tüm gruplarda mukozal hücrelerde hasar gözlenmiş, ancak vit E ve Deksametazonun bu hasarları önlemede rolü bulunmamıştır.



Giriş

İskemi – Reperfüzyon (İR) hasarlanması cerrahi pratikte sık rastlanan bir olgudur. Reperfüzyon hasarı iskemik dokuda başlayan ve kan akımının yeniden sağlanmasıyla paradoksal artış gösteren bir olgudur. Kan akımının yeniden başlaması iskemik dokuya iki yönden yararlı olur. Enerji tedarik edilir ve toksik metabolitler uzaklaştırılır. Reperfüzyon iskemik hasardan korunmak için gerekli olan durumdur. Ancak toksik metabolitlerin sistemik sirkülasyona dönmesi ciddi metabolik sonuçlara yol açar ve reperfüzyon uzakta lokal doku hasarlarına neden olur. Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar intestinal iskemik ve reperfüzyon esnasında ortaya çıkan serbest radikallerin hücre ve humoral olayları başlatarak endojen inflamatuvar yanıtla doku hasarlanmasına neden olduğunu göstermiştir. (1) Yapılan çalışmalar reperfüzyon hasarının serbest radikaller (ki en önemlisi olan hidroksil radikali lipid peroksidasyonunu başlatır), endotelial faktörler ve nötrofiller arasındaki etkileşimler sonucu meydana geldiğini düşündürmektedir.

Hasarlanma, lokal ve uzak dokuların hafif tahribi şeklinde olduğu gibi, bazen ölümlü sonuçlanabilen multipl organ yetmezliğine neden olmaktadır. (2)

En sık barsak iskemisi nedenleri, yenidoğanda Nekrotizan Enterokolit, daha büyük çocuklarda ise invajinasyon ve volvulustur (3). Mezenterik iskeminin düzelmesinin ardından bir takım klinik olaylar zinciri başlamakta ve ölümlü sonuçlanabilmektedir. Hücre membranları poliansatüre yağ asitleri ve fosfolipidlerden oluşmuştur. Serbest radikallerin en çok hasar verici etkisi lipid peroksidasyondur. Oksijen serbest radikalleri lipid peroksidasyonu yoluyla fonksiyonel ve striktürel hücre hasarı yaparak hücre yıkımına yol açarlar.

Lipid peroksidasyonu ile son ürün olarak Malonil Aldehid oluşur. Bu ürün Lipid peroksidasyonunda marker olarak kullanılabilir. (4)

Büyük miktardaki bir iskemik dokunun reperfüzyonu nötrojeni, lokal permeabilite artışı ve akciğerde nonkardiyojenik pulmoner ödeme sonuçlanır. Bütün lokal ve iskemik hasarlar mikrovaskülatör de nötrofil birikimi ile birliktedir. Nötrofillerin hasardan sorumlu olduğuna dair bir çok kanıt vardır.

Aktive olmuş nötrofillerin Akciğer ve diğer organlarda sekestrasyonu multipl organ yetmezliğinin gelişmesinde önemli bir faktördür. Damar endoteli de yalnızca bir bariyer değildir, dinamik bir sistemdir. Çeşitli, lokal hormon ve otokoid salgılayarak damar düz tonusunu düzenler (5). Bunlar arakidonik asit metabolitleri (PGI₂, tromboxan A₂ ve LTB₄ gibi), Endotelin Derived Releasing Factor (EDRF) ve endotelindir. İskemik reperfüzyon da rol oynayan diğer mediatörler PAF, kompleman ve sitokinlerdir.

İskemi –reperfüzyon hasarının önlenmesinde birkaç endojen mekanizma ve çok sayıda koruyucu ilaç vardır. Bu ajanlar birçok yoldan etki ederler. Bunlar serbest radikal toplayıcıları, serbest radikal üretimini engelleyenler, nötrofil inhibisyonu, antioksidasyon, iskemik ön koşullar ve hipotermi olarak biraraya toplanabilir. Bunların hiç biri tek başına yeterli bir tedavi sağlayamamaktadır. (2)

İskemik reperfüzyon hasarının önlenmesinde antioksidan olan E vitamini ve bir antienflamatuvar olan Deksamatazon'un etkileri biokimyasal ve histolojik olarak araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 200-400 gr ağırlığında 40 adet dişi Wistar-Albino sıçan kullanılmıştır. 50 mg/kg dan ketamin anestezisi intraperitoneal olarak uygulandı. İdame için 10 mg /kg ketamin intramuskuler verildi. Anestezi verildikten sonra sıçanlar sırt üstü pozisyonda yatırılarak orta hat laparotomi kesisi uygulandı. İnce barsaklar tümüyle insizyonun dışına ve sola alındı. Grup A (n=8, Sham) da sıçanların superior mezenterik arteri sadece disseke edilerek bırakıldı. Klips konmadı. 45 dakika beklenerek karın yeniden açıldı ve ileoçekal bölgenin 10 cm proksimalinden başlayarak 10 cm lik ileum segmenti eksize edildi. Eksize edilen barsak segmentinin mezenteri tamamen çıkarıldı ve SF ile yıkanarak temizlendi. İleal doku 2 ye ayrılarak birisi dokuda malonil aldehid ölçümü için diğeri ise mikroskopik inceleme için ayrıldı. GrupB(n=8) de vena porta kanüle edildi ve 2 cc serum fizyolojik verildi. Daha sonra SMA üzerine bir klips konarak 30 dakika klempe edildi. Karın geçici olarak kapatılarak yeniden açıldı. Klips alınarak 15 dakika reperfüzyon uygulandı ve karın geçici kapatıldı. Reperfüzyon süresinin sonunda tanımlandığı şekilde ileum dokusu alınarak biokimya ve histopatolojik inceleme için hazırlandı Grup C(n=8) de iskemi öncesinde Vena portaya 5 mg/kg DXM enjekte edildi. Grup D (n=8) de iskemi öncesinde Vena portaya 10 mg /kg E vitamini enjekte edildi. Grup E de iskemi öncesinde Vena portaya 5 mg/kg DXM ve 10 mg /kg E vitamini enjekte edildi.

Biokimyasal ölçümler

Lipid peroksidasyon ölçümü

Çekumun 10 cm proksimalinden 5 cm lik bir terminal ileum segmenti çıkarıldı. %9 NACL ile yıkandı. Ultra-turrax doku homojenizatörü ile 0.15 M KCL(soğuk) içinde homojenize edildi. %10 luk doku homojenatları hazırlandı. Malonil aldehit (MDA) tayini için Okhawa-Yagi metodu kullanıldı.. Bu metoda göre lipid peroksidasyonun son ürünlerinden biri olan MDA , sıcak ve asit ortamda tiobarbitürik asit (TBA) ile renkli ürün oluşturur ve renkli ürün butanol –piridin (15:1) fazına alınarak spektrofotometrik olarak saptanır. Standart olarak 1-12,3- tetraetaoksipolan (TEP) kullanıldı. Protein tayini Lowry metoduna göre yapıldı ve değerler pmol MDA/mg protein olarak ifade edildi.

Histopatolojik değerlendirme

Çalışma gruplarındaki sıçanlarda çekumun 10 cm proksimalinden 5 cm lik terminal ileum segmenti çıkarıldı. Formol solüsyonuna konularak patoloji labaratuvarına götürüldü. Tüm parçalara bovin solüsyonunda fiksasyon işlemi uygulandı. Doku takip ve parafin gömme işleminden sonra 5 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler Hemotoksilen-Eozin ile boyandı. Barsak dokusu ödem, konjesyon, epitel nekrozu , polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ve lenfosit infiltrasyonu açısından değerlendirildi. Histopatolojik olarak barsak dokusunda ödem (+/ +++) konjesyon (+/+++), epitel nekrozu (+/-) Polimorfonükleer infiltrasyonu (+/+++) ve lenfosit infiltrasyonu (+/+++) araştırıldı.

İstatiksel çalışmalarda Student –t testi kullanıldı.

Bulgular

SHAM grubundaki MDA düzeyleri düşük bulunmakla birlikte diğer İR grupları ile karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. İR reperfüzyon yapılan diğer gruplarımız arasında MDA açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı olmamakla birlikte Vit E ve DXM un tek başına verildiği C ve D gruplarında MDA , sham ve İR + Serum fizyolojik grubuna



oranla düşük bulunmuştur. Burada Vit E ve DXM un lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeyini düşürmesi literatür sonuçlarıyla uyumlu bulunmakla birlikte, istatistiksel anlamlılık olmayışı ve DXM ve E vitamini nin birarada verildiği E grubunda MDA düzeyinin Sham grubuna göre bile yüksek olması açıklanamamaktadır..

Histopatolojik olarak SHAM grubunda iskemiye rastlanmamıştır. Histopatolojik açıdan İR yapılan tüm gruplarda iskemik değişiklikler mevcuttu. Özellikle daha belirleyici olan epitel nekrozu yönünden incelendiğinde tüm gruplarda ortalama 1(+) bulundu, yani, iskemi öncesinde verilen DXM veya E vitmininin ,İskemi Reperfüzyon hasarını önlediğine veya azalttığına dair belirgin histopatolojik değişiklikler görülmedi. Ancak epitel nekrozu nun , serum fizyolojik verilen gruptakine oranla diğer gruplarda daha çok bölgesel olduğu saptandı.

Histopatolojik bulgular: Histopatolojik olarak barsak dokusunda ödem (+/+++) konjesyon (+/+++) epitel nekrozu (+/-) ,Polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu (+/+++) ve lenfosit infiltrasyonu (+/+++) araştırıldı

A)SHAM grubu B) İskemi-reperfüzyon + serum fizyolojik grubu C)) İskemi-reperfüzyon + dexamatozon grubu C)) İskemi-reperfüzyon + E vitamini grubu D)) İskemi-reperfüzyon + dexamatozon + E vitamini grubu

Grup	Adet	İskemi-Reperfüzyon	İsim
A	8	Yok	SHAM
B	8	Var	Serum fizyolojik
C	8	Var	DXM
D	8	Var	E vit
E	8	var	DXM + E vit

A ve B grupları (Serum fizyolojik) histolojik değerlendirmeleri

	Ödem	Konjesyon	Epitel nekrozu	PMNL	Lenfosit
A grubu (Sham)	-	-	-	-	-
B grubu (SF)	-	+	+	-	-
B1	-	+	+	-	-
B2	+	-	+	-	-
B3	+	++	+	-	-
B4	+	++	+	+	-
B5	++	-	+	-	-
B6	+	-	+(fokal)	-	-
B7	+	+	+	-	-
B8	+	-	+(fokal)	-	-

C grubu (DXM) histolojik değerlendirmeleri

C grubu (DXM)	Ödem	Konjesyon	Epitel nekrozu	PMNL	Lenfosit
C1	+	++	+	-	-
C2	+	+	-	-	-
C3	+	-	+(fokal)	-	-
C4	-	++	+	-	-

C5	+	+	+	-	-
C6	+	-	-	-	-
C7	-	-	+(fokal)	-	-
C8	-	++	+	++	-

D grubu (vit E)histolojik değerlendirmeleri

D grubu (Vit E)	Ödem	Konjesyon	Epitel nekrozu	PMNL	Lenfosit
D1	-	+++	+	+	-
D2	+	-	+	-	-
D3	-	++	+	+	-
D4	-	+	+	+	-
D5	-	-	-	-	-
D6	-	+	+	-	-
D7	-	+	+(fokal)	-	-
D8	-	+	+	-	-

E grubu (DXM + Vit E) histolojik değerlendirilmesi

E grubu (DXM + Vit E)	Ödem	Konjesyon	Epitel nekrozu	PMNL	Lenfosit
E1	+	-	+	-	-
E2	+	-	+	-	-
E3	+	-	+	-	-
E4	+	-	+	-	-
E5	-	+	+	+	-
E6	-	++	+	-	-
E7	-	++	+	++	-
E8	-	+++	+	+	-

Biokimyasal Bulgular

	MDA pmol MDA/ mgprotein (n=8)
İskemi YOK	558.75 +/- 131.95
İ+R + Serum fizyolojik	573.00 +/- 24*.30
İ+R + DXM	511.87 +/- 197.24
İ+R + Vit E	518.87 +/- 175.55
İ+R + DXM +VitE	602.12 +/- 191.71

Tartışma

İskemik barsakların reperfüzyonunun, mikrovasküler ve parankimal hücrelerde belirgin zedelenmeye neden olduğunu gösteren bir çok kanıt vardır. Reperfüzyona bağlı zedelenmede hem reaktif oksijen metabolitleri, hemde aktive olmuş polimorfonükleer (PMNL) lökositler rol oynamaktadır. (2) Ksantin Oksidaz türevi oksidanlar , proinflamatuvar ajanların sentez ve salınımını başlatmakta ve bu ürünler PMNL adherans ve emigrasyonuna neden olmaktadır. Tutunan lökositler, salgıladıkları proteaz ile endotelial bariyeri fiziksel olarak kesintiye uğratarak mikrovasküler zedelenmeye neden olmaktadır. Hasarlanmayı başlatan tetik mekanizmanın geri dönüşümsüz olması

sonucu, hasarlanmanın daha ileri giderek multipl organ yetmezliğine dönüşebileceği öne sürülmektedir. (6) İskemi reperfüzyon hasarının inhibisyonunda birkaç endojen mekanizma ve çok sayıda koruyucu ilaç klinikte ve deneysel olarak denenmekte ve başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Çalışmamızda bu amaçla kullanılan Dekametazon ve E vitamininin intestinal İR hasarını önlemedeki etkisi incelendi. İskemik hasarlanma histopatolojik olarak ve barsak dokusunda lipid peroksidasyonun göstergesi olan Maonaldehid (MDA) düzeylerine bakılarak araştırıldı.

SHAM grubundaki MDA düzeyleri düşük bulunmakla birlikte diğer İR grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Otamiri ve arkadaşlarının İR modelinde sıçanlarda iki saat iskemi ve 5dak reperfüzyon yapılmıştır. (7) Bu çalışmada İR yapılmayan SHAM grubu ile diğerleri arasında anlamlı farklar bulunmuştur. Bizim çalışmamızda iskemi için ayrılan 30 dakika serbest radikal oluşumu için gerekli olan ksantin oksidaz yolunun aktivasyonu için yeterli olmamış olabilir. Reperfüzyon hasarından sorumlu serbest oksijen radikallerinin oluşumunda iskemi döneminde dokuda oluşan Ksantin Oksidaz düzeyi etkili olmaktadır(8). Reperfüzyonun oluşması ile iskemi sırasında biriken Ksantin Oksidaz ortama gelen oksijenden serbest radikallerin açığa çıkmasına yol açmaktadır. Belki de 30 dakikalık iskemi süresi İR hasarını gösteren MDA düzeyinde istatistiksel anlam yaratacak serbest radikal üretime yol açmamıştır.

İR reperfüzyon yapılan diğer gruplarımız arasında MDA açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı olmamakla birlikte Vit E ve DXM un tek başına verildiği C ve D gruplarında MDA , sham ve İR + Salin grubuna oranla düşük bulunmuştur. Burada Vit E ve DXM un lipid peroksidasyonu nun göstergesi olan MDA düzeyini düşürmesi literatür sonuçlarıyla uyumlu bulunmakla birlikte, istatistiksel anlamlılık bulunamadı. DXM ve E vit nin birarada verildiği E grubunda MDA düzeyinin Sham grubuna göre bile yüksek olması açıklanamamaktadır.

Otamiri ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kortikosteroidlerin barsak İR hasarında belirgin azalma yaptığı ve MDA düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Demirbaş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada köpek böbrek ototransplantasyon modelinde E vitaminin lipit peroksidasyonunu önleyerek MDA düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir.(9)

Barsak İskemi Repeerfüzyon hasarı – barsak nekrozu ilişkisi:

Histopatolojik açıdan İR yapılan tüm gruplarda iskemik değişiklikler mevcuttu. Özellikle daha belirleyici olan epitel nekrozu yönünden incelendiğinde tüm gruplarda ortalama 1(+) bulundu, yani, iskemi öncesinde verilen DXM veya E vitamini nin iskemi Reperfüzyon hasarını önlediğine veya azalttığına dair belirgin histopatolojik değişiklikler görülmedi. Ancak epitel nekrozunun , SF verilen gruptakine oranla diğer gruplarda daha çok bölgesel olduğu saptandı.

Polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu açısından da İR grupları arasında belirgin bir fark saptanmadı. Ödem, konjesyon, PMNL ve lenfosit infiltrasyonu B-C-D ve E gruplarında Sham gurubundan farklı olarak mevcut olmakla birlikte bu grupların kendi aralarında farklılık gözlenmedi. Çalışma gruplarımızda antioksidan ajan olan Vit E ve antienflamatuar olan DXM nun İR gruplarında ayrı ayrı yada birlikte verilmeleri barsak mukozasında koruyucu bir etki yapmadı.

Bu durum biokimyasal incelemeler dikkate alındığında (yani MDA nın düşük bulunduğu vit E e DXM grupları ele alındığında) histopatolojik incelemelerin nisbeten sübjektif olduğunu ve mevcut hafif değişiklikleri ortaya koymamış olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç

İskemi Reperfüzyon gruplarında Vit E ve Deksamatazon tek başına verildiğinde MDA istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte düşük bulunmuştur.

Vit E ve Deksamatazon birlikte verildiğinde MDA düzeyi sham grubuna göre yüksek bulunmuş ve bu durum açıklanamamıştır.

Sham grubunda herhangi bir histopatolojik değişiklik saptanmazken diğer tüm gruplarda mukozal hücrelerde hasar gözlenmiş, ancak vit E ve Deksametazon un bu hasarları önlemede rolü bulunmamıştır.

Kaynaklar

1. Caty M G: Histamine A promoter of Xanthine oxidase activity in intestinal ischemia-reperfusion. JPed Surg 25(2) 218-223 (1990)
2. Grace PA: Ischemia-Reperfusion injury. Br J.Surg 81 (637-647 (1994)
3. Mitsudo S, Brandt LJ : Pathology of Intestinal ischemia . Surg Clin North America 72(1):43-64 (1992)
4. Otamiri T: Oxygen radicals , lipid peroxidation and neutrophil infiltration after small intestinal ischemia and reperfusion . Surgery 593-596 (1989)
5. Durakbaşı ÇN : Barsak iskemisi reperfüzyon hasarında nitrik oksit endotelin ilişkisi. Marmara Üniv.Tıp Fak. Çocuk Cerrahisi ABD Uzmanlık tezi (1996)
6. Patel A, Kaleya RN, Sammartone RJ: Pathophysiology of mesenteric ischemia. Surg Clin. North America 72(1): 31-43 (1992)
7. Otamiri T, Lindahl M, Tagesson C : Phospholipase A2 inhibition prevents mucosal damage with small intestinal ischemia in rats gut . Surgery 29,489-494 (1988)
8. Zimmerman BJ, Granger DN: Reperfusion injury. Surg Clin. North America 72(1):65-85 (1992)
9. Demirbaş A, Bozoklu S, Özdemir A, Bigin N, Haberal M: Effect of alfa tocopherol on the prevention of reperfusion injury caused by free oxygen radicals in the canine kidney autotransplantation model . Trans.Proc. 25(3):2274 (1993)

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Kolorektal Kanserlerde Cerrahi Sonrası Kolonoskopik Takibin Önemi****Uzman Dr. Levent Uğurlu¹**¹SBÜ. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

*Corresponding author: levent uğurlu

Özet

Amaç: Kolorektal kanserlerin (KRK) Küratif cerrahi rezeksiyonlarından sonra bile %40'ların üzerinde rekürrens görülür. Bu durum cerrahi sonrası takibin önemini göstermektedir. Kolonoskopi bu takip yöntemleri arasında intraluminal rekürrensleri göstermenin ana yöntemidir. Bizde bu çalışmada cerrahi sonrası rekürrensleri erken ve cerrahi için kür olabilecek bir evrede tespit etmek için yaptığımız takip kolonoskopi sonuçlarımızı paylaşmayı amaçladık.

Yöntem: Ocak 2017 - Ocak 2021 tarihleri arasında, Genel Cerrahi Endoskopi Ünitimizde KRK'in cerrahi rezeksiyon sonrası takip kolonoskopisi yapılan 140 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, primer kanserin lokalizasyonu, kolonoskopik takip sırasında anastomozda nüks, intraluminal anastomoz dışı gelişmiş senkron ve metakron tümörler kayıt edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 60,3±10,6, 82 (%58,6)'si erkek ve 58 (%41,4)'i kadındı. Primer kanserin lokalizasyonu %43,7'sinde sigmoid kolon, %35,9'unda rektum, %10,6'sında sağ kolon, %8,3'ünde transvers kolon, %2,6'sında inen kolonda idi. iki hastada senkron ikinci bir kanser odağı vardı. Takip kolonoskopilerinde bir hastada senkron, üç hastada metakron ve beş hastada anastomoz bölgesinde nüks tespit edildi. Ayrıca 34 hastada 65 polip bulunarak endoskopik olarak tedavileri yapıldı.

Sonuç: Kolonoskopi KRK kanserlerin cerrahi sonrası rekürrenslerinin erken tespitinde önemli bir yöntemdir. Bu yöntem sayesinde küratif rezeksiyon ve sağ kalım şansı artar.

Anahtar kelimeler: kolonoskopi, kolorektal kanser, cerrahi sonrası takip, nüks

Abstract

Objective: Even after curative surgical resections of colorectal cancers (CRC), a recurrence rate of over 40% is seen. This situation shows the importance of follow-up after surgery. Colonoscopy is the main method to show intraluminal recurrences among these follow-up methods. In this study, we aimed to share our results of follow-up colonoscopy in order to detect postoperative recurrences early and at a stage that could be curable for surgery.

Methods: The data of 140 patients who underwent follow-up colonoscopy after surgical resection of CRC in our General Surgery Endoscopy Unit between January 2017 and January 2021 were retrospectively analyzed. Demographic data of the patients, localization of primary cancer, recurrence of the anastomosis during colonoscopic follow-up, synchronous and metachronous tumors developed outside the intraluminal anastomosis were recorded.

Results: The average age of the patients was 60.3 ± 10.6, 82 (58.6%) were male and 58 (41.4%) were female. The localization of primary cancer was in the sigmoid colon in 43.7%, the rectum in 35.9%, the right colon in 10.6%, the transverse colon in 8.3%, and the descending colon in 2.6%. Two patients had a synchronous second cancer focus. In follow-up colonoscopies, synchronous in one patient, metachronous in three patients, and recurrence in the anastomosis site in five patients were detected. In addition, 65 polyps were found in 34 patients and treated endoscopically.

Conclusion: Colonoscopy is an important method for early detection of recurrence of CRC cancers after surgery. Thanks to this method, the chance of curative resection and survival increases



Keywords: colonoscopy, colorectal cancer, postoperative follow-up, recurrence

Giriş

Küresel olarak her iki cinsiyette en sık görülen ikinci kanser türü olan kolorektal kanser (KRK) nispeten yüksek lokal ve uzak organ nüks oranlarına sahiptir (1). Radikal cerrahi ve post-operatif kemoterapi günümüzde KRK'li hastalar için ana tedavidir. Küratif cerrahi rezeksiyon sonrası bile %40'ın üzerinde bildirilmiş nüks oranları bu hastalarda cerrahi sonrası takibin önemini göstermektedir (2). KRK'lerde rezeksiyon sonrası takibin üç önemli amacı vardır. Birincisi rezidüel tümör dokusunun veya lokal nüksün saptanması; ikincisi Metakron KRK'lerin tespiti ve üçüncüsü ise Metastazların tespit edilmesidir. Kullanılacak olan takip yöntemleride bu amaçlara göre seçilmelidir. Rezidüel tümör dokusu ya da lokal nüks ve metakron kolorektal lezyonların tespiti için kolonoskopi en etkili takip yöntemidir (3). Kolonoskopik takip ile erken evrede tespit edilen nükslerin küratif rezeksiyonu sağlanırken, kolon ve rektumun adenomatöz polip ve metakron kanserlerinin erken tanı ve tedavilerininde mümkün olduğu bir çok yayında bildirilmiştir (4,5). Biz bu çalışmada kliniğimizde KRK cerrahisi sonrası kolonoskopik takip sonuçlarımızı sunmayı ve tespit ettiğimiz senkron tümör, metakron tümör ve nükslerimizi bildirerek post-operatif takipte kolonoskopinin önemini vurgulamayı amaçladı.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2017 - Ocak 2021 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Endoskopi Ünitesinde KRK'in cerrahi rezeksiyonu sonrası takip amaçlı kolonoskopi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar kliniğimizde ameliyat olmuş ve kolonoskopi işlemleride cerrahi endoskopi ünitemizde gerçekleştirilmiş hastalardan oluştu. Hastaların Verileri, Hastane Bilgi Sistemi (Probel Hasta Kayıt Bilgi Sistemi) ve endoskopi ünitemizde mevcut olan kayıt sistemi incelenerek elde edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, primer kanserin lokalizasyonu, kolonoskopide tespit edilen nüks, senkron ve metakron tümörlerin lokalizasyonu excel ortamına kaydedildi.

Primer kanser ve kolonoskopik takip sırasında tespit edilen lezyonlar çekum, çıkan kolon,(hepatik fleksura dahil), transvers kolon (splenik fleksura dahil), inen kolon, sigmoid kolon, rektum olarak sınıflandırıldı.

Anastomotik nüks tanımı (sütür hattında nüks) cerrahi anastomozun 5 cm'lik alan içinde gelişmiş intraluminal lezyonlar için kullanıldı.

Senkron tümör cerrahi sonrası 6 ay içinde, metakron tümör cerrahi sonrası 6 aydan sonra gelişmiş ve anastomozdan 5 cm den uzakta olan tümörler tariflenirken kullanıldı.

Kolonoskopi işlemi, bağırsak temizliğini takiben, genel cerrahi endoskopi ünitesinde 13.2 mm çaplı videokolonoskopi (pentax EC3890Li) gerçekleştirildi.

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 140 hastanın ortalama yaşı $60,3 \pm 10,6$ idi. Hastaların 82'si (%58,6) erkek ve 58'i (%41,4) kadındı. Hastaların primer kanser bölgesi %43,7'sinde sigmoid kolon, %35,9'unda rektum, %10,6'sında sağ kolon, %8,3'ünde transvers kolon, %2,6'sında inen kolon olup iki hastada senkron ikinci bir kanser odağı mevcuttu.

Takip kolonoskopilerinde bir hastamızda postoperatif 3. ayda senkron kanser, üç hastamızda sırasıyla 12.ay, 21. Ay ve 25. Ayda üç adet metakron kanser tespit edildi. Ayrıca 34 hastada 65 polip bulunarak endoskopik olarak tedavileri yapıldı(tablo).

Anastomoz hattında darlık, rijidite ve mukozadan kabarık lezyon görülen ve patoloji raporlarıyla desteklenen beş hastada nüks görüldü. Nüks gelişen hastaların üçü rektum, ikisi sigmoid kolon kanseri olup nükslerin tamamında anastomoz rektumdaydı.

Tablo. Hastaların temel özellikleri ve takip kolonoskopi bulguları

Hasta özellikleri	Value
Demografik	
erkek	82(%58,6)
Kadın	58(%41,4)
Ortalama yaş	60,3±10,6
Primer kanser lokalizasyonu	
Sigmoid kolon	62(%43,7)
Rektum	51(%35,9)
Sağ kolon	15(%10,6)
Transvers kolon	11(%7,7)
İnen kolon	3(%2,1)
Takip kolonoskopisi	
Senkron kanser	1(%0,7)
Metakron kanser	3(%2,1)
Nüks	5(%3,6)
Adenomatöz polip	65
Tübüler adenom	48
Tübülovillöz adenom	14
Villöz adenom	3

Tartışma

Kolonoskopi yaklaşık %95 sensitivite ile KRK'in lokal yada metakron intralüminal rekürrenslerinin tespitinde standart bir yöntem olduğu kabul edilir (6). Kılavuzların çoğu KRK'de kolonoskopiyi senkron tümörlerin tespiti için cerrahi öncesi ya da öncesinde kolonun proksimalinin değerlendirilemediği obstrüksiyon yapmış bir tümör varlığında cerrahi sonrası ilk altı ayda önermektedir. Aynı kılavuzlar metakron tümörlerde ise cerrahi sonrası birinci yılda önermektedir (7,8). KRK cerrahi rezeksiyonu sonrası kolonoskopik takibin amacı senkron tümörlerin, nükslerin ve metakron kanser yada poliplerin

olabildiğince erken ve küratif cerrahi uygulanabilir bir evrede tespit edilmesidir. Bizde KRK cerrahisi sonrası takip kolonoskopilerimizi majör kılavuzlara uygun (9-11) senkron tümörlerin tespiti için ilk altı ay içinde, metakron tümörler ve nükslerin tespiti için birinci yılda yaptık.

Senkron kolorektal kanser tek bir hastada aynı anda veya cerrahi sonrası ilk altı ay içinde tespit edilen iki veya daha fazla primer kolorektal kanseri ifade eder. Senkron kolon kanseri KRK'lerin %2 ile %5'inde görüldüğü bildirilmiştir (12,13). Eğer KRK'in obstrüksiyonu nedeniyle cerrahi uygulanmışsa total kolonoskopi yapılması mümkün değildir. Bu olgularda senkron lezyonlar gözden kaçabilir (14). Bu nedenle senkron malignite ve non malign polipleri dışlamak için erken dönemde kolonoskopi yapılmalıdır (15). Bizde malign kolon obstrüksiyonu nedeniyle rezeksiyon yapılmış hastalarımızdan birinde üçüncü ayda yaptığımız kolonoskopide anastomozun yaklaşık 20 cm proksimalinde senkron KRK'i tespit ettik.

KRK cerrahisi sonrası anastomotik nüks oranları %2-4 olarak bildirilmiştir. Nüksün lokalizasyonu ile ilgili farklı oranlar bildirilsede bu konuyla ilgili tutarlı yayınlar rektal kanserlerin kolon kanserlerine göre daha yüksek nüks oranlarına sahip olduğunu bildirmiştir (9,16). Hassan ve ark.'larının yaptıkları çalışmada malign nükslerin %80'den fazlasının rektum ve sol kolon yerleşimli olduğu gösterilmiştir (16). Nükslerin %90'ının primer rezeksiyonun ilk üç yılı içinde gerçekleştiği bildirilmiştir (9). Bizde çalışmamızda benzer olarak anastomoz nükslerini rektum ve sigmoid kolon kanserlerinde ve anastomozların rektumda olduğu hastalarda gördük. Cerrahi sonrası tespit ettiğimiz nüksler en erken dördüncü ayda, en geç 30. Ayda idi.

KRK teşhisi konulan hastalar yaşamlarının sonraki dönemlerinde metakron bir KRK gelişme riski normal popülasyona göre daha yüksektir. KRK cerrahisi sonrası hastaların %3'ünde ilk beş yılda ve bunlarında %50'sinde birinci yıl içinde olmak üzere metakron tümör gelişir (8). Douglas KR ve ark.'nın bildirdikleri yayında kolonoskopik takip ile metakron kanserlerin %65'inin Dukes A ya da B evresinde, %56'sı asemptomatik, %87'si cerrahi ile kür olabilecek evrede tespit edilmiştir (17) Bizimde kılavuzlara uygun olarak yaptığımız kolonoskopik takipler sonucu sırasıyla 12, 21 ve 25. aylarda üç adet metakron kanser tespit edilmiş ve bu hastalara küratif cerrahi uygulanmıştır.

KRK öyküsü olan hastaların çoğunda invaziv kanserin öncüsü olan adenomatöz polip gelişme riski vardır. Bununla ilgili en kapsamlı çalışmalardan biri olan Winawer SJ ve ark.'ı yürüttükleri Ulusal Polip Çalışmasında poliplerin kolonoskopi ile tespit ve tedavisiyle KRK insidansında %76 ile %90 azalma olduğunu ortaya koymuştur (18). Bizde çalışmamızda KRK cerrahisi sonrası takip kolonoskopisinde 34 hastada 65 adet adenomatöz polip tespit ederek polipektomi ile tedavilerini yaptık. Potansiyel olarak KRK'lerin öncüsü olan bu lezyonların endoskopik olarak tanı ve tedavileriyle hastalarımızda ilerleyen dönemlerde bu lezyonlar kaynaklı gelişebilecek KRK'lerin engellendiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak küratif cerrahi tedavi sonrası yüksek lokal ve uzak rekürrens oranlarına sahip olan KRK'lerin multidisipliner bir yaklaşımla düzenli takip edildiği protokolleri vardır. Kolonoskopik takip ise intraluminal rekürrenslerin erken tanısı ve rezektabl evrede tespit edilmesi için bu protokollerin önemli bir parçasıdır.

Kaynaklar

1. Desch C E, Benson 3rd A B, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Petrelli NJ. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol, 2005; 23(33), 8512-8519.



2. Elias D, Sideris L, Pocard M, Ouellet JF, Boige V, Lasser P, Ducreux M. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. *Annals of surgical oncology*, 2004; 11(3), 274-280. Sekiguchi M, Matsuda T, Saito Y. Surveillance after endoscopic and surgical resection of colorectal cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2016;30(6), 959-970.
3. Heald RJ, Lockhart-Mummery HE. The lesion of the second cancer of the large bowel. *British Journal of Surgery*, 1972; 59(1), 16-19.
4. Enker WE, Dragacevic S. Multiple carcinomas of the large bowel: a natural experiment in etiology and pathogenesis. *Annals of surgery*, 1978; 187(1), 8.
5. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, Leung WK, Winter TC, Hinshaw JL, Pfau PR. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *New England journal of medicine*, 2007; 357(14), 1403-1412.
6. van der Stok EP, Spaander MC, Grünhagen DJ, Verhoef C, Kuipers EJ. Surveillance after curative treatment for colorectal cancer. *Nature reviews Clinical oncology*, 2017;14(5), 297-315.
7. Godhi S, Godhi A, Bhat R, Saluja S. Colorectal cancer: postoperative follow-up and surveillance. *Indian Journal of Surgery*, 2017; 79(3), 234-237.
8. Moy B, Jacobson BC. Surveillance after colorectal cancer resection. UpToDate. Surveillance after colorectal cancer resection. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/surveillance-after-colorectal-cancer-resection>. Atualizada em, 2016; 14(04).
9. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, Arnold D. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 2013; 24, vi64-vi72.
10. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2017;28, iv22-iv40.
11. Ringland CL, Arkenau HT, O'Connell DL, Ward RL. Second primary colorectal cancers (SPCRCs): experiences from a large Australian Cancer Registry. *Annals of oncology*, 2010; 21(1), 92-97.
12. Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Diseases of the colon & rectum*, 1996; 39(3), 329-334.
13. Chin CC, Kuo YH, Chiang JM. Synchronous colorectal carcinoma: predisposing factors and characteristics. *Colorectal Disease*, 2019; 21(4), 432-440.
14. Barillari P, Ramacciato G, Manetti G, Bovino A, Sammartino P, Stipa V. Surveillance of colorectal cancer. *Diseases of the colon & rectum*, 1996;39(4), 388-393.
15. Hassan C, Wysocki PT, Fuccio L, Seufferlein T, Dinis-Ribeiro M, Brandão C, Ponchon T. Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline. *Endoscopy*, 2019; 51(3), 266-277.
16. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, Winawer SJ. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2006; 56(3), 160-167.
17. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS. National Polyp Study Workgroup. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *New England Journal of Medicine*, 1993; 329(27), 1977-1981.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Mounier-Kuhn Sendromu****Dr. Öğretim Üyesi Öztürk Taşkın¹**¹Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon BD

*Corresponding author: Öztürk Taşkın

Özet**Giriş**

Mounier-Kuhn Sendromu (MKS); tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ile seyreden, trakea ve bronşlarda belirgin dilatasyonla karakterize nadir görülen bir sendromdur. Bu olgu sunumu ile yatışının 184. gününde trakea ve bronşlarda dilatasyon saptanan olguyu literatür bilgileri ışığında sunmayı amaçladık. Olgu: Yoğun bakım ünitesinde; crebral palsy, toplum kaynaklı pnomoni ve tip 1 solunum yetmezliği tanıları ile orotrakeal entübe halde takip edilen 37 yaşında ki erkek hastanın soy geçmişinde bir özellik yoktu. Hastanın 7 yaşından beri crebral palsy tanısı olduğu ve daha önce de yoğun bakım ünitesinde yatış öyküleri anamnezinde mevcuttu. Solunum eforu yetersiz olan hasta ekstübe edilemedi ve trakeostomi açılması planlandı. Hasta yakınlarının işleme onay vermemesi üzerine hasta orotrakeal entübe halde takip edilmeye devam edildi ve 184. Gününde çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde trakeobronkomegalisi olduğu saptandı. Tartışma: Mounier-Kuhn Sendromu (MKS) trakea ve ana bronşların anormal genişlemesi ile karakterizedir. Sıklıkla 30-40 yaş arası erkeklerde görülmektedir. Semptomları broşektazi ve kronik bronşit semptomları ile karışabilir. 3 alt tipi bulunmaktadır. Tip 1'de trakea ve her iki ana bronşta hafif genişleme, Tip 2'de belirgin dilatasyon ve divertikül, Tip 3'de ise distal bronşlara kadar uzanan divertiküller ve sakküler bronşektazik yapılar görülür. MKS tanısında radyolojik görüntüleme önemli yer tutmaktadır. Özellikle akciğer bilgisayarlı tomografisinde anormal genişlemiş trakea ve bronş yapılarının görülmesi tipiktir. Trakeomegali tanısı için trakeanın koronal-sagittal çaplarının kadınlarda 21-23 mm, erkeklerde 25-27 mm'den fazla olması gerekir. MKS tedavisi antibiyotik tedavi ile birlikte solunum fizyoterapisi gibi destek tedavilerinden oluşmaktadır.

Anahtar kelimeler: Mounier-Kuhn Sendromu, Trakeomegali, Trakeobronkomegli, Trakeal dilatasyon.

Abstract**Introduction**

Mounier-Kuhn Syndrome (MKS); It is a rare syndrome with recurrent respiratory tract infections and marked dilatation in the trachea and bronchi. With this presentation, we aimed to present the case in which dilatation was found in the trachea and bronchi on the 184th day of hospitalization in the light of the literature. Case: In the intensive care unit; The 37-year-old male who was followed up at orotracheal entry with the diagnosis of crebral palsy, pneumonia for the community, and clue 1 respiratory failure, was unremarkable in his family history. The patient had been diagnosed with crebral palsy since the age of 7, and his history of previous hospitalization in the intensive care unit was present in his anamnesis. The patient with insufficient respiratory effort could not be extubated and a tracheostomy was planned. Upon the disapproval of the workmanship of the patient's relatives, the patient continued to be followed with orotracheal intubation, and on the 184th day, disseminated thorax computed tomography revealed tracheobronchomegaly. Discussion: Mounier-Kuhn



Syndrome (MKS) is characterized by abnormal enlargement of the trachea and main bronchi. It is frequently seen in men between the ages of 30-40. Its symptoms can be confused with those of bronchiectasis and chronic bronchitis. There are 3 subtypes. In Type 1, mild enlargement of the trachea and two main bronchi, significant dilatation and diverticulum in Type 2, diverticula and saccular bronchiectasis up to the distal bronchi are seen in Type 3. Radiological imaging takes place in its diagnosis. It is informative to see abnormally enlarged trachea and bronchial structures on volume computed tomography. For the diagnosis of tracheomegaly, the coronal-sagittal diameters of the trachea should be 21-23 mm in women and more than 25-27 mm in men. MSS treatment consists of supportive treatments such as respiratory physiotherapy together with antibiotic therapy.

Keywords: Mounier-Kuhn Syndrome, Tracheomegaly, Tracheobronkomegli, Tracheal dilatation

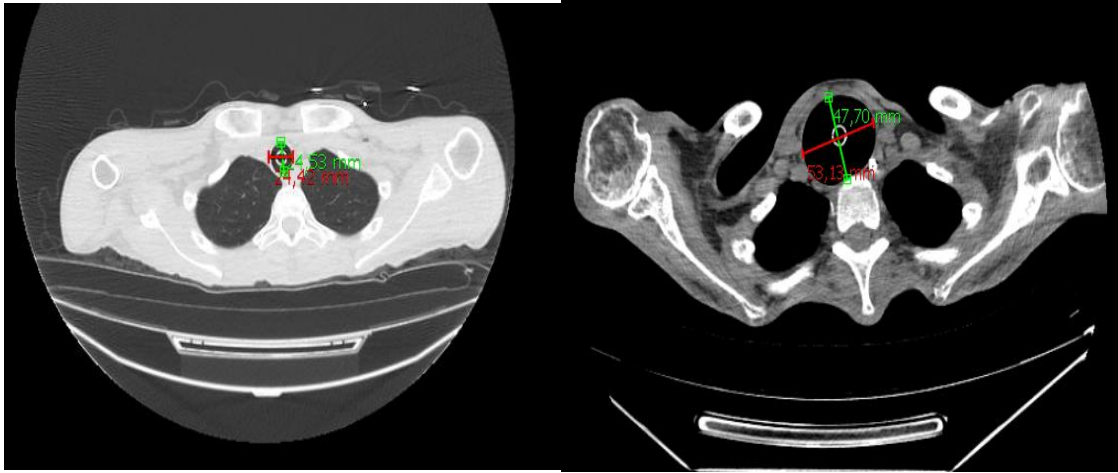
Giriş

Mounier–Kuhn Sendromu (MKS), nadir görülen bir hastalık olup tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ile seyredir. Sendrom trakea ve bronşların belirgin dilatasyonu ile karakterizedir. Olguların çoğu erkek ve 30-40 yaş aralığındadır. Semptomlar kronik bronşit ve bronşektaziye benzediğinden ayırt edilmesi zor olabilir. Tanıda ilk tercih görüntüleme yöntemleridir. Bilgisayarlı tomografide (BT) genilemiş trake ve bronşların görülmesi tanısaldır¹. Bu yazıda cerebral palsi ve solunum yolu enfeksiyonu tanıları ile yoğun bakım ünitesinde takip edilirken toraks BT’de trakeobronkomegali saptanan olgu nadir görülmesi nedeniyle, literatür bilgileri ile birlikte sunulmuştur.

Olgu

Yoğun bakım ünitesinde; cerebral palsi, toplum kaynaklı pnömöni ve tip 1 solunum yetmezliği tanıları ile orotrakeal entübe halde takip edilen 37 yaşındaki erkek hastanın soy geçmişinde bir özellik yoktu. Hastanın 7 yaşından beri cerebral palsi tanısı olduğu ve daha önce 3 kez solunum yolu enfeksiyonları nedeni ile yoğun bakım ünitesinde orotrakeal entübe halde mekanik ventilatör ile takip edildiği anemnezi mevcuttu. Enfeksiyon parametreleri yüksek ve akciğer tomografisinde bilateral infiltrasyonları mevcuttu. Takip edilen iki hafta boyunca enfeksiyon parametreleri dalgalı bir trend gösteren ve solunum eforu yetersiz olan hasta extübe edilemedi ve hastaya trakeostomi açılması planlandı. Hasta yakınları ile görüşüldü. Hasta yakınlarının işlem için onay vermemesi üzerine hastaya trakeostomi işlemi uygulanamadı. ve hasta orotrakeal entübe halde mekanik ventilatör ile takip edilmeğe devam edildi. Hastanın yatışının 184. gününde çekilen Torax Bilgisayarlı Tomografisinde trakeanın çapı en geniş yerinde 53,1 mmolarak ölçüldü (Şekil 1). Her iki akciğer lobunda da bronşektazi ile uyumlu görünümeler mevcuttu (Şekil 2). Hasta halen bronkodilatör ve antibiyotik tedavisi ile yoğun bakım ünitesinde takip ediliyor.

Şekil 1: Hastanın yatış ve 184. Gün Toraks BT'sindeki Trakea Çapları



Şekil 2: Hastanın 184. Gün Toraks BT'sindeki Bronşektaziler



Tartışma

Mounier-Kuhn Sendromu (MKS) trakea ve ana bronşların anormal genişlemesi ile karakterizedir. İlk defa 1932 yılında Mounier-Kuhn tarafından tanımlanmıştır. Sıklıkla 30-40 yaş arası erkeklerde görülmektedir. Semptomları broşektazi ve kronik bronşit semptomları ile karışabilir². Hastalar çoğunlukla dispne, prodüktif öksürük gibi kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım düşündüren semptomlar ile başvurduğu için bu sendromun tanısı atlanılan bir durumdur. Özellikle yeterli astım tedavisi almasına rağmen semptomları iyileşmeyen veya zor astım düşünülen hastalarda MKS ayırıcı tanıda unutulmamalıdır³.

Trakeobronşiyal genişlemeye bağlı olarak etkili öksürememe ve mukosilyer fonksiyon bozukluğu önemli bir sorundur. Bu nedenle klinik tabloya sık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları eşlik eder. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları da bronşektaziye yol açabilmektedirler^{4,5}. Bizim hastamızda daha önce pnömoni nedeniyle 3 kez yoğun bakıma yatış öyküsü mevcuttu.

Mounier-Kuhn Sendromunun 3 alt tipi bulunmaktadır. Tip 1'de trakea ve her iki ana bronşta hafif genişleme, Tip 2' de belirgin dilatasyon ve divertikül, Tip 3'de ise distal bronşlara kadar uzanan divertiküller ve sakküler bronşektazik yapılar görülür⁶. Çelik ve ark. Sunmuş oldukları olguda

trakeobronkomegali ile trakeal divertikül birlikteliği bildirilmiştir⁷. Marfan sendromu, Ehler Danlos sendromu, Kenny Caffey sendromu, ataksitenjenjektazi, bağ dokusu hastalıkları, Brachmann-de Lange sendromu, Bruton tipi agamaglobulinemi, ankilozan spondilit, cutis laxa ve hafif zincir hastalığı sekonder trakeobronkomegaliye neden olan durumlardır⁸. Bizim olgumuzda etyolojide bu hastalıklar saptanmadı. Olgumuzda ek hastalık olarak cerebral palsi mevcuttu.

MKS tanısında radyolojik görüntüleme önemli yer tutmaktadır. Özellikle akciğer bilgisayarlı tomografisinde anormal genişlemiş trakea ve bronş yapılarının görülmesi tipiktir. Trakeomegali tanısı için kadınlarda trakea koronal çapının 21 mm ve sagittal çapının 23 mm erkeklerde ise koronal çapın 25 mm ve sagittal çapın 27 mm'den fazla olması gerekmektedir⁹. Bizim olgumuzda trake koronal çap 53,13 mm ve sagittal çap 47,7 mm olarak ölçüldü

MKS tedavisi antibiyotik tedavi ile birlikte solunum fizyoterapisi gibi destek tedavilerinden oluşmaktadır¹⁰. Yapılan bir çalışmada havayolu stabilizasyonu için yapılan tedavi yöntemlerinin hem SFT hem de sağlıklı ilgili yaşam kalitesi anketi skorlarını belirgin bir şekilde düzelttiği gösterilmiştir¹¹. Olgumuzda anibiyotik tedavi ile birlikte solunum fizyoterapisi gibi destek tedavileri devam etmektedir.

Sonuç olarak MKS etyolojisi tam bilinmemektedir. Literatürde farklı klinik tablolarla başvuran hastalar mevcuttur. Özellikle tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve bronşektazisi olan hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tedavide havayolu stabilizasyon yöntemleri ile birlikte destek tedavisi uygulanmaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak MKS etyolojisi tam bilinmemektedir. Literatürde farklı klinik tablolarla başvuran hastalar mevcuttur. Özellikle tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve bronşektazisi olan hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tedavide havayolu stabilizasyon yöntemleri ile birlikte destek tedavisi uygulanmaktadır.

Kaynakça

1. Gay S, Dee P. Tracheobronchomegaly. Br J Radiol 1984; 57:640-4
2. Adani GL, Baccarani J, Lorenzin D, et al. Renal transplantation in a patient affected by Mounier-Kuhn syndrome. Transplant Proc 2005; 37: 4215-7.
3. Is It Really Difficult-to-treat Asthma? Don't Forget Other Causes of Wheeze. Ilkay Koca Kalkan, A. Fusun Kalpaklioglu. World Allergy Organ J. 2012 February; 5 (Suppl 2): S196. Published online 2012 February 17.
4. Dunne MG, Reiner B. CT features of tracheobronchomegaly. J Comput Assist Tomogr 1988; 12: 388-91.
5. Dee PM. Chest case of the day. Tracheobronchomegaly- the Mounier Kuhn syndrome. AJR 1996; 167: 235-8.
6. Schwartz M, Rossoff L. Tracheobronchomegaly. Chest 1994; 106: 1589-90.
7. Celik B, Bilgin S, Yuksel C. Mounier-Kuhn syndrome: a rare cause of bronchial dilation. Tex Heart Inst J. 2011; 38(2):194-6.
8. Fortuna FP, Irion K, Wink C, Boemo JL. Mounier Kuhn syndrome. J Bras Pneumol 2006; 32:180-3.
9. Marom EM, Goodman PC, McAdams HP. Diffuse abnormalities of the trachea and main bronchi. AJR Am J Roentgenol 2001; 176: 713-7.
10. Sane AC, Effmann EL, Brown SD. Tracheobronchiomegaly. The Mounier-Kuhn syndrome in a patient with the Kenny- Caffey syndrome. Chest 1992; 102: 618 -9.

11. Odell DD, Shah A, Gangadharan SP, Majid A, Michaud G, Herth F, Ernst A. Airway stenting and tracheobronchoplasty improve respiratory symptoms in Mounier-Kuhn syndrome. *Chest*. 2011; 140: 867-73.

Presentation ID/Sunum No= 200

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Çocuk Ruh Sağlığı Hizmetlerinde Öncelik Belirleme Yöntemlerinin Değerlendirilmesi****Doç.Dr. Caner Mutlu¹, Prof.Dr. Şahbal Aras²,****Doç.Dr. Aylin Özbek²,****Prof.Dr. Belgin Ünal³**¹Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği²Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı³Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı**Özet**

Amaç: Bu çalışmanın amacı çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran olgularda öncelik belirleme yöntemlerinin değerlendirilmesidir.

Yöntem : Çalışma grubundaki 5-18 yaş arası 900 hasta ve/veya ebeveynlerine Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA), Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ), Kendini Değerlendirme Ölçeği (KDÖ) formları uygulanmıştır. Hekim, klinik değerlendirmesi sonucunda hastaları yönlendirmiş ve Çocuk Ruh Sağlığı Öncelik Ölçütleri (ÇRSÖÖ) ve Görsel Analog Skala (GAS) formlarını doldurmuştur. Yapılan klinik değerlendirme sonucunda öncelikli olarak izlem planlanan hastalar ile öncelikli olmayan hastaların ölçek puanları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Öncelikli olgularda (n=251), öncelikli olmayanlara (n=649) göre, yaşça daha büyük olma, 6. sınıf ve üzeri sınıfta olma, kız cinsiyetinde olma, ve parçalanmış ailede yaşama anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur. 'Öncelikli' olgularda, öncelikli olmayanlara göre, yakınma sayısı, bir yıl ve daha kısa süreli hastalığa sahip olma oranı ve içe yönelim bozukluğu ön tanısının olması anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur. Öncelikli olmayanlar ile karşılaştırıldığında, öncelikli olguların ÇDDÖ ve KDÖ problem puanları ve GGA puanları anlamlı düzeyde daha yüksek, ÇDDÖ Okul yeterlik puanı dışındaki tüm ÇDDÖ ve KDÖ yeterlik puanları anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Olguların ÇRSÖÖ ve GAS puanları arasında çok güçlü; ÇRSÖÖ ile GGA, ÇDDÖ ve KDÖ problem puanları arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Değişik kesim noktalarında ÇRSÖÖ ve GAS puanları, hekim yönlendirmeleriyle orta derecede tutarlı bulunmuştur. ÇRSÖÖ ve GAS'ın 'öncelikli' yönlendirilmeyi öngörme gücü yüksek bulunmuştur.

Sonuç: ÇRSÖÖ'nün, hastaların öncelik açısından daha nesnel olarak değerlendirilmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Çocuk ruh sağlığı, Acil, Öncelik, Görsel Analog Skala

Abstract

Objective : This study aims to evaluate prioritization methods in patients who consult child and adolescent psychiatry clinics.

Method : Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), Child Behaviour Checklist (CBCL), and Youth Self Report (YSR) forms were filled out by 900 patients of age 5 to 18 and/or their parents. After triage assessments, the attending clinician filled out Children's Mental Health Priority Criteria Tool (CMHPCT) and Visual Analogue Scale (VAS). Scales scores of the patients in need of an urgent appointment as identified through the triage were compared with those of non-urgent ones.

Results: In urgent cases (n = 251), being older, being in the 6th grade and above, being female, and living in a fragmented family were found to be significantly higher compared to non-urgent cases (n = 649). In urgent cases,



the number of complaints, the rate of having a disease for a year or less, and pre-diagnosis of internalizing disorder were found to be significantly higher than non-urgent cases. When compared with the non-urgent cases, the CBCL and YSR problem scores and SDQ scores of the urgent cases were found to be significantly higher, and all CBCL and YSR competence scores were found to be significantly lower except for the CBCL school competence score. Very strong positive correlation between the CMHPCT and VAS scores, and a moderately significant positive correlations between CMHPCT and SDQ, and between CBCL and YSR problem scores were found. CMHPCT and VAS scores at different cut-off points were found moderately consistent with clinician categorizations. CMHPCT and VAS scores had high predictive power on categorization of cases as urgent.

Conclusion: It is thought that CMHPCT can be used to evaluate patients more objectively in terms of urgency.

Keywords: Child mental health, Urgent, Priority, Visual Analogue Scale

Giriş

Çocuk ve ergenlerde psikopatoloji oranı, dünya çapında 13.4%,¹ ülkemizde %17.1² bulunmuştur. Psikopatoloji oranı, gelişimsel olarak değişse de,³ son on yıllarda artış gösterdiği bildirilmektedir.⁴ Bununla birlikte, psikiyatrik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerin sadece %20'sinin tedavi olanaklarına ulaşabildiği⁵⁻⁷ ve önemli bir kısmının ruh sağlığı kliniklerinden yardım almasında belirgin gecikme olduğu bildirilmektedir.⁸ Bunun yanında, çocuk psikiyatrisi kliniklerine devamsızlık oranları yüksek olup⁹ %14-35 arasında değişmektedir.¹⁰⁻¹²

Aşırı hizmet talebi,¹³ daha fazla hastanın yönlendirilmesi,¹⁴ yetersiz sayıda hekim¹⁵⁻¹⁷ ve genellikle uzun izlem gereksinimi olması nedeniyle bekleme listeleri oluşmaktadır. Bekleme listesi oluşumu hastaneden hastaneye, hekimden hekime değişiklik göstermektedir.¹⁸ Kamu tarafından finanse edilen ulusal sağlık hizmetlerinde bekleme listelerinin yaygın olduğu bildirilmektedir.^{19,20} İstenmeyen yaygın bir sonuç olsa bile bekleme listelerinin hastalar ve ruh sağlığı çalışanları için sorunların kendiliğinden düzelme, öncelikli ve zorunlu gereksinimi olmayanlar için caydırıcı olması, uygun olmayan talepleri sınırlama, bekleme sürecine dayanabilen motive bir alt gruba ulaşma fırsatı gibi yararları olabileceği bildirilmektedir.²¹ Tersine, ödeme gücü olmayan ve yoksul hastaların bakım sisteminden dışlanabilmesine,²¹ sorunların daha şiddetli⁷ ve dirençli²² hale gelmesine ve randevu devamsızlığına¹⁰⁻¹² yol açabilmektedir.

Bekleme listesi yönetiminin adil olmasını sağlamada kullanılan başlıca yaklaşım algılanan aciliyete dayalı önceliklendirmedir.⁷ Çocuk ruh sağlığı hizmetleri de dâhil çoğu sistemde, hekimin öznel değerlendirmesine dayanarak hastalar aciliyetine göre “acil” (emergency), “öncelikli” (urgent), “kısmen öncelikli” (semi-urgent) ve “rutin” (routine) olarak sınıflandırılmaktadır. Çocuk ruh sağlığı hizmeti için bekleme listesinde bulunan hastaların bu şekilde kabaca sınıflandırılmasının öncelik düzeyini belirlemede oldukça öznel ve yetersiz olduğu bildirilmektedir.¹⁹ Hastaların daha ayrıntılı ve daha nesnel olarak değerlendirilmesine yönelik maliyeti düşük standardize ölçümlere gereksinim duyulmaktadır.^{7,18} Bu amaçla kullanılan araçların içinde ‘Children's Mental Health Priority Criteria Tool’ (Çocuk Ruh Sağlığı Öncelik Ölçütleri, ÇRSÖÖ),¹⁹ çocuk ruh sağlığı hizmetlerinde göreceli aciliyeti değerlendirmede sayısal puan ve öncelik ölçütü içeren bir yöntem olması nedeniyle öne çıkmaktadır.

Son yıllarda çocuk ruh sağlığı kliniklerine yönelik talebin artması ve bu talebi karşılamada yeterli kaynak sağlanamaması nedeniyle başvuran çocuk ve ergenlerin tedavi önceliğinin daha nesnel ve daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesine gereksinim doğmuştur. Bu gereksinime yönelik olarak bu çalışmada, Batı Kanada Bekleme Listesi Projesi (Western Canada Waiting List Project) kapsamında çocuk ruh sağlığı alanında kullanılmak üzere geliştirilen ÇRSÖÖ'nün farklı öncelik değerlendirme yöntemleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Örneklem

Çalışma örneklemini 1 Ekim 2008-31 Mayıs 2009 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları (DEÜTF ÇERSH) polikliniğine başvuran ve ilk görüşmesi (triaj) veya poliklinikte acil değerlendirmesi yapılan 5-18 yaş arası çocuk ve ergen hastalardan oluşmaktadır. Mesai saatleri içinde veya dışında DEÜTF Acil Servis'e başvuran ve ruhsal yönden değerlendirilmek üzere ÇERSH biriminden konsültasyon istenen hastalar, ve çalışma kapsamında toplanması gereken sosyodemografik verilerinin çoğu DEÜTF ÇERSH Anabilim Dalı hasta değerlendirme formlarında eksik olan ya da Çocuk Ruh Sağlığı Öncelik Ölçütleri formu doldurulmamış olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışma süresince elde edilen 900 olgunun 873'ünün (%97) triaj görüşmesi ve 27'sinin (%3) ise poliklinikte acil değerlendirmesi yapılmıştır. Triaj sistemi, DEÜTF ÇERSH'ta 2004 yılından itibaren uygulanmaktadır.

Gereçler

DEÜTF ÇERSH Anabilim Dalı Yarı-Yapılandırılmış Hasta Değerlendirme Formları (Poliklinik Hasta Dosyası, Okul Çağı [5-18 yaş] Değerlendirme Formu, Acil Değerlendirme Formu)

Çocuk Ruh Sağlığı Öncelik Ölçütleri

ÇRSÖÖ, Batı Kanada Bekleme Listesi Projesi kapsamında çocuk ruh sağlığı hizmeti almak için başvuran hastaların aciliyetine göre öncelik düzeyini belirlemek için geliştirilen 17 maddelik bir ölçektir.¹⁹ ÇRSÖÖ formu ile birlikte her bir maddenin yanıt seçeneklerine ilişkin açıklamaların yer aldığı Kullanıcı Rehberi bulunmaktadır.²³ ÇRSÖÖ, ruh sağlığı meslek elemanları tarafından ruhsal muayene bulguları dikkate alınarak doldurulmaktadır.¹⁹ ÇRSÖÖ, bazı ana belirtiler (içe yönelim, dışa yönelim, psikotik), riskler (kendi için tehlikeli olma, başkaları için tehlikeli olma, gelişimsel gecikme), işlevsellikte bozulma (evde, okulda ve sosyal ilişkilerde; C-GAS puanında düşüklük), prognoz (girişim yapılmazsa prognoz, girişimden yararlanma düzeyi), komorbidite (komorbid tıbbi durumlar, psikiyatrik komorbidite, zararlı madde kullanımı/kötüye kullanımı) ve diğer ilişkili faktörleri (aile işlevselliği ya da çocuğu etkileyen ailesel etkenler, ailede ruhsal bozukluklar) sorgulayan 17 maddeden oluşmaktadır. Biri dışında tüm maddeler için dört yanıt seçeneği bulunmaktadır ('yok' 'biraz' - 'orta derecede' - 'şiddetli' belirtiler / işlevsel bozulma / gecikme).²⁴ Sadece 'biyolojik aile öyküsünde ruhsal hastalık' maddesi 'var' - 'bilinmiyor' - 'yok' olarak üç seçeneğidir. CGAS puanı '40 veya daha az', '41-50', '51-60', '60'tan fazla' olarak seçeneklerde gruplandırılmıştır. ÇRSÖÖ'de her maddenin yanıt seçeneklerinin sayısal bir değeri vardır. Bu sayısal değerler, formun oluşturulma sürecinde yapılan ilk araştırmada belirlenmiştir.¹⁹ ÇRSÖÖ'de içe yönelim ve psikotik belirti, CGAS ve girişimden yararlanma düzeyi puanlarının ağırlığı daha fazla olmak üzere toplam 0-100 arasında puan vermektedir.²⁴ Puan arttıkça öncelik düzeyi artmaktadır. Bu formun çalışma kapsamında kullanımı için, ÇRSÖÖ'ü geliştiren araştırmacı ekipten izin alınmıştır. ÇRSÖÖ formu ve Kullanıcı Rehberi, çeviri yöntemlerine uygun olarak çevrilmiştir. Bu çalışmada orijinal formda belirlenen sayısal değerler kullanılmıştır ve çalışma süresince ÇRSÖÖ formunu dolduran hekimler bu sayısal değerlere kör kalmıştır.

Görsel Analog Skala (GAS)

Görsel analog skala, Price ve arkadaşları tarafından 1983 yılında geliştirilen, bir özellik ya da davranış ile ilgili olarak hastanın ya da klinisyenin algıladığı düzeyi yatay veya dikey 10 cm veya 100 mm'lik bir çizgi üzerinde ölçmeyi amaçlayan bir ölçektir.^{19,25,26} Çizginin en düşük ucu ile işaretlenen nokta arası ölçülür ve bulunan değer hastanın ya da klinisyenin algıladığı düzeydir.^{7,25} Çocuk ruh sağlığı hizmetlerinde işaretlenen GAS öncelik düzeyi, olgunun önceliği hakkında klinisyenin genel sezgisini temsil etmektedir.⁷ GAS, ÇRSÖÖ formunda 18. madde olarak yer almaktadır. Bu çalışmada GAS, 0

(hiç öncelikli değil) ve 100 (son derece öncelikli-neredeyse acil) arasında puanlamaya izin verecek şekilde 100 mm olarak düzenlenmiştir.

Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA)

GGA, 2-16 yaş arası çocuk ve ergenlerde ruhsal sorunların taranmasında kullanılan bir ölçektir. GGA'nın ebeveyn ve ergen olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Bazı sözcük ve zamir farklılıkları dışında her iki form aynıdır.²⁷ GGA, belirtileri ve etkilenmeyi sorgulayan iki bölümden oluşmaktadır.²⁷ GGA belirtileri sorgulayan bölümü 25 maddeden oluşmuştur ve 5'er maddelik 5 alt birimi vardır. Bu alt birimler; 'dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtileri', 'duygulanım belirtileri', 'davranım sorunları', 'akran ilişkileri' ve 'sosyal davranışlar' şeklindedir. Her bir alt birimden 0-10 arasında puan alınmaktadır. Maddeler, 'doğru değil', 'kısmen doğru' ve 'kesinlikle doğru' olarak işaretlenmektedir. Yönelimi farklı olan maddeler dışında 'doğru değil' 0, 'kısmen doğru' 1 ve 'kesinlikle doğru' 2 puan olarak değerlendirilmektedir. Yönelimi farklı olan beş madde ise (7, 11, 14, 21 ve 25. maddeler) 'doğru değil' için 2, 'kısmen doğru' için 1, 'kesinlikle doğru' için ise 0 olarak puanlanmaktadır.²⁸ Belirtileri sorgulayan bölüm alt birimlerin puanlarının toplamı 0-40 arasında değişebilen 'toplam güçlük puanı'ni vermektedir. Etkilenmeyi sorgulayan bölümde ise çocuk veya gencin "duygular, davranışlar, dikkatini toplama ve başkalarıyla geçinebilmede güçlük yaşayıp yaşamadığı" sorulur ve yanıt 'evet' ise bu güçlüklerin onu sıkıntıya sokup sokmadığı, onun günlük yaşamını etkileyip etkilemediği, çevresindekilere zorluk yaşatıp yaşatmadığı ve güçlüklerin ne kadar süredir var olduğu değerlendirilir. Yanıtlar 'kesinlikle hayır', 'biraz', 'oldukça fazla' ve 'çok fazla' olarak işaretlenir. 'Kesinlikle hayır' ve 'biraz' yanıtları 0, 'oldukça fazla' yanıtı 1, 'çok fazla' yanıtı ise 2 puan olarak değerlendirilmektedir. Bu puanların 1-10 arasında değişen toplamı etkilenme puanını oluşturmaktadır. GGA verileri, farklı değerlendirmecilerin doldurduğu formlardaki belirti puanlarını ve etkilenme puanlarını hesaplayabilen özel bir bilgisayar programına kaydedilebilmektedir. Bu çalışmada, 5-16 yaş arası çocuk ve ergenlerin ebeveynlerine ebeveyn formu ve 11- 16 yaş arasındaki ergenlere ise ergen formu verilmiştir. Çalışma grubunda 19 olgu 16 yaşından büyük olup, 881(%97.9) olgu 5-16 yaş ve 331(%36.8) olgu 11-16 yaş arasındadır. 5- 16 yaş grubunda 854(%96.9) olgunun GGA ebeveyn formu ve 11-16 yaş grubunda 297(%89.7) olgunun GGA ergen formu doldurulmuştur.

Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ)

Çocuk ve ergenlerin işlevsellik alanlarını ve sorun davranışlarını değerlendirmektedir.²⁹ Ebeveynlerin doldurduğu form (Çocuklar için Davranış Değerlendirme Ölçeği, Child Behaviour Checklist [ÇDDÖ, CBCL 4-18]) 1983'te ve ergen formu ise (Gençler İçin Kendini Değerlendirme Ölçeği, Youth Self Report [KDÖ, YSR 11-18]) 1987'de geliştirilmiştir (Achenbach 1991).²⁹ Her iki formun Türkçe geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır.³⁰ ÇDDÖ, 20 yeterlik ve 118 problem maddesinden oluşmaktadır. Yeterliği değerlendiren maddelerde katılımın miktarına ve niteliğine göre derecelendirme yapılır ve üç yeterlik alanında alt ölçek puanları ('Etkinlik', 'Sosyallik' ve 'Okul' alt ölçekleri) ve bunların toplamı ile "Toplam Yeterlik" puanı elde edilir. Davranışsal ve duygusal sorunları tanımlayan maddeler son altı ayda görülme sıklık derecesine göre 0, 1 ve 2 olarak derecelendirilerek doldurulur. Ölçekten "İçe Yönelim" ve "Dışa Yönelim" olarak iki ayrı davranış belirti puanı elde edilir. "İçe Yönelim" grubunu "Sosyal İçe Dönüklük", "Somatik Yakınmalar", "Anksiyete/Depresyon"; "Dışa Yönelim" grubunu ise "Suça Yönelik Davranışlar" ve "Saldırgan Davranışlar" alt testlerinin toplamı oluşturur. Ölçekte her iki gruba da girmeyen "Sosyal Sorunlar", "Düşünce Sorunları" ve "Dikkat Sorunları" da yer almaktadır. Bu alt testlerin toplamı "Toplam Problem" puanını verir.³⁰ KDÖ, 17 yeterlik ve 112 problem maddesi içermektedir. ÇDDÖ ve KDÖ'nün 89 problem maddesi ortaktır. KDÖ maddeleri ÇDDÖ maddeleri ile paralel olmakla birlikte, maddeler birinci şahıs olarak yazılmıştır. Okuldaki başarı durumuna ilişkin maddeler de bu ölçekte bulunmasına karşın "Toplam Yeterlik" puanını "Etkinlik" ve "Sosyallik" alt ölçeklerinin toplamı oluşturur. Problem alt testleri ve bunlardan oluşan "İçe Yönelim" "Dışa Yönelim" ve "Toplam Problem" puanları ÇDDÖ ile aynıdır. Yalnız

KDÖ'de ÇDDÖ'de olmayan ve sadece erkekler için puanlanan "Yıkıcı Davranışlar" alt testi vardır.³⁰ ÇDDÖ anne / baba / çocuğun yakınları, KDÖ ergen tarafından doldurulmaktadır. Ölçekler doldurulduktan sonra veriler bilgisayar programına girilmektedir. Bu çalışmada 11 yaş ve üstündeki ergenlere KDÖ verilmiş, 5-18 yaş arası çocuk ve ergenlerin ebeveynleri ise ÇDDÖ'yü doldurmuşlardır. Tüm olguların 865'inde (%96.1) ebeveynler ÇDDÖ'ü; 11 yaş ve üstü 350 (%38.9) olgunun 300'ü (%85.7) ise KDÖ'yü doldurmuştur.

İşlem / Procedure

GGA formları, 11- 16 yaş arası olgular için hem kendileri hem de ebeveynlerinden biri tarafından, 11 yaşından küçük olgular için de sadece ebeveynleri tarafından doldurulmuştur. ÇDDÖ 5-18 yaş arası olguların ebeveynlerinden biri, KDÖ ise 11-18 yaş arası ergenler tarafından doldurulmuştur. Sonrasında hekim tarafından sırasıyla klinik değerlendirme, yönlendirme (acil, öncelikli, rutin, sonlandırma), 5-18 yaş grubundaki hastalar için ÇRSÖÖ ve GAS'ın doldurulması yapılmıştır. Klinik değerlendirmeyi yapan hekimlerin ölçek puanlarına kör kalması sağlanmıştır. Bu çalışma, 2009 yılında yapılan, 243111 numaralı, Çocuk ve Ergen Ruh sağlığı ve Hastalıkları Tıpta Uzmanlık Tezinden üretilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Hekimin klinik değerlendirmesi sonucunda 'acil' veya 'öncelikli' izlenmesi önerilen olgular 'öncelikli' grup, 'rutin' bekleme listesine alınan veya 'sonlandırılan' olgular ise 'öncelikli olmayan' grup olarak ayrılmış ve karşılaştırılmıştır. İlk yakınmaların başlama ve değerlendirme zamanı arası süre 'hastalık süresi' olarak değerlendirilmiştir. Yeme bozuklukları, seçici konuşmamazlık, somatoform bozukluklar, duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları ön tanılarından en az birini alan olgularda 'içe yönelim bozukluğu' olduğu ve dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozuklukları, dürtü kontrol bozuklukları, alkol-madde kötüye kullanımı ön tanılarından en az birini alan olgularda ise 'dışa yönelim bozukluğu' olduğu kaydedilmiştir. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS windows 11.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve gerektiğinde Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov testi ile dağılım açısından değerlendirilmiş, dağılıma göre bağımsız örneklem t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. ÇRSÖÖ, GAS, GGA, KDÖ ve ÇDDÖ puanları arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak belirlenmiştir. Hekim görüşmesi sonucu yönlendirmeler altın standard kabul edilerek, değişik kesim noktalarında ÇRSÖÖ ve GAS puanının hekim yönlendirmeleriyle tutarlılığını değerlendirmek için kappa analizi yapılmıştır. Hekimin klinik değerlendirmesi sonucunda 'öncelikli' veya 'öncelikli olmayan' olarak yönlendirilmeyi öngörmeye ÇRSÖÖ, GAS, GGA, ÇDDÖ ve KDÖ puanlarının gücü ROC eğrisi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çizilen eğrilerde eğri altında kalan alan ne kadar genişse öngörme gücünün de o kadar yüksek olduğu kabul edilmiştir. Tüm analizlerde $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Öncelikli ve Öncelikli Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

Sosyodemografik özellikler açısından, 'öncelikli olmayan' olgular ile karşılaştırıldığında 'öncelikli' olgularda ortalama yaş anlamlı düzeyde daha yüksek, kız olma, 6. sınıf ve üzeri sınıfta olma, parçalanmış ailede yaşama ve yakınma sayısı anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur (Tablo 1, Tablo 2).

Tablo 1. ‘Öncelikli’ olgular ile ‘öncelikli olmayan’ olguların sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılması

		Öncelikli		Öncelikli olmayan		χ^2	p
		n	%	n	%		
Cinsiyet (n=900)	Kız	109	43.4	229	35.3	4.774	0.029
Çocuk Sayısı (n=894)	Tek	56	22.6	165	25.5	0.693	0.405
Çocuk sırası (n=894)	İlk	136	54.8	359	55.6	0.015	0.902
Aile Bütünlüğü(n=894)	Parçalanmış	53	21.4	76	11.8	12.626	<0.001
Baba Mesleği (n=877)	İşçi	112	45.9	299	47.2	0.078	0.780
Anne Mesleği (n=891)	Ev hanımı	187	75.4	481	74.8	0.010	0.922
Baba Eğitim Düzeyi (n=882)	İlköğretim ve altı	126	51.2	360	56.6	1.867	0.172
Anne Eğitim Düzeyi (n=890)	İlköğretim ve altı	156	62.9	416	64.8	0.203	0.652

Ki-kare testi

Tablo 2. ‘Öncelikli’ olgular ile ‘öncelikli olmayan’ olguların yaş, gelir düzeyi, çocuk sayısı ve yakınma sayısı açısından karşılaştırılması

	Tüm Grup	Öncelikli	Öncelikli Olmayan	Z	p
	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD		
Yaş (yıl) (n=900)	9.99±3.41	11.04±3.89	9.58±3.12	62273.00	<0.001
Gelir düzeyi (TL) (n=878)	1385±1037	1378±1015	1387±1047	76416.00	0.826
Çocuk sayısı (n=894)	2.09±1.08	1.98±0.74	2.12± 1.18	79378.50	0.816
Yakınma sayısı (n=900)	3.62± 1.70	4.62± 1.68	3.23± 1.54	44768.00	<0.001

Mann-Whitney U testi; Ort ± SS: Ortalama± Standart Sapma; TL: Türk Lirası

‘Öncelikli’ olgularda bir yıl ve daha kısa süreli hastalığın olması ve içe yönelim bozukluğu ön tanısının olması ‘öncelikli olmayan’ olgular ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. ‘Öncelikli’ olgular ile ‘öncelikli olmayan’ olguların hastalık süresi ve ön tanıları açısından karşılaştırılması

			Öncelikli		Öncelikli olmayan		χ^2	p
			n	%	n	%		
Hastalık Süresi	≤1 yıl		107	42.6	177	27.5	18.431	<0.001
	>1 yıl		144	57.4	467	72.5		
Ön tanıları	İçe yönelim bozukluğu	Var	148	59.0	114	17.6	148.319	<0.001
		Yok	103	41.0	535	82.4		
	Dışa yönelim bozukluğu	Var	75	29.9	211	32.5	0.463	0.496
		Yok	176	70.1	438	67.5		

Ki-kare testi

Öncelikli ve Öncelikli Olmayan Olguların ÇRSÖÖ, GAS, GGA, ÇDDÖ ve KDÖ Puanlarının Karşılaştırılması

Tüm, öncelikli ve öncelikli olmayan gruplarda ÇRSÖÖ medyan puanı sırasıyla 25, 39, 20 iken GAS medyan puanı 31.5, 71, 23 bulunmuştur. ‘Öncelikli’ olguların GGA güçlük, ÇDDÖ ve KDÖ

problem puanları, ‘öncelikli olmayan’ olgulara göre anlamlı daha yüksek, ÇDDÖ Okul puanı dışındaki tüm ÇDDÖ ve KDÖ yeterlik puanları ‘öncelikli olmayan’ olgulara göre anlamlı daha düşük bulunmuştur (her biri için $p < 0.05$). (Tablo 4).

Tablo 4. Öncelikli ve Öncelikli Olmayan Olguların ÇRSÖÖ, GAS, GGA, ÇDDÖ ve KDÖ puanlarının karşılaştırılması

	Öncelikli	Öncelikli Olmayan	t/Z*	p
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD		
ÇRSÖÖ (n=900)	38.84 $\pm$ 11.66	21.07 $\pm$ 9.69	21.443*	<0.001
GAS (n=900)	68.47 $\pm$ 20.82	24.74 $\pm$ 17.15	29.612*	<0.001
GGA Ebeveyn toplam güçlük (n=854)	20.47 $\pm$ 6.32	17.13 $\pm$ 6.55	6.682	<0.001
GGA Ergen toplam güçlük (n=298)	18.53 $\pm$ 6.55	14.73 $\pm$ 5.40	5.085*	<0.001
ÇDDÖ İçe yönelim (n=865)	68.56 $\pm$ 10.13	63.30 $\pm$ 10.95	6.471	<0.001
ÇDDÖ Dışa yönelim (n=865)	65.25 $\pm$ 12.72	59.15 $\pm$ 11.99	6.607	<0.001
ÇDDÖ Toplam problem (n=865)	70.05 $\pm$ 9.70	64.03 $\pm$ 10.60	7.978*	<0.001
KDÖ İçe yönelim (n=300)	65.49 $\pm$ 10.68	57.91 $\pm$ 11.11	5.783	<0.001
KDÖ Dışa yönelim (n=300)	62.67 $\pm$ 12.77	54.42 $\pm$ 11.28	5.818	<0.001
KDÖ Toplam problem (n=300)	65.54 $\pm$ 10.61	57.05 $\pm$ 11.05	6.516	<0.001
ÇDDÖ Etkinlik (n=795)	35.95 $\pm$ 9.95	38.26 $\pm$ 9.28	-3.080	0.002
ÇDDÖ Sosyallik (n=796)	36.72 $\pm$ 8.93	40.76 $\pm$ 8.61	-5.861	<0.001
ÇDDÖ Okul (n=745)	35.76 $\pm$ 7.83	36.31 $\pm$ 8.22	-0.818	0.414
ÇDDÖ Toplam yeterlik (n=744)	32.40 $\pm$ 8.85	35.89 $\pm$ 8.91	-4.750	<0.001
KDÖ Etkinlik (n=299)	39.14 $\pm$ 9.90	42.36 $\pm$ 8.54	-2.963	0.003
KDÖ Sosyallik (n=300)	40.03 $\pm$ 10.10	43.63 $\pm$ 9.23	-3.155	0.002
KDÖ Toplam yeterlik (n=285)	35.99 $\pm$ 11.73	40.65 $\pm$ 10.79	-3.397	0.001

Bağımsız örneklem t testi; * Mann-Whitney U testi; Ort $\pm$ SS: Ortalama $\pm$ Standart Sapma; ÇRSÖÖ: Çocuk Ruh Sağlığı Öncelik Ölçütleri; GAS: Görsel Analog Skala; GGA: Güçler ve Güçlükler Anketi; ÇDDÖ: Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği; KDÖ: Kendini Değerlendirme Ölçeği

ÇRSÖÖ, GAS, GGA, ÇDDÖ ve KDÖ Puanları Arasındaki Korelasyonlar

ÇRSÖÖ ve GAS puanları ile GGA, ÇDDÖ ve KDÖ problem puanlarının pozitif korele ve ÇDDÖ ve KDÖ yeterlik puanlarının negatif korele olduğu saptanmıştır (Tablo 8). ÇRSÖÖ ile KDÖ Etkinlik puanı arasındaki korelasyon dışında tüm korelasyonlar anlamlıdır. ÇRSÖÖ ve GAS puanı arasındaki korelasyon ‘çok güçlü’dür. ÇRSÖÖ ile ÇDDÖ Etkinlik, ÇDDÖ Okul ve KDÖ Toplam yeterlik puanları ‘zayıf’ korelasyon gösterirken; GAS ile ÇDDÖ Etkinlik, ÇDDÖ Okul, ÇDDÖ Toplam yeterlik ve KDÖ Etkinlik puanları ‘zayıf’ korelasyon göstermektedir. Bunların dışındaki anlamlı korelasyonlar ‘orta’ derecededir.

Tablo 5. ÇRSÖÖ, GAS, GGA, ÇDDÖ ve KDÖ puanlarının korelasyonu

Ölçekler	ÇRSÖÖ		GAS	
	r	p	r	p
ÇRSÖÖ (n=900)			0.810	<0.001
GAS (n=900)	0.810	<0.001		
GGA Ebeveyn toplam güçlük (n=854)	0.381	<0.001	0.324	<0.001
GGA Ergen toplam güçlük (n=298)	0.416	<0.001	0.404	<0.001
ÇDDÖ İçe yönelim (n=865)	0.300	<0.001	0.280	<0.001
ÇDDÖ Dışa yönelim (n=865)	0.372	<0.001	0.320	<0.001

ÇDDÖ Toplam problem (n=865)	0.412	<0.001	0.353	<0.001
KDÖ İçe yönelim (n=300)	0.436	<0.001	0.423	<0.001
KDÖ Dışa yönelim (n=300)	0.379	<0.001	0.328	<0.001
KDÖ Toplam problem (n=300)	0.456	<0.001	0.419	<0.001
ÇDDÖ Etkinlik (n=795)	-0.129	<0.001	-0.127	<0.001
ÇDDÖ Sosyallik (n=796)	-0.268	<0.001	-0.251	<0.001
ÇDDÖ Okul (n=745)	-0.229	<0.001	-0.163	<0.001
ÇDDÖ Toplam yeterlik (n=744)	-0.264	<0.001	-0.241	<0.001
KDÖ Etkinlik (n=299)	-0.113	0.052	-0.188	0.001
KDÖ Sosyallik (n=300)	-0.250	<0.001	-0.264	<0.001
KDÖ Toplam yeterlik (n=285)	-0.228	<0.001	-0.271	<0.001

ÇRSÖÖ: Çocuk Ruh Sağlığı Öncelik Ölçütleri; GAS: Görsel Analog Skala; GGA: Güçler ve Güçlükler Anketi; ÇDDÖ: Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği; KDÖ: Kendini Değerlendirme Ölçeği

Değişik Kesim Noktalarında ÇRSÖÖ ve GAS Puanlarının Hekim Yönlendirmeleriyle Tutarlılığının Kappa İstatistiği ile İncelenmesi

Hekim görüşmesi sonucunda yapılan yönlendirmeler altın standard kabul edilerek, ÇRSÖÖ için belirlenen medyan (25 puan) ve üstü, 75 percentil (35 puan) ve üstü ve GAS için belirlenen medyan (31.5 puan), 50 puan ve üstü, 75 percentil (53.0 puan) ve üstü kesim noktalarında hesaplanan kappa değerleri hekim yönlendirmeleriyle orta derece tutarlı bulunmuştur (her biri için $p < 0.001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Değişik kesim noktalarında ÇRSÖÖ ve GAS puanlarının hekim yönlendirmesi ile tutarlılığı

Ölçekler	Kesim Noktaları	Kappa değeri (κ)	p
ÇRSÖÖ	Medyan (25 puan) ve üstü	0.460	<0.001
	75 percentil (35 puan) ve üstü	0.530	<0.001
GAS	Medyan (31.5 puan) ve üstü	0.500	<0.001
	50 puan ve üstü	0.683	<0.001
	75 percentil (53.0 puan) ve üstü	0.696	<0.001

ÇRSÖÖ: Çocuk Ruh Sağlığı Öncelik Ölçütleri; GAS: Görsel Analog Skala

ÇRSÖÖ, GAS, GGA, ÇDDÖ ve KDÖ Puanlarının Hekimin Yönlendirilmesini Öngörmedeki Gücünün Roc Eğrisi Kullanılarak Karşılaştırılması

Tüm, 11 yaş ve üstü, 11 yaş altı olgularda ÇRSÖÖ, GAS, GGA, ÇDDÖ ve KDÖ'nün, 'öncelikli' olarak hekim yönlendirmesini öngörme gücünü değerlendirmek üzere çizilen ROC eğrileri ve eğri altındaki alanlar Tablo 7 ve Grafik 1'de gösterilmiştir.

Tablo 7. ‘Öncelikli’ yönlendirilmeyi öngörmede ÇRSÖÖ, GAS, GGA, ÇDDÖ ve KDÖ puanlarının gücü

Öncelikli yönlendirilmeyi öngörme gücü	Tüm		≥11 yaş		< 11 yaş	
	ROC eğrisi altındaki alan	p	ROC eğrisi altındaki alan	p	ROC eğrisi altındaki alan	p
ÇRSÖÖ	0.878	<0.001	0.933	<0.001	0.848	<0.001
GAS	0.938	<0.001	0.972	<0.001	0.931	<0.001
GGA Ebeveyn toplam güçlük			0.673	<0.001	0.644	<0.001
GGA Ergen toplam güçlük			0.685	<0.001		
ÇDDÖ Toplam problem			0.731	<0.001	0.636	<0.001
ÇDDÖ İçe yönelim			0.700	<0.001	0.603	<0.001
ÇDDÖ Dışa yönelim			0.704	<0.001	0.621	<0.001
KDÖ Toplam problem			0.730	<0.001		
KDÖ İçe yönelim			0.712	<0.001		
KDÖ Dışa yönelim			0.687	<0.001		

ÇRSÖÖ: Çocuk Ruh Sağlığı Öncelik Ölçütleri; GAS: Görsel Analog Skala; GGA: Güçler ve Güçlükler Anketi; ÇDDÖ: Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği; KDÖ: Kendini Değerlendirme Ölçeği

Tartışma

Bu çalışmada, öncelikli olgularda, öncelikli olmayanlara göre, daha büyük yaşta olma, kız cinsiyetinde olma, 6. sınıf ve üzeri sınıfta olma, ve parçalanmış ailede yaşama anlamı düzeyde daha fazla bulunmuştur. ‘Öncelikli’ olgularda, öncelikli olmayanlara göre, yakınma sayısı, bir yıl ve daha kısa süreli hastalığın olması ve içe yönelim bozukluğu ön tanısının olması anlamı düzeyde daha fazla bulunmuştur. Öncelikli olmayanlar ile karşılaştırıldığında, öncelikli olguların ÇDDÖ ve KDÖ problem puanları ve GGA puanları anlamı düzeyde daha yüksek, ÇDDÖ Okul yeterlik puanı dışındaki tüm ÇDDÖ ve KDÖ yeterlik puanları anlamı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Olguların ÇRSÖÖ ve GAS puanları arasında çok güçlü; ÇRSÖÖ ile GGA, ÇDDÖ ve KDÖ problem puanları arasında orta derecede anlamı pozitif korelasyon saptanmıştır. Değişik kesim noktalarında ÇRSÖÖ ve GAS puanları, hekim yönlendirmeleriyle orta derecede tutarlı bulunmuştur. ÇRSÖÖ ve GAS’ın ‘öncelikli’ yönlendirilmeyi öngörme gücünün yüksek olduğu saptanmıştır.

Ergenlik döneminde duygudurum belirtilerinin arttığı²⁸ ve madde kullanımı, depresyon, anoreksiya nervosa gibi daha ciddi ruhsal bozuklukların ortaya çıkmaya başladığı bildirilmektedir.³¹ Ergenlik, kronik veya tekrarlayan bozuklukların sıklıkla ilk olarak başladığı ve sigara-alkol-madde kullanımı gibi risklerin de arttığı bir dönemdir.³² Ergenlikte çocukluğa göre içe yönelim sorunlarının arttığını,³³⁻³⁵ Sorunların daha küçük yaşta ortaya çıkmasının olumlu prognostik faktör olarak nitelendirilebileceği belirtilmektedir.³⁶ Hong Kong’da yapılan bir araştırmada klinisyenlerin hastaları acil veya öncelikli olarak yönlendirme nedenleri, sırasıyla depresif veya suicidal belirtiler, okula devam sorunları, saldırganlık, şiddetli karşıt olma davranışları, çoğul bedensel yakınmalar, psikotik belirtiler ve istismar riski olarak bildirilmiştir.³⁷ İçe yönelim sorunlarına daha acil veya öncelikli müdahale edilmesi gerektiği ileri sürülmektedir.³⁷ Ayrıca, toplumda ve klinik örneklemde içe yönelim sorunlarının kızlarda, dışa yönelim sorunlarının ise erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir.^{34,35,38,39} Çalışmamızdaki

öncelikli olguların daha büyük yaşta olması, daha çok kız olması ve daha fazla içe yönelim bozukluğu olması bilimsel yazın ile uyumludur.

Bu çalışmada olguların %15'inin parçalanmış ailede yaşadığı (üçte biri boşanma nedeniyle) ve öncelikli olan olgularda parçalanmış ailede yaşama oranının fazla olduğu saptanmıştır. Parçalanmış ailede yaşayan çocuk ve ergenlerin ilk ayrılma döneminde içe ve dışa yönelim sorunları yaşadığı, sonraki dönemlerde özellikle daha az destekleyici ve daha düşük gelirli ev ortamı varlığında daha fazla davranışsal sorunlar yaşadığını.^{40,41} Bu bulgular parçalanmış ailede yaşayan çocukların öncelikli değerlendirme gerektirebilecek ruhsal sorunlar yaşama riski taşıdığını düşündürmektedir.

DSM-IV tanısı koyarken belirti sayısı ve şiddeti önem taşımaktadır.⁴² Yakınma sayısı arttıkça psikiyatrik bozukluk olasılığının belirgin olarak arttığı⁴³ yakınma sayısının ergenlikte okul başarısızlığı ve suç ile ilgili olmayı öngörmeye etkili olabildiği bildirilmektedir.⁴² Bu çalışmada öncelikli olgularda yakınma sayısının fazla bulunması daha ağır zorlukları olan ve tanı konabilir sorunları olan bireylerin daha çok öncelikli gruba alındığını düşündürmektedir.

Altı aydan daha kısa süreli sorunların hızlı ve kısa süren müdahaleden yararlanma olasılığının daha fazla olduğu için kısa sürenin olumlu prognostik faktör olduğu ileri sürülmüştür.³⁶ Bu çalışmadaki olgularda öncelikli grupta sorunların daha yakın dönemde başladığı saptanmıştır. Bu bulgu, öncelikli gruptaki olguların yeni başlayan sorunlar için değerlendirme ve tedavi planına daha fazla gereksinimi olmasından kaynaklanabilir.

Bu çalışmada, hekimin klinik değerlendirmesine göre öncelikli gruba alınan olgular ile öncelikli olmayan gruptakilerin ÇRSÖÖ, GAS, GGA, ÇDDÖ ve KDÖ puanları karşılaştırıldığında öncelikli olguların tüm ruhsal sorun puanları daha yüksek iken ÇDDÖ Okul puanı dışındaki tüm yeterlik puanlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, beklendiği gibi, öncelikli gruba alınan olguların ruhsal belirtilerinin daha fazla ve işlevsellik düzeylerinin daha düşük olduğunu düşündürmektedir. Önceliklendirme kararı üzerinde okul yeterlik farkı olmaması, triaj görüşmelerinde bu alanın yeterli düzeyde değerlendirilememesi ile ilgili olabilir. Ebeveyn veya ergen düşük düzeyde okul yeterliği bildirimine rağmen ölçeklerin triaj aşamasında hekim kanaati için yeterli veri oluşturmadığı düşünülebilir.

ÇRSÖÖ, GAS ile güçlü, ruhsal sorunlar ile orta, yeterlik alanları ile düşük düzeyde koreledir. GAS ile ÇRSÖÖ arasında, ergenlerde yapılan bir başka araştırmada²⁴ ve Kanada'da 497 hasta üzerinde yapılan bir başka araştırmada⁷ güçlü korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, ÇRSÖÖ ile GAS arasındaki korelasyon değeri yurt dışında yapılan araştırmalardan daha yüksek bulunmuştur. Bu ilişki, her ne kadar değerlendiriciler ÇRSÖÖ puanlarına kör olsa da, GAS'ın ÇRSÖÖ maddelerinin değerlendirilmesi sonrası 18. Madde olarak doldurulması, aynı değerlendiricinin olması ve bu yolla ÇRSÖÖ'ye en yakın değerlendirmenin elde edilmesi ile ilişkili olabilir. ÇRSÖÖ ve GAS ile problem/güçlük alanlarını değerlendiren alt testlerin puanlarının orta düzeyde, işlevsellik değerlendirmelerinin ise daha çok zayıf korelasyon göstermesi, ÇRSÖÖ ve GAS değerlendirmesinde işlevsellikten çok ruhsal belirtilerin dikkate alındığını düşündürmektedir. Korelasyon sonuçlarına benzer şekilde, ROC eğrisi ile değerlendirildiğinde, olguların öncelikli yönlendirilmesini öngörmeye tüm ölçeklerin anlamlı etkisi olduğu ve en güçlüden itibaren sırası GAS, ÇRSÖÖ, ruhsal problem şiddeti, ve yeterlilik düzeyinin düşük olması olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, sadece ebeveyn veya ergenin ölçek doldurması şeklinde yapılacak bir öncelik değerlendirmesinin belirgin sınırlılıkları olabileceğini düşündürmektedir.

ÇRSÖÖ ve GAS için belirlenen kesim noktalarında hesaplanan kappa değerleri hekim yönlendirmeleriyle anlamlı düzeyde orta derece tutarlı bulunmuştur. ÇRSÖÖ ve GAS'ın kesim noktası arttıkça hekim yönlendirmesiyle tutarlılıkları (kappa değeri) artmaktadır. Medyan üstü ve 75 persentil üstü kesim noktalarında hesaplanan kappa değerleri GAS'ta ÇRSÖÖ'e göre biraz fazladır. Bu bulgu,

hekimlerin yönlendirme kararlarını GAS'a doğrudan yansıtabildiklerini, buna karşın ÇRSÖÖ'de madde puanlarına kör olduklarından ötürü tutarlılığın azalmış olabileceğini düşündürmektedir. Hemşire tarafından yapılan telefon triajında belirlenen öncelik düzeyleri ile ilk görüşmede klinisyenlerin belirlediği öncelik düzeylerinin karşılaştırıldığı bir araştırmada; triaj uygulamasının klinisyenin yönlendirmesine oranla daha fazla hastayı öncelikli veya erken randevu verilecek gruba yönlendirdiği, öncelikli ve erken yönlendirmeler birleştirildiğinde her iki değerlendirmenin tutarlılığının arttığı bildirilmiştir.³⁷

Sonuç olarak, öncelikli olgularda, öncelikli olmayanlara göre, daha büyük yaşta olma, 6. sınıf ve üzeri sınıfta olma, kız cinsiyetinde olma, parçalanmış ailede yaşama, yakınma sayısı, bir yıl ve daha kısa süreli hastalığın olması ve içe yönelim bozukluğu ön tanısının olması anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur. Öncelikli olmayanlar ile karşılaştırıldığında, öncelikli olguların ruhsal problemleri daha yüksek, okul yeterliği dışındaki yeterlik alanları daha düşük bulunmuştur. ÇRSÖÖ, GAS ile güçlü, ruhsal sorunlar ile orta, yeterlik alanları ile düşük düzeyde koreledir. Bnezer şekilde, olguların öncelikli yönlendirilmesini öngörmede tüm ölçeklerin anlamlı etkisi olup, en güçlüden itibaren öngörme gücü sırası GAS, ÇRSÖÖ, ruhsal problem şiddeti, ve yeterlilik düzeyi düşüklüğüdür.

Çocuk ruh sağlığı hizmeti almak üzere başvuran hastaların öncelik düzeyinin belirlenmesinde kullanılmak üzere geliştirilen ve yurt dışında geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış ÇRSÖÖ, bu çalışma ile Türk çocuk ve ergen popülasyonunda hastaların önceliklerinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği yönünde kanıtlar elde edilmiştir. Elde edilen bulgular, ruhsal sorunları olan çocuk ve ergenlerin öncelik düzeyini belirleme sürecinde sadece ebeveyn veya ergenin ölçek doldurması şeklinde yapılacak bir öncelik değerlendirmesinin belirgin sınırlılıkları olabileceğini ve ÇRSÖÖ'nün klinik kararı destekleyebilecek iyi bir nesnel araç olduğunu düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, et al. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56:345–365
2. Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardıc U, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nord J Psychiatry*. 2019 Feb;73(2):132-140. doi: 10.1080/08039488.2019.1574892. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30964388.
3. Costello EJ, Copeland W, Angold A. Trends in psychopathology across the adolescent years: what changes when children become adolescents, and when adolescents become adults? *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Oct;52(10):1015-25. doi: 10.1111/j.1469-7610.2011.02446.x. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21815892; PMCID: PMC3204367.
4. Collishaw S. Annual research review: Secular trends in child and adolescent mental health. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015 Mar;56(3):370-93. doi: 10.1111/jcpp.12372. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25496340.
5. Becker A, Hagenberg N, Roessner V ve ark. Evaluation of the self reported SDQ in a clinical setting : Do self reports tell us more than ratings by adult informants. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13(suppl 2):17-24.
6. Pottick KJ, Warner LA, Isaacs M, Henderson MJ ve ark. Children and adolescents admitted to specialty mental health care programs in the United States, 1986 and 1997. In R. W. Manderscheid & M. J. Henderson (Eds.), *Mental Health, United States, 2002* Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration. 2004;314-326. <http://mentalhealth.samhsa.gov/publications/allpubs/sma04-3938/Chapter20.asp>

7. Cawthorpe D, Wilkes CR, Rahman A, Smith DH, Conner-Spady B, McGurran JJ, Noseworthy TW. Priority-setting for children's mental health: clinical usefulness and validity of the priority criteria score. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;16(1):18-26.
8. Laitinen-Krispijn S, Van der Ende J, Wierdsma A, Verhulst F. Predicting adolescent mental health service use in a prospective record linkage study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1073-1080.
9. Potter R, Darwish A. Predicting attendance at child and adolescent clinics. *Psychiatr Bull* 1996;20:717-718.
10. Foreman DM, Hanna M. How long can a waiting list be? The impact of waiting time on intention to attend child and adolescent psychiatric clinics. *Psychiatr Bull* 2000;24:211-213.
11. Benway CB, Hamrin V, McMahon TJ. Initial appointment nonattendance in child and family mental health clinics. *Am J Orthopsychiatry* 2003;73:419-428.
12. Watt BD, Dadds MR. Facilitating treatment attendance in child and adolescent mental health services: a community study. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2007;12(1):105-116.
13. Jones SM, Bhadrinath BR. GPs' views on prioritisation of child and adolescent mental health problems. *Psychiatr Bull* 1998;22:484-486.
14. Rawlinson S, Williams R. The primary/secondary care interface in child and adolescent mental health services: the relevance of burden. *Curr Opin Psychiatry* 2000;13:389-395.
15. World Health Organization. ATLAS: Child and adolescent mental health resources. Global Concerns: Implications for the future. 2005.
16. Karabekiroğlu K, Miral S. Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanlığı eğitimi. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı (Editörler: Çetin FÇ, Coşkun A, İşeri E, Miral S, Motavallı N, Pehlivan Türk B, Türkbay T, Uslu R, Ünal F). Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2008;846-853.
17. Çetin FÇ. Çocuk ve ergen ruh sağlığı politikaları. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı (Editörler: Çetin FÇ, Coşkun A, İşeri E, Miral S, Motavallı N, Pehlivan Türk B, Türkbay T, Uslu R, Ünal F). Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2008;854-861.
18. Hadorn DC and the Steering Committee of the Western Canada Waiting List Project. Setting priorities for waiting lists: defining our terms. *Can Med Assoc J* 2000;163:857-860.
19. Smith DH, Hadorn DC and the Steering Committee of the Western Canada Waiting List Project. Lining up for children's mental health services: a tool for prioritizing waiting lists. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:367-376.
20. Noseworthy TW, McGurran JJ, Hadorn DC. and the Steering Committee of the Western Canada Waiting List Project. Waiting for scheduled services in Canada: development of priority-setting scoring systems. *J Eval Clin Pract* 2003;9:23-31.
21. Brown SA, Parker J D, Godding PR. Administrative, clinical and ethical issues surrounding the use of waiting lists in the delivery of mental health services. *J Behav Health Serv Res* 2002;29(2):217-228.
22. Woodhouse AE. Reducing waiting times: using an opt-in system and changing prioritisation criteria. *Child Adolesc Ment Health* 2006;11(2):94-97.
23. Children's Mental Health Priority Criteria Tool
http://www.wcwl.org/media/pdf/library/prioritization_tools.7.pdf Kaltiala-Heino R, Fröjd S, Autio V, Laukkanen E ve ark. Transparent criteria for specialist level adolescent psychiatric care. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16(4):260-270.
24. Yazıcı K, Yazıcı A, Bıçer A, Tot Ş. ve ark. Kronik ağrı hastalarında anksiyete ve depresyonun yaşam kalitesine etkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003;13:72-77.

25. Gould D, Kelly D, Goldstone L, Gammon J. Examining the validity of pressure ulcer risk assessment scales: developing and using illustrated patient simulations to collect the data. *J Clin Nurs* 2001;10(5):697-706.
26. Goodman R, Meltzer H, Bailey V. The Strengths and Difficulties Questionnaire: A pilot study on the validity of the self report version. *Int Rev Psychiatry* 2003;15:173-177.
27. Yalın Ş. Türkçe Güçler ve Güçlükler Anketi'nin (GGA) ileri psikometrik özellikleri. Tıpta Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, 2008.
28. Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 profile. Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry, 1991.
29. Erol N, Şimşek Z. Çocuk ve Gençlerde ruh sağlığı, yeterlik alanları, davranış ve duygusal sorunların dağılımı. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. (Hazırlayanlar: Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek Z) TC. Sağlık Bakanlığı, Ankara 1998 s:25-75.
30. Costello E, Foley D, Angold A. 10-Year research update review: the epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders: II. developmental epidemiology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(1):8-25.
31. Sawyer M, Giesen F. Undergraduate teaching of child and adolescent psychiatry in Australia: survey of current practice. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41(8):675-681.
32. Meriçli M, Yıldız T, Baykal S. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniğine Başvuran Olgularda Sosyodemografik Özellikler, Semptom ve Tanı Dağılımı. *Namık Kemal Tıp Dergisi* 2019; 7: 140-145
33. Jozefiak T, Larsson B, Wichstrøm L, Rimehaug T. Competence and emotional/behavioural problems in 7-16-year-old Norwegian school children as reported by parents. *Nord J Psychiatry*. 2012 Oct;66(5):311-9. doi: 10.3109/08039488.2011.638934. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22171934.
34. Görmez V, Örengül AC, Baljinnyam S, Aliyeva N. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda tanı dağılımı ve demografik özellikler. *JMOOD* 2017; 7: 41-46.
35. Carr, A. Handbook of Child and Adolescent Clinical Psychology: A Contextual Approach. London: Routledge 1999.
36. Lai KYC. The establishment of a triage system in a child and adolescent psychiatry clinic in Hong Kong. *Child Adolesc Ment Health* 2006;11(4):204-207.
37. Aras Ş, Ünlü G, Varol Taş F. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda belirtiler, tanılar ve tanıya yönelik incelemeler. *Klinik Psikiyatri* 2007;10:28-37.
38. Çeri V, Özer Ü, Layık ME, İz FBA. Bir Çocuk Psikiyatri Ayaktan Tedavi Ünitesine Başvuran Çocuk ve Ergenlerde Gözlenen Psikiyatrik Bozuklukların Değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi Medical Journal* 2018; 25: 520-26.
39. Weaver JM, Schofield TJ. Mediation and moderation of divorce effects on children's behavior problems. *J Fam Psychol*. 2015 Feb;29(1):39-48. doi: 10.1037/fam0000043. Epub 2014 Nov 24. PMID: 25419913; PMCID: PMC5051343.
40. Amato PR, James S. Divorce in Europe and the United States: commonalities and differences across nations. *Fam Sci* 2010;1:2-13.
41. Stoep AV, Weiss N S, McKnight B, Beresford S A A ve ark. Which measure of adolescent psychiatric disorder—diagnosis, number of symptoms, or adaptive functioning—best predicts adverse young adult outcomes? *J Epidemiol Community Health* 2002;56:56-65.
42. Ocaktan ME, Özdemir O, Akdur R. Birinci basamakta ruh sağlığı hizmetleri. *Kriz Dergisi* 12(2):63

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Kore Akupunktur Tedavi Felsefesi Korean Acupuncture Treatment Philosophy****Dr. Öğretim Üyesi Serhat Koran***İstanbul Medipol Üniversitesi***Özet**

Kore Tıbbı, Kore Milliyetine özgün kültürü temel alarak Han Tıbbı Teorisine göre kendi milliyetinin tedavi pratiğinden oluşan tecrübelerle meydana gelmiş olan geleneksel bir tıp sistemidir.

Temelleri Çin Tıbbı'na dayanan Kore Tıbbı'nda tedavide bitkisel ilaçlar, akupunktur, moksa tedavisi (yakı), hacamat (yaş ve kuru), aromaterapi, meditasyondan ve Sasang Tipolojisi önemli yer tutmaktadır.

Kore Tıbbında, Sasang Yapısal Tipolojisine göre insanlar gruplara ayrılmış olup akupunktur ve fitoterapi tedavileri gruplara özgü düzenlenmektedir.

Kore akupunkturunu da Sasang Tipolojisi temeline dayanarak uygulanan bir tedavi şeklidir. Kore Akupunkturunda Sasang Yapısal Tıbbına göre insanlar 4 gruba ayrılır. Bu gruplar doğuştan gelen patofizyolojik yatkınlıklarına göre tedavi edilir. Bu 4 grup; mizaç yapısı, davranış kalıpları, fiziksel özellikler ve biyo-psikolojik özelliklerine göre ayrılmıştır.

Sasang Yapısal Tıbbı grupları; Tae-Yang, So-Yang, Tea-Eum ve So-Eum' dır. Kore Akupunktur felsefesine göre her grubun zayıf ve kuvvetli organları vardır. Tae-yang için zayıf organ karaciğer, güçlü organ akciğer, so-yang için böbrek ve dalak, tae-eum için akciğer ve karaciğer, so-eum için ise zayıf organ dalak güçlü organ böbrekdir. Sasang yapısal tıbbı ile alakalı çalışmalara baktığımızda Kore Akupunktur Tedavisinin etkili olduğu sonuçlarına varılsa da bu alanda yapılacak daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğu da bir gerçektir.

Anahtar kelimeler: Kore akupunktur, sasang tipolojisi, tae-geuk akupunktur, geleneksel tıp

Abstract

Korean Medicine is a traditional medical system that has come into being with the experience of the treatment of its own nationality according to the Han Medicine Theory, based on the culture unique to the Korean Nationality.

In Korean Medicine, which is based on Chinese Medicine, herbal medicines, acupuncture, moxa therapy (moxibustion), cupping (wet and dry), aromatherapy, meditation and Sasang Typology have an important place in the treatment.

In Korean Medicine, people are divided into groups according to Sasang Structural Typology, and acupuncture and phytotherapy treatments are organized according to groups.

It is a treatment method applied in Korean acupuncture based on Sasang Typology. People are divided into 4 groups according to Sasang Structural Medicine in Korean Acupuncture. These groups are treated according to their innate pathophysiological predisposition. These 4 groups; It is divided according to temperament structure, behavioral patterns, physical characteristics and bio-psychological characteristics.

Sasang Structural Medicine groups; Tea-Yang, So-Yang, Tea-Eum and So-Eum. According to the Korean Acupuncture philosophy, each group has weak and strong organs. The weak organ is the liver for Tae-yang, the strong organ is the lung, the kidney and spleen for the so-yang, the lung and liver for the tae-eum, and the weak organ for the so-eum is the strong organ kidney.



When we look at the studies on Sasang structural medicine, it is concluded that Korean Acupuncture Therapy is effective, but it is a fact that more randomized controlled studies are needed in this field.

Key words: Korean acupuncture, sasang typology, tae-Geuk acupuncture, complementary medicine.

1. Kore Sasang Yapısal Tıbbı Temel Özellikleri

Kore Tıbbı, Kore toplumuna özgün kültürü temel alarak Han Tıbbı Teorisine göre kendi milliyetinin tedavi pratiğinden oluşan tecrübelerle meydana gelmiş olan geleneksel bir tıp sistemidir.¹ Temelleri Çin Tıbbı'na dayanan Kore Tıbbı'nda tedavide bitkisel ilaçlar, akupunktur, moksa tedavisi (yakı), hacamat (yaş ve kuru), aromaterapi, meditasyondan ve Sasang Tipolojisi önemli yer tutmaktadır.^{2,3}

1.1 Sasang Yapısal Tıbbı

Sasang Yapısal Tıbbı (SYT), Koreli hekim olan Lee Jema (1837-1900) tarafında geliştirildi.³ SYT tiplendirmesine göre insanlar doğuştan gelen patofizyolojik yatkınlıklarına göre 4 gruba ayrılır ve bu gruplarına göre tedavi edilir. Bu gruplar Taeyang, Taeum, Soyang ve Soeum'dur. Gruplar, mizaç yapısı, davranış kalıpları, fiziksel özellikler ve biyo-psikolojik özelliklerine göre ayrılmıştır.^{3,4,5,6,7}

1.2 Sasang Yapısal Tıbbı Grupları

SYT' a göre grupların özellikleri; A) Tae-yang; Doğası üzüntüdür. Güçlü organı akciğer, zayıf organı karaciğerdir. Karakteristiği yaratıcı, pozitif, ilerici, etkileyici, cesur ve aceleci bir zihin yapısı vardır. B) So-yang; Doğası öfkesir. Güçlü organı dalak, zayıf organı böbrektir. Kararsız, ödün vermekten sıkılan, doğrucu ve sıcak huylu bir mizacı vardır. C) Tae-eum; Bu kişilik yapısındaki bireylerin doğası sevinçtir. Güçlü organı karaciğer, zayıf organı akciğerdir. Kişilik yapısı olarakta nazik, mesleğe düşkün, dayanıklı, espirili, korkaktır. D) So-eum; bu grup kişilerin doğası zevktir. Güçlü organı böbrek, zayıf organı dalaktır. Zarif, ılımlı, negatif, bencil, akıllı, düzenli ve kıskanç bir yapısı vardır.³

1.3 Sasang Yapısal Tipolojisi

Bu dört grubun kesin olmamakla beraber beklenen karakteristik fiziksel ve vücut şekil özellikleri de vardır. Tae- yang; Düşük bel/ kalça oranı, geniş yüz yapısı, geniş ensekökü, kısa boy ve kısa göğüs çevresi olabilir. Alt ekstemitede ani güçsüzlük ve kusma görülebilir. So-yang; Kısa ufak kişiler, düşük bel/ kalça oranı vardır Kabızlık, reflü ve uykusuzluk sıkça beklenir. Tae-eum; Uzun boylu iri kişiler olması beklenen bir durumdur. Yüksek kemik oranı, yüksek bel/ kalça oranı, kalın bel vardır. Fazla terlemez, diyabet, metabolik sendromu, inme, obstruktif uyku apne sendromu, inme ve irritable barsak sendromu sık görülebilir. So-eum; Zayıf, çelimsiz olabilirler, düşük bel/ kalça oranı vardır. Hazımsızlık, dispne, sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve nevrotik semptomlar görülebilir.³

Grupların belirlenmesinde kullanılan testler; Mizaç ve Karakter Envanteri (TCI), Sasang Yapısal Tanısı İçin Sorular (QSCD) ve Sasang Sınıflandırma Soruları (SSCQ)' dır.

SYT' de grupların tedavisi bitkisel tedavi ve akupunktur tedavileri ile yapılır. Kullanılan akupunktur tedavilerinden biri Kore Tae-Geuk Akupunkturudur (TGA). Kore TGA ilk olarak Dr. Byunhaeng Lee tarafından 1974 yılında uygulandı.³ TGA' da, belirlenen 4 gruba özgü akupunktur noktaları kullanılır.

2. TAE-GEUK Akupunktur

2.1 Tae-Geuk Akupunktur Tedavi İlkesi

Tae-Geuk Akupunktur, SYT temeline göre ayrılan bu 4 grubu kendine has akupunktur noktaları ile tedavi eder. TGA' da ana organlar arasındaki enerji uyuşmazlıklarını temel alarak akupunktur tedavisi uygulanır.^{3,5,6} SYT' na göre kişilerin doğuştan gelen mizaç ve kişilik ve fiziksel gelişiminde



dört organ (meridyen) görev alır. Bunlar akciğer, dalak, böbrek ve karaciğerdir; kalp bu dört organın yönetim merkezi olarak görülür. Uygulanan akupunktur noktaları; Lv-3, Lu-9, LI-4, Ki-3, SP-3, He-3, He-4, He-7, He-8' dir.³

2.2 Nokta Seçimi ve Akupunktur Uygulama Şekli;

Tae-Yang grubunda enerjisi yüksek akciğeri baskılamak için Lu- 9' a inhibisyon, zayıf Karaciğeri desteklemek için Lr-3' e stimülasyon uygulanır. Metal elementi olan Akciğeri kontrol etmek için de Ht 8 (Fire point) stimüle edilir.³ So-Yang grubunda enerjisi yüksek dalak baskılanmak için Sp-3' e inhibisyon uygulanır, zayıf böbrek güçlendirmek için Ki-3' e stimülasyon uygulanır. Earth elementi olan dalak enerjisi düşürmek için Ht 3 (Water) de stimüle edilir.³ Tae-Eum grubu kişilerde enerjisi yüksek karaciğer baskılanmak için Lr-3' e inhibisyon yapılır, ayrıca zayıf olan akciğer kuvvetlendirilmek için de Lu-9' e stimülasyon yapılır. Wood elementi olan Karaciğer kontrol etmek için Ht-4 (metal) stimüle edilir.³ So-Eum grubunda da enerjisi yüksek olan böbrek baskılanmak için Li-4 inhibe edilir, enerjisi zayıf olan dalak kuvvetlendirmek için Sp-3 stimüle edilir ayrıca water elementi olan böbrek baskılamak için Ht-7 (Earth) stimüle edilir.³ Stimülasyon işlemleri akupunktur iğnesinin sağa çevrilmesiyle, inhibisyon işlemi de iğnenin sola çevrilmesiyle uygulanır.³

3. Kore Tıbbi Konulu Bilimsel Çalışmalar

SYT üzereine yapılan çalışmaların çoğu son 10 yıl içinde yapılmıştır. Fonksiyonel dispepsi, lipid metabolizmasına etkisi, bağışıklık sistemi üzerine etkisi, vücut ısısı üzerine etkisi ve sasang tipolojine özgü grupların hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom, uyku kalitesi, üriner fonksiyon, akciğer fonksiyonu ve kanser ile ilişkileri değerlendirilmiştir.⁷⁻¹⁶

Kaynaklar

1. Kim JY, Duc D. Sasang Constitutional Medicine as a Holistic Tailored Medicine. eCAM 2009; 6 (1): 11-19).
2. Miray Arslan¹, Bilge Sözen Şahne², Sevgi Şar³.Dünya'daki geleneksel tedavi sistemlerinden örnekler: genel bir bakış Examples of the Traditional Treatment Systems from the World: A General Overview . 2016.
3. Chae H, Lee J, Jeon ES, Kim JK. "Personalized acupuncture treatment with Sasang typology." Integr Med Res. 2017 Dec;6(4):329-336. doi: 10.1016/j.imr.2017.07.002. Epub 2017 Jul 14.PMID: 29296559
4. Yin, C, Park, H.J., Chae, Y, et al. Korean Acupuncture: The Individualized and Practical Acupuncture. Neurological Research, 29, 10-15.2007
5. Munsu Kang, Gyung Yu*, Lakhyung Kim. 2015. A Study on Personality Traits and Cognitive Characteristics of the Sasang Constitution using Neuropsychological and Personality Tests . Department of Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Woosuk University, *Balgeun Communication Clinic Received: May 24, 2015 Revised: June 15, 2015 Accepted: June 17.
6. Dai-Sung Choi, Lak-Hyung Kim, Won-Young Sung, Su-Jin Han, Dong-Yoon Shin, Jeong-Mo Song. 2011."Characteristics of each Sasang Constitutional Type as assessed by the Temperament and Character Inventory (TCI)." Dept. of Sasang Constitutional Medicine, College of Korean Medicine, Woosuk University * Dept. of Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Woosuk University.

7. [Munkhgerel Oyungerel](#), [Nam Sik Kim](#), [Jin Youp Kim](#), [Yong Suk Kim](#), [Sang Soo Nam](#). 2013. Effects of *Taeguk* Acupuncture on the Autonomic Nervous System by Analyzing Heart Rate Variability in *Taeumin*. *The Acupuncture*; 30(4): 87-94.
8. Kim YJ, Ahn YC, Son CG. [Sasang constitution affects the prevalence of functional dyspepsia](#). *BMC Complement Altern Med*. 2015 May 20;15:150. doi: 10.1186/s12906-015-0674-8.
9. Kim MJ, Lee DH, Ahn J, Ha TY, Jang YJ, Do E, Jung CH. A Pilot Study on Characteristics of Metabolomics and Lipidomics according to Sasang Constitution. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018 May 30;2018:9214960. doi: 10.1155/2018/ 9214960. eCollection 2018.
10. Kim Y, Park K, Yoo J, Jang E.J. [Sasang Constitution May Play a Key Role in Increasing the Number of Sub-Elements of Metabolic Syndrome](#). *Altern Complement Med*. 2016 Mar;22(3):204-11. doi: 10.1089/acm.2015.0209. Epub 2016 Feb 25.
11. Pham DD, Leem CH. [Body temperature regulation: Sasang typology-based perspective](#). *Integr Med Res*. 2015 Dec;4(4):189-194. doi: 10.1016/j.imr.2015.08.001. Epub 2015 Aug 17. PMID: 28664126
12. Lee J, Kang W, Cho J, Cho C, Yoo H, Son C. [Cancer incidence varies significantly depending on sasang constitution of traditional Korean medicine](#). *J Tradit Chin Med*. 2013 Jun;33(3):312-5. doi: 10.1016/s0254-6272(13)60171-5.
13. Lee S, Lee Y, Han SY, Bae N, Hwang M, Lee J, [Urinary Function of the Sasang Type and Cold-Heat Subgroup Using the Sasang Urination Inventory in Korean Hospital Patients](#). *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020 Sep 9;2020:7313581. doi: 10.1155/2020/7313581. eCollection 2020.
14. Lee HY, Lee WJ, Kim HW, Jang ES, Ahn YC, Ku BC. [A Systematic Review on Sasang Constitutional Type-Associated Susceptibility to Disorders in Korea](#). *J Altern Complement Med*. 2016 Dec;22(12):950-956. doi: 10.1089/acm.2016.0177. Epub 2016 Oct 18.
15. Yoon J, Leem CH, Kim JY. [Pulmonary Function Difference in Sasang Constitutional Types](#). *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018 May 2;2018:9074613. doi: 10.1155/2018/9074613. eCollection 2018.
16. Shin S, Kim YH, Hwang MW. [Diagnosis and treatment principle in Sasang medicine: original symptom](#). *Integr Med Res*. 2016 Jun;5(2):99-104. doi: 10.1016/j.imr.2016.03.005. Epub 2016 Mar 21.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Endoskopik Sinüs Cerrahisinde Hemorajik Komplikasyonların Önlenmesi ve Yönetimi****Dr. Öğretim Üyesi Elif Karalı¹**¹Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi**Özet**

Endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) kulak burun boğaz kliniklerinde sık uygulanan bir prosedürdür. ESC sonrası minör ve majör komplikasyonların genel insidansı %0,4 ile %30 arasındadır. Artan cerrahi deneyim, gelişmiş teknikler ve ekipman bu prosedürü temelde güvenli kılar. Postoperatif kanama komplikasyonların %23 ile %39'unu oluşturur. Nadiren de olsa, majör kanama hasta için ciddi olabilir ve uygun önlem hemen alınmazsa morbidite ve mortalitede artışa neden olur. Güvenli bir endoskopik sinüs cerrahisi gerçekleştirmek, burun ve paranasal sinüslerin vasküler anatomisinin tam olarak anlaşılması ve kanamaya yol açan yaygın tuzaklardan kaçınılması ile mümkün olabilir. Ayrıca , internal karotis arter hasarı dahil şiddetli hemorajik komplikasyonlar durumunda, uygun planlama ve yönetim ciddi sekellerin oluşmasını önleyebilir. Bu bölümde endoskopik sinüs cerrahisi sırasında ve sonrasında oluşabilecek hemorajik komplikasyonlar, cerrahi anatominin gözden geçirilmesi, önleyici tedbirler ve komplikasyonların yönetimi ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: sinüs cerrahisi, kanama, orbital hematoma, intraoperatif komplikasyonlar

Abstract

Endoscopic sinus surgery (ESS) is one of the common procedures in otolaryngology. The overall incidence of minor and major complication after ESS is range from 0.4% to 30%. Increased surgical experience, advanced techniques and equipment make this procedure essentially safe. Postoperative bleeding accounts for 23% to 39% of complications. Occasionally, massive bleeding can be serious to the patient and, if appropriate action is not taken immediately, causes increased morbidity and mortality. To performing a safe sinus procedure, a thorough understanding of the vascular anatomy of the nose and paranasal sinuses and avoidance of common pitfalls leading to hemorrhage are imperative. In addition, in the case of severe hemorrhagic practice, including internal carotid artery damage, proper planning and serious sequelae can be prevented from occurring. This guideline should address hemorrhagic complications, review of anatomy, precautions and complications that can be applied during and after endoscopic sinus surgery.

Keywords: sinus surgery, hemorrhage, orbital hematoma, intraoperative complications

1. Giriş

Endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) kulak burun boğaz kliniklerinde sık uygulanan cerrahi prosedürlerden biridir. ESC sonrası minör komplikasyonların insidansı %0-1,5 ve majör komplikasyon insidansı %1,1-20,8 arasındadır^{1,2}. Artan cerrahi deneyim, gelişmiş teknikler ve ekipman bu prosedürü temelde güvenli kılar. Postoperatif kanama komplikasyonların %23 ile %39'unu oluşturur^{3,4}. Nadir olarak meydana gelen transfüzyon ihtiyacı olan majör kanama oranı geniş hasta verilerinin incelendiği



bir çalışmada %0,76 olarak bildirilmiştir⁵. Nadiren de olsa, majör kanama hasta için ciddi olabilir ve uygun önlem hemen alınmazsa morbidite ve mortalitede artışa neden olur. Güvenli bir endoskopik sinüs cerrahisi gerçekleştirmek, burun ve paranasal sinüslerin vasküler anatomisinin tam olarak anlaşılması ve kanamaya yol açan yaygın tuzaklardan kaçınılması ile mümkün olabilir. Ayrıca, internal karotis arter hasarı dahil şiddetli hemorajik komplikasyonlar durumunda, uygun planlama ve yönetim ciddi sekellerin oluşmasını önleyebilir. Bu bölümde endoskopik sinüs cerrahisi sırasında ve sonrasında oluşabilecek hemorajik komplikasyonlar, cerrahi anatominin gözden geçirilmesi, önleyici tedbirler ve komplikasyonların yönetimi ele alınmıştır.

2. Burun Ve Sinüslerin Vasküler Anatomisi

Burun ve paranasal sinüslerin vasküler kaynağı internal karotid arterin oftalmik dalı ve eksternal karotid arterin maksiller dalıdır. Sfenopalatin arter (SPA), pterygopalatin fossada bulunan iç maksiller arterin uç arteridir sfenopalatin arter lateral nazal duvardaki sfenopalatin forameninden (SPF) çıkar ve orta ve üst konka bazal lamellaları arasındaki süperior meatusta yer alır. SPF süperiorda sfenoid gövdesi tarafından, anteriorda palatin kemiğin orbital prosesi ile posteriorda palatal kemiğin sfenoidal prosesi tarafından sınırlanır. SPF'nin yeri farklı pozisyonlarda raporlansa da ameliyat sırasında sfenopalatin foramen aranırken, orta konkanın yatay lamelinin arka ucunun üzerinde bulunduğunu varsaymak yararlıdır⁶. SPF ile oldukça tutarlı bir ilişkiye sahip olduğu gösterilen crista ethmoidalisin palatin kemiğin dik plakasında konumlandırılması, cerrahın, vakaların%95' inde crista ethmoidalisin arka tarafında bulunan SPF'yi bulmasına yardımcı olur⁷. Ayrıca Bolger ve ark.⁸ gerçekleştirdiği kadavra diseksiyonunda SPA'nın 22 kadavradan 21'inde crista ethmoidalisin arkasından SPF'den çıktığını buldu. Aşırı kanama, endoskopik sinüs cerrahisi sırasında sfenopalatin arterin dallarının yaralanmasından kaynaklanabilir. SPA çoğu hastada burun eşiğinden 6cm uzaklıktadır⁶. SPA sfenopalatin forameninden çıkmadan önce dallara ayrılır ve burun boşluğuna çok sayıda aksesuar foramen yoluyla girebilir.

SPA'nın ana dallarından olan septal arter, sfenopalatin forameninden çıkar, sfenoid sinüsün anteroinferior duvarından geçerek nazal septum üzerinde dağılır. Posterior septal dal ESC sonrası kanama nedeniyle en dikkat çekici olanıdır.

Posterior septal arter, SPA'nın posterior nazal septuma ve nazal boşluğa kan sağlayan bir dalıdır. Aynı zamanda kafa tabanı rekonstrüksiyonu için kullanılan nazoseptal flebin dayandığı vasküler pediküldür. Posterior septal arter, sfenoid sinüsün alt yüzü boyunca uzanır ve sfenoidotomi oluştururken veya hipofiz hipofizektomi için maruziyet sağlarken yaralanabilir. Posterior septal daldan kanama hızlı olabilir, ancak monopolar veya bipolar koter ile kolayca kontrol edilebilir.

İnternal karotid arter (IKA), sfenoid sinüsün lateral kısmı ile yakından ilişkilidir. Parafaringeal, petröz, paraklival, kavernoöz ve supraklinoid olarak adlandırılan bölümlere ayrılır. Sfenoid sinüsün intersinus septasyonları sıklıkla doğrudan karotis kanalına girer ve bu septasyonların çıkarılması sırasında IKA'yı yaralanma riskine sokar. İyi pnömatize edilmiş bir sfenoid sinüste, IKA'nın kavernoöz ve paraklival segmentleri travmatik yaralanma için büyük risk altındadır. İKA'nın kavernoöz kısmı, sfenoid sinüsün arka yan çatısına dayanır. Sfenoid sinüste lateral olarak, ön klinoidin pnömatizasyonu, opticocarotid girintisine neden olur. IKA'nın paraklival segmenti, klival girintisinin yanal yönü boyunca ilerler.

Anterior etmoid arter (AEA), ICA'dan ayrılan oftalmik arterin bir dalıdır. Etmoid ve frontal sinüslere, anterior nazal septuma ve meninkslere kan sağlar. AEA, kafa tabanı boyunca posterior-lateralden anterior-medial yönde ilerler. Çoğunlukla kafa tabanına tutturulur,

3.Kanamayı Önlemek İçin Preoperatif Önlemler

Endoskopik sinüs cerrahisinde kanama komplikasyonlarını önlemek için alınacak önlemler hastaya operasyon kararı verildiğinde başlar. Ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene gereklidir. Özellikle geçirilmiş cerrahi prosedürleri ve herhangi bir kanama komplikasyonu gelişip gelişmediği, kişisel veya ailevi uzun süreli kanama öyküsü sorgulanmalıdır. Tam kan ve trombosit sayımları, protrombin zamanı ve kısmi tromboplastin zamanı dahil olmak üzere çalışılmalıdır. Daha ileri teşhis çalışmaları için bazı durumlarda bir hematoloğa sevkı gerekli olabilir. Mevcut ilaçların kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmesi gereklidir ve özellikle aspirin ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ameliyattan 7-10 gün önce kesilmelidir. Trombotik veya kardiyak komorbiditeler için warfarin veya diğer kan sulandırıcı ilaçları kullanan hastalarda, reçeteyi yazan hekime danışılmalı ve önerileri doğrultusunda antikoagülanların durdurulması için bir plan yapılmalıdır. Kanı incelttiği ve kanama riskini artırdığı gösterilmiş olan birçok bitkisel ajan veya vitaminin ameliyattan önce durdurulmaları gerekir. Bu takviyeler arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, E vitamini, sarımsak, zencefil, ginkgo biloba ve benzeri yer alır.

Ek olarak, polipli veya belirgin inflamasyonu olan hastalar, intraoperatif kanama için daha büyük risk altında olabilir ve bu hastalarda preoperatif steroidler düşünülmelidir. nazal polipli hastalarda preoperatif steroid kullanılımasının intraoperatif kanamayı etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir⁹. Endoskopik sinüs cerrahisi önsesi steroid kullanım şekli, süresi ve dozu ile ilgili farklı uygulamalar bulunmaktadır. Topikal ilaçların burun içi yayılımı özellikle nasal polipli hastalarda oldukça sınırlıdır. O nedenle topikal steroidin preoperatif kullanımı, yalnızca polipsiz kronik rinosinüzitli veya evre 1 nazal polipli kronik rinosinüziti olan hastalar için yararlı olabilir. Albu ve ark. polipsiz kronik rinosinüzit ve endoskopik evre 1 nazal polipozisli hastalarda yaptıkları çalışmada topikal steroidlerin preoperatif kullanımının kanamayı azalttığını ve cerrahi alanın görünürlüğünü iyileştirerek operasyon süresini kısalttığını göstermişlerdir¹⁰. Sistemik steroidlerin 2 hafta süreyle günde 25 mg ile 6 hafta süreyle günde 50 mg arasında değişen çok çeşitli kullanım dozu ve süresi vardır¹¹.

4. Kanamayı Önlemek İçin İntraoperatif Önlemler Ve Yönetimi

Sinüs cerrahisi sırasındaki kanama miktarı, cerrahi alanın görünürlüğünü önemli ölçüde etkiler. Görünürlük tehlikeye girdiğinde, önemli anatomik işaretlerin belirlenmesi zordur ve komplikasyon riskini artırır. Bununla birlikte, intraoperatif kanamayı azaltan tedbirler daha verimli ve daha güvenli sinüs cerrahisi ile sonuçlanır. Hastayı konumlandırmak intraoperatif kan kaybı ve cerrahi alanın görünürlüğü üzerine etkisi büyüktür. Ko ve ark. ters trendelenburg pozisyonunun endoskopik sinüs cerrahisinde kan kaybını azalttığını ve cerrahi alanın görünürlüğünü artırdığını göstermişlerdir¹². Yang ve ark da 15 derece ters trendelenburg pozisyonunun ve orta derecede hipotansiyonun serebral desaturasyon olmaksızın cerrahi alanı iyileştirmede ve kanamayı azaltmada etkili olduğunu göstermişlerdir¹³. Kontrollü hipotansiyon veya ortalama arter basıncını 60 ila 70 mm Hg arasında tutmak, ameliyat sırasında kanamayı azaltmak için uzun süredir kullanılmaktadır. Çalışmalar, ortalama arter basıncının cerrahi alanın netliğini ve kan kaybını önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir¹⁴. Anestezi seçimi, özellikle total intravenöz anestezi (TIVA), kan kaybı üzerinde de bir etkiye sahiptir. Çok sayıda çalışma, TIVA'nın (özellikle propofol ve remifentanil) inhalasyon anestezisine göre daha net bir cerrahi alan sağladığını göstermiştir¹⁵.

Vazokonstriktif ajanların topikal kullanımı kansız bir cerrahi alanın oluşmasına katkı sağlayabilir. Büyük palatin foramen, sfenopalatin foramen, nazal lakrimal çıkıntı / maksiller çizgi, unsinat proses,

orta konka, alt konka, posterior septum ve inferior sfenoid bölgelerine enjekte edilen epinefrinli lidokain, nazal mukozanın ana vasküler beslemesinin kontrolüne yardımcı olur¹⁶.

Saafan ve arkadaşları, mikrobebrider kullanımı, geleneksel aletlere kıyasla minimal intraoperatif komplikasyonlar ve azaltılmış operasyon süresi ile daha hassas ve daha az travmatik bir prosedür ile daha kansız bir cerrahi alan sağlar¹⁷.

Ayrıca, işlemin sonunda aktif kanama veya sızıntı alanları için cerrahi alanın kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi ve uygun koter kullanımı (bipolar veya monopolar) önerilmektedir. Stankiewicz ve ark. sfenoid yüz boyunca (posterior septal arterin konumu) yatay bazal lamellanın profilaktik koterini önermişlerdir¹⁸. Orta konka rezeke edilirse, SPA'ya yakınlığı göz önüne alındığında güdük iyice koterize edilmelidir.

Sfenoid sinüste ameliyat sırasında gelişen herhangi bir büyük kanama, aksi ispatlanana kadar ICA için bir yaralanma olarak tedavi edilmelidir. Sfenoid sinüs, burun ve nazofarenks hemen tamponlanır ve anestezi ekibiyle iletişime geçilmelidir. Serebral perfüzyonu sürdürmek için agresif sıvı resüsitasyonu derhal başlatılmalıdır. Genel olarak normotansiyon önerilir. Kan naklinin de gerekli olması muhtemeldir. Hastanın anjiyografi ve yaralanma bölgesinin balon, koil veya stent ile tedavisi için acilen girişimsel radyolojiye gönderilmesi gerekir. Balon oklüzyonu yeterli çapraz sirkülasyon gösteriyorsa, etkilenen IKA daha sonra nörolojik defisit olmaksızın tıkanabilir. Çapraz sirkülasyon yetersiz serebral perfüzyon sağlıyorsa ekstrakraial ligasyon için beyin cerrahisine danışılabilir. Zorlama altında gerçekleştirilen ilk tamponlamanın çok sıkı olması durumunda damarın anjiyografide tanımlanamamasına yol açabilir ve burun tamponunun ayarlanması gerekebileceğinden işlem sırasında kulak burun boğaz uzmanı bulunmalıdır. Sfenoid sinüs içinde çalışırken IKA'ya zarar vermekten kaçınmak için ameliyat öncesi bilgisayarlı tomografi taramalarının dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi, cerrahi planlamaya yardımcı olabilir.

Ek olarak, intraoperatif navigasyon, paranazal sinüsler içindeki konumu doğrulamak için anatomik bilgiye ek olarak kullanılabilir. Bilgisayar destekli navigasyon teknolojisi, intraoperatif anatominin preoperatif görüntüleme bilgileriyle doğrudan karşılaştırılmasına izin vermiştir. Bir kayıt ve kalibrasyon işleminden sonra, cerrah bilgisayar destekli navigasyon aletiyle belirli bir yapıya işaret edebilir ve ardından alet ucunun CT görüntüsü üzerindeki konumunu görüntüleyebilir¹⁹. Özellikle paranazal sinüslerin revizyon ameliyatları, orbital ve ön kafa tabanı ameliyatlarında intraoperatif navigasyon sistemi tavsiye edilmektedir.

5.Kanamayı Önlemek İçin Postoperatif Önlemler Ve Yönetimi

Ameliyatı takip eden ilk birkaç gün boyunca, hastaların burunlarında az miktarda kanla kaplanmış mukus olması yaygındır. Nazik ve titiz bir şekilde postoperatif kontrollerde kabukların ve kan pıhtılarının endoskopik debridmanı sineşiyi önlemek ve tıkanıklığı gidermek için önem taşımaktadır. Ameliyat sonrası kanamaların çoğu ameliyattan sonraki 2 ila 4 hafta içinde veya hatta orta konka rezeke edilirse ameliyat sonrası 5 ila 6 haftaya kadar ortaya çıkar¹⁶. Ameliyat sırasında veya ameliyattan birkaç saat sonra ortaya çıkan kanama en çok AEA'nın yaralanmasından ,gecikmiş kanamalar ise çoğunlukla SPA' dan kaynaklanır. ESC' yi takiben hızlı epistaksis ile gelen her hasta nazal endoskopi ile değerlendirilmelidir. Yatay bazal lamele ve posterior septal arter ESC' yi takiben en sık görülen postoperatif kanama bölgeleridir. ESC' yi takiben hızlı epistaksis ile gelen her hasta nazal endoskopi ile değerlendirilerek özellikle bu bölgelere dikkat edilmelidir. Hemostazı sağlamak ve aynı zamanda hasta konforunu da iyileştirmek için emilebilir tamponlar geliştirilmiştir. Örnekler arasında Floseal (Floreal, Baxter, Deerfield, IL), Gelfoam (Gelfoam, Pharmacia & Upjohn Co, New York, NY), Surgicel

(Surgicel, Xanodyne Pharmacal, Florence, KY) ve Nasopore (Nasopore, Polyganics BV, Hollanda) bulunur.

Ameliyat sonrası çoğunlukla hastalarda hafif sızıntılar şeklinde kanamalara rastlansa da kanamanın ciddi olma olasılığı da vardır. Postoperatif kanaması olan hastaların uygun ortamda endoskopik olarak muayene edilmesi gereklidir. Kanama hafifse ve anteriorda net bir şekilde gösterilebilmişse kanamayı durdurmak için gümüş nitratla koterizasyon ve tampon yerleştirilmesi yeterlidir. Posterior kanamalar daha şiddetlidir ve gümüş nitratla koterizasyon ve anterior tamponlamaya cevap vermez. Posterior kanama hastanın hava yolunu da riske sokacağından hızlı bir şekilde posterior tamponlama yapılmalıdır. Anterior ve posterior tampon uygulamasına rağmen devam eden kanmalar acil cerrahi müdahale gerektirir. SPA'nın burun kanaması yönetimi için endoskopik kontrolü, ilk olarak Budrovich ve Saetti tarafından tanımlanan bir prosedür olan SPA ligasyonu / koter uygulanmasını içerir²⁰. Orta konkanın lateral yerleştirme noktasının kabaca 1 cm önünde lateral nazal duvarın mukozasına bir kesi yapılır. Bu alana ayrıca maksiller antrostomi oluşturulduktan sonra kolayca erişilebilir. Bir mukoperiosteal flep SPF'ye doğru posteriordan kaldırılır. SPF ile oldukça tutarlı bir ilişkiye sahip olduğu gösterilen bir anatomik dönüm noktası, krista ethmoidalis'tir. Bu kemik çıkıntısının palatin kemiğin dikey plakasında konumlandırılması, cerrahın, vakaların%95'inde krista etmoidalisin arka tarafında bulunan SPF'yi bulmasına yardımcı olur²¹.

6.Sonuç

ESC' den kaynaklanan hemorajik komplikasyonlar nadir olmakla birlikte sadece ameliyatı zorlaştırmakla kalmaz, hasta morbidite ve mortalitesini artırma potansiyeline sahiptir. Güvenli bir sinüs prosedürü gerçekleştirmek için burun ve paranasal sinüslerin vasküler anatomisinin tam olarak anlaşılması ve kanamaya yol açan yaygın tuzaklardan kaçınılması zorunludur. ESC' de intraoperatif veya postoperatif hemorajik komplikasyonlar durumunda, ciddi sekelleri önlemek için uygun planlama ve yönetim gereklidir.

Kaynakça

1. Sireci F, Martinez F, Salvago P, et al. **Complications and their management in endoscopic sinus surgery (ESS)** Heather Gilbert (Ed.), Handbook of surgical procedures, Nova Publisher (2018) Chapter 7
2. Sireci F, Speciale R, Sorrentino R, Turri-Zanoni, M, Nicolotti, F.R. Canevari **Nasal packing in sphenopalatine artery bleeding: therapeutic or harmful?** Eur Arch Otorhinolaryngol, 274 (March (3)) (2017), pp. 1501-1505
3. Stankiewicz J.A., Lal D., Connor M., et al.: Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a 25-year experience. Laryngoscope 2011; 121: pp. 2684-2701.
4. Bhattacharyya N.: Unplanned revisits and readmissions after ambulatory sinonasal surgery. Laryngoscope 2014; 124: pp. 1983-1987.
5. Ramakrishnan V.R., Kingdom T.T., Nayak J.V., et al.: Nationwide incidence of major complications in endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy Rhinol 2012; 2: pp. 34-39.
6. Lee H.Y., Kim H.U., Kim S.S., et al.: Surgical anatomy of the sphenopalatine artery in lateral nasal wall. Laryngoscope 2002; 112: pp. 1813-1818.
7. Padau F.G., Voegels R.L.: Severe posterior epistaxis-endoscopic surgical anatomy. Laryngoscope 2008; 118: pp. 156-161.
8. Bolger W.E., Borgie R.C., Melder P.: The role of the crista ethmoidalis in endoscopic sphenopalatine artery ligation. Am J Rhinol 1999; 13: pp. 81-86.

9. Hwang SH, Seo JH, Joo YH, Kang JM. Does the Preoperative Administration of Steroids Reduce Intraoperative Bleeding during Endoscopic Surgery of Nasal Polyps? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Dec;155(6):949-955. doi: 10.1177/0194599816663455. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27554509.
10. Albu S, Gocea A, Mitre I. Preoperative treatment with topical corticoids and bleeding during primary endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 143: 573– 578.
11. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;(23): 3 p preceding table of contents, 1–298.
12. Ko M.T., Chuang K.C., Su C.Y.: Multiple analyses of factors related to intraoperative blood loss and the role of reverse Trendelenburg position in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2008; 118: pp. 1687-1691.
13. Yang W, Wang G, Li H et al. The 15° reverse Trendelenburg position can improve visualization without impacting cerebral oxygenation in endoscopic sinus surgery-A prospective, randomized study. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Dec 7. doi: 10.1002/alr.22734. Epub ahead of print. PMID: 33283449.
14. Ha T.N., van Renen R.G., Ludbrook G.L. et al.: The relationship between hypotension, cerebral flow, and the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2014; 124: pp. 2224-2230.
15. Wormald P., Van Renen G., Perks J. et al.: The effect of the total intravenous anesthesia compared with inhalational anesthesia on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2005; 19: pp. 514-520.
16. Stankiewicz J.A., Lal D., Connor M., et. al.: Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a 25-year experience. *Laryngoscope* 2011; 121: pp. 2684-2701.
17. Saafan M.E. , Ragab S.M. , Albirmawy O.A. ,Elsherif H.S. Powered versus conventional endoscopic sinus surgery instruments in management of sinonasal polyposis *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 270 (2013), pp. 149-15
18. Stankiewicz J.A.: Nasal endoscopy and control of epistaxis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: pp. 43-45.
19. F. Sireci, G. Danè, F. Martines, et al. Surgical corridors in the transphenoidal skull base surgery Heather Gilbert (Ed.), *Handbook of surgical procedures*, Nova Publisher (2018) Chapter 8
20. Budrovich R., Saetti R.: Microscope and endoscopic ligature of the sphenopalatine artery. *Laryngoscope* 1992; 102: pp. 1390-1394.
21. Padau F.G., Voegels R.L.: Severe posterior epistaxis-endoscopic surgical anatomy. *Laryngoscope* 2008; 118: pp. 156-161.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Mide Kanseri Nedeniyle Ameliyat Olan Hastalarda Prognoza Etki Eden Faktörler:
Tek Merkez Deneyimi****Uzman Dr. Aziz Serkan Senger¹**¹*Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi***Giriş**

Mide kanseri dünyada en sık görülen 5. kanser iken kansere bağlı ölümlerde ise 3. sıradadır. 74 yaşına kadar yaşam boyu mide kanseri gelişme riski, çoğu Avrupa ülkesinde % 1 ila % 3 arasında iken Asya'nın bazı bölgelerinde ise bu değer % 5-20'ye kadar çıkmaktadır(1).

Mide kanserinin prevalansı; yaşanan coğrafi konum, diyet ve genetik gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir(2).

En sık görülen yerler olan Japonya ve Güney Kore dışındaki diğer ülkelerde organize bir tarama programı yoktur ve bu ülkelerde hastaların çoğunluğu tedavinin etkisiz olduğu ileri evrelerde teşhis edilmektedir(3). Türkiye'de yıllık mide kanseri gelişme insidansı erkeklerde 9.6/100,000 ve kadınlarda ise 5.7/100,000 dir. Yani yaklaşık olarak her yıl 130000 yeni hasta olacağı tahmin edilmektedir(4).

Erken evrelerde endoskopik veya cerrahi olarak rezeksiyon sonrası sağkalım oranı yüksek olan bu hastalığın ileri evrelerde prognoza etki eden faktörlerinin belirlenmesi, tedavi yaklaşımlarını iyileştirmek ve sağkalımı uzatmak için önemli bir adım olacaktır.

Biz de tek merkezli çalışmamızda mide kanserinde prognoza etki eden faktörleri araştırdık.

Materyal Method

Aralık 2009 – Aralık 2019 yılları arasında Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniğinde mide kanseri nedeniyle gastrektomi ve D2 lenf nodu diseksiyonu 293 hasta retrospektif olarak incelendi. Acil olarak ameliyata alınanlar, palyatif cerrahi ameliyatı olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Buna göre yaş, cinsiyet, CCI, ASA skoru, vücut kitle indeksi, tümör lokalizasyonu, neoadjuvan tedavi alması, T evresi, lenf nodu metastazı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, TNM evresi ve diferansiyasyon dereceleri prognozu etkileyen değişkenler olarak kayıt edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri için Windows için SPSS (İstatistiksel Ürün ve Hizmet Çözümleri) yazılım sürümü 20 (SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Verilerin dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak gerçekleştirildi. Nitel veriler frekans ve yüzde olarak sunuldu. Genel sağkalım ve klinikopatolojik özellikler Ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. Genel



sağkalımı etkileyen prognostik risk faktorlerinin belirlenmesinde multivariate cox regresyon analizi kullanıldı. p değerinin 0.05'ten düşük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuç

ASA skoru, neoadjuvan kemoterapi, T evresi, lenf nodu metastazı, TNM evresi, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu, tümörün diferansiyasyonunun prognoz ile ilişkili olduğu görüldü (Tablo 1). Multivaryant cox regresyon analizinde ise Charlson Comorbidite indeksinin (CCI) yüksek olması, ASA skorunun III ve IV olması, neoadjuvan tedavi almış olmaları, TNM evresinin artması ve lenf nodu metastazı olmasının mortaliteye etkisi olduğu görüldü (Tablo 2) ($p<0.05$).

Tartışma

Kanserlerde prognoza etki eden faktörler hakkında çok sayıda çalışma vardır. Bazı kanser türleri farklı coğrafyada daha sık görülürken, aynı evre kanserlerin hastalarda farklı sağkalım süresi olduğu da bilinmektedir. Mide kanseri de üzerinde çok sayıda çalışma olan kanser tipidir. Görülme sıklığı giderek artmakta, Uzakdoğu ve Asya'da daha sık olarak görülmektedir. 2015 yılında yapılan bir çalışmada ise ABD ve Çin arasında mide kanseri sağkalımındaki farklılıklar ile ilgili bir makale yayımlanmış ve sonuç olarak Çin'deki mide kanseri hastalarının prognozunu daha kötü olduğu bildirilmiştir(5).

Prevelans ile birlikte prognozunda kötü seyretmesi, mide kanserini etkileyen prognostik faktörler veya tedavi seçiminin ülkeler arası değişiklik gösterip göstermeyeceğini düşündürmektedir.

Genel olarak ileri yaştaki hastalarda mortalitenin daha fazla olabileceği düşünülmeyle birlikte Orsenigo ve ark. larının çalışmasında perioperatif tedavideki gelişmeler sonrası yaştan sağkalıma etkisinin olmadığını ifade etmişlerdir(6). Takeshita ve ark. ları ise ileri yaştaki hastaların genel sağkalımının daha kısa olduğunu fakat hastalığa spesifik sağkalımın oranlarının benzer olduğunu bildirmiştir(7). Bizim çalışmamızda da yaştan sağkalıma etkisi olmadığı ASA skoru ve Charlson komorbidite indeksinin etkisi olduğu görüldü. Literatür incelendiğinde Charlson komorbidite indeksi ile sağkalım arasındaki ilişki benign ve malign hastalarla ilişkisi araştırılmış. Wijnanda ve arkadaşları hastaneye yatan ileri yaş hastalarda kısa ve uzun dönem mortalitede bağımsız prognostik faktör olduğunu bildirmiştir(8). Küratif cerrahi yapılan özofagus Ca hastalarında CCI' nin prognoz ile önemli ölçüde ilişkili olduğu ifade edilirken, akciğer kanserinde sağkalım açısından prognostik değeri olmadığı belirtilmiştir(9,10). Takeuchi ve arkadaşları CCI'nın yaşlı veya genç mide kanseri hastalarında prognozla ilişkili olmadığını, Lübke ve arkadaşları da cerrahi sonrası kısa dönem sonuçları ile korele olmadığını bildirmişlerdir(11,12).

Neoadjuvan kemoterapi tümör regresyonu ve R0 rezeksiyon oranlarını arttırmaktadır(13). İleri evre mide kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapinin tümör evresi ve sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir(14).

Başka bir çalışmada da neoadjuvan kemoterapi sonrası mide kanseri hastalarında radyolojik ve histopatolojik yanıtla birlikte sağkalım arasında ilişki olduğu gösterilmiştir(15). Bizim makalemizde de neoadjuvan kemoterapinin prognoza olumlu katkı yaptığı görüldü.

Tüm kanserlerde evre arttıkça prognoz kötü seyretmektedir. Agresif seyreden bir tümör olan mide kanserinde de erken evrede 5 yıllık sağkalım yaklaşık %90 iken, ileri evrelerde ise %15-20'ye kadar azalmaktadır(4). Bizim sonuçlarımızın da literatürle uyumludur.

Sonuç olarak, mide kanseri gelişmesinde coğrafi konum, diyet ve genetik faktörlerin etkisi bilinmektedir. Bu nedenle her milletin kendi prognostik faktörlerini daha iyi değerlendirmesi ve tedavi modalitesini ona göre geliştirmelidir. Bunun için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 1. Klinikopatolojik özelliklerin Genel Sağkalıma etkisi

		Genel Sağkalım				
		Exitus		Alive		P*
		n	%	n	%	
Yaş	< 65	88	57.5%	95	67.9%	0.068
	≥ 65	65	42.5%	45	32.1%	
Cinsiyet	Erkek	112	73.2%	97	69.3%	0.459
	Kadın	41	26.8%	43	30.7%	
Charlson Komorbidite İndeksi	0-2	106	69.3%	100	71.4%	0.688
	≥ 3	47	30.7%	40	28.6%	
ASA Skoru	I-II	49	32.0%	94	67.1%	<0.001
	III-IV	104	68.0%	46	32.9%	
Vücut Kitle İndeksi	< 18.5	2	1.3%	5	3.6%	0.343
	18.5-24.9	68	44.4%	55	39.3%	
	≥ 25	83	54.2%	80	57.1%	
Lokalizasyon	Proksimal	39	25.5%	39	27.9%	0.647
	Distal	114	74.5%	101	72.1%	
Neoadjuvan tedavi	No	80	52.3%	113	80.7%	<0.001
	Yes	73	47.7%	27	19.3%	
T Evresi 1-2 vs 3-4	T1+T2	16	10.5%	55	39.3%	<0.001
	T3+T4	137	89.5%	85	60.7%	
Lenf Nodu Metastazı	No	25	16.3%	81	57.9%	<0.001
	Yes	128	83.7%	59	42.1%	
Lenfovasküler İnvazyon	No	39	25.5%	79	56.4%	<0.001
	Yes	114	74.5%	61	43.6%	
Perinöral İnvazyon	No	33	21.6%	72	51.4%	<0.001
	Yes	120	78.4%	68	48.6%	
TNM Evresi	I	10	6.5%	45	32.1%	<0.001
	II	37	24.2%	58	41.4%	
	III	83	54.2%	36	25.7%	
	IV	23	15.0%	1	0.7%	
Diferansiyasyon	İyi	6	3.9%	19	13.6%	0.012
	Orta	51	33.3%	45	32.1%	
	Kötü	96	62.7%	76	54.3%	

* Chi-Square

Table 2. Mide Kanserine Genel Sağkalıma etkili prognostik faktörler

	OR	95.0% CI for OR		<i>p</i>
		Lower	Upper	
Age, ≥ 65	1.254	0.895	1.757	0.188

Cinsiyet; kadın	1.136	0.777	1.661	0.511
Charlson Komorbidite İndex, ≥ 3	1.571	0.358	0.911	0.019
ASA Skoru, III-IV	2.576	1.775	3.740	<0.001
Vücut Kitle İndeksi < 18.5	1			0.454
18.5-24.9	0.755	0.178	3.210	0.704
≥ 25	0.940	0.222	3.978	0.933
Lokalizasyon, Distal	0.174	0.802	1.718	0.410
Neoadjuvan Tedavi	1.926	1.289	2.878	0.001
pT Evre, III-IV	1.874	0.786	4.469	0.157
Lenf Nodu Metastazi	2.350	1.167	4.730	0.017
Lenfovasküler İnvazyon	1.132	0.725	1.768	0.585
Perinöral İnvazyon	1.428	0.883	2.312	0.147
TNM evre, I	1			0.001
TNM evre II	1.835	0.236	2.953	0.780
TNM evre III	2.945	0.212	4.204	0.940
TNM evre IV	3.363	0.649	17.419	0.148
Diferansiyasyon (İyi)	1			0.744
Diferansiyasyon (Orta)	1.738	0.271	2.007	0.551
Diferansiyasyon (Kötü)	2.688	0.253	1.869	0.464

Kaynaklar

1. Shiotani A. Gastric cancer: With special focus on studies from Japan. Gastric Cancer With Spec Focus Stud from Japan. 2018;1–201.
2. Zabaleta J. Chapter 26 Multifactorial Etiology of Gastric Cancer. 863.
3. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, Kikuste I, Leja M. Gastric cancer: Prevention, screening and early diagnosis. World J Gastroenterol. 2014;20(38):13842–62.
4. Koşmaz K, Bostancı MT, Çaparlar MA, Başak F, Şişik A, Kalcan S, et al. Predicting survival in gastric cancer: A prospective cohort study with 102 patients. J Surg Med. 2019;3(5):361–5.
5. Strong VE, Wu AW, Selby L V., Gonen M, Hsu M, Song KY, et al. Differences in gastric cancer survival between the U.S. and China. J Surg Oncol. 2015;112(1):31–7.
6. Orsenigo E, Tomajer V, Palo S Di, Carlucci M, Vignali A, Tamburini A, et al. Impact of age on postoperative outcomes in 1118 gastric cancer patients undergoing surgical treatment. Gastric Cancer. 2007;10(1):39–44.
7. Takeshita H, Ichikawa D, Komatsu S, Kubota T, Okamoto K, Shiozaki A, et al. Surgical outcomes of gastrectomy for elderly patients with gastric cancer. World J Surg. 2013;37(12):2891–8.
8. Frenkel WJ, Jongerius EJ, Mandjes-Van Uitert MJ, Van Munster BC, De Rooij SE. Validation of the Charlson Comorbidity Index in acutely hospitalized elderly adults: A prospective cohort study. J Am Geriatr Soc. 2014;62(2):342–6.
9. Yamashita K, Watanabe M, Mine S, Fukudome I, Okamura A, Yuda M, et al. The impact of the charlson comorbidity index on the prognosis of esophageal cancer patients who underwent esophagectomy with curative intent. Surg Today [Internet]. 2018;48(6):632–9. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00595-018-1630-2>

10. Ganti AK, Siedlik E, Marr AS, Loberiza FR, Kessinger A. Predictive ability of Charlson comorbidity index on outcomes from lung cancer. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2011;34(6):593–6.
11. Takeuchi D, Koide N, Suzuki A, Ishizone S, Shimizu F, Tsuchiya T, et al. Postoperative complications in elderly patients with gastric cancer. *J Surg Res [Internet]*. 2015;198(2):317–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2015.03.095>
12. Lübke T, Mönig SP, Schneider PM, Hölscher AH, Bollschweiler E. Korreliert der Charlson-Comorbidity-Index mit dem postoperativen Verlauf bei Patienten mit Magenkarzinom? Charlson-Comorbidity-Index beim Magenkarzinom. *Zentralbl Chir*. 2003;128(11):970–6.
13. Yoshikawa T, Rino Y, Yukawa N, Oshima T, Tsuburaya A, Masuda M. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer in Japan: A standing position by comparing with adjuvant chemotherapy. *Surg Today*. 2014;44(1):11–21.
14. Li W, Qin J, Sun YH, Liu TS. Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(44):5621–8.
15. Kwee RM, Kwee TC. Role of imaging in predicting response to neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(7):1650–6.

Presentation ID/Sunum No= 211

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Uzun Süreli Kronik Pestisit Kontaminasyonu Nöroblastoma Hücrelerinde Kemoterapi Ajanlarına Karşı Çoklu İlaç Direncini İndükler****Tourkian Chasan¹, Ayşe Kardelen Kurtdere¹,****Prof. Dr. Zeynep Banu Doğanlar¹,****Prof. Dr. Oğuzhan Doğanlar¹,**¹ Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD**Özet**

Nöroblastoma, çocuklarda tüm ölümlerin yaklaşık %15'ini oluşturan, öncü veya olgunlaşmamış hücrelerden köken alan bir tümördür. Bu hastalardaki tedavi başarısızlığı, kanser hücrelerini çeşitli sitotoksik ilaçlara karşı koruyan çoklu ilaç direnci ile ilişkilendirilebilmektedir. Pestisitler, günlük hayatta oral, inhalasyon ve dermal yollarla maruz kalınabilen toksik kimyasallardır. Bu çalışmada, kronik kan kontaminasyonu seviyesindeki dört pestisit karışımının N1E nöroblastom hücre hattında kemoterapi ajanlarından Cisplatin, 5-Fluorouracil ve Temozolomid'e karşı çoklu ilaç direnci indüklemeye potansiyeli ve bu direncin altında yatan moleküler mekanizmaların araştırılması amaçlanmıştır. N1E hücre hattında MTT testi, hücre sağkalım testi, hücre döngüsü testi, qRT-PCR testi, western blot ve moleküler floresan görüntüleme yapılmıştır. Nöroblastoma hücre hattında kemoterapötik uygulamalarda IC₅₀ ve 2xIC₅₀ dozlarında ABCG2 gen ekspresyonu tüm gruplarda, GST gen ekspresyonu ise Cisplatin ve Temozolomid gruplarında kontrole kıyasla istatistik olarak anlamlı bir artış göstermiştir. Ayrıca 2xIC₅₀ dozlarında 5-Fluorouracil ve Temozolomid gruplarında ABCB1 gen ekspresyonunda kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur. Çalışma sonucunda, dirençli hücrelerde anlamlı düzeyde daha az mortalite olduğu ve kemoterapiden sonra mitokondriyal apoptoz yolağının daha düşük oranda aktive edildiği belirlenmiştir. Çalışma bulgularımız, pestisit maruziyeti tehdidi altındaki nöroblastoma hastalarında çoklu ilaç direnci proteinlerinin araştırılmasının, kemoterapi dozuna karar vermede ve böylece hasta sağ kalım süresinin uzatılmasında önemli olduğunu önermektedir. Bu çalışma TÜBİTAK tarafından 217Z268 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pestisit Miksi, Çoklu İlaç Direnci, Kemoterapi, Nöroblastoma, N1E**Long-term Chronic Pesticide Contamination Induces Multidrug Resistance Against Chemotherapy Agents in Neuroblastoma Cells****Abstract**

Neuroblastoma is a tumor derived from precursor or immature cells that accounts approximately 15% of all deaths in children. Treatment failure in these patients can be associated with multidrug resistance that protects cancer cells against various cytotoxic drugs. Pesticides are toxic chemicals that can be exposed in daily life by oral, inhalation and dermal routes. In this study, it was aimed to investigate the potential of mixture of four pesticides at the level of chronic blood contamination to induce multidrug resistance against chemotherapeutic agents Cisplatin, 5-Fluorouracil and Temozolomide in the N1E neuroblastoma cell line and the molecular



mechanisms underlying this resistance. In the N1E cells, MTT test, cell survival test, cell cycle test, qRT-PCR gene expression analysis, western blot analysis and molecular fluorescence imaging were performed. In neuroblastoma cell line, a statistically significant increase was found in chemotherapeutic applications in ABCG2 gene expression in all groups and GST gene expression in Cisplatin and Temozolomide groups at IC₅₀ and 2xIC₅₀ doses compared to the control. In addition, a statistically significant increase was observed in 5-Fluorouracil and Temozolomide groups in ABCB1 gene expression at 2xIC₅₀ doses compared to the control. As a result of the study, it was determined that there was a significant low mortality and mitochondrial apoptosis after chemotherapy drugs application in resistant cells. Our results suggest that the investigation of multidrug resistance proteins in Neuroblastoma patients who are under threat of pesticide exposure, is important to decide chemotherapy dose and thus prolonging patient survival. This study was supported by TÜBİTAK with Project number 217Z268.

Keywords: Pesticide Mixture, Mulridrug Resistance, Chemotherapy, Neuroblastoma, N1E

1. Giriş

Nöroblastoma çocukluk çağı kanser ölümlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmakta ve yüksek heterojenitesi nedeniyle tedavi için en zorlu malignitelerden birini temsil etmektedir. Bu özellikler arasında spontan regresyon, gangliyonöroma olgunlaşması ve büyük ölçüde tedaviye dirençli ilerleme yer almaktadır. Nöroblastoma, kemoterapötik ajanlara maruziyetten dolayı ilaca dirençli bir fenotip kazanabilmektedir¹. Bir dizi epidemiyolojik çalışma, pestisit maruziyetleri ile de çocukluk çağı lösemi, beyin kanseri, nöroblastoma, non-Hodgkin lenfoma, Wilms tümörü ve Ewing sarkomu arasında sürekli olarak artan riskler bildirmiştir².

Pestisitler çevrede yüksek kalıcılıkları ve yaygınlıkları ile bilinen, tarımsal ve evsel hastalık ve zararlıları yok etmek için sıklıkla kullanılan kimyasallardır³. Pestisit maruziyeti ile nöroblastoma arasındaki olası ilişki ilk olarak klordan ve heptaklor prenatal maruziyetten sonra nöroblastoma teşhisi konan çocuklar arasında kaydedilmiştir⁴. Yapılan çalışmalar, tarım işçisi olmayan insan kanlarında 200 ng g⁻¹ ile 2.6 µg g⁻¹ seviyelerinde kronik bir pestisit kontaminasyonu bulunduğunu, tarımla uğraşan veya tarımsal bölgelere yakın konumda yaşayan bireylerde ise bu rakamın daha fazla artabileceğini ve birçok sağlık problemini de beraberinde getirebileceğini ortaya koymuştur⁵.

Farklı kimyasal yapılara ve hedeflere sahip birden çok ilaca aynı anda direnç gelişimi, etkili kanser tedavisinin önünde büyük bir engel olmaya devam etmektedir. Çoklu ilaç direnci (MDR) mekanizmalarının etkisizleştirilmesiyle dirence sebep olan en önemli etkenlerden birisi ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcılarıdır. Çalışmalar ABC taşıyıcısının kanser hücresinde MDR'nin ana mekanizmasının P-glikoproteini (P-gp/MDR/ABCB1), çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein l'i (MRP1, ABCC1 olarak da bilinir) veya ABCG2'yi içerdiğini göstermiştir. Bu üçünden, ABCG2 (MXR-mitoksantron direnç geni)'nin, esas olarak solid tümörlerde eksprese edildiği görülmektedir. Çoklu ilaç direnci 1 (MDR1) gen ürünü P-glikoprotein, en kapsamlı çalışılan ABC proteinlerinden biridir. ABCB1/P-gp, kanser önleyici ilaçları ve diğer hidrofobik bileşikler hücre dışına aktif olarak taşıyan, enerji bağımlı plazma membranı akış pompası olarak işlev görmektedir⁶. Çoklu ilaç direncinde bu pompa mekanizmalarının dışında Glutasyon-S-transferazlar da oldukça önemli rollere sahiptirler. GST'ler, glutasyonun (GSH) çeşitli elektrofilik maddelere konjugasyonunu katalize eden; hücresel makromolekülleri reaktif elektrofillere karşı koruyan Faz-II detoksifikasyon enzim ailesi üyesidir. Son zamanlarda, GST'lerin hücre proliferasyonunu ve hücre ölümünü kontrol eden sinyal iletim yollarının modulatorleri olarak hareket ettiği de gösterilmiştir. Ayrıca, kanser hücresi büyümesine ve farklılaşmasına ve antikanser maddelere direnç geliştirmeye katıldıkları da bilinmektedir⁷.

Nöroblastomada çoklu ilaç direncinin ortaya çıkışı kemoterapi için kritik bir konu olmaya devam etmektedir. Nöroblastomadaki MDR mekanizmasının, MDR1 geni tarafından kodlanan P-

glikoprotein, çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein (MRP) ve kanaliküler multispesifik organik anyon taşıyıcı (cMOAT) gibi ilaç pompalayan proteinlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda, meme kanserine dirençli protein (BCRP) ve ATP bağlayıcı kaset geninin yetişkin meme ve over kanseri hücrelerinde MDR ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁸.

Bu çalışmada ise kronik kan kontaminasyonu seviyesindeki dört pestisit (Chlorpyrifos-ethyl, Deltamethrin, Metiram ve Glyphosate) karışımının N1E nöroblastoma hücre hattında kemoterapötik ajanlardan Cisplatin, 5-Fluorouracil ve Temozolomid'e karşı çoklu ilaç direnci indüklemeye potansiyeli ve bu direncin altında yatan moleküler mekanizmaların araştırılması amaçlanmıştır.

2. Materyal Ve Metod

2.1. Hücrelerin Kültürü ve Pasajı

Çalışmada ATCC firmasından satın alınan nöroblastoma (N1E-115 ATCC® CRL-2263™) hücre hattı %10 FBS (fetal sıgır serumu), 2 mM L-glutamin ve %1 penisilin/streptomisin içeren DMEM: F-12 besiyerinde kültüre alınmış ve hücreler steril inkübatörlerde 37°C sıcaklıkta ve %5 CO₂ içeren inkübatörde yetiştirilmiştir. Çalışmada, hücre hattının 5 veya 10. pasajlarından başlanmış ve en çok 25 veya 35. pasajda çalışma sonlandırılmıştır.

2.2. Pestisit Miksi Uygulanması ve Çoklu İlaç Direnci Gelişimi

Pestisit miksi birçok tarımsal faaliyette, aynı zamanda iç ortam ilaçlamalarında yoğun olarak kullanılan 4 farklı pestisit ile hazırlanmıştır. Bu kapsamda Chlorpyrifos-ethyl, Deltamethrin, Metiram ve Glyphosate etken maddeleri seçilmiş ve stok solüsyonlar ultra saf su (Merk, USA) ile hazırlanmıştır. Pestisit mikslere ait IC₂₀ ve IC₅₀ dozları belirlenmiş, literatürde belirtilen 200-1000 ng g⁻¹ dozunun hücre ölüm etkileri hesaplanmıştır. Hücrelere başlangıçta 200 ng g⁻¹ dozunda pestisit uygulaması yapılmış, her 3. gün sonunda hücreler pasajlanmıştır. Pasaj işleminden sonra hücrelere tekrar uygulamalar yapılmıştır, bu şekilde hücreler toplam 10 pasaj boyunca 200 ng g⁻¹ pestisit mikse maruz bırakılmıştır. Ancak 10 pasaj içerisinde 3 ve 7. pasajlarda 2 defa tarım işçilerindeki ilaçlama sırasındaki maruziyeti taklit edebilmek için pestisit uygulaması 1000 ng g⁻¹ dozlarında yapılmıştır. Kontrol grubu hücrelerine ise 10 pasaj boyunca sadece ultra saf su uygulaması yapılmıştır. 10 pasaj sonunda spontan direnci elimine etmek için hücreler sadece ultra saf su uygulanarak 5 pasaj daha yetiştirilmiş ve bu süre sonunda deneme ve kontrol hücrelerinde kemoterapi ajanları ile MTT testi yapılmıştır.

2.3. MTT Testi İlaç Direncinin Tespiti ve Kemoterapi İlaçlarının IC₅₀ Dozlarının Belirlenmesi

Kontrol ve uygulama gruplarına ait N1E hücreleri, 96-kuyucuklu kültür kaplarına (plate) ekilmiş ve 9 farklı konsantrasyonda Cisplatin, 5-Fluorouracil (5-FU) ve Temozolomid (TMZ) uygulamaları yapılmıştır. Hücrelere 24, 48 ve 72 saat inkübasyondan sonra MTT solüsyonu eklenmiş, 2-4 saat inkübe edildikten sonra formazan kristalleri DMSO (Dimetilsülfoksit, Merk, USA) eklenerek çözündürülmüş ve Multiskan GO mikroparka okuyucu (Thermo Scientific, USA) ile 492 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak okunmuştur. Kontrol grubundan elde edilen değer %100 canlılık olarak kabul edilmiş ve IC₅₀ değerleri SPSS 20 istatistik paket program ile probit analizi kullanılarak hesaplanmıştır.

2.4. TALİ Hücre Sitometresi Çalışmaları

Pestisit miksi uygulanmış N1E-R ve uygulanmamış N1E hücreleri, 25 cm² hücre kültür flasklarına ekilmiş ve gece boyunca inkübasyona bırakılmıştır. Hücreler, IC₅₀ ve 2x IC₅₀ dozlarında Cisplatin ve 5-FU ile 48 saat, TMZ ile 72 saat olacak şekilde inkübe edilmiştir. Apoptotik, nekrotik ve canlı hücrelerin yüzdeleri, üreticinin talimatlarına göre Annexin V ve PI (Tali® Apoptosis Kit; Life Technologies) boyama kullanılarak belirlenmiştir. Tüm slaytlar Tali® Görüntü Tabanlı Sitometre (Thermo Scientific, ABD) yazılımı ile analiz edilmiştir. Hücre siklus analizi ise Tali® Cell Cycle Kit kullanılarak

protokolüne göre yapılmış ve hücreler Tali® Cell Cycle solüsyonu ile boyanarak hücre sikluslarındaki hücre sayıları belirlenmiştir.

2.5. Moleküler Floresan Görüntüleme

Normal ve dirençli N1E hücreleri 24 kuyucuklu plate'e ekilmiş ve gece boyu inkübasyona bırakılmıştır. Bir sonraki gün gruplara IC₅₀ konsantrasyonlarında kemoterapötikler uygulanmış, Cisplatin, 5-FU ile 48 saat ve TMZ ile 72 saat inkübe edilmiştir. Uygulama süreleri tamamlandıktan N1E hücre hattında, kemoterapi ajanlarının sebep olduğu apoptoz sonrası oluşan nükleer morfoloji değişiklikleri ve apoptotik yapılar NucBlue® Live ReadyProbes® Reagent (Thermo Scientific, USA) ile, genel oksidatif stres CM-H₂DCFDA (Thermo Scientific, USA) spesifik boyası kullanılarak belirlenmiştir. Zeiss Axio Vert.A1 floresan mikroskop ile 20X büyütmede DAPI ve FITC filtre kullanılarak fotoğraflar görüntülenmiştir.

2.6. RNA İzolasyonu, cDNA Sentezi ve qRT-PCR Testi

N1E hücrelerinden total RNA izolasyonu, Total RNA PureLink® RNA Mini Kit (Life Sciences, USA) kullanılarak kit protokolüne uygun olarak izole edilmiştir. Hücrelerden izole edilen RNA miktarları Optizen Nano Q nanodrop (Mecasys, Güney Kore) ile belirlenmiştir. Total RNA'lardan High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems) kullanılarak cDNA sentezi yapılmıştır. qRT-PCR analizleri Quant Studio 5 (Thermo Scientific, USA) real-time cihazı ve Power SYBR Green qPCR Mastermix (Thermo Scientific, USA) kullanılarak protokole uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen piklere ait Ct değerleri gen ekspresyonların belirlenmesinde kullanılmış ve relatif gen ekspresyonları 2^{-ΔΔCt} metodu ile hesaplanmıştır. Kalibrasyon ve düzeltme faktörü olarak β-Aktin geni kullanılmıştır.

2.7. Western Blot Analizleri

Kemoterapi ve taşıt uygulamaları yapılan hücrelerden protein izolasyonu, RIPA Lizis Tampon Sistemi, sc-24948, Santa Cruz, ABD ile yapılmıştır. Protein miktarları Optizen Nano Q, Mecasys, Kore nano spektrofotometre kullanılarak eşitlenmiştir. Denatüre edilen proteinler NuPAGE® Bis-Tris poliakrilamid jelle (%10) yüklenmiş, elektroforez işlemi yapılmıştır. Çalışmada Western Breze marka hazır kitler kullanılmış, blotlama ve membrana aktarma işlemi iBlot 2 (Life Technologies) sistemi ile hazır membranlar ve kit kullanılarak, kit protokolleri takip edilerek yapılmıştır. Blotlama sonrası proteinler GST Tag Monoclonal Antibody (GST 3-4C) (Thermo Scientific, USA), ABCG2 (BXP-21): sc-58222 (Santa Cruze, USA) ve ABCB1/P-Glikoprotein antibody (ab129450) (Abcam) spesifik primer antikorları ile muameleye tabi tutulmuş, sonrasında antikorlar uygun sekonderler ile işaretlendikten sonra Micro ChemiDoc (DNR Bio-Imaging Systems Ltd, ABD) jel görüntüleme sistemi ile gözlenmiştir. Bant yoğunlukları GelQuant yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır.

2.8. İstatistik analiz

Projede Tali ile belirlenen hücre oranları ve qRT-PCR array çalışmalarında 2^{-ΔΔCt} metodu ile elde edilen ekspresyon değerlerinin ortalamaları arasındaki fark tek yönlü ANOVA ile belirlenerek ortalamaların girdiği gruplar Tukey HSD testi ile saptanmıştır. İki grup karşılaştırmalarında verilerin homojenliğine göre independent sample T testi veya Mann Whitney U test kullanılmıştır. Analizler SPSS 20, Üniversite Lisanslı (IBM, ABD) programları ile yapılmış, p ≤ 0.05 olarak kullanılmıştır.

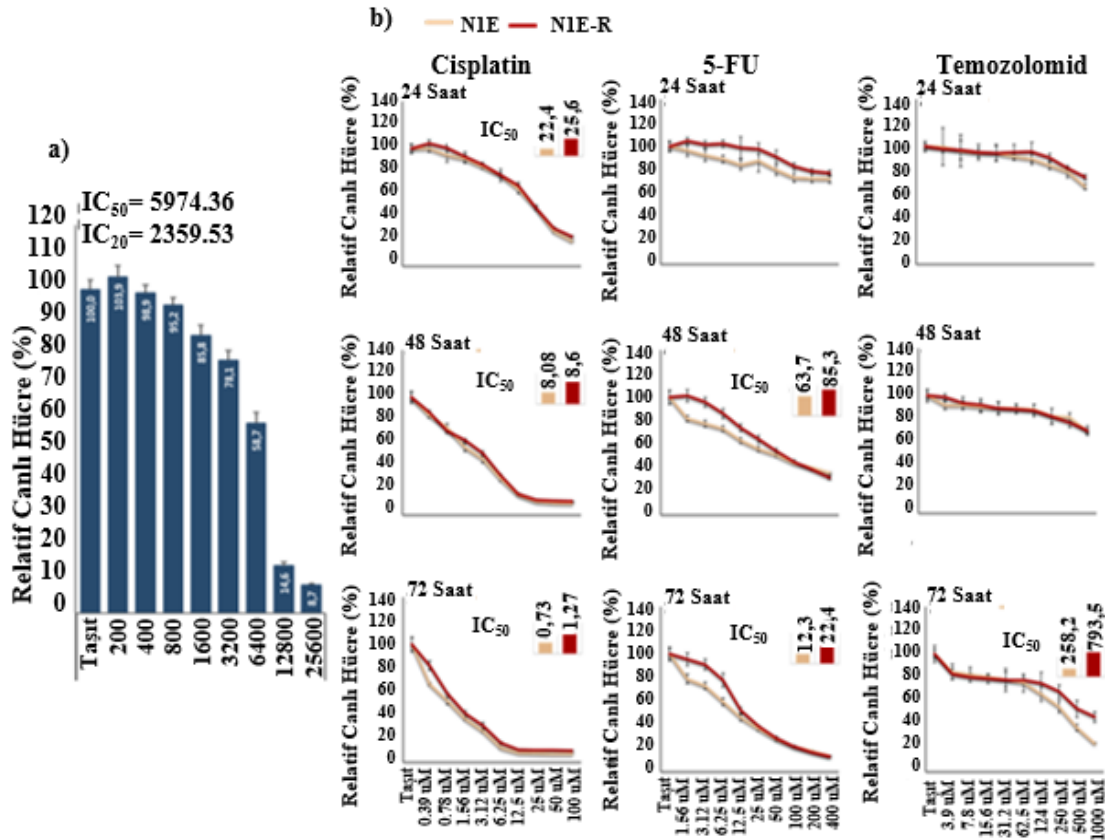
3. Bulgular

3.1. Uzun Süreli ve Tekrarlanan Pestisit Miks Uygulanan N1E Hücrelerinde Kemoterapi Ajanlarına Karşı Direnç Oluşur



MTT test sonuçlarına göre, N1E hücre hattında 200 ng g⁻¹ pestisit mik s konsantrasyonunun IC₂₀ değ erinin oldukça altında oldu ğ u ve 1000 ng g⁻¹ konsantrasyonunun %4.8-14.2 aralıklarında bir ölüm oluşturdu ğ u bulunmuştur (şekil 1a). Bu sonuçlar kullanılan pestisit mik s konsantrasyonların d uşuk ve y uşuk dozlarının her ikisinde subletal bir etkiye sahip oldu ğ unu g oştermiş ve direnç çalışmalarında bu dozların kullanılmasına karar verilmiştir. Pestisit mik s uygulanan (N1E-R) ve uygulanmayan N1E h ucrelerinde, Cisplatin, 5-FU ve TMZ'nin h ucre proliferasyonu uzerindeki etkileri 24, 48 ve 72 saatlerde MTT testi ile belirlenmiştir. N1E-R ve N1E h ucrelerinde 24 saatlik uygulamada Cisplatin IC₅₀ de ğ eri sırasıyla 22.4 ve 25.6 μM, 48 saatlik uygulamada 8.08 ve 8.6 μM, 72 saatlik uygulamada ise 0.73 ve 1.27 μM olarak bulunmuştur. 5-FU ve TMZ, N1E ve N1E-R h ucre gruplarında 24 saatlik uygulamada etkisiz kalmış ve IC₅₀ de ğ erleri belirlenememiştir. 48 ve 72 saatlik 5-FU uygulaması sonrasında ise IC₅₀ de ğ erleri N1E-R grubunda, normal N1E h ucre grubuna g ore sırasıyla 1.3 ve 1.8 kat artış g oştermiştir. TMZ uygulamasında 48 saatlik s urede de IC₅₀ de ğ eri belirlenemezken, 72 saatlik uygulama sonrasında belirlenen IC₅₀ de ğ eri N1E-R grubunda, normal N1E h ucre grubuna g ore 3.07 kat y uşuk bulunmuştur (şekil 1b).

şekil 1. MTT Testi ile Elde Edilen % Canlı H ucre Oranları ve IC₅₀ De ğ erleri (n=6, veriler: ort±std.sap de ğ erleridir, inhibisyon konsantrasyon (IC) de ğ erleri probit analiz ile hesaplanmıştır).

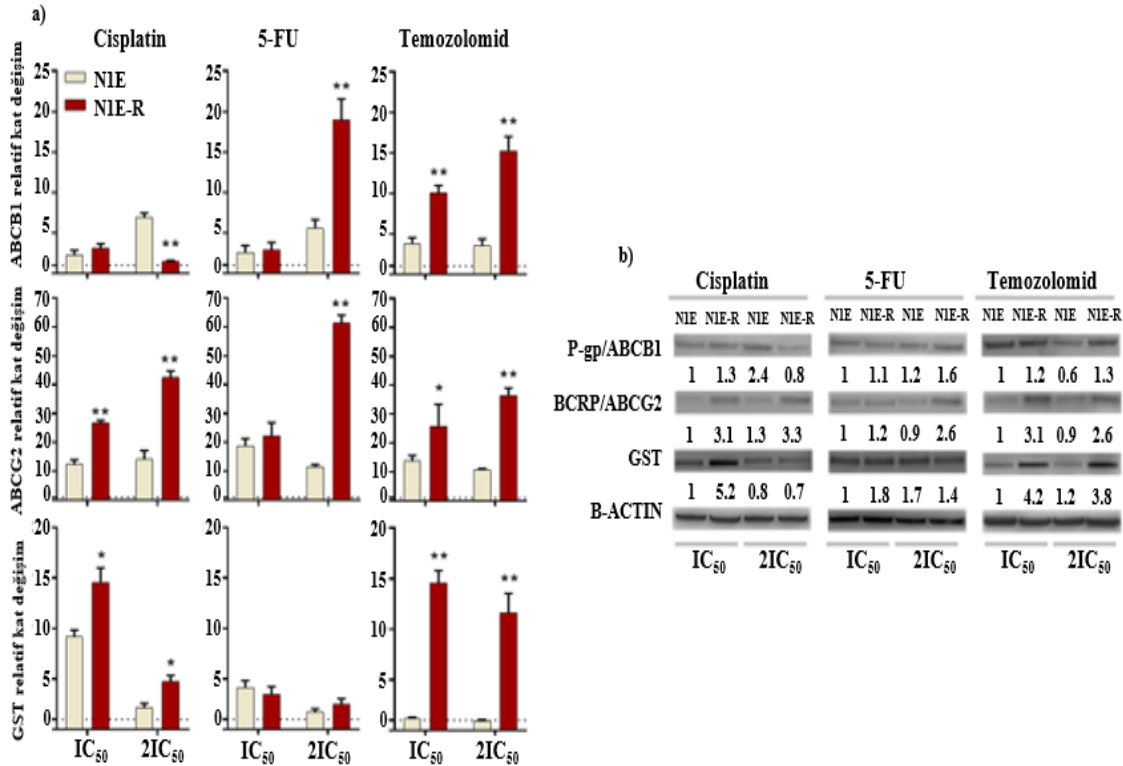


3.2. Pestisit Uygulamalarıyla N1E-R H ucre Serisinde G elişen Direnç oklu İlaç Direnci Biyomarkerlarını İndükler

Normal N1E grubuna kıyasla dirençli N1E-R grubunda Cisplatin ve 5-FU uygulamaları sonrasında IC₅₀ dozunda ABCB1 gen ekspresyon seviyelerinde fark oluşmazken, 2xIC₅₀ dozunda Cisplatin uygulaması ile anlamlı düzeyde azalmış, 5-FU uygulamasında ABCB1 gen ekspresyonu 18.97 kat artmıştır. TMZ uygulamasından sonra ise hem IC₅₀ hem de 2xIC₅₀ dozlarında ABCB1 gen ekspresyonu indüklemiş

sırasıyla 10.06-15.26 kat artış göstermiştir. ABCG2 gen ekspresyon seviyelerine bakıldığında, Cisplatin, 5-FU, TMZ uygulamaları sonrasında her iki dozda sırasıyla kontrole kıyasla 29.92-42.46 kat, 22.38-61.35 kat ve 32.57-21.97 kat istatistik olarak anlamlı artış bulunmuştur. GST gen ekspresyonlarında Cisplatin ve TMZ gruplarında kontrole kıyasla her iki dozda da istatistik olarak anlamlı seviyede artış gözlenirken, 5-FU grubunda bir fark görülmemiştir (şekil 2a). Western Blot ile belirlenen protein seviyeleri de gen ekspresyon sonuçlarını desteklemiştir (şekil 2b).

Şekil 2. Gen Ekspresyonlarına Ait Relatif Kat Artış Değerleri (kontrol=1, veriler β -aktin mRNA seviyesi ile normalize edilmiştir, n=6 veriler $\pm$ SH), ve Western Blot ile Belirlenen Protein Seviyeleri (Tüm veriler IC_{50} uygulanan normal N1E hücre serisi hedef protein/aktin=1'e göre relatif kat değişim olarak verilmiştir). * ortalamalar istatistik olarak farklıdır, independent T testi, $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.001$.

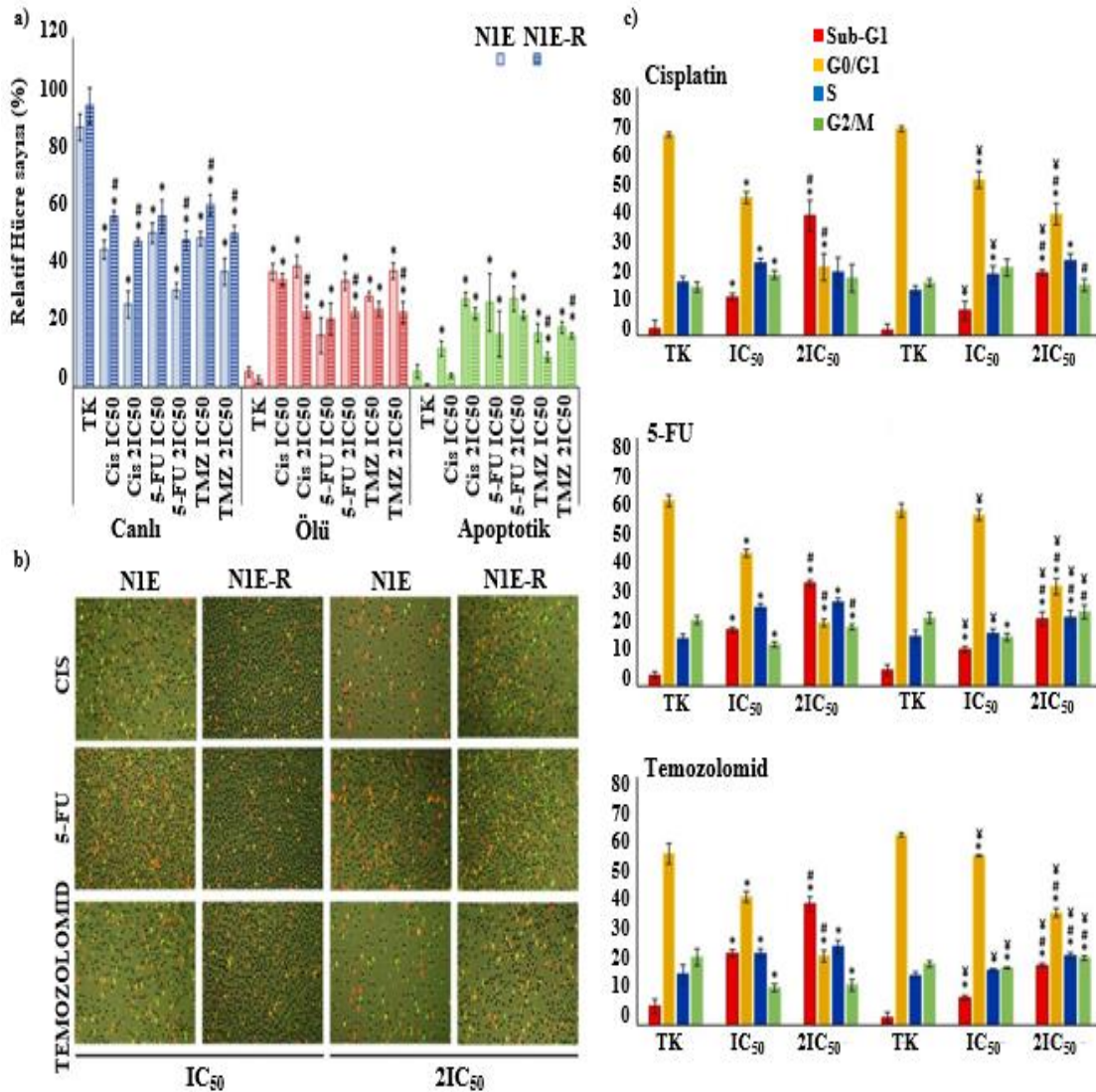


3.3. Çoklu İlaç Direnci Fenotipli N1E-R Hücre Serisi Kontrol Grubuna Kıyasla Kemoterapi Uygulamalarında Anlamlı Düzeyde Düşük Apoptotik ve Nekrotik Ölüm Gösterir

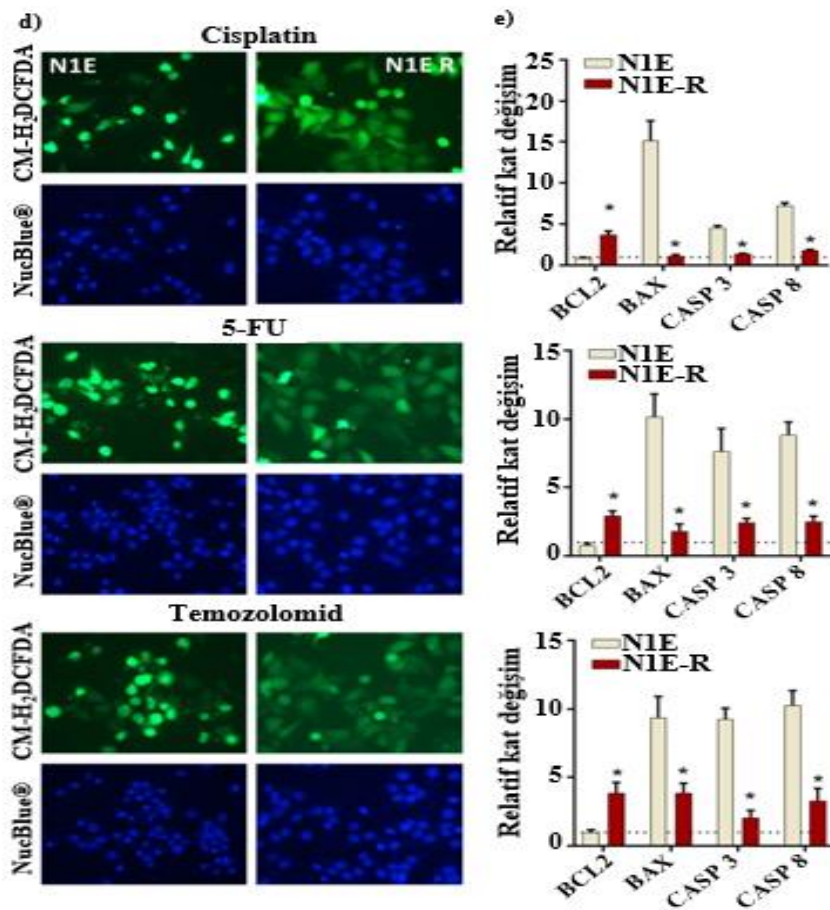
N1E hücre hattında IC_{50} ve $2x IC_{50}$ doz kemoterapi uygulamaları tüm gruplarda kontrole kıyasla canlı hücre oranını düşürmüştür. N1E ve N1E-R grupları kıyaslandığında dirençli grupta canlı hücre oranı daha yüksek bulunmuştur. Normal ve dirençli N1E hücrelerinde, nekrotik ölüm tüm kemoterapi ilaç uygulamalarında her iki dozda da kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olmuş, normal N1E hücrelerinde dirençli hücreye kıyasla genellikle daha yüksek nekrotik ölüm oluşmuştur. Apoptotik ölüm oranlarına bakıldığında kontrole kıyasla, N1E-R IC_{50} Cisplatin uygulaması hariç, tüm gruplarda artış belirlenmiştir (Şekil 3a-b). IC_{50} dozunda, normal N1E gruplarında tüm kemoterapi uygulamalarında sub-G1 fazında biriken hücre sayısı, kontrole kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olmuş, aynı zamanda S fazındaki hücre sayısı istatistik olarak anlamlı seviyede artmıştır. Dirençli N1E-R hücrelerinde IC_{50} dozunda kemoterapi uygulaması yapılan gruplarda, taşıt uygulanan kontrol grubunda oluşan hücre siklusunun korunduğu, çok düşük bir nekrotik ve apoptotik ölüm oluştuğu, duyarlı hücrelere kıyasla S fazında istatistik olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Tüm kemoterapi

uygulamalarında IC₅₀ dozunda, dirençli hücrelerde belirlenen hücre siklus fazlarındaki hücre oranları, normal hücrelerden anlamlı düzeyde farklı olmuştur. Normal N1E gruplarında yüksek doz kemoterapi uygulamasında ise hücrelerin neredeyse yarısı sub-G1 fazında birikmiş, bu sebeple hücre siklus fazı bozulmuştur. Dirençli N1E-R grubunda yüksek doz kemoterapi uygulamaları tüm gruplarda kontrole kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bir ölüm oluşturmuştur (şekil 3c). Normal N1E ve dirençli N1E-R hücrelerinde IC₅₀ dozunda Cisplatin uygulaması yapılan grupta güçlü bir oksidatif stres oluşmuştur, ancak özellikle N1E grubunda apoptotik body sayısı daha yüksek olmuş, aynı zamanda çekirdek morfolojisi ciddi bir şekilde bozulmuştur. IC₅₀ dozunda 5-FU ve TMZ uygulanan gruplarda ise dirençli N1E-R hücrelerinde oksidatif stres ve nükleer dismorfoloji gözle görülür şekilde daha düşük olmuştur. Bununla birlikte IC₅₀ dozunda kemoterapi uygulanan tüm N1E-R gruplarında BCL2 gen ekspresyonu normal hücrelere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olmuş, BAX, Kaspaz 3 ve Kaspaz 8 ekspresyonu istatistik olarak anlamlı seviyede azalmıştır. Yüksek doz kemoterapi uygulamalarında N1E-R gruplarında normal hücrelere kıyasla daha düşük bir mitokondrial apoptoz sinyali oluştuğu belirlenmiştir (şekil 3d-e, Tablo 1).

Şekil 3. N1E ve N1E-R Hücrelerinde a-b) Tali Analizine ait Fotoğraflar. n=6, veriler ort±SH * Taşıtlı Kontrol (TK) ve İlaç ortalamaları istatistik olarak farklıdır, tek-yönlü ANOVA, Tukey HSD testi, P≤0.05 # Normal vs dirençli ortalamaları istatistik olarak farklıdır, independent sample T testi (homojen



varyans), Mann Whitney test (homojen olmayan varyans) $P \leq 0.05$. c) Hücre Siklus Döngüsüne ait Fotoğraflar. $n=3$, veriler $\text{ort} \pm \text{SH}$ * Kontrol vs İlaç, # IC_{50} vs $2 \times \text{IC}_{50}$, ¥ normal vs dirençli karşılaştırmalarında ortalamalar istatistik olarak farklıdır, independent sample T testi, $P \leq 0.05$. d-e) Oksidatif Stres ($\text{CM-H}_2\text{DCFDA}$), Nükleer Morfoloji, Apoptotik Badi (NucBlue) ve İçsel Apoptoz Yolağı Genlerine ait Relatif Kat Artış Değerleri (kontrol=1, veriler β -aktin mRNA seviyesi ile normalize edilmiştir, $n=6$ veriler $\text{ort} \pm \text{SH}$. * ortalamalar istatistik olarak farklıdır, independent sample T testi (homojen varyans), Mann Whitney test (homojen olmayan varyans) $P \leq 0.05$.



Tablo 1. N1E Hücre Hattında Apoptoz Genlerine Ait Relatif Kat Artış Değerleri ve P Değerleri (kontrol=1, veriler β -aktin mRNA seviyesi ile normalize edilmiştir, $n=6$ veriler $\text{ort} \pm \text{SH}$. İstatistik olarak anlamlı düzeyde artan ▲, azalan ▼, fark olmayan ►, independent sample T testi (homojen varyans), Mann Whitney test (homojen olmayan varyans) $P \leq 0.05$.

CISPLATIN

Gen	IC_{50}			P	$2 \times \text{IC}_{50}$			P
	N1E	N1E R			N1E	N1E R		
BCL2	0.91	± 3.73	$\pm$		0.80	± 1.30	$\pm$	
2	0.08	0.47	▲	0.002	0.08	0.09	▲	0.003

	15.19	± 1.16	±		7.82	± 2.64	±
BAX	2.40	0.16	▼	0.002	1.31	0.44	▼ 0.004
	4.60	± 1.43	±		12.34	± 7.87	±
CAS3	0.24	0.04	▼	0.000	1.56	0.14	▼ 0.017
	7.29	± 1.85	±		10.01	± 6.55	±
CAS8	0.34	0.07	▼	0.000	1.19	0.16	▼ 0.033

5 FLOUROURACIL

Gen	IC ₅₀			P	2xIC ₅₀		
	N1E	N1E R			N1E	N1E R	P
BCL	0.78	± 2.96	±		0.67	± 3.34	±
2	0.15	0.33	▲	0.000	0.40	0.26	▲ 0.000
	10.17	± 1.83	±		3.97	± 2.78	±
BAX	1.65	0.51	▼	0.003	0.55	0.22	▶ 0.096
	7.64	± 2.45	±		2.32	± 2.79±	
CAS3	1.67	0.31	▼	0.026	0.22	0.08	▶ 0.077
	8.84	± 2.53	±		2.09	± 2.44	±
CAS8	0.94	0.39	▼	0.001	0.10	0.12	▶ 0.057

TEMOZOLOMID

Gen	IC ₅₀			P	2xIC ₅₀		
	N1E	N1E R			N1E	N1E R	P
BCL	0.99	± 3.88	±		1.89	± 2.08	±
2	0.19	0.76	▲	0.004	0.12	0.22	▶ 0.476
	9.39	± 3.88	±		4.16	± 4.68	±
BAX	1.52	0.70	▼	0.008	0.14	0.21	▶ 0.075
	9.24	± 2.08	±		2.54	± 2.00	±
CAS3	0.81	0.53	▼	0.000	0.08	0.13	▼ 0.007
	10.28	± 3.31	±		3.55	± 2.36	±
CAS8	1.05	0.90	▼	0.001	0.74	0.14	▼ 0.000

4. Tartışma

Nöroblastoma, küçük çocuklarda en sık görülen ve nöral krest hücrelerinin kötü huylu bir embriyonal tümörü olarak tanımlanmaktadır⁹. Çocukluk çağı kanser ölümlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Bu oran da diaagnoz sırasında agresif doğasını ve metastatik hastalık sıklığını yansıtmaktadır¹⁰. Tanıdaki medyan yaş 22 aydır ve hastalarının sağkalım süresi genellikle tanıdan sonra 2 yıldır. Teşhis edilen vakaların %90'ından fazlası 5 yaşın altındaki çocuklardır ve en yüksek insidansı 2-3 yaş olup, birçok vaka spontan gerileme veya benign lezyona olgunlaşma nedeniyle tespit

edilememektedir. İlaç tedavisine yanıt olarak apoptotik yolların aktive edilmemesi, nöroblastoma hücrelerinin antikanser tedavilerine karşı direnç geliştirmesine yol açabilmektedir¹¹.

Pestisitler, bir zararlıyı öldürmek, uzaklaştırmak ve üremesini durdurmak için formüle edilen bir kimyasal kategorisidir¹². Endüstriyel ortamlarda çalışanlar ve gelişmekte olan ülkelerdeki insanlar böcek ilaçları, hammaddeler ve toksik çözücüler gibi çeşitli toksik kimyasalları kullandıkları için daha yüksek risk altındadır. Pestisit zehirlenmesine bağlı dünya çapında ölümler ve kronik hastalıkların sayısı yılda yaklaşık 1 milyondur¹³. Çocuklar ise pestisitlere evde, bahçede, okulda soluma, yutma ve dermal yollarla maruz kalmaktadır¹⁴. Ebeveynlerin pestisitlere mesleki olarak maruz kalması da bir endişe kaynağıdır çünkü hamilelik sırasında meydana gelen maruziyetler ve eve götürülen kalıntılar da çocukların kümülatif yüküne katkıda bulunmaktadır². Araştırmacılar, gebelik ve doğum öncesi dönemlerdeki çevresel faktörlerin daha yüksek nöroblastoma riskine sebep olabileceğini varsaymaktadırlar⁴. Tarım işçisi olmayan insanların kanlarında kronik pestisit kontaminasyonunun 200 ng g⁻¹ ile 2.6 µg g⁻¹ seviyelerinde olduğu ortaya konulmuştur. Ancak, ilaçlama sezonlarında pestisitlere maruz kalan bireylerde bu rakamların onlarca kat artabileceği bildirilmiştir⁵.

Çoklu ilaç direnci mekanizmalarının en bilinenleri ATP bağlayan ABC tip kaset taşıyıcılarıdır. ABCB1/P-gp, kanser önleyici ilaçları ve hidrofobik bileşikleri hücrelerin dışına aktif olarak taşıyan, enerjiye bağımlı bir plazma membranı akış pompası olarak işlev görmektedir¹⁵. Yüksek P-gp ekspresyonlarının özellikle kolon, böbrek, pankreas ve karaciğer karsinomalarında önemli bir çoklu ilaç direnç faktörü olduğu rapor edilmiştir¹⁶. Literatür bulgularını destekler şekilde yapılan çalışmada P-gp/ABCB1 geni nöroblastoma hücrelerinde Cisplatin uygulaması haricinde dirençli hücrelerde yapılan tüm kemoterapi uygulamaları ve tüm uygulama sürelerinde güçlü bir şekilde aktif olmuştur. Bununla birlikte güçlü bir ilaç direnci özelliği olduğu bilinen nöroblastoma hücre hattında direnç oluşturulmayan grupta da kontrole kıyasla daha yüksek bir ekspresyon gözlemlenmiştir. Bu durumun P-gp kaset proteinlerinin nöroblastoma tip beyin tümörlerinde normal koşullarda da aktif olan bir protein olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. ABCG2/BCRP, altı transmembran domeini ve bir ATP-bağlama domeininden oluşan bir taşıyıcıdır¹⁷. İnsan dokularında BCRP/ABCG2 proteinin ekspresyonu plasentada, safra kanalında, kolon, ince bağırsak ve beyin mikrovasküler endotelinde artmaktadır. Tümörlerde, BCRP mitoksantron, topotekan, irinotekan ve metotroksatin hücreden dışarıya akışını promote etmekte ve böylece kanser hücrelerinde dirence neden olmaktadır^{15,17,18}. Bizim çalışmamızda literatüre uyumlu sonuçlar elde edilmiş, yapılan IC₅₀ ve 2xIC₅₀ dozlarında Cisplatin, 5-FU ve TMZ ilaç uygulamalarında dirençli grupta ABCG2 istatistik olarak artan seviyede bir etkinlik göstermiş, özellikle 5-FU ve TMZ uygulanan gruplarda çoklu ilaç direnci gösteren hücre popülasyonlarında aşırı eksprese olmuştur. Çalışmada kullandığımız yöntemle geliştirilen çoklu ilaç direncinde nöroblastoma hücre hattında BCRP/ABCG2'nin, Cisplatin, 5-FU ve Temozolomid için önemli bir direnç mekanizması olduğu düşünülmektedir. Çoklu ilaç direncinde bu pompa mekanizmalarının dışında GST'ler de oldukça önemli rollere sahiptirler. GST'lerin hücre proliferasyonunu ve hücre ölümünü kontrol eden sinyal iletim yollarının modülatörleri olarak hareket etmektedirler. Böylece antikanser maddelere direnç geliştirmeye katılmaktadırlar¹⁹. Çalışmamızda birçok deney grubunda dirençli hücre hattında GST/M1 mekanizmasının istatistik olarak anlamlı düzeyde ekspresyonunun, gelişen çoklu ilaç direnci mekanizmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak, 5-FU grubundaki dirençli ve normal hücrelerde her iki dozda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gelişmediğini ve GST bağımlı direncin hücre-kemoterapi ajanı ve doza bağımlı olabileceğini düşündürmüştür.

İlaç tedavisine yanıt olarak apoptotik yolların aktive edilmemesi sonucunda nöroblastoma antikanser tedavilerine karşı direnç geliştirmektedir¹⁰. Kaspaz-8 aktivasyonu hem normal hem dirençli

tip tümör hücrelerinde kemoterapi uygulamalarında artarken, dirençli hücrelerdeki ekspresyonunun normal hücrelere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte Kaspaz-3 aktivasyonu dirençli hücrelerde normal hücrelere kıyasla istatistik olarak anlamlı derecede düşük olarak belirlenmiştir. Kaspaz-8 aktivasyonundaki bu durumun nöroblastoma hücre hattında hem floresan görüntüleme sonuçları hem de TALİ analizleri bir arada değerlendirildiğinde doğrudan apoptoz yolağı ile ilgili olmadığı ve nekrotik ölüm yolağı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, anti-apoptotik protein BCL-2, nöroblastomada aşırı eksprese edilen çok işlevli bir proteindir^{20,21}. Aşırı ekspresyon, kaspaz aktivasyonunun inhibisyonu ile apoptozun mitokondriyal seviyede bozulmasına yol açmaktadır²¹. Çalışmamızda, özellikle IC₅₀ dozunda yapılan kemoterapi uygulamalarında BCL2 seviyeleri dirençli hücrelerde, normal hücrelere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek iken, BAX seviyeleri, dirençli hücrelerde tüm uygulama grupları ve kemoterapi ajanlarında duyarlı hücrelere kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular önceki çalışma sonuçlarında yer alan düşük BAX seviyelerinin ve Kaspaz-3 aktivasyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu hipotezini doğrulamaktadır.

5. Sonuçlar

Çalışmada Chlorpyrifos-ethyl, Deltamethrin, Metiram ve Glyphosate pestisitlerinden oluşan miksin subletal dozlarında tekrarlı uygulamaları sonucunda, nöroblastoma N1E hücre hattında istatistik olarak anlamlı seviyede bir ilaç direnci oluşturmıştır. Üstelik oluşan bu ilaç direnci yapılan denemede Cisplatin, 5-FU ve TMZ kemoterapi ajanlarına karşı anlamlı düzeyde etkili bir şekilde gelişmiştir. Ayrıca, çoklu ilaç direncinin en etkili mekanizmaları olan ve çoklu ilaç direnci biyomarker genleri olarak bilinen ATP bağlayıcı kaset protein grubu genlerden P-gp/ABCB1, BCRP/ABCG2 ve GST mekanizmalarını aktive ederek oluşması, gelişen bu direncin çoklu ilaç direnci olduğunu göstermiştir. Ayrıca, çoklu ilaç direnci gösteren nöroblastoma hücrelerinde, kemoterapi uygulamaları sonrasında daha düşük bir ölüm gözüktüğü, mitokondriyal apoptoz yolağının daha düşük oranda aktive olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak tekrarlı maruz kalınan subletal pestisit karışımları, çalışma bulgularımıza göre nöroblastoma hücrelerinde 2 ay gibi kısa bir sürede güçlü bir ilaç direnci oluşturabilmektedir. Ayrıca oluşan bu direnç çapraz direnç mekanizmaları ile diğer birçok kemoterapi ajanına da direnç gösterebilmekte ve çoklu bir ilaç direnci oluşturmaktadır. Bu sebeple özellikle pestisitlere sürekli maruz kalan tarım işçileri, ayrıca sürekli tarım yapılan alanlara yakın bölgelerde yaşayan bireylerde oluşabilecek bir beyin tümöründe, özellikle P-gp/ABCB1, BCRP/ABCG2 ve GST gen ve protein ekspresyonunun araştırılmasının, hastalar için uygun tedavinin belirlenmesinde önemli bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Berthold F, Hero B. Neuroblastoma. *Drugs*. 2000;59(6), 1261-1277.
2. Infante-Rivard C, Weichenthal S. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B*. 2007;10(1-2), 81-99.
3. Lushchak VI, Matviishyn TM, Husak VV, Storey JM, Storey KB. Pesticide toxicity: a mechanistic approach. *EXCLI journal*. 2018;17, 1101.
4. Moore A, Enquobahrie DA. Paternal occupational exposure to pesticides and risk of neuroblastoma among children: a meta-analysis. *Cancer Causes & Control*. 2011;22(11), 1529-1536.

5. Doğanlar O, Doğanlar ZB, Kurtdere AK, Chasan T, Ok ES. Chronic exposure of human glioblastoma tumors to low concentrations of a pesticide mixture induced multidrug resistance against chemotherapy agents. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2020;202, 110940.
6. Szakács G, Paterson JK, Ludwig JA, Booth-Genthe C, Gottesman MM. Targeting multidrug resistance in cancer. *Nature reviews Drug discovery*. 2006;5(3), 219-234.
7. Laborde E. Glutathione transferases as mediators of signaling pathways involved in cell proliferation and cell death. *Cell death & differentiation*. 2010;17(9), 1373-1380.
8. Iwasaki I, Sugiyama H, Kanazawa S, Hemmi H. Establishment of cisplatin-resistant variants of human neuroblastoma cell lines, TGW and GOTO, and their drug cross-resistance profiles. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2002;49(6), 438-444.
9. Heck JE, Ritz B, Hung RJ, Hashibe M, Boffetta P. The epidemiology of neuroblastoma : a review. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2008;23(2), 125-143.
10. Papaioannou G, McHugh K. Neuroblastoma in childhood: Review and radiological findings. *Cancer Imaging*. 2005;5(1):116-127.
11. Fulda S, Debatin KM. Apoptosis pathways in neuroblastoma therapy. *Cancer letters*. 2003;197(1-2), 131-135.
12. Gilden RC, Huffling K, Sattler B. Pesticides and health risks. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. 2010;39(1), 103-110.
13. Aktar W, Sengupta D, Chowdhury A. Impact of pesticides use in agriculture: their benefits and hazards. *Interdisciplinary toxicology*. 2009;2(1), 1-12.
14. Roberts JR, Karr CJ. Pesticide exposure in children. *Pediatrics*. 2012;130(6), e1765-e1788.
15. Filipits M. Mechanisms of cancer: multidrug resistance. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2004;1(2), 229-234.
16. Sun J, He ZG, Cheng G, Wang SJ, Hao XH, Zou MJ. Multidrug resistance P-glycoprotein: crucial significance in drug disposition and interaction. *Medical Science Monitor*. 2004;10(1), RA5-RA14.
17. Johnson WW. P-glycoprotein-mediated efflux as a major factor in the variance of absorption and distribution of drugs: modulation of chemotherapy resistance. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2002;24(8), 501-514.
18. Gillet JP, Efferth T, Remacle J. Chemotherapy-induced resistance by ATP-binding cassette transporter genes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2007;1775(2), 237-262.
19. Laborde E. Glutathione transferases as mediators of signaling pathways involved in cell proliferation and cell death. *Cell death & differentiation*. 2010;17(9), 1373-1380.
20. Lasorella A, Iavarone A, Israel MA. Differentiation of neuroblastoma enhances Bcl-2 expression and induces alterations of apoptosis and drug resistance. *Cancer research*. 1995;55(20), 4711-4716.
21. Stegh AH, Kesari S, Mahoney JE, et all. Bcl2L12-mediated inhibition of effector caspase-3 and caspase-7 via distinct mechanisms in glioblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(31), 10703-10708.

Presentation ID/Sunum No= 212

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) 4g/5g Gen Polimorfizminin Alzheimer Hastalığı Riski Üzerine Etkisi

Öğr.Gör. Gamze Güven¹,

Dr. Öğretim Üyesi Bedia Samancı²

¹*İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar DETAE Genetik AD*

²*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji AD*

**Corresponding author: Gamze Güven*

Özet

Plazminojen aktivatörü inhibitörü tip 1 (PAI-1), plazminin plazminojene dönüşümü katalizleyen doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz proteazları inhibe eden bir serin proteaz inhibitörüdür. Alzheimer hastalığında PAI ekspresyonundaki artış ile amiloid beta proteininin birikimi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Genin promotor bölgesinde yer alan 4G/5G insersiyon/delesyon polimorfizmi PAI ekspresyonunda artışa yol açmaktadır. Çalışmamızda PAI-1 4G/5G polimorfizminin Alzheimer hastalığı (AH) riski ile ilişkili olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Çalışmaya 199'u ailevi (birinci derece akrabalarından en az birinde demans öyküsü), 134'ü sporadik (ailede demans öyküsü yok) olmak üzere toplam 333 Alzheimer hastası ve 221 kontrol dahil edildi. Hasta ve kontrollerin PAI genotipleri hidroliz problemleri kullanılarak Real-time PZR yöntemi ile belirlendi. Sonuçlarımız ailevi olgularda kontrollere göre PAI genotip dağılımları açısından anlamlı bir farklılık olmadığını ancak sporadik olgularda 4G/4G taşıyıcılığının kontrollere göre anlamlı ölçüde azaldığını ($p=0.047$) ve 4G/4G genotip taşıyıcılarının Alzheimer hastalığı riskinin 5G/5G taşıyıcılarına göre anlamlı ölçüde düşük olduğunu gösterdi ($OR=0.460$, $95\%CI=0.245-0.866$, $p=0.016$). Ayrıca, 4G allel taşıyıcılığının da kontrollere kıyasla hastalarda anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü ($OR=0.690$, $95\%CI=0.508-0.937$, $p=0.017$). PAI 4G/4G genotip taşıyıcılığının sporadik Alzheimer hastalığı riskine katkısı anlamlı bulunmuştur. Ancak ön çalışma niteliğindeki bu araştırmanın sonuçlarının, daha geniş hasta-kontrol gruplarında doğrulanması gerekir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, PAI, polimorfizm, risk

Effect Of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) 4g/5g Gene Polymorphism On Alzheimer's Disease Risk

Abstract

Plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) is a tissue plasminogen activator that catalysis the conversion of plasmin to plasminogen and a serine protease inhibitor that inhibits urokinase proteases. It has been shown that increased PAI expression has been associated with the accumulation of amyloid beta protein in Alzheimer's disease (AD). The 4G/5G insertion deletion polymorphism in the promoter region of the gene leads to an increase in PAI expression. In our study, we aimed to determine whether the PAI-1 4G / 5G polymorphism is associated with the risk of AD. The study included 199 familial (history of dementia in at least one of the first-degree relatives)



and 134 sporadic (no family history of dementia) AD patients, and 221 controls. PAI genotypes of patients and controls were determined by Real-time PCR method using hydrolysis probes. Our results show that there is no significant difference in the distribution of PAI genotypes in familial cases compared to controls, but the frequency of 4G/4G carriers was significantly lower in sporadic cases compared to controls ($p = 0.047$) and 4G/4G carriers had a significantly lower risk of AD than 5G/5G carriers ($OR=0.690$, $95\%CI=0.508-0.937$, $p=0.017$). The contribution of PAI 4G/4G genotype on the risk of sporadic AD was found to be significant. However, the results of this preliminary study need to be confirmed in larger study groups.

Keywords: Alzheimer disease, PAI, polymorphism, risk

Giriş

Alzheimer hastalığı (AH), bilişsel işlevlerde bozulma, günlük yaşam aktivitelerinde azalma, davranışsal ve psikolojik bozukluklarla sonuçlanan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Yaşlı popülasyonun arttığı toplumlarda AH'nin insidansı ve prevalansı büyük artış göstermektedir. Klinik olarak AH; depresyon, davranış değişikliği, yeni bilgileri hatırlamada güçlük, günlük yaşamı etkileyen hafıza kaybı, problem çözmede zorluk, zaman ve mekânı karıştırma, konuşma ve yazmada problemler ve ilerleyici bilişsel fonksiyon kaybı ile sinsi başlangıçlı olarak karakterize edilir. Hastalığın en ileri evresinde hastalar sürekli yardım ve bakıma ihtiyaç duyar. AH'nin semptomları ve şiddeti, hastalığın nöropatolojik ilerlemesiyle ilişkilidir. Hastalığın ortalama yaşam süresi 4-8 yıl olarak belirtilmekle birlikte 20 yıla kadar yaşayan hastalar görülmüştür.

AH'nin kesin tanısı, biyopsi veya otopside alınan doku incelemesi ile patolojik olarak konulabilir. Hastaların beyinlerinin makroskopik incelemesinde tüm beyinde atrofi, sulkuslarda genişleme, giruslarda küçülme ve doku kaybına bağlı olarak ventrikül genişlemesi gözlenmektedir. Mikroskopik bulgular arasında hücre içine yerleşmiş nörofibriller yumaklar (NFY), hücre dışı yerleşimli senil amiloid plaklar, granülovaküoler dejenerasyon, nöron ve sinaps kaybı vardır. AH'de temel nöropatolojik değişiklik olan amiloid plakların ana bileşeni amiloid beta ($A\beta$) proteinidir. $A\beta$, 21. kromozomda kodlanan bir transmembran protein olan amiloid prekürsör proteinin (APP) metabolizma ürünlerindendir.

Plazmin, beyindeki $A\beta$ seviyesini düzenleyen birkaç proteazdan biridir. Pro-enzim plazminojenin aktif proteaz olan plazmine dönüşümü plazminojen aktivatörleri (PA) tarafından katalizlenir. 2 tip PA vardır: doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA). tPA'nın beyinde hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda birden fazla rolü bulunmaktadır, ancak uPA genel olarak merkezi sinir sisteminde bulunmaz. Bununla birlikte, uPA'nın strese duyarlı olduğu bilinmektedir ve enflamasyon ile birlikte indüklenmektedir. tPA'nın amiloid plakların biriktiği beyin bölgelerinde yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (1). tPA ve uPA, $A\beta$ 'yı in vitro ve in vivo olarak parçaladığı, böylece $A\beta$ birikimini önleyerek ve $A\beta$ nörotoksitesini bloke ettiği bulunmuştur (2,3,4,5). Plazmin ayrıca APP'nin α -sekretazlar ile amiloidojenik olmayan yolda kesimini artırır (6). Ek olarak, plasmin düzeyi ve aktivitesinin, kontrollere kıyasla AH'li beyinlerde azalmış olduğu gösterilmiştir (7). Serin proteaz inhibitörü (serpin) gen ailesinin bir üyesi olan ve tPA ve uPA'nın ana inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), tPA veya uPA aktivitesini geri döndürülemez şekilde inhibe eder ve plazmin düzeyini düşürür (8). Fare modeli çalışmaları, PAI-1 üretiminde artış ve tPA aktivitesinde azalma ile eşzamanlı olarak $A\beta$ düzeyinin arttığını göstermektedir (9,10,11,12). Liu ve arkadaşları, PAI-1 aktivitesinin, yaşlanma sırasında plazminojen aktivasyonunu inhibe ederek ve dolayısıyla $A\beta$ yıkımını inhibe ederek $A\beta$ birikimine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu bulmuşlardır (12).

PAI-1 geni birçok polimorfik lokusa sahiptir; bunların arasında en çok çalışılanı, 4G/5G insersiyon/delesyon polimorfizmidir. PAI geninin promoter bölgesinin-675. pozisyonunda yer alan bu polimorfizm 4 ya da 5 guanin (4G/5G) bazı oluşumuna yol açar (13). 4G/5G polimorfizmi, PAI-1 geninin transkripsiyon başlangıç bölgesinin yukarısında bulunur ve geninin ekspresyonunda değişikliğe yol açar (14). PAI-1 promotöründeki bir guanin delesyonu, transkripsiyon baskılayıcı proteinin bağlanma bölgesini yok eder; bu nedenle 4G allel, 5G allelinden daha yüksek transkripsiyonel aktiviteye sahiptir. PAI-1 promoter polimorfizmlerinin PAI-1 ekspresyonunu etkileyebileceği ve bir dereceye kadar çeşitli vasküler hastalıklar için bir risk faktörü olabileceği görülmüştür (15). Ancak, PAI-1 polimorfizmi ve AH ilişkisi üzerine sadece birkaç çalışma vardır ve bu çalışmaların sonuçları birbirinden tutarsızdır (16,17,18,19). Bununla birlikte bu tutarsızlık, AH hastalarının beyin PAI-1 düzeylerinde de görülmüştür (20,21).

Buna dayanarak çalışmamızda, PAI 4G/5G polimorfizminin Türk Alzheimer hastalarında bir risk faktörü olup olmadığını araştırmak ve APOE $\epsilon 4$ allelinin 4G/5G polimorfizminin üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal Ve Metod

İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi'ne başvuran ve nörolojik muayene, nöropsikolojik testler, görüntüleme yöntemleri, laboratuvar incelemeleri dikkate alınarak belirlenen ve NINCDS-ADRDA ve DSM-IV tanı kriterlerine göre Alzheimer tanısı alan hastalar çalışmaya katıldı. Çalışmaya 199'u ailevi (birinci derece akrabalarından en az birinde demans öyküsü), 134'ü sporadik (ailede demans öyküsü yok) olmak üzere toplam 333 Alzheimer hastası dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu herhangi bir nörodejeneratif hastalığı bulunmayan 221 bireyden oluşturuldu. Hastalar ve kontroller çalışma hakkında bilgilendirildikten ve yazılı olarak gönüllü olur onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Periferik kandan DNA materyali tuzla çöktürme yöntemi ile izole edilmiştir. İzole edilen DNA'ların konsantrasyon ve saflıkları spektrofotometrede (NanoDrop-2000) ölçümler yapılarak belirlendi. PAI geni 4G/5G polimorfizmi ve APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ allel taşıyıcılıkları gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) yöntemi ile çoğaltılarak hasta ve kontrol grubunda genotip taşıyıcılıkları belirlendi. DNA örneklerinin genotiplemeleri florasan hidroliz problemleri kullanılarak 'Light Cycler 480' cihazında yapıldı. Hasta ve kontrol grupları arasındaki genotip ve allel ilişkisi 'ki-kare testi' ile analiz edildi. Genotip ve allel frekanslarının 'Hardy-Weinberg' dengesinde olup olmadıkları kontrol edildi. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma cinsinden, kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde olarak verildi. Lojistik regresyon analizinde yaş, cinsiyet ve APOE $\epsilon 4$ taşıyıcılığı kovaryant olarak kullanıldı. İstatiksel anlamlılık için $p < 0.05$ düzeyinde kabul edildi. Tüm istatiksel hesaplamalar SPSS 21.0 programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Hasta ve kontrollerin demografik ve klinik özellikleri Tablo-1'de verilmiştir. Gruplar arasında yaşlar açısından anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.032$). Mini mental durum testi (MMDT) skorları beklendiği gibi hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. APOE $\epsilon 4$ allel taşıyıcılık sıklığının Alzheimer hasta gruplarında kontrole göre yüksek olduğu görüldü.

Tablo-1: Hasta ve Kontrollerin Demografik ve Klinik Özellikleri

	Ailevi AH (n=199)	Sporadik AH (n=134)	Kontrol (n=221)	P-değeri
Yaş	65.2± 10.3	67.9± 11,5	66.5± 8.8	0.032
Başlangıç Yaşı	60.9± 10	63.6± 11.4	-	0.026
MMDT	19.2± 7.6	16.8± 7.8	28.7± 2.2	<0.001
Depresyon Ölçeği	9.9± 5.8	11.5± 6.3	8.6± 6.7	0.210
Cinsiyet n(%)				
Kadın	110 (55.3)	80 (59.7)	118 (53.4)	0.507
Erkek	89 (44.7)	54 (40.3)	103 (46.6)	
APOE ε4 taşıyıcılığı n(%)	86 (43.2)	43 (32.1)	36 (16.3)	<0.001

AH: Alzheimer hastalığı, n: hasta sayısı, MMDT: Mini mental durum testi. Değerler ortalama±standart sapma ve % olarak verilmiştir. İstatiksel olarak anlamlı sonuçlar koyu font ile gösterilmiştir.

PAI 4G/5G polimorfizmi genotip dağılımlarına bakıldığında 4G/4G, 4G/5G ve 5G/5G genotiplerinin sıklığı sırası ile ailevi grupta %22.6, %48.2, %29.1, sporadik grupta %16.4, %51.5, %32.1 ve kontrol grubunda %27.1, %48.8, %48.2 olarak bulunmuştur (Tablo-2). Ailevi AH grubunda genotip ve allel dağılımları açısından kontrollere göre anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak sporadik olgularda 4G/4G taşıyıcılığının kontrollere göre anlamlı ölçüde azaldığı (p=0.047) ve 4G/4G genotip taşıyıcılarının Alzheimer hastalığı riskinin 5G/5G taşıyıcılarına göre anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü (OR=0.460, %95CI=0.245-0.866, p=0.016). Ayrıca, 4G allel taşıyıcılığının da kontrollere kıyasla hastalarda anlamlı ölçüde düşük olduğu görüldü (OR=0.690, %95CI=0.508-0.937, p=0.017).

Tablo-2: Hasta ve Kontrollerin PAI 4G/5G Genotip ve Allel Dağılımları

Genotip/Allel	Ailevi AH	Sporadik AH	Kontrol
4G/4G	45 (22.6)	22 (16.4)	60 (27.1)
4G/5G	96 (48.2)	69 (51.5)	107 (48.4)
5G/5G	58 (29.1)	43 (32.1)	54 (48.2)
p-değeri	0.420	0.047	-
OR (95% CI)	0.698 (0.409-1.193)	0.46 (0.245-0.866)	
4G	186 (46.7)	113 (67.3)	227 (51.4)

5G	212 (55.3)	155 (57.8)	215 (48.6)
p-değeri	0.189	0.02	-
OR (95% CI)	0.831 (0.510-1.344)	0.690 (0.508-0.937)	

Hasta ve kontroller APOE ε4 allel taşıyıcılığı durumuna göre gruplandırılarak incelendiğinde APOE ε4 allel taşıyıcılarında ailevi ve sporadik olguların PAI genotip dağılımlarının kontrollere göre farklı olmadığı görüldü (Tablo-3). Aynı şekilde, APOE ε4 alleli taşımayan ailevi olgularda PAI genotip dağılımlarının kontrollere göre farklı olmadığı görüldü. Ancak APOE ε4 alleli taşımayan sporadik olgularda 4G/4G taşıyıcılığının kontrollere göre anlamlı ölçüde azaldığı ($p=0.040$) belirlendi.

Genotip dağılımları dominant, resesif ve over-dominant olmak üzere üç farklı model ile karşılaştırıldığında, dominant ve over-dominant modeller açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo-4). Ancak resesif modelde sporadik olgularda 4G/4G taşıyıcılık sıklığının 4G/5G+5G/5G taşıyıcılığına göre anlamlı ölçüde düşük olduğu belirlendi ($p=0.020$).

Tablo-3: Hasta ve Kontrollerin APOE ε4 Taşıyıcılığına göre PAI 4G/5G Genotip ve Allel Dağılımları

APOE ε4 taşıyıcılığı	Genotip	Ailevi AH	Sporadik AH	Kontrol
APOE ε4+	4G/4G	19 (22.1)	9 (20.9)	13 (14.3)
	4G/5G	42 (48.8)	25 (58.1)	16 (48.4)
	5G/5G	25 (29.1)	9 (20.9)	7 (37.4)
	p değeri	0.235	0.309	
APOE ε4-	4G/4G	26 (23)	13 (14.3)	47 (25.4)
	4G/5G	54 (47.8)	44 (48.4)	91 (49.2)
	5G/5G	33 (29.2)	34 (37.4)	47 (25.4)
	p değeri	0.752	0.040	

Tablo-4: Hasta ve Kontrollerin Farklı Modellere göre PAI 4G/5G Genotip ve Allel Dağılımları

Model	Genotip	Ailevi AH	Sporadik AH	Kontrol
Dominant	4G/4G+4G/5G	141 (70.9)	91 (67.9)	167 (75.6)
	5G/5G	58 (29.1)	43 (32.1)	54 (24.4)

	p değeri	0.276	0.117	
Resesif	4G/4G	45 (22.6)	22 (16.4)	60 (27.1)
	4G/5G+5G/5G	154 (77.4)	112 (83.6)	161 (72.9)
	p değeri	0.284	0.020	
Over-dominat	4G/4G+5G/5G	103 (51.8)	65 (48.5)	114 (51.6)
	4G/5G	96 (48.2)	69 (51.5)	107 (48.4)
	p değeri	0.971	0.574	

Tartışma

Bu çalışmada, PAI-1 geninin promoter bölgesinde yer alan ve genin transkripsiyonunu etkileyen 4G/5G polimorfizmini ailevi ve sporadik Alzheimer hastalarında inceledik. Sonuçlarımız sporadik olgularda 4G allel ve 4G/4G genotip taşıyıcılarında Alzheimer hastalığı riskinin anlamlı ölçüde düşük olduğunu ve 4G allelinin etkisinin APOE ε4 allelinden bağımsız olduğunu gösterdi. Bildiğimiz kadarıyla bu, PAI-1 4G / 5G polimorfizmini Türk popülasyonunda AH ile ilişkilendiren ilk çalışmadır.

Bildirildiği gibi, PAI-1 promotörünün -675 pozisyonundaki 4G/5G polimorfizmi, genin transkripsiyon aktivitesini değiştirmektedir. 4G allelinin transkripsiyon aktivitesi yüksek iken 5G allelinin aktivitesi düşüktür. Shibata ve ark. (17), Kuzey Avrupa sporadik AH'de yaptıkları çalışmada, 4G/5G polimorfizminin hem genotip hem de allel dağılımlarında anlamlı bir fark olduğunu bildirmişler, ancak bunu takip eden çalışmaların hiçbirinde bu pozitif sonuç doğrulanmamıştır. Bununla birlikte, İspanyol Alzheimer (16) hastaları ve Çinli (12) sporadik Alzheimer hastalarında yapılan çalışmalarda genotipler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Mrissa ve ark. (18) Tunus Alzheimer hastalarında yaptığı çalışmada, 4G/4G genotip taşıyıcılarının Alzheimer hastalığı riskinin 5G/5G taşıyıcılarına göre 8.78 kat arttığı saptanmış ve 4G alleli AH için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Mrissa ve ark. (18) aksine, bizim çalışmamızda 4G allel ve 4G/4G genotip taşıyıcılığının sporadik olgularda AH riski açısından koruyucu olduğunu gördük. Bu farklılıklar, çeşitliliğin büyük ölçüde etnik köken ve bölgesel farklılıklara bağlı olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu çalışmalarda genotipleme için kullanılan farklı yöntemler tutarsızlığa bir dereceye kadar katkıda bulunabilir.

Bu çalışmanın temel sınırlaması, küçük bir hasta ve kontrol grubu kullanılmasıdır. PAI geninin AH patolojisindeki rolünü aydınlatmak için daha büyük çalışma gruplarında kapsamlı bir analiz ve bu gende fonksiyonel etkisi olan diğer varyantların da incelenmesi gereklidir. Bununla birlikte, periferik PAI-1 düzeyinin genotip ile korelasyonunun incelenmesi de ilgi çekici olabilir.

Sonuç olarak PAI 4G allelinin ve 4G/4G genotip taşıyıcılığının sporadik Alzheimer hastalığı riskine katkısı anlamlı bulunmuştur. Ancak ön çalışma niteliğindeki bu araştırmanın sonuçlarının, daha geniş hasta-kontrol gruplarında doğrulanması gerekir.

Kaynaklar

1. Medina MG, Ledesma MD, Dominguez JE, et al. Tissue plasminogen activator mediates amyloid-induced neurotoxicity via Erk1/2 activation. *EMBO J.* 2005;24(9):1706-1716.
2. C. Exley, O.V. Korchazhkina, Plasmin cleaves Abeta42 in vitro and prevents its aggregation into beta-pleated sheet structures, *Neuroreport* 12 (2001) 2967–2970.
3. J.P. Melchor, R. Pawlak, S. Strickland, The tissue plasminogen activator-plasminogen proteolytic cascade accelerates amyloid-beta (Abeta) degradation and inhibits Abeta-induced neurodegeneration, *J. Neurosci.* 23 (2003) 8867–8871.
4. H.M. Tucker, M. Kihiko, J.N. Caldwell, S. Wright, T. Kawarabayashi, D. Price, D. Walker, S. Scheff, J.P. McGillis, R.E. Rydel, S. Estus, The plasmin system is induced by and degrades amyloid-beta aggregates, *J. Neurosci.* 20 (2000) 3937–3946.
5. W.E. Van Nostrand, M. Porter, Plasmin cleavage of the amyloid beta-protein: alteration of secondary structure and stimulation of tissue plasminogen activator activity, *Biochemistry* 38 (1999) 11570–11576.
6. M.D. Ledesma, J.S. Da Silva, K. Crassaerts, A. Delacourte, B. De Strooper, C.G. Dotti, Brain plasmin enhances APP alpha-cleavage and Abeta degradation and is reduced in Alzheimer's disease brains, *EMBO Rep.* 1 (2000) 530–535.
7. M.D. Ledesma, J. Abad-Rodriguez, C. Galvan, E. Biondi, P. Navarro, A. Delacourte, C. Dingwall, C.G. Dotti, Raft disorganization leads to reduced plasmin activity in Alzheimer's disease brains, *EMBO Rep.* 4 (2003) 1190–1196.
8. A.Gils, P.J. Declerck, Plasminogen activator inhibitor-1, *Curr. Med. Chem.* 11 (2004) 2323–2334.
9. Selkoe DJ. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature.* 1999;399(suppl 6738):A23-A31.
10. Bi Oh S, Suh N, Kim I, Lee JY. Impacts of aging and amyloid-b deposition on plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2015;1597:159-167.
11. Oh SB, Byun CJ, Yun JH, et al. Tissue plasminogen activator arrests Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiol Aging.* 2014;35(3):511-519.
12. Liu RM, van Groen T, Katre A, et al. Knockout of plasminogen activator inhibitor 1 gene reduces amyloid beta peptide burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2011; 32(6):1079-1089.
13. Dawson S, Hamsten A, Wiman B, Henney A, Humphries S. Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity. *Arterioscler Thromb.* 1991;11(1):183-190.
14. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. 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. *J Biol Chem.* 1993;268(15):10739-10745.
15. Francis CW. Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126(11):1401-1404.
16. Clarimon J, Bertranpetit J, Calafell F, Boada M, Ta'rraga L, Comas D. Association study between Alzheimer's disease and genes involved in Abeta biosynthesis, aggregation and degradation: suggestive results with BACE1. *J Neurol.* 2003;250(8):956-961.
17. Shibata N, Kawai T, Meng Y, et al. Association studies between the plasmin genes and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2007;28(7):1041-1043.

18. Fekih-Mrissa N, Mansour M, Sayeh A, Bedoui I, Mrad M, Riahi A, Mrissa R, Nsiri B. The Plasminogen Activator Inhibitor 1 4G/5G Polymorphism and the Risk of Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2017 Sep;32(6):342-346. doi: 10.1177/1533317517705223. Epub 2017 May 3. PMID: 28466654.
19. Lu Y, Wang M, Liu Z, Wang F, Da Y, Jia J. No association between the promoter polymorphisms of PAI-1 gene and sporadic Alzheimer's disease in Chinese Han population. *Neurosci Lett.* 2009 May 15;455(2):97-100. doi: 10.1016/j.neulet.2009.02.039. Epub 2009 Feb 21. PMID: 19368854.
20. Fabbro S, Seeds NW. Plasminogen activator activity is inhibited while neuroserpin is up-regulated in the Alzheimer disease brain. *J Neurochem.* 2009;109(2):303-315.
21. Magistri M, Velmeshev D, Makhmutova M, Faghihi MA. Transcriptomics profiling of Alzheimer's disease reveal neurovascular defects, altered amyloid- β homeostasis, and deregulated expression of long noncoding RNAs. *J Alzheimers Dis.* 2015;48(3): 647-665.

Presentation ID/Sunum No= 215

Oral Presentation / Sözlü Sunum

**Pankreas Psödokisti Olarak Sunulan Benign Mezenterik Kistik Lenfanjiyom:
Vaka Sunumu**

Dr. Öğretim Üyesi Mirkhalig Javadov¹

¹*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Abd*

**Corresponding author: Mirkhalig Javadov*

Abstract

Benign mesenteric lymphangiomas are rare intra-abdominal cysts which may be asymptomatic or present with a variety of abdominal symptoms including an acute abdomen. We are however not aware of any reports in the literature linking mesenteric lymphangioma presented as pancreatic pseudocyst (1-3). We present the case of a 57-year-old man who was admitted with signs and symptoms of left upper, epigastric pain and palpable abdominal mass. Computerised tomography (CT) of his abdomen suspected the cystic lesion as a pancreatic pseudocyst. After percutaneous drainage of cystic lesion daily outcome was 500 cc. Then the patient underwent to the laparotomy at which a large two thin walled masses filled with a chylous fluid was resected. Histological analysis of this cyst showed it to be a benign mesenteric lymphangioma.

Case presentation

A 57-year-old male without any chronic disease, admitted with signs and symptoms of left upper, epigastric pain and palpable abdominal mass. After two months first CT was performed at the different hospital. Radiology report described, the cystic lesion at the upper abdomen, beginning from gastrohepatic and passing through retropancreatic area, deplaced corpus and cauda of pancreas. There were no signs of solid component and calcsifications. Morphological view of the lesion thought as a pancreatic pseudocyst.

Patient was sent to the invasive radiology department of our hospital for percutaneous drainage. During the USG control 10cm cystic lesion has been reported shown near the pancreas. Percutaneous drainage was performed and nearly 1500 cc liquid was aspirated.

Approximately 500 cc of a chylous fluid was coming daily from the drainage and the patient complied about no signs of pain relief. Biochemical analysis of fluid which showed elevated levels of triglyceride (922 mg/dl), amylase (101,00U/L) but no evidence of pancreatic fluid. Blood amylase rate was normal (93 U/L). Also echinococcus antigen test (IHA) was negative. Control CT was performed as a result no signs of change cystic size. He was discharged with a plan for elective laparotomy and excision of what was at the time a non-specific intra-abdominal cystic mass.

During the laparotomy, a large thin walled mass measuring 8 cm was found superior to pancreas and posterior to stomach. The dilated lymphatic vessels were ligated and mass was resected. After nearly 20 cm another mass prolonged to the retroperitoneum was find out at the left lower part of abdomen.



The mass was isolated from mesentery of sigmoid colon and chylous fluid was aspirated. Cystic mass prolonged between aort and vena cava to the retroperitoneum was resected after the ligation of dilated lymphatic vessels. Two hemovac drains were located to the left paracolic and posterior area of stomach.

Post-op daily average 400 cc chylous drainage was coming from drains. Post-op 5th day patient was released home from hospital with drains. After 2 weeks his drain outcomes lowered to minimum and drains were taken off. Pathology report came as Lymphangioma of both two cysts.

Discussion

Benign mesenteric lymphangiomas are rare intra-abdominal cysts thought to account for between 1 in 100,000 to 1 in 250,000 of hospital admissions (1-3). Lymphangiomas in general are commoner in children, 40% usually present by age 1 and 80% by age 5. It is thus unusual for lymphangioma to be seen in an older adult as in our case (4-5). Lymphangiomas can occur throughout the body but commonest site is usually the neck, where they are referred to as cystic hygromas. Within the abdomen, the commonest site is the mesentery but may also occur in the omentum, retroperitoneum and mesocolon. Lymphangiomas of the pancreas has also been reported (3, 4, 5, 12, 13).

The aetiology of lymphangiomas remains unclear. Congenital developmental defects of the lymphatics have been proposed, such as the proliferation and dilatation of blind ended lymphatic sacs which lack proper connections with the venous system. The theory of a congenital aetiology may be supported by the fact that most cases present in childhood. Other potential causes are thought to include, abdominal trauma, localised lymphatic degeneration and lymphatic obstruction (1-5, 15).

Clinically, intra-abdominal lymphangiomas may be asymptomatic; however a gradual increase in abdominal girth, sensation of fullness and vague abdominal pain should alert the clinician of this rare condition. Pain may range from chronic background abdominal pain to more acute pain due to torsion or haemorrhage into the cyst, compression of surrounding structures or intestinal obstruction. They can also infiltrate into surrounding viscera and lead to organ dysfunction. We are not aware of any reports of mesenteric lymphangioma presenting as a pancreatic pseudocyst as in our case (1, 4, 5, 7, 9).

The diagnosis of mesenteric lymphangioma is usually made histologically following surgical resection of the cyst. There are no blood tests which will confirm the diagnosis. Radiological investigations using ultrasound or computerised tomography (CT) usually confirms the presence of a mass and may help to exclude other causes of intra-abdominal masses but is usually insufficient to provide a definite diagnosis. MRI has also been proposed as a suitable investigation for defining the origins of the mass and thus aid diagnosis. However, Jain et al report using multislice spiral CT to confidently establish a diagnosis prior to surgery (3, 8, 14).

Treatment of mesenteric cysts is primarily by surgical resection. This has traditionally been through open surgery, however laparoscopic resection has been reported. Occasionally resection of adjacent structures such as small bowel may also be required where the cyst intimately involves the bowel or important vessels. It is likely that the remnant of the cyst wall may have contributed to the recurrent collections our patient developed following his surgery (3, 5, 6).

Conclusion

Our case illustrates an unusual presentation of benign lymphangioma and options for treatment. Although rare, clinicians should consider mesenteric lymphangioma in the differential diagnoses of patients found to have intra-abdominal cystic masses on abdominal CT scans.

References

1. Akwei S, Bhardwaj N, Murphy PD. Benign mesenteric lymphangioma presenting as acute pancreatitis: a case report. *Cases J.* 2009;2:9328. Published 2009 Dec 16. doi:10.1186/1757-1626-2-9328
2. Weeda VB, Booij KA, Aronson DC. Mesenteric cystic lymphangioma: a congenital and an acquired anomaly? Two cases and a review of the literature. *J Pediatr Surg.* 2008;43(6):1206-1208. doi:10.1016/j.jpedsurg.2008.01.075
3. Wani I. Mesenteric lymphangioma in adult: a case series with a review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2009;54(12):2758-2762. doi:10.1007/s10620-008-0674-3
4. Rojas CL, Molina GA. Lymphangioma cavernous of the small bowel mesentery, an infrequent cause of acute abdomen in adult. *J Surg Case Rep.* 2018;2018(2):rjy018. Published 2018 Feb 14. doi:10.1093/jscr/rjy018
5. Mehmedovic Z, Mehmedovic M, Custovic MK, Sadikovic A, Mekic N. A rare case of giant mesenteric cystic lymphangioma of the small bowel in an adult: A case presentation and literature review. *Acta Gastroenterol Belg.* 2016;79(3):491-493.
6. Makni A, Chebbi F, Fetirich F, et al. Surgical management of intra-abdominal cystic lymphangioma. Report of 20 cases. *World J Surg.* 2012;36(5):1037-1043. doi:10.1007/s00268-012-1515-2
7. Majewski M, Lorenc Z, Krawczyk W. Multiannual abdominal pain complicated by obstruction of the gastrointestinal tract in the course of cystic form of mesenteric lymphangioma of the small intestine. *Pol Przegl Chir.* 2015;87(4):185-188. doi:10.1515/pjs-2015-0042
8. Chen J, Du L, Wang DR. Experience in the diagnosis and treatment of mesenteric lymphangioma in adults: A case report and review of literature. *World J Gastrointest Oncol.* 2018;10(12):522-527. doi:10.4251/wjgo.v10.i12.522
9. Losanoff JE, Kjossev KT. Mesenteric cystic lymphangioma: unusual cause of intra-abdominal catastrophe in an adult. *Int J Clin Pract.* 2005;59(8):986-987. doi:10.1111/j.1368-5031.2005.00554.x
10. Campbell WJ, Irwin ST, Biggart JD. Benign lymphangioma of the jejunal mesentery: an unusual cause of small bowel obstruction. *Gut.* 1991;32(12):1568. doi:10.1136/gut.32.12.1568
11. Losanoff JE, Richman BW, El-Sherif A, Rider KD, Jones JW. Mesenteric cystic lymphangioma. *J Am Coll Surg.* 2003;196(4):598-603. doi:10.1016/S1072-7515(02)01755-6
12. Koenig TR, Loyer EM, Whitman GJ, Raymond AK, Charnsangavej C. Cystic lymphangioma of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177(5):1090. doi:10.2214/ajr.177.5.1771090
13. Miliaras S, Trygonis S, Papandoniou A, Kalamaras S, Trygonis C, Kiskinis D. Mesenteric cyst of the descending colon: report of a case. *Acta Chir Belg.* 2006;106(6):714-716. doi:10.1080/00015458.2006.11679990
14. Maranna H, Bains L, Lal P, et al. Cystic Lymphangioma of the Greater Omentum: A Case of Partial Spontaneous Regression and Review of the Literature. *Case Rep Surg.* 2020;2020:8932017. Published 2020 Jan 28. doi:10.1155/2020/8932017
15. Saadi A, Ayed H, Karray O, et al. Le lymphangiome kystique rétro-péritonéal: à propos de 5 cas et revue de la littérature [Retroperitoneal cystic lymphangioma: about 5 cases and review of the literature]. *Pan Afr Med J.* 2016;25:73. Published 2016 Oct 6. doi:10.11604/pamj.2016.25.73.10002

Presentation ID/Sunum No= 217

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kasık Fıtıklarında Kugel Tekniği İle Total Ekstraperitoneal (TEP) Laparoskopik Yaklaşımın ve Gerilimsiz Hernioplasti (Lichtenstein Freetension Mesh) Onarım Tekniğinin Karşılaştırılması

Uzman Dr. Doğan Erdoğan¹,

Prof.Dr. Ediz Altınlı²

¹Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

²Memorial Bahçelievler Hastanesi

*Corresponding author: Doğan Erdoğan

Özet

Bu çalışmanın amacı kasık fıtığı onarımında yeni bir teknik olan, minimal invazif, non-laparoskopik, preperitoneal ve dikişsiz olarak tarif edilen Kugel yama onarımı ile lichtenstein yöntemi ile prolen mesh takviye onarımı ve laparoskopik total ekstraperitoneal (TEP) yaklaşımı hasta konforu, postoperatif komplikasyonlar, kozmezis, nüks, cerrahi travmaya inflamatuvar yanıt gibi parametreler açısından karşılaştırmaktır. YÖNTEM: 2007 ile ekim 2009 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Polikliniğine tek taraflı kasık fıtığı ile başvuran 20-70 yaşları arasında 40 erkek hasta üç gruba ayrıldı. Prospektif randomize olarak Grup I'deki 20 hastaya Lichtenstein onarımı, Grup II'deki 10 hastaya laparoskopik ekstraperitoneal fıtık onarımı (TEP), Grup III'deki 10 hastaya Kugel onarımı uygulandı. BULGULAR: Çalışmaya katılan hastalarımızın yaş ortalaması Kugel onarımında 44.09, laparoskopik onarımında 46 lichtenstein onarımında 51.40 idi. Ameliyat süreleri ortalama olarak Kugel tekniğinde 59,09dk. laparoskopik teknik ile 80,91dk. ve lichtenstein tekniğinde 55,25dk. olarak saptandı. VAS ölçümleri 4, 8, 24 saatlerde bakılmıştır ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Postoperatif hastanede kalış süreleri ortalama olarak Kugel mesh onarımında 1.27 gün, Lichtenstein prosedüründe 1.64 gün, Laparoskopik grupta 1.35 gün olarak belirlendi. Kugel grubunda 1 hastada seroma gelişti. Bunun dışında üç grupta da nüks veya herhangi bir komplikasyon saptanmadı. Yapılan maliyet analizinde Lap.TEP grubunun Kugel grubuna göre daha maliyetli olduğu saptanmıştır. Preoperatif ve postoperatif kortizol ve CRP farklılık anlamlı bulundu ancak açık cerrahi (Kugel, Lichtenstein) ile laparoskopik cerrahi arasındaki kortizol ve CRP değerindeki artış anlamlı bulunmamıştır. Ameliyat tekniklerinin arasında hastaların memnuniyet değerlendirmeleri anlamlı bulunmamıştır. SONUÇ: Bu çalışma Kugel, Lichtenstein ve TEP tekniklerinin, hasta konforu, komplikasyon, postoperatif ağrı, kozmezis, normal aktivitelere dönüş, nüks ve cerrahi travmaya sistemik inflamatuvar yanıt açısından birbirlerine anlamlı üstünlüklerinin olmadığı gösterilmiştir. Anahtar Kelimeler: Kugel mesh, Lichtenstein, TEP

Abstract

PURPOSE: The aim of this study is to repair the prolene mesh with lichtenstein method with Kugel patch repair, which is a new technique in inguinal hernia repair, which is described as minimally invasive, non-laparoscopic, preperitoneal and seamless, and laparoscopic total extraperitoneal (TEP) approach. **METHOD:** Between 2007 and October 2009, 40 male patients between the ages of 20-70 who applied to the Ministry of Health Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital 2nd General Surgery Outpatient Clinic with unilateral inguinal hernia, three divided into the group. Lichtenstein repair was performed in 20 patients in Group I, laparoscopic extraperitoneal hernia repair (CAP) in 10 patients in Group II, Kugel repair in 10 patients in Group



III in a prospective randomized manner. RESULTS: The average age of the patients included in the study was 44.09 in Kugel repair and 46 in laparoscopic repair. 51.40 in lichtenstein repair. The average operation time is 59.09 minutes in Kugel technique. 80,91 minutes with laparoscopic technique. and lichenstein technique i 55.25 min. was determined. VAS measurements were taken at 4, 8, and 24 hours and there was no significant difference between the groups. Postoperative hospital stay was 1.27 days in Kugel mesh repair, 1.64 days in Lichtenstein procedure, 1.35 days in laparoscopic group. Seroma developed in 1 patient in Kugel group. Apart from this, no recurrence or any complication was detected in three groups. In the cost analysis, it was determined that the Lap.TEP group was more costly than the Kugel group. The difference between the preoperative and postoperative cortisol and CRP was found to be significant, but the cortisol and CRP between open surgery (Kugel, Lichenstein) Conclusion: This study shows the significant advantages of Kugel, Lichenstein and TEP techniques in terms of patient comfort, complications, postoperative pain, cosmesis, return to normal activities, relapse and systemic inflammatory response to surgical trauma. It has been shown that it is not

Keywords: Kugel mesh, Lichtenstein, TEP

Giriş

İnguinal herni ameliyatları oldukça güvenli, teknikleri açık olarak tanımlanmış ve sonuçları sıklıkla tatmin edici olmasına karşın hastalarda erken dönem konfor, maliyet, iş gücü kaybı, hastanede kalış süresi, işe dönüş süresi ve nüks gözetilmesi gereken önemli faktörlerdir. Her yıl dünya üzerinde yaklaşık 20 milyon fitik tamiri yapıldığı sanılmaktadır. Bu kadar sık görülmesine karşın, en iyi onarım şekli henüz açıklık kazanmamıştır. Herni onarımında kolay uygulanabilen, minimal diseksiyon gerektiren, yeterli eksplorasyon sağlayan ve nüks oranını en aza indiren güvenli bir teknik seçilmelidir. (1,2,3) İnguinal fitik tamirinde bugün kullanılan yöntemler klasik anatomik onarım metodları, anterior veya posterior yaklaşımla gerginlik yaratmayan onarım metodları ve 1982 yılında tanımlanan laparoskopik olarak gerçekleştirilen tamir metodlarıdır (1,4). İnguinal fitik tamiri son yıllarda büyük değişimler içine girmiştir. Anatomik onarımdan uzaklaşmış ve yerini gerginlik yaratmayan, protez materyallerinin kullanıldığı, açık veya laparoskopik yöntemlerle yapılabilen ameliyat teknikleri almaya başlamıştır (5).

Amaç

Bu çalışmanın amacı kasık fıtığı onarımında yeni bir teknik olan, minimal invazif, non-laparoskopik, preperitoneal ve dikişsiz olarak tarif edilen Kugel yama onarımı ile lichtenstein yöntemi ile prolen mesh takviye onarımı ve laparoskopik total ekstraperitoneal (TEP) yaklaşımı hasta konforu, postoperatif komplikasyonlar, kozmezis, nüks, cerrahi travmaya inflamatuvar yanıt gibi parametreler açısından karşılaştırmaktır.

Yöntem

Ekim 2007 ile ekim 2009 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Polikliniğine tek taraflı kasık fıtığı ile başvuran 20-70 yaşları arasında 40 erkek hasta çalışma grubuna ayrıldı. 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Hastalar üç gruba ayrıldı. Prospektif randomize olarak Grup I'deki 20 hastaya Lichtenstein onarımı, Grup II'deki 10 hastaya laparoskopik ekstraperitoneal fitik onarımı (TEP), Grup III'deki 10 hastaya Kugel onarımı uygulandı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya katılan hastalarımızın yaş ortalaması Kugel onarımında 44.09, laparoskopik onarımda 46, lichtenstein onarımında 51.40 idi. Yaş farklılıkları anlamlı bulunmadı.($p=0,33$)

Ameliyat süreleri ortalama olarak Kugel tekniğinde 59,09dk. laparoskopik teknik ile 80,91dk. ve lichenstein tekniğinde 55,25dk. olarak saptandı. Laparoskopik ile Kugel ve Lichtenstein arasında ameliyat sürelerinin farklılıkları anlamlı bulundu. (sırası ile $p=0,005$ ve $p=0,0001$)

Vizuel analog skala(VAS) ölçümleri 4, 8, 24 saatlerde bakılmıştır ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Analjezi gereksinimi 75mg diklofenak sodyum (İM) ile sağlandı. Kugel ve laparoskopik teknik ile ameliyat olan hastalar en fazla 1 doz lichenstein tekniği ile ameliyat olan hastalar 2 doz analjezi ihtiyacı gösterdiler. Ameliyat tekniklerinin arasında hastaların analjezi ihtiyacı farklılıkları anlamlı bulunmadı.($p=0,47$)

Postoperatif hastanede kalış süreleri ortalama olarak Kugel mesh onarımında 1.27 gün, Lichtenstein prosedüründe 1.64 gün , Laparoskopik grupta 1.35 gün olarak belirlendi. Ameliyat tekniklerinin arasında hastaların postop hastanede yatış süre farklılıkları anlamlı bulunmamıştır.($p=0,32$)

Normal fiziksel aktiviteye dönüş süresi ortalama olarak Kugel tekniğinde 6,36 gün, laparoskopik teknikte 6,20 gün ve lichenstein tekniğinde 7 gün olarak saptandı. Ameliyat tekniklerinin arasında hastaların normal fiziksel aktiviteye dönüş süre farklılıkları anlamlı bulunmadı.($p=0,56$)

Cerrahi travmanın şiddeti ve oluşturduğu inflamasyonun derecesi ile vücutta ortaya çıkan nöroendokrin ve inflamatuvar yanıtların fazlalığı arasında ilişkiyi ölçmek için preoperatif ve postoperatif kortizol ve CRP değerleri ölçüldü. Preoperatif ve postoperatif kortizol ve CRP farklılık anlamlı bulundu. ($p=0,00019$) Ancak açık cerrahi (Kugel, Lichenstein) ile laparoskopik cerrahi arasındaki kortizol ve CRP değerindeki artış anlamlı bulunmamıştır.($P=0,82$)

Kugel grubunda 1 hastada seroma gelişti. Bunun dışında üç grupta nüks veya herhangi bir komplikasyon saptanmadı.

Hasta memnuniyeti değerlendirmesinde bütün ameliyat tekniklerinde hastalar komple memnun, lichenstein tekniği ile ameliyat olan 1(%5) hasta hasta önemsenmeyecek kadar az memnuniyetsiz olarak değerlendirildi. Ameliyat tekniklerinin arasında hastaların memnuniyet değerlendirmeleri anlamlı bulunmamıştır.($P=0,58$)

Yapılan maliyet analizinde Lap.TEP grubunun Kugel grubuna göre daha maliyetli olduğu saptanmıştır.Video ekipmanının, trokarların, balon dilatatörlerin ve disposable staplerlerin kullanılmayışı, Kugel grubunu vaka başına %15-20 oranında daha az maliyetli hale getirmiştir. Üç grup içerisinde maliyet açısından lichtenstein onarımının en avantajlı teknik olduğu kesindir.

Tartışma

Fıtık tamirindeki en önemli amaç nüks oranını azaltma olması dışında diğer sebepler arasında iyileşme dönemini hızlandırıp hastanın işe dönüş zamanını kısaltma, operasyon sonrası meydana gelebilecek kronik ağrı yakınmasını ortadan kaldırma ve gelişebilecek komplikasyonları en aza indirmek ve maliyeti düşürmektir.Laparoskopik yaklaşım herni onarımında son on yılda popülerliği

artan bir tedavi seçeneği iken, maliyetinin yüksekliği kullanımını kısıtlamış ve benzer avantajları olan daha ucuz bir teknik arayışını doğurmuştur. Laparoskopiyle açığı kıyaslayan serilerin neredeyse tümünde, minimal invazif yaklaşımın postoperatif ağrı azlığı ve günlük aktivitelere erken dönüş açısından avantajları sunulmuştur (6,7). Bununla birlikte gerilimsiz onarım imkanı sunan meshi teknikler de fitik cerrahisinde altın standart haline gelmiştir. Kugel ameliyatı preperitoneal alana gerilimsiz mesh yerleştirilmesine izin vermesine ek olarak minimal invazif bir insizyon imkanı da sunmaktadır. Bu durum laparoskopik herni onarımının tüm avantajlarını sunmakla kalmayıp (düşük ağrı, mükemmel kozmezi, hızla aktivitelere dönüş, v.b.) aynı zamanda maliyeti de düşürmektedir. Çalışmamızda her üç grupta postoperatif ağrı, hastanede kalış süresi, günlük aktivitelere dönüş açısından anlamlı fark bulunmayışı Kugel onarımının laparoskopiyle benzer avantajları olabileceğini desteklemektedir. Bunun yanında kugel onarımının laparoskopik malzeme ihtiyacını ortadan kaldırması, öğrenme eğrisinin daha kısa olması, ameliyat süresinin kısa olması, konvansiyonel olarak alet bağımlılığı olmadan yapılması avantajlarıdır. Her iki tekniğin bir avantajı da hem inguinal (direkt, indirekt), hem de femoral herni onarımı yapılabilmesidir. İnguinal herni nedeniyle TEP yada Kugel onarımı olan hastalarda femoral orifiste kapatıldığı için ileride gelişebilecek olan femoral fıtığı önlemek içinde bir yöntem olarak düşünülebilir. Lichtenstein gibi açık anterior yaklaşımlarla femoral herni onarımı yapılamadığı bilinmektedir. Bu durum her iki yöntemin diğer yöntemlere ortak bir üstünlüğü olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda VAS ve analjezi ihtiyacını , postoperatif hasta konforunu, rejyonel anesteziye bağlı komplikasyonları ve cerrahi disseksiyona sistemik inflamatuvar yanıtı değerlendirme sırasında anestezi tipinin ve medikasyonunun biyokimyasal plazma analizlerine etkimemesi için her üç gruba da genel anestezi uygulanmıştır. Kugel ve Lichtenstein onarımlarının rejyonel ya da lokal anesteziyle de yapılabileceği, bu açıdan TEP'e göre daha konforlu olabileceği unutulmamalıdır.

Yapılan maliyet analizinde TEP grubunun Kugel grubuna göre daha maliyetli olduğu saptanmıştır. Video ekipmanının, trokarların, balon dilatatörlerin ve disposable staplerlerin kullanılmayışı, Kugel grubunu vaka başına %15-20 oranında daha az maliyetli hale getirmiştir. Bu sonuç laparoskopik fitik onarımıyla açığı kıyaslayan, laparoskopinin %20 daha maliyetli olduğunu gösteren bazı serilerle uyumludur (8,9). Üç grup içerisinde maliyet açısından lichtenstein onarımının en avantajlı teknik olduğu kesindir.

Ashcroft ve Meyer' in çalışmalarında belirtilen moleküler değişikliklerle doğal yaşlanma sürecinde zayıflayan doku direnci ve azalan yara iyileşmesi ile ilerleyen yaştaki hastalarda daha fazla fitik görülmesi olağandır (103,104). Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması Kugel onarımında 44.09, laparoskopik onarımda 46 lichtenstein onarımında 51.40 idi. Hastaların tamamını erkek hastalar oluşturmaktaydı.

2003 yılında Cochrane Database Syst Rev. de Operasyon süresi laparoskopik teknikler için daha uzun bulunmuştur(14). Çalışmamıza katılan hastaların ameliyat süreleri şu şekilde belirlendi. Kugel tekniği ile ameliyat olan hastaların ameliyat süreleri 59,09±14,63 dk. laparoskopik teknik ile ameliyat olan hastaların ameliyat süreleri 80,91±18 dk. ve lichenstein tekniği ile ameliyat olan hastaların ameliyat süreleri 55,25±11,53 dk. aralığında dağılmaktadır. Ameliyat tekniklerinin arasında hastaların ameliyat sürelerinin farklılıkları anlamlı bulunmuştur. En uzun ameliyat süresi laparoskopik tekniği ile ameliyat olan hastalardadır.

Ameliyat sonrası hastanın hissettiği ağrı, önemli bir parametredir. Erken dönemde ağrı VAS skalaları kullanılarak sorgulanmaya çalışılmıştır. Hastalarımızı sosyo-kültürel özellikleri bu skalayı

etkileyen en önemli unsur olduğunu belirtmek isteriz. Kırkıl ve ark. yaptığı çalışmada 2.saat ve 12 saat VAS bakılmış; kugel mesh onarım grubunda 2.saat 3.2 ± 0.9 , 12.saat 1.7 ± 0.6 Lichtenstein grubunda 2.saat 4.2 ± 1.3 , 12.saat 1.8 ± 0.9 bulunmuştur(12).Hastalarımızın operasyon sonrası ağrı düzeyleri visüel analog skorlaması (VAS) ile sayısal olarak 4.saat, 8.saat, 24.saat ve 7. günde değerlendirildi. Çalışmaya katılan 42 hastanın VAS 4.saat ortalaması 6,38 dir. VAS 4.saat değeri açısından; Kugel tekniği ile ameliyat olan hastalar 6,09 , laparoskopik teknik ile ameliyat olan hastalar 6,09 ve lichenstein tekniği ile ameliyat olan hastalar 6,7 ‘dir. Ameliyat tekniklerinin arasında hastaların VAS 4.saat farklılıkları anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmaya katılan 42 hastanın VAS 8.saat ortalaması $1,95 \pm 1,08$ aralığında dağılmaktadır. VAS 8.saat değerlendirmesinde; Kugel tekniği ile ameliyat olan hastalar $1,64 \pm 0,81$, laparoskopik teknik ile ameliyat olan hastalar $1,91 \pm 1,04$ ve lichenstein tekniği ile ameliyat olan hastalar $2,15 \pm 1,23$ aralığında dağılmaktadır. Ameliyat tekniklerinin arasında hastaların VAS 8.saat farklılıkları anlamlı bulunmamıştır. En uzun VAS 8.saat lichenstein tekniği ile ameliyat olan hastalardır.Çalışmaya katılan 42 hastanın VAS 24.saat ortalaması $1,52 \pm 0,67$ aralığında dağılmaktadır.

VAS 24.saat değeri açısından, Kugel tekniği ile ameliyat olan hastalar $1,36 \pm 0,67$, laparoskopik teknik ile ameliyat olan hastalar $1,45 \pm 0,52$ ve lichenstein tekniği ile ameliyat olan hastalar $1,65 \pm 0,75$ aralığında dağılmaktadır. Ameliyat tekniklerinin arasında hastaların VAS 24.saat farklılıkları anlamlı bulunmamıştır. En uzun VAS 24.saat lichenstein tekniği ile ameliyat olan hastalardır. Bizim çalışmamızdaki üç grubdaki hastaların hem 4.saat hem 8.saat hemde 24.saateki ağrı skorları arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmamıştır.

Analjezi gereksinimi 75mg diklofenak sodyum (İM) ile sağlandı. Çalışmaya katılan 42 hasta üç farklı doz analjezi ihtiyacı göstermektedir. Kugel ve laparoskopik teknik ile ameliyat olan hastalar en fazla %63,64 “1 doz” lichenstein tekniği ile ameliyat olan hastalar %45 ile “2 doz” analjezi ihtiyacı göstermektedir. Ameliyat tekniklerinin arasında hastaların analjezi ihtiyacı farklılıkları anlamlı bulunmamıştır. Sadece 6 hastada operasyon sonrası ek doz analjezik ihtiyacı doğduHasta konforunu etkileyen en önemli faktörlerden bir diğeri kronik inguinal ağrı ve gerginlik hissidir (Genitofemoral sinir yaralanmasının klinik özellikleri genital bölge ve uyluk medialinde yayılan inguinal bölge yerleşimli aralıklı veya devamlı ağrı).Nörolojik komplikasyonların görülme sıklığı tekniğe göre değişkenlik gösterir. Literatürde bazı çalışmalarda da TAPP sonrası %1,2-2,2 TEP sonrası %0-0,5 oranlarında kronik ağrı tespit edilmiştir(13). Bizim çalışmamızda üç grupta kronik inguinal ağrı görülmedi. 2003 yılında Cochrane Database Syst Rev. de Postoperatif ağrı takibi yapılan çalışmalarda laparoskopik vakalarda kalıcı ağrı ve sinir yaralanması daha az bulunmuştur(14). Kırkıl ve ark. yaptığı çalışmada Kronik inguinal ağrı kugel grubunda %16.7, Lichtenstein grubunda %21.4 bulunmuştur(12).

Fıtık cerrahisinde tartışılması gereken diğer bir konuda ameliyatın sosyoekonomik yönüdür. Günümüzde hastaların hastanede yatış süresinin kısalması ve aktivitelerine hızlı bir şekilde dönmesi büyük önem kazanmıştır. 1998 J Laparoendosc Adv surg tech 292 fıtık hastasının 150’sine TEP, 142’sine mesh plug hernioplasti yapılmış. TEP vakalarında hastanede kalış süreleri, normal aktivitelere dönüş süreleri daha kısa bulunmuş ve daha az analjezik ihtiyacı, daha az minör komplikasyon bildirilmiştir(15). Spesifik fıtık merkezlerinde genellikle günübirlik cerrahi uygulanmakta olup hastalar hastaneden aynı gün taburcu edilmektedir. Genellikle birinci haftanın sonunda günlük aktivitelerine dönmektedirler. Hastanede kalış süreleri ve işe dönüş süreleri bizim bulgularımıza göre daha kısadır(16).Bizim çalışmamızda postoperatif hastanede yatış açısından; Kugel tekniği ile ameliyat olan hastalar $1,27 \pm 0,47$ gün, laparoskopik tekniği ile ameliyat olan hastalar $1,64 \pm 0,67$ gün ve lichenstein tekniği ile ameliyat olan hastalar $1,35 \pm 0,49$ gün süre ile hastanede yatmaktadır. Ameliyat tekniklerinin

arasında hastaların postop hastanede yatış süre farklılıkları anlamlı bulunmamıştır.

2003 yılında Cochrane Database Syst Rev. de Postoperatif ağrı takibi yapılan çalışmalarda laparoskopik vakalarda normal günlük aktivitelere dönüş laparoskopik vakalarda daha kısa bulunmuştur(14). Dakkuri ve ark. 243 vakalık serilerinde tek taraflı ve aynı seansta opere edilen çift taraflı fitik olgularına Lichtenstein operasyonunu uygulamışlardır ve operasyon sonrası ağrı ve normal fiziksel aktiviteye dönüş yönünden incelemişlerdir. Normal fiziksel aktiviteye dönüşü hastaların araba kullanmaya başladığı gün olarak rapor etmişlerdir. Tek taraflı fitik tamiri yapılan olgular ortalama 4.6 günde normal yaşantısına dönerken, çift taraflı fitik tamiri yapılan olgular ortalama 5.0 günde normal günlük yaşantılarına dönmüşlerdir(17). Kırkıl ve ark. yaptığı çalışmada normal fiziksel aktiviteye dönüş süreleri kugel mesh onarım grubunda 1.2 ± 0.4 , Lichtenstein grubunda 3.1 ± 0.8 bulunmuştur.

Çalışmaya katılan 42 hastanın normal fiziksel aktiviteye dönüş süresinin ortalaması $6,63 \pm 1,79$ gün aralığında dağılmaktadır. Kugel tekniği ile ameliyat olan hastaların aktiviteye dönüş süreleri $6,36 \pm 1,43$ gün, laparoskopik teknik ile ameliyat olan hastaların aktiviteye dönüş süreleri $6,20 \pm 1,62$ gün ve lichtenstein tekniği ile ameliyat olan hastaların aktiviteye dönüş süreleri $7 \pm 2,03$ gün aralığında dağılmaktadır. Ameliyat tekniklerinin arasında hastaların aktiviteye dönüş süre farklılıkları anlamlı bulunmamıştır .

Kingsnorth'ın inguinal fitik ameliyatları için literatürü inceleyerek tespit ettiği komplikasyon oranı %2 ile %67 arasında değişmekteydi(1). Picazo ve ark. yaptıkları araştırmalarda transinguinal preperitoneal tamir yapılan 100 vakalık bir seride %12 oranında seroma tespit etmişlerdir(18). Laparoskopik onarımlarda da yüksek oranda seroma gelişim sıklığını gösteren farklı çalışmalar vardır(13). 2003 yılında Cochrane Database Syst Rev. de operasyon komplikasyonları her iki grup için az bulunsa da ; visseral organ yaralanması laparoskopik teknik için tümüne bakıldığında 2315 vakada 8, açık tekniklerde 2599 vakada 1 bulunmuş. Damar yaralanması laparoskopik teknik için 2498 vakada 7, açık tekniklerde 5 vakada oluşmuştur(14). Testiküler komplikasyonların (iskemik orşit, testiküler atrofi) görülme sıklığı laparoskopide geleneksel yöntemlere göre daha az görülür ve %0.3-5 arasında değişir(89). Fitik onarımı açık yada kapalı olsun vas deferens komplikasyonları aynı sıklıkta görülür ve yaklaşık %0.04'tür(13). Philips ve arkadaşları laparoskopik tekniğin cinsine bakılmaksızın hidrosel gelişim sıklığını %0.2 , Obney ve Chan'ın açık onarımların yapıldığı bir çalışmada hidrosel gelişim sıklığı %0.9 oranında bulmuştur(13). Yara yeri Enfeksiyon fitik onarımının en ciddi komplikasyonlarından biridir. Enfeksiyon gelişen fitik hastalarının 1/3 den fazlasında nüks gelişmektedir. Spesifik fitik merkezlerinde yapılan vakalarda postoperatif yara yeri enfeksiyonu %1 veya daha azdır(19) .

Çalışmamıza katılan 42 hasta enaz 3 ay en fazla 18 ay takip edildi. Çalışmaya katılan 42 hasta komplikasyon açısından 1.hafta ,1.ay,2.ay,3.ay, incelenmiştir. 1. 2. ve 3. ay bütün ameliyat tekniklerinde herhangi bir özellik saptanmamıştır. 1. haftada kugel tekniğinde 1 (%9,09) hastada seroma (5cc) görülmüştür. Ameliyat tekniklerinin arasında hastalarda tespit edilen komplikasyon farklılıkları anlamlı bulunmamıştır. Hastalarımızda yara yeri enfeksiyonu, hematoma, skrotal ödem, üriner retansiyon, nöropati, testiküler atrofi, nüks v.b. komplikasyonlara rastlanmadı. Rutkow tarafından 1995 yılında açıklandığı üzere nüksler kasık fitiklerinin cerrahi onarımında başarının kesin bir göstergesi değildir; % 3'den daha yüksek olması kabul edilemez ve bu değerden daha yüksek olan herhangi bir teknik terk edilmelidir(13).

Literatürde inguinal fitik onarım teknikleri ile ilgili çok sayıda değişik nüks oranları olan çalışmalar mevcut. Neumayer ve ark. gerçekleştirdiği 2164 olgulu çalışmada laparoskopik yöntemle

Lichtenstein prosedürü nüks açısından karşılaştırılmıştır. Laparoskopik yöntemle yapılan fitik tamirindeki nüks oranı %10.1 iken Lichtenstein prosedüründe nüks oranı %4.9 olarak bulunmuştur(20). Kugel mesh onarımı ile ilgili literatürlerde nüks oranları %0-6,3 aralığında değişen çalışmalar mevcut(21). Çalışmamızda her üç grupta da nüks saptanmamıştır.

Cerrahi travmanın şiddeti ve oluşturduğu inflamasyonun derecesi ile vücutta ortaya çıkan nöroendokrin ve inflamatuvar yanıtların fazlalığı arasında ilişki vardır. Disseksiyona inflamatuvar yanıt açısından açıkla laparoskopik fıtığı kıyaslayan az sayıda yazı bulunmakta, Kugel onarımıyla laparoskopiyi kıyaslayan prospektif randomize araştırma yazısı bulunmamaktadır. Laparoskopik girişimlerin açık girişimlere oranla daha az invazif olduğu, reaksiyonların da daha az olacağı öne sürülmektedir. Bu görüşün doğruluğunu yansıtan ve laparoskopik girişimlerin daha az travmatik cevaba neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(22). Cerrahi travma sonrası iki saat içindeki kortizol değerlerinin arttığı gösterilmiştir. Ameliyat sonrası kortizol artışının laparoskopik yapılan cerrahi grubunun açık uygulanan cerrahi grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildiren (23,24) ve postoperatif artışın açık ve laparoskopide farklı olmadığını belirten çalışmalar mevcut(25). Aktan ve ark. ameliyat sonrası kortizol artışının açık kolesistektomi grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir(97). Bizim çalışmamızda Kugel tekniği ile cerrahi tedavi olan hastalarda postop kortizol değerinin preop kortizol değerinden 2,35 kat fazla oluşu, laparoskopik tekniğinde postop kortizol değerinin preop kortizol değerinden 2,39 kat fazla oluşu ve lichenstein tekniğinde preop kortizol değerinin postop kortizol değerinden 1,36 kat fazla oluşu istatistiksel olarak preop ve postoperatif olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak açık cerrahi (Kugel, lichenstein) ile laparoskopik cerrahi arasındaki kortizol değerindeki artış anlamlı bulunmamıştır.

Kırkıl ve ark. yaptığı prospektif randomize çalışmada disseksiyona inflamatuvar yanıt açısından Lichtenstein tekniğiyle Kugel onarımı kıyaslanmış, kanda IL-6 ve CRP seviyeleri bakılmış, Kugel grubunda IL-6 seviyeleri düşük, CRP seviyeleri iki grupta belirgin olarak yüksek bulunmuştur (12). Schwab ve ark. yaptığı bir prospektif çalışmada Shouldice açık onarımıyla TEP kıyaslanmış CRP, IL-6, bakılmış sonuç olarak laparoskopik gurubun daha çok travmaya sistemik inflamatuvar yanıt verdiği ve böylece açık yöntemin daha az travmatik olduğu bildirilmiştir(26). Bizim çalışmamızda Kugel tekniği ile cerrahi tedavi olan hastalarda postop CRP değerinin preop CRP değerinden 4,73 kat fazla oluşu , laparoskopik tekniğinde postop CRP değerinin preop CRP değerinden 6,17 kat fazla oluşu ve lichenstein tekniğinde preop CPR değerinin postop CRP değerinden 6,84 kat fazla oluşu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ameliyat teknikleri arasında hastaların postop CRP farklılığı anlamlı bulunmamıştır. Çalışmaya katılan hastalarımızdan 4(%9.52) hastada dren kullanılmıştır. Bunların tamamı Laparoskopik TEP uygulanan gruptadır. Dren kullanılan hastalar Laparoskopik TEP uygulanan grubun %36.36' sını oluşturmaktadır. Postoperatif 1. günde drenler alınmıştır.

Çalışmamıza katılan 42 hastaya tedaviden memnuniyetleri soruldu. Hasta memnuniyetini değerlendirmek için altı parametreden oluşan bir skala kullanıldı (1-Komple memnuniyetsiz olmak. 2-Orta dercede memnuniyetsiz olmak. 3-Önemsenecek kadar az memnuniyetsiz olmak 4- Az memnun olmak. 5-Orta dercede memnun olmak. 6- Komple memnun olmak)(27.) Çalışmaya katılan 42 hasta "hasta memnuniyeti " açısından dört farklı tatmin düzeyi (3-4-5-6) göstermektedir. Bütün ameliyat teknikleri 26(%61.9) hastayla en fazla "6 komple memnun" kategorisindedir. Lichenstein teknik ile ameliyat olan 1(%5) hasta hasta "3 önemsenecek kadar az memnuniyetsiz " kategorisinde yanıt vermiştir. Ameliyat tekniklerinin arasında hastaların memnuniyet değerlendirmeleri anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç



Bu çalışma Kugel, Lichenstein ve TEP tekniklerinin, hasta konforu, komplikasyon, postoperatif ağrı, kozmezis, normal aktivitelere dönüş, nüks ve cerrahi travmaya sistemik inflamatuvar yanıt açısından birbirlerine anlamlı üstünlüklerinin olmadığını göstermektedir. Kugel onarımı hem kozmezis, hem minimal invaziv olması, hem de hasta konforu açısından TEP'e eşdeğer bir ameliyattır. Bunun yanında kugel onarımının laparoskopik malzeme ihtiyacını ortadan kaldırması, öğrenme eğrisinin daha kısa olması, ameliyat süresinin kısa olması, konvansiyonel olarak alet bağımlılığı olmadan tüm cerrahi uzamanlarınca yapılabilmesi açısından laparoskopik fıtık onarımına ciddi bir alternatiftir. Diğer bir avantajıda inguinal kanal açılmadığı için ilioinguinal ve genitofemoral sinir yaralanması olmaz.

Kaynaklar

1. Kingsnorth a, LeBlanc K: Hernias : inguinal and incisional. Lancet 2003;362 : 1561-71.
2. Liem MSL , Van Der Graaf Y, Van Stensel CJ, et al : Comparioson of conventional anterior surgery and laparoscopic surgery for inguinal hernia repair . N Engl J M ed 1997;336: 1541- 7
3. Wantz GE: Abdominal wall hernias, in Schwartz. Ed:Seymour Schwartz:principles of Surgery 7 .ed Vol.2 Bölüm 34, Mc Graw Hill Co Singapore: 1999;s 1585-1611.
4. Read RC: Basic features of abdominal wall herniation and its repair , in Shackelford's.Ed: Lloyd M Nyhus: Surgery of the Alimentary Tract 4. ed Vol . 5. Bölüm 8 , WB Saunders Co , Philadelphia : 1996, s. 93-107.
5. Devlin HB , Kingsonorth A:Essential anatomy of the abdominal wall , in Devlin .Ed: H Brendan Devlin: Management of Abdominal Hernias 2. ed Bölüm 14 ,Chapman and hall Co, London : 1998 , s. 177-184.
6. Juul R, Chrisensen K. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open inguinal herni repair. Brit J Surg 1999 86:316-319
7. Savarise MT, Simpson JP, Moore JM, Leis VM. Improved functional outcome and more rapid return to normal activity following laparoscopic hernia repair. Surg Endosc 2001 15:547-578
8. Kugel R. Minimally invasive, nonlaparoscopic, preperitoneal, and suturless, inguinal herniorraphy. Am J Surg 1999;178:298-302
9. Heikkinen T, Haukipuro K. Total cost of laparoscopic and lichtenstein inguinal hernia repairs: A randomized prospective study. Surg Laprosc&Endosc 1997 7;1:1-5
10. Ashcroft GS, Horan MA, Ferguson MW. Aging is associated with reduced deposition of specific extracellular matrix components, an upregulation of angiogenesis and an altered inflammatory response in a murine incisional wound healing model. J Invest Dermatol 1997; 108:430-433
11. Meyer LJ, Stern R. Age-dependent changes of hyaluronan in human skin. J Invest Dermatol 1994; 102:385-389.
12. Kırkıl C, Aygen E, Bülbüller N. Is Kugel Herniorraphy really minimally invasive prospective randomized study. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006;13:4:227-23
13. Karl A.Leblanc , Michael S.Kavıç , Stephen .M .Kavıç,Çeviri: Dr.Cavit Avcı,Dr. Betül Öztürk Laporoskopik Fıtık Cerrahisi. Nobel Tıp Kitabevi 2007;12:90-95
14. McCormack K, Scott NW, Go PM, Ross S, Grant AM; EU Hernia Trialists Collaboration.Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD001785.
15. Arandomized prospective controlled trial of laparoscopic extraperitoneal hernia repair and mesh-plug hernioplasty: a study of 315 cases. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 1998 Dec;8(6):367-72.)
16. Gıyasettin Keskin,Fazıl Sağlam , Bilateral inguinal herni onarımında laparoskopik girişim ile stoppa tekniğinin karşılaştırılması, SSK Ulus Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği , Ankara. Endoskopik Laparoskopik &Minimal İnvaziv Cerrahi Dergisi
17. Dakkuri RA, Ludwig JD, Traverso LW: Should bilateral inguinal hernias berepaired during one operation. Am J Surg 2002; 183: 554
18. Picazo JS, Seoane JB, et al: Description of M-shaped preperitoneal hernioplasty for inguinocrural hernias. AM J Surg 2003; 185: 108-113.
19. Nyhus LM,The preperitoneal approach and iliopupic tract repair of inguinal hernia.İN Nyhus LM.

- Condon RE Hernia 3 th Lippincott Co. Philadelphia, 1989:154-88
20. Neumayer L, Hurder AG, et al: Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernia. N Engl J Med 2004; 350: 1819-27.
 21. Osman Dogru, MD ,Mustafa Girgin,MD, Nurullah Bulbuller, MD, Ziya Çetinkaya, MD, Erhan Aygen, MD, Cemalettin Camci, MD. Comparison of Kugel and Lichtenstein Operations for inguinal herni Repair: Results of a Prospective Randomized Study Department of General Surgery Fırat Universty,School of Medicine, Elazig Turkey. World J.Surg(2006) 30:346-350
 22. Uncu H, Aker Y, Yiğitoğlu R, Kaya Y, Sakarya A, Yurttaş O: Laparoskopik ve açık kolesistektominin mtabolik ve inflamatuvar cevaplar açısından karşılaştırılması. End Lap ve Min İnv Cerrahi 1999; 6:38-43.
 23. Barton RN, Stoner HB, Watson SM: Relationships among plasma cortisol, adrenocorticotropin and severity of injury in recently injured patients. J Trauma 1987;27:384-392.
 24. Aktan Ö, Büyükgebiz o, Yeğen C, Yalın R. How minimal invasive is laparoscopic cholecystectomy. Arch Surg 1994;4:18-21
 25. Redmond HP, Watson RWG, Houghton T, Condron C, Watson RGK, Bouchier-Hayes D: İmmune function in patients undergoing open vs laparoscopic cholecystectomy Arch Surg 1994 ;129:1240-1246
 26. Scwab R, Eissele S, Brückner B. Systemic inflammatory response after endoscopic(TEP) vs Shouldice groin hernia repair. W J Hernia Abd Wall Surg 2004;8:3:226-232
 27. Paulo Lemos MD, Ana Pinto MD, Gustavo MoraisMD, Jose Pereira MD, Rui Loureiro MD Department of Anesthesia, Hospital Geral de Santo Antonio. Porto, Portugal . 2008

Presentation ID/Sunum No= 228

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)'un Klinik ve Görüntüleme Bulguları

**Ar. Gör. Dr. Şeyma Babaoğlu, Doç. Dr. Necdet Poyraz,
Dr. Öğr. Üyesi Pınar Diydem Yılmaz,
Prof. Dr. Demet Aydoğdu**
Necmettin Erbakan Üniversitesi Radyoloji A.B.D

Özet

Pandemi sürecinde pek çok ülkeden COVID-19 enfeksiyonu geçiren çocuklarda multisistemik tutulumu olan ateşli hastalar bildirilmiştir. Bu durum 2020 Mayıs ayında, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından çocuklarda COVID-19 ile ilişkili multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak adlandırılmıştır. MIS-C COVID-19 sonrası yaklaşık 4-5 hafta içinde çocuklarda Kawasaki hastalığına benzer klinik bulgularla ortaya çıkan bir hastalıktır. Klinik olarak ateş, gastrointestinal semptomlar, döküntü, kardiyak patolojiler (miyokardiyal disfonksiyon, miyokardit, koroner arter anevrizması vb.), nörolojik belirtiler ve artmış inflamasyonla ilişkili laboratuvar bulguları vardır. CDC'nin Mart 2021 verilerine göre ilk olgudan itibaren 33 çocuk MIS-C tanısı alıp hayatını kaybetmiştir. Literatürde bu hastalığın klinik ve görüntüleme bulgularıyla ilgili çalışmalar henüz sınırlıdır. Bu yazıda iki MIS-C olgusunun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: MIS-C, nörolojik tutulum, COVID-19

Clinical and Imaging Findings Of Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MIS-C)

Abstract

During the COVID-19 pandemic, febrile patients with multisystemic involvement in children with COVID-19 infection have been reported from many countries. This condition was named as multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19 by the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in May 2020. MIS-C is a disease that develops in children about 4-5 weeks after COVID-19 infection with clinical findings similar to Kawasaki disease. Clinically, the patients present with fever, gastrointestinal symptoms, skin rash, cardiac pathologies (myocardial dysfunction, myocarditis, coronary artery aneurysm, etc.), neurological symptoms, and laboratory findings associated with inflammation. According to the March 2021 data of CDC, 33 children have been diagnosed with and died from MIS-C since the first case had been reported. Studies on clinical and imaging findings of this disease are limited in the literature yet. In this article, clinical, laboratory and radiological findings of two cases with MIS-C are presented.

Keywords: MIS-C, neurological involvement, COVID-19



Giriş

COVID-19 Aralık 2019'da Wuhan'da ortaya çıkan, SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)'nin neden olduğu enfeksiyöz hastalıktır. Mart 2020'de WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından küresel pandemi olarak ilan edildi ¹. COVID-19, komorbiditesi olmayan çocuklarda genel olarak asemptomatik veya hafif semptomatik seyretmekteyken COVID-19 sonrası çocuklarda tanımlanan ve hızlı bir şekilde multiorgan yetmezliğiyle sonuçlanabilen MIS-C adı verilen inflamatuvar, kawasaki benzeri spektrum sonrası bu durum değişti ^{2,3}.

CDC'nin Mayıs 2020'de yaptığı MIS-C tanımı; ateş ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ve ≥ 24 saat), laboratuvarla inflamasyon bulguları (C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), fibrinojen, prokalsitonin, d-dimer, ferritin, laktik asit dehidrogenaz (LDH), interlekin 6 (IL-6), nötrofil değerlerinin artması ve lenfosit, albüminin düşük olarak saptanması), hastaneye yatmayı gerektiren klinik olarak ciddi hastalık kanıtı ve multi organ (> 2) tutulumu (kardiyak, renal, solunum, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik veya nörolojik) ile başvuran 21 yaşından küçük birey olması ve alternatif tanının olmamasıdır. Ayrıca mevcut veya yeni SARS-CoV-2 RT-PCR, seroloji ve antijen testi pozitifliği veya semptomların başlamasından önceki 4 hafta içinde şüpheli veya doğrulanmış bir COVID-19 vakasıyla temaslı olması gerekmektedir ⁴. Tanımlamadan da anlaşıldığı üzere, MIS-C daha çok klinik ve laboratuvar desteğiyle konulan bir tanıdır, ancak multi organ tutulumunun ispatı ve alternatif tanılarının dışlanması için radyolojik bulguların iyi bilinmesi gerekmektedir. Çünkü hızlı multi organ yetmezliği gelişebilmesi nedeniyle erken tanı ve tedavi önemlidir ⁵. Bu nedenle, yazımızda farklı organ tutulumu olan iki olgu sunumunu klinik ve görüntüleme özelliklerini ele alarak sunduk.

Olgu Sunumu 1:

Bilinen bir ek hastalığı olmayan 7 yaşında kız hasta, ateş (39°C) ve döküntü şikayetiyle dış merkeze başvurdu. Ateşinin devam etmesi ve beslenmesinin bozulması üzerine hastanemize sevk edildi. Hasta ve babasının 2 ay önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği ve hastaneye başvurmadığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde konjunktivalarında kızarıklık, gövdesinde yaygın maküler döküntü saptandı. Laboratuvarla sodyum, albümin, trombosit düşüklüğü ve CRP, IL-6, d-dimer, ferritin, prokalsitonin, ESR, LDH, fibrinojen, nötrofil, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği görüldü. Hastanın SARS-CoV-2 PCR negatif SARS-CoV-2 antikoruna pozitif olarak saptandı. Ayrıca diğer solunum yolu virüs paneli de negatifti. Ekokardiyografide EF%44 (ejeksiyon fraksiyon) olarak saptanmış olup kardiyak fonksiyonları azalmıştı. Koroner arterler normal olarak izlendi. Ayrıca minimal perikardiyal efüzyon görüldü. Hasta MIS-C olarak değerlendirildi. Kardiyak fonksiyonlarında azalma olması, plazmaferaz ve inotrop desteği açısından çocuk yoğun bakıma yatırıldı. Tedavide 2 g/kg intravenöz immünglobulin (IV-Ig), 2 mg/kg prednizolon, anakinra, seftriakson-teikoplanin, dopamin, enoksaparin sodyum, esomeprazol başlandı.

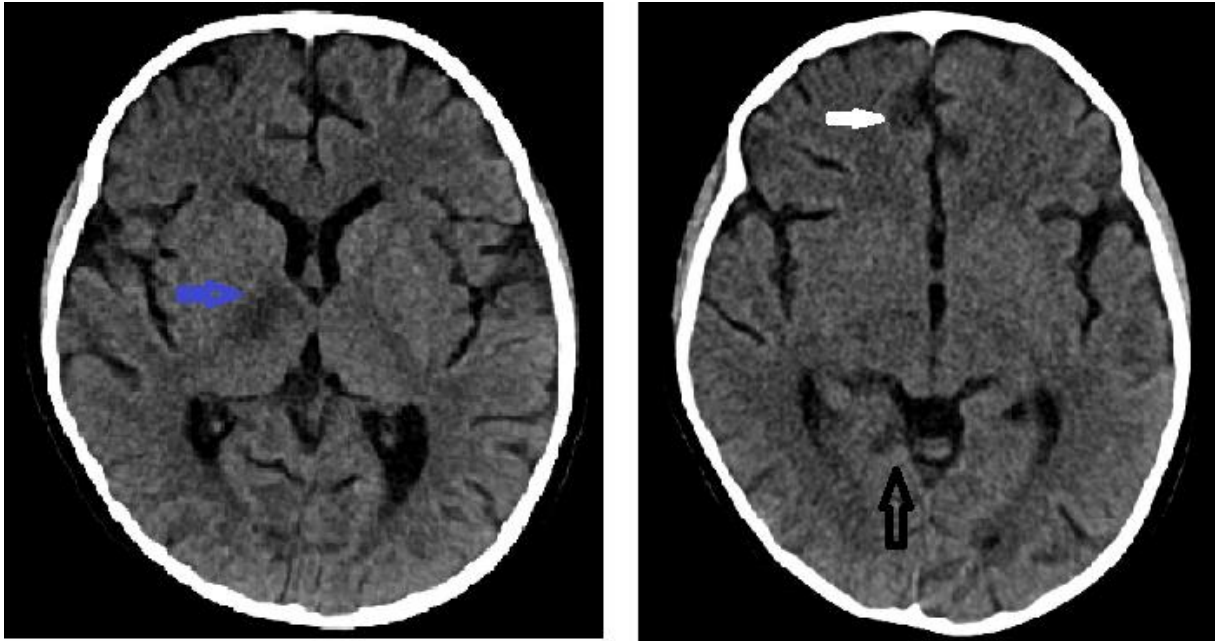
Görüntülemelerinde; akciğer grafisinde sinüslerde küntleşme ve kardiyomegali izlendi. Yapılan toraks ultrasonografisinde bilateral plevral efüzyon doğrulandı.

Batın ultrasonografisinde minimal batın içi serbest sıvı ve her iki böbrek parankiminde eko artışı dışında anlamlı bulgu saptanmadı.

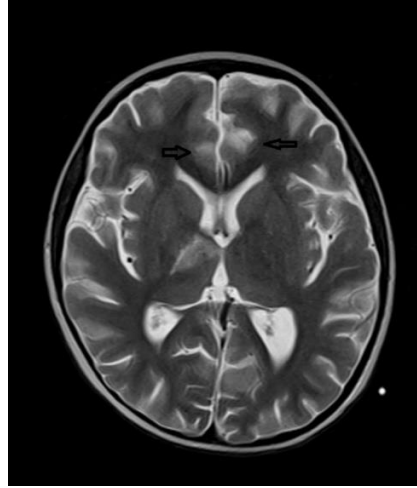
Takiplerinde 10. gününde halusinasyon ve sol alt ekstremitesinde hemiparezinin olması üzerine kranial görüntülemeleri yapıldı. Beyin BT (Bilgisayarlı Tomografi)'de talamusta ve kortikal-subkortikal alanlarda multipl hipodens lezyonlar izlendi (resim 1). Kanama görülmedi. Beyin MRG (Manyetik

Rezonans Görüntüleme)’de her iki serebral hemisferde kortikal kalınlaşmalar ve T2 sekanslarda yaygın subkortikal hiperintensiteler izlendi (resim 2). Ayrıca sağ talamusta T2 ve sıvı zayıflatılmış inversiyon geri kazanımı (FLAIR) sekanslarda hiperintens, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG)’de difüzyon kısıtlanması izlenen lezyon saptandı (resim 3). Tariflenen alanlarda duyarlılık ağırlıklı görüntülerde (SWI) hemorajikle uyumlu hipointensiteler olması nedeniyle viral enfeksiyon sonrası gelişen akut hemorajik ensefalomyelit (AHEM) ön planda düşünüldü. Anakinra ve prednizolon tedavisine devam edilen hastaya plazmaferoz da yapıldı. Kontrol beyin MRG’sinde talamustaki lezyonun boyutunun kısmi azaldığı izlenirken, parieto-okspital loblarda posteriorda, posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) benzeri kortikal ve subkortikal yaygın hiperintensiteler görüldü (resim 4). Tedavisine devam edilen hastanın kontrol MRG’sinde lezyonlarının azalması ve kliniğinin de göreceli düzelmesi nedeniyle pediatri servisinde halen takibi yapılmaktadır.

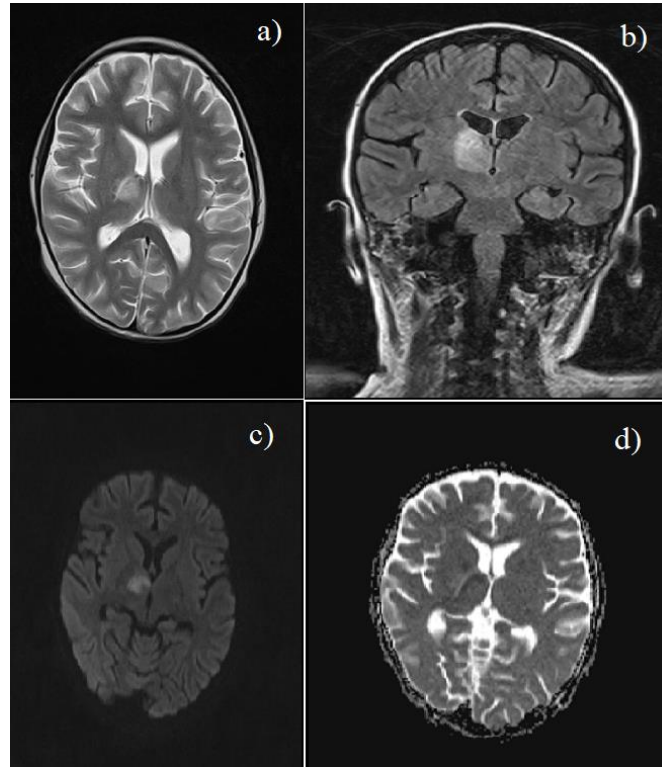
Resim 1: Beyin BT’de sağ talamusta (mavi ok), sağ frontalde (beyaz ok) ve sağ oksipitalde (siyah ok) kortikal ve subkortikal hipodens lezyonlar görülmektedir.



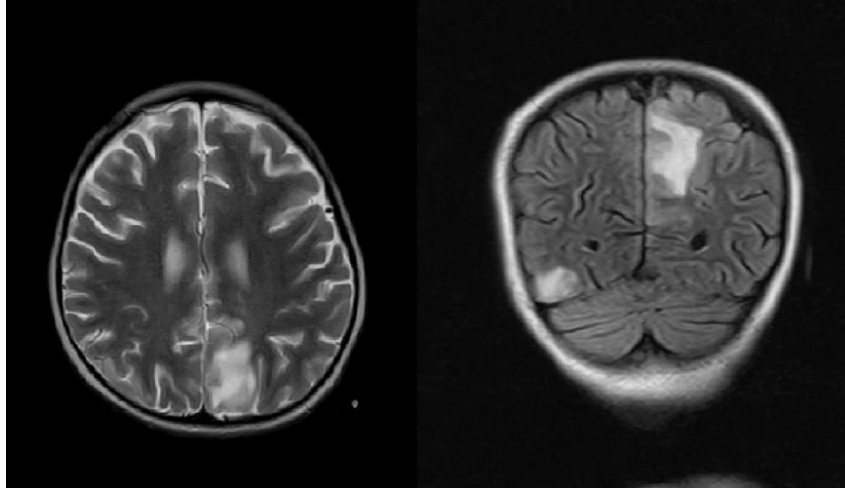
Resim 2: Beyin MRG'de T2 sekansta subkortikal hiperintensiteler görülmektedir (oklar).



Resim 3: Beyin MRG'de T2 ve FLAIR sekanslarda sağ talamusta hiperintens lezyon görülmektedir (a ve b). DAG'de talamustaki lezyonda difüzyon kısıtlanması izlenmiştir (c). Görünen difüzyon katsayısı (ADC) değeri ise 0.6 olarak saptandı (d).



Resim 4: Aksiyel T2 ve koronal FLAIR'da parietal ve oksipital loblarda PRES benzeri kortikal ve subkortikal beyaz cevherde hiperintensiteler görülmektedir.



Olgu Sunumu 2:

Ek hastalığı olmayan 2 yaşında kız hasta, 4 gündür olan, antipiretiklere cevap vermeyen ateş ve döküntü şikayetiyle acil servise başvurdu. Öyküsünde bir ay önce hastanın, babası ve annesinin COVID-19 geçirdiği öğrenildi. Hasta bu süreçte asemptomatik olup SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği saptanmıştı. Fizik muayenesinde ateş (39.0°C), konjunktivit ve vücudunda yaygın, basmakla solan makülopapüler döküntü saptandı. Laboratuvarında; albümin ve sodyum düşük, CRP, ESR, fibrinojen, prokalsitonin, d-dimer, ferritin, LDH yüksek olarak saptandı. COVID-19 PCR, influenza ve diğer solunum yolu virüsleri negatif, SARS-CoV2 antikorları yüksek derecede pozitif olarak görüldü.

Elektrokardiyogram ve ekokardiyografisi normal olarak raporlandı. EF%78 olup kardiyak fonksiyonları ve koroner arterler normal olarak izlendi.

Yapılan batın ultrasonografisinde pelviste minimal serbest sıvı dışında anlamlı bulgu yoktu.

Hasta MIS-C olarak değerlendirildi. Tedavide 2 mg/kg intravenöz immunglobulin (IV-Ig), seftriakson, 2 mg/kg/gün metilprednizolon ve asetilsalisilik asit 100 mg/gün verildi. Bir hafta sonra kliniği ve laboratuvar değerleri normale dönen ve kontrol ekokardiyografisi normal olan hasta taburcu edildi.

Tartışma

Bu yazıda MIS-C tanı kriterlerini karşılayan, beyin parankiminde yaygın tutulumu olan atipik ve daha sık görülen mukokutanöz tutulumu olan iki olguyu sunduk. MIS-C; COVID-19'a sekonder oluşan sitokin fırtınasına bağlı multipl organ hasarı oluşturabilen ve hızlı bir şekilde şoka ilerleyebilen bir sendromdur ³. Görüntüleme bulguları non spesifik olmakla beraber tanıyı desteklemek ve diğer patolojileri dışlamak için bilinmesi önemlidir. MIS-C olgularında yapılan çalışmalarda sistemlere göre görüntüleme bulgularına bakıldığında; akciğer grafisi ve toraks BT'de bilateral diffüz pulmoner opasiteler, kardiyomegali, plevral efüzyon, septal kalınlaşma, peribronşiyal kalınlaşmalar ve atelektazi görülen bulgular arasındadır. Batın ultrasonografisinde (us) ise en sık bulgu az miktarda asittir. Ayrıca hepatomegali, ekojenik böbrekler, splenomegali, mezenterik lenfadenopati, safra kesesi, mesane ve

barsak duvar kalınlaşması, safra çamuru görülebilen diğer bulgulardır. Boyun us'de ise servikal lenfadenopati görülebilmektedir ^{5,6}.

Nörolojik tutulumuna bakıldığında; Abdel-Mannan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 4 MIS-C vakasında, korpus kallosum spleniumunda intensite değişiklikleri izlenmiştir ⁷. Fenlon ve arkadaşlarının 2020'de yaptığı bir çalışmada ise MIS-C tanısı alan bir hastada papilödem, diğer hastada ise bizim olgumuzda olduğu gibi atipik posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) saptanmıştır ⁵. Mehra ve arkadaşları 2020'de yaptığı bir başka çalışmada santral ve periferik sinir sisteminin birlikte tutulduğu, subkortikal hiperintensitelerin izlendiği ADEM benzeri bir başka MIS-C olgusunu sunmuşlardır ⁸. Her iki çalışmada da MRG'de bizim olgumuzda olduğu gibi kortikal kalınlaşmaların eşlik ettiği, subkortikal T2 hiperintensiteler dikkati çekmektedir.

SARS-CoV-2'nin primer nörotropizmi kanıtlanamamıştır, nöron hasarının immun aracılı veya hipoksiye sekonder olduğu düşünülmektedir ⁸. Literatürde yetişkinlerde COVID-19'un nörolojik tutulumunda; iskemik infarkt, intrakranial hemoraji, MRG'de T2 ağırlıklı görüntülerde nonspesifik, difüzyon kısıtlanması olan hiperintensiteler tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra çocuklarda MIS-C olgularında ensefalopati, fokal beyin ve talamus lezyonları gibi nadir olgular bildirilmiştir ⁹. Ancak çocuklar için veriler hala yetersizdir. Klinik olarak çocuklarda MIS-C ile ilişkili nörolojik semptomlar; baş ağrısı, ensefalopati, kas güçsüzlüğü, hiporefleksi, serebellar bulgular, nöbet, bulanık görme olarak sayılabilir ^{7,10}.

Sonuç olarak, MIS-C radyolojik bulguları çok çeşitlidir. Nörolojik tutulum paternleri hala net ortaya konamamış olup yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. MIS-C esas olarak klinik bir tanıdır ancak radyolojik bulguların bilinmesi tanıda oldukça önemlidir.

KAYNAKÇA

- 1.Fischer Q, Brillat-Savarin N, Ducrocq G, et al. Case report of an isolated myocarditis due to COVID-19 infection in a paediatric patient. *Eur Hear J - Case Reports*. 2020;4(F11):1-5. doi:10.1093/ehjcr/ytaa180
- 2.McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis—A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr*. 2020;8(May):11-23. doi:10.3389/fped.2020.626182
- 3.Mahajan N, Chang HT, Leeman R, Manalo R, Glaberson WR. Case of multisystem inflammatory syndrome in children presenting as fever and abdominal pain. *BMJ Case Rep*. 2020;13(9):1-5. doi:10.1136/bcr-2020-237306
- 4.Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Published 2020. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
5. Fenlon III EP, Chen S, Ruzal-Shapiro CB, Jaramillo D, Maddocks ABR. Extracardiac imaging findings in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatr Radiol*. 2021;19. doi:10.1007/s00247-020-04929-1
6. Blumfield E, Levin TL, Kurian J, Lee EY, Liszewski MC. Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated With Coronavirus Disease. 2021;(February):507-518.

- 7.Outcomes M. Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. 2020;77(11):1440-1445. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2687
- 8.Kumar A, Gupta D, Kumar P, et al. COVID-19 Associated Severe Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with Encephalopathy and Neuropathy in an Adolescent Girl with the Successful Outcome: An Unusual Presentation. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(12):1276-1278. doi:10.5005/jp-journals-10071-23685
- 9.Abel D, Shen MY, Abid Z, et al. Encephalopathy and bilateral thalamic lesions in a child with MIS-C associated with COVID-19. *Neurology*. 2020;95(16):745-748. doi:10.1212/WNL.00000000000010652
- 10.Sandoval F, Julio K, Méndez G, et al. Neurologic Features Associated With SARS-CoV-2 Infection in Children: A Case Series Report. *J Child Neurol*. Published online 2021:883073821989164. doi:10.1177/0883073821989164

Oral Presentation / Sözlü Sunum

**Akılda Tutulması Gereken Bir Antite: İntraabdominal Maligniteler
Sebebiyle Yapılan Rezeksiyon Materyallerinde Rastlanılan
Senkron Gastrointestinal Stromal Tümör**

Uzman Dr. Selma Şengiz Erhan¹

¹Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

Özet

Amaç: Gastrointestinal stromal tümör (GİST) genellikle sporadiktir. Literatürde tümör ile ilişkili sendromlar dışında, GİST ve diğer tümör birliktelikleri de bildirilmektedir. Bu tümörlerin etyolojileri hakkında net bir bilgi yoktur. Biz burada senkron GİST ve diğer tümör birlikteliği gösteren 13 olguyu klinikopatolojik bulgular eşliğinde sunmak istedik.

Gereç ve Yöntem: Olgulara ait demografik özellikler, lokalizasyon, tümör boyutu, mitotik aktivite, hastalık ilerleyici risk skoru ve survileri değerlendirildi.

Bulgular: GİST tanılı 101 olgu içinde 13 olgu GİST dışı ikinci primer tümöre sahipti. GİST'ler mide ve ince barsak yerleşimli idi. İlerleyici hastalık riski düşük (n=1), çok düşük (n=1) ve risk yok (n=11) kategorilerinde izlendi. GİST dışı tümörler ise mide, transvers kolon, sol kolon, rektum, safra kesesi, böbrek ve retroperitoneal yerleşimli idi. Histolojik tümör tipleri adenokarsinom, difüz büyük B hücreli lenfoma, mezotelyoma ve nöroendokrin tümördü. GİST ve diğer tümör birlikteliği gösteren olgularda ortalama yaşam süresi, olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha düşük saptandı.

Sonuç: GİST dışı tümör nedeniyle opere edilen olgularda rastlantısal GİST saptanma olasılığı her zaman akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör, senkron, adenokarsinom, lenfoma, mezotelyoma, nöroendokrin tümör.

Abstract

Aim: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are usually sporadic. It is reported in the literature that GISTs may be synchronous with other tumors except hereditary GIST syndromes. The etiology of this tumors is yet unknown. The study presents clinicopathologic features of 13 cases diagnosed as GISTs synchronous with other tumors.

Material and Methods: Clinicopathologic features including demographic data, localization, tumor size, mitotic count, progressive disease risk and survival were reviewed.

Results: Thirteen cases with GISTs had secondary malignancy other than GISTs. The synchronous stromal tumors were located in the stomach and small intestine. Progressive disease risk were observed as low (n=1), very low (n=1) and none (n=11). The coexistent neoplasms were located in the stomach, transverse and left colon, rectum, gallbladder, kidney and retroperitoneum. Histologic tumor types were adenocarcinoma, diffuse large B cell lymphoma, mesothelioma and neuroendocrine tumor. The survival of GISTs concomitant with other malignancies detected lower than other GISTs.

Conclusion: The synchronous occurrence of GISTs and other malignancies is more common than it has been thought. Therefore the possibility of incidental GISTs must be considered in cases operated for another malignancy.

Key words: Gastrointestinal stromal tumor, synchronous, adenocarcinoma, lymphoma, mesothelioma, neuroendocrine tumor.



Giriş

Gastrointestinal stromal tümör (GİST) gastrointestinal traktusun “pacemaker” hücreleri olarak bilinen, interstisyel Cajal hücreleri ya da onların kök hücre benzeri öncüllerinden kaynaklanan mezenkimal tümördür.¹ Transmembran büyüme faktörü reseptörü olan KIT ya da platelet türevi büyüme faktör reseptörü alfa’daki (PDGFRA) aktive edici mutasyonlar sonucu gelişir.² Gastrointestinal sistemdeki en sık mezenkimal tümör olup, %0.1-3 arasında insidansa sahiptir.³ Daha çok midede ve ikinci sıklıkla ince barsakta görülür. Özofagus, kolon, rektum ve hatta omentum ile mezenterik yağ dokuda da gelişebilir.¹ GİST’ler daha çok sporadiktir.¹ Ancak hereditör GİST sendromları dışında da, GİST ve diğer tümör birliktelikleri %4.5-33 oranında bildirilmektedir.^{1,4-6} Literatürde genelde olgu sunumları ve daha seyrek olarak vaka serileri şeklinde yer almaktadır.^{4,6-9} Biz de GİST ve diğer tümör birlikteliği olan 13 olgudan oluşan vaka serimizi klinikopatolojik bulgularıyla birlikte sunmak istedik.

Gereç ve Yöntem

2.1. Hasta seçimi

2007-2020 yılları arasında GİST tanısı almış olgular içinde GİST ve diğer tümör birlikteliği olan olgular çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait demografik özellikler (yaş, cinsiyet), lokalizasyon, tümör boyutu, mitotik aktivite, hastalık ilerleyici risk skoru ve survileri değerlendirildi. Hastalık ilerleyici risk skoru Miettinen&Lasota-AFİP kriterlerine göre belirlendi.¹

2.2. İstatistiksel analiz

Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma) verildi. İki grup arasında fark olup olmadığına bağımsız örneklem t testi ile, ikiden fazla grup arasında fark olup olmadığına tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) ile bakıldı. “Tek yönlü varyans analizi” (ANOVA) sonucunda öncelikle varyans homojenliği için Levene testine, ardından farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığı “çoklu karşılaştırma testi” (Bonferroni ya da Tamhane’s T2) ile kontrol edildi. Varyans homojenliğini sağlayan değişkenlerde gruplar arasındaki fark incelemesi için Bonferroni, varyans homojenliğini sağlamayan değişkenlerde gruplar arasında fark incelemesi için Tamhane’s T2 testine bakıldı. İki kategorik değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde ki kare testinden yararlanıldı. Ayrıca ortalama yaşam sürelerinin belirlenmesi için Kaplan-Meier analizinden yararlanıldı. Veriler IBM SPSS Statistics 23 programına aktarılarak tamamlandı.

Bulgular

3.1. Olgulara ait klinikopatolojik bulgular

GİST tanısı almış 101 olgu mevcuttu. Olguların %55.4’ü erkek, %44.6’sı kadındı. Yaş ortalaması 61.1 idi (yaş aralığı 27-83). Tümörler sıklık sırasına göre mide (%58.4), ince barsak (%29.7) ve kolonda (sigmoid kolon ve rektum) (%5) izlendi. Diğer kategoride (%6.9) ise batin içi ve retroperitoneal yerleşimli tümörler yer aldı. Hastalık ilerleyici risk skorlamasına göre yüksek, orta, düşük, çok düşük ve risk yok kategorileri sırasıyla %28.7, %19.8, %20.8, %12.9 ve %17.8 oranlarında izlendi (Tablo 1).

Tablo 1: GİST olgularına ait klinikopatolojik bulgular

		N	%
Cinsiyet	Erkek	56	55.4
	Kadın	45	44.6
Tümör yerleşimi	Mide	59	58.4
	İnce barsak	30	29.7
	Kolon	5	5
	Diğer	7	6.9
Tümör boyutu	<2 cm	20	19.8
	2-5 cm	28	27.7
	5-10 cm	28	27.7
	>10 cm	25	24.8
Mitoz	5 ve altı	79	78.2
	>5	22	21.8
Risk skoru	Yok	18	17.8
	Çok düşük	13	12.9
	Düşük	21	20.8
	Orta	20	19.8
	Yüksek	29	28.7
Ki-67 proliferatif indeks	<5	54	53.5
	5 ve üzeri	47	46.5
Diğer tümör varlığı		13	12.9

GİST: Gastrointestinal stromal tümör

İstatistiksel analizde bağımsız örneklem t testi sonucunda, yaş ortalaması açısından cinsiyetler arasında ($p=0.095$) ve One-way ANOVA testi sonucunda da tümör yerleşim yerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p=0.100$)

3.2. GİST ve diğer tümör birlikteliği olan olgulara ait klinikopatolojik bulgular

Onüç olgu (%12.9) GİST dışında ikinci primer tümöre sahipti. Bu gruptaki olguların beşi (%38.5) kadın, sekizi (%61.5) erkekti. Yaş ortalaması 66.5 idi (yaş aralığı 40-83).

GİST yedi olguda mide, 6 olguda ince barsak yerleşimliydi. Bir olguda tümör preoperatif dönemde saptanırken, 12 olguda intraoperatif ($n=6$) ve rezeksiyon materyallerinin incelenmesi ($n=6$) sırasında saptandı. Tümör boyutları 0.4-3.5 cm arasında değişmekteydi ve olgulardan yedisinde 1 cm ve altındaydı. İlerleyici hastalık risk skorlamasında ince barsak yerleşimli iki tümörden biri “çok düşük” ve diğeri “düşük” kategorisinde iken, diğerleri “risk yok” kategorisinde yer aldı.

Diğer tümörler başta mide olmak üzere, transvers kolon, sol kolon, rektum, safra kesesi, böbrek ve retroperitoneal yerleşimliydi. En sık izlenen histolojik tümör tipi adenokarsinomdu. Retroperitoneal bölgede difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), safra kesesinde lokalize mezotelyoma, böbrekte renal hücreli karsinom ve midede lokalize nöroendokrin tümör (NET) saptanan diğer tümör tipleriydi. Altı olguda midede hem GİST, hem de diğer tümör birlikteliği izlendi. Yedi olguda ise her iki tümör farklı dokularda yerleşim göstermekteydi (Tablo 2).

Tablo 2: GİST ve diğer tümör birlikteliği olan olgulara ait klinikopatolojik bulgular

Yaş	Cins	GİST		Risk skoru	Diğer tümör			
		Lokalizasyon	Boyut		Histolojik Tip	Lokalizasyon	Boyut	TZ
77	K	Mide	0.6 cm	Yok	AdenoCa	Mide	6 cm	Post
83	E	Mide	1.5 cm	Yok	AdenoCa	Mide	5 cm	İntra
40	E	Mide	0.5 cm	Yok	AdenoCa	Mide	6 cm	Post
56	K	Mide	0.7 cm	Yok	AdenoCa	Mide	2.5 cm	Post
54	E	Mide	0.6 cm	Yok	AdenoCa	Mide	4 cm	Post
66	E	Mide	1 cm	Yok	AdenoCa	Mide	10.5 cm	Post
73	E	Mide	0.6 cm	Yok	AdenoCa	Transvers kolon	11 cm	Post
54	E	İnce barsak	1.8 cm	Çok düşük	RCC	Böbrek	16 cm	İntra
83	E	İnce barsak	0.6 cm	Yok	AdenoCa	Rektum	1.5 cm	İntra
62	K	İnce barsak	3.5 cm	Düşük	DBBHL	Retroperitoneal		Pre
80	K	İnce barsak	1.5 cm	Yok	Mezotelyoma	Safra kesesi	1.5 cm	İntra
59	K	İnce barsak	0.4 cm	Yok	NET	Mide	2.6 cm	İntra
78	E	İnce barsak	1.5 cm	Yok	AdenoCa	Sol kolon	3 cm	İntra

GİST: Gastrointestinal stromal tümör, TZ: Tanı zamanı, K: Kadın, E: Erkek, AdenoCa: Adenokarsinom,

RCC: Renal hücreli karsinom, DBBHL: Difüz büyük B hücreli lenfoma, NET: Nöroendokrin tümör,

Post: Postoperatif, İntra: İntraoperatif, Pre: Preoperatif

Tablo 3: GİST lokalizasyonu ve diğer tümörlerin risk skorlamasına göre dağılımı

		Risk skoru					Test/p
		Yok	Çok düşük	Düşük	Orta	Yüksek	
İnce barsak	N	4	1	6	7	12	16.707/0.033* ³
	%	22.2	7.7	28.6	35.0	41.4	

Mide	N	13	12 _a	12	12	10 _b	
	%	72.2	92.3	57.1	60.0	34.5	
Diğer	N	1	0	3	1	7	
	%	5.6	0.0	14.3	5.0	24.1	
Diğer tümör-	N	7 _b	12 _a	20 _a	20 _a	29 _a	
	%	38.9	92.3	95.2	100.0	100.0	
Diğer tümör+	N	11 _a	1 _b	1 _b	0 _b	0 _b	46.132/0.000*³
	%	61.1	7.7	4.8	0.0	0.0	

GİST: Gastrointestinal stromal tümör

a,b: grupların yüzdeleri arasındaki farklılıkları gösterir (a=en yüksek yüzde).

3:Ki kare testi,

*:p<0.05

Uygulanan ki kare testi sonucunda, risk skorları ile GİST lokalizasyonları ve diğer tümör varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulundu ($p=0.033$). Buna göre, midede lokalize GİST’lerde “çok düşük” risk kategorisinde olma oranı ve diğer tümörlü olgularda da “risk yok” kategori oranı anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.000$) (Tablo 3). Uygulanan Kaplan-Meier analizi sonucunda, tüm olgular için ortalama yaşam süresi 106,3 aydı. Takipleri sırasında GİST tanısı alan 31 olgu ile GİST ve diğer tümör tanısı alan olgulardan yedisi ex oldu. GİST’lerin yerleşim yerleri ile ortalama yaşam süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmazken ($p>0.05$), diğer tümör varlığı ile birlikte ortalama yaşam süreleri bakımından anlamlı derecede bir farklılık saptandı. Buna göre, diğer tümörü olan GİST’lü olgularda ortalama yaşam süresi, olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0.007$).

Tartışma

Görülme sıklığı %0.7-11.7 arasında izlenen çoklu primer tümörlerin (ÇPT) gelişiminde genetik instabilite, gen mutasyonu, immun yetmezlik, saha kanserleşmesi, artmış sağkalım, yaşlılık, persistan çevresel karsinojenler gibi patolojiler tetikleyici olabilir.10,11 Çalışmalarda bildirilen GİST ve diğer tümör birlikteliği ise %4.5-33 arasında değişen oranlardadır.1,6 Son zamanlarda farkındalık ve gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile saptanma sıklığında artış olduğu bildirilmektedir.4-6,12 Çalışmamızda GİST ve diğer tümör birliktelik oranı literatür verileriyle uyumluydu.

GİST’ler genellikle sporadiktir. Daha az oranda da Carney triadı, Leigh sendromu, familyal GİST’ler gibi hereditör hastalıklarla ilişkili olan GİST’ler izlenmektedir.1 Sporadik GİST’lerin diğer tümörler ile eş zamanlı ortaya çıkmalarında rol oynayabilecek genetik temeli hakkındaki bilgiler çok azdır.7,8 Birlikteliğin basit insidental bir ilişki ya da nedensel bir ilişki olup olmadığı henüz açıklık kazanmamıştır. Çalışmalarda daha çok bilinmeyen potansiyel karsinojenlerin epitelyal ve stromal hücrelerin her ikisinin de proliferasyonunu uyardığı üzerinde durulmaktadır. Birkaç çalışmada da c-kit mutasyonunun GİST yanısıra epitelyal tümör gelişiminde de rol oynayabileceğinden bahsedilmektedir.13,14 Çalışmamızda GİST tanısı almış olgulara mutasyon analizi yapılmadı. Dolayısıyla mutasyon varlığı ile senkron diğer tümör gelişimi arasında ilişki olup olmadığı konusunda bir yorum yapamadık.

Bir kısmında boyutun küçük olması ve bir kısmının da metastatik lenf nodu olarak yorumlanması nedeniyle, genellikle preoperatif dönemde GİST'lerin tanınması oldukça zordur.¹⁵ Bu açıdan intraoperatif konsültasyon metastatik tümör olasılığını ekarte etme ve doğru tanıya ulaşmada kullanılabilecek bir yöntem olabilir.¹⁶ Bu boyuttaki tümörler daha çok diğer tümörler nedeniyle yapılan operasyon sonucu saptanabilir. Bu veriler de bize cerrah ve patoloğa düşen rolün önemini vurgular niteliktedir. Çalışmamızda da gözlemlediğimiz bulgu bu veriyi destekler nitelikteydi. Olgulardan sadece biri preoperatif dönemde saptandı. Diğer olgulardan altısı operasyon sırasında cerrah tarafından ve altısı da materyalin makroskopik incelenmesi sırasında patolog tarafından saptanarak incelemeye alındı.

MikroGİST olarak tanımlanan 1 cm altında boyuta sahip tümörler, GİST'lerin preklinik formu olarak tanımlanmaktadır.¹⁷ Otopsi çalışmalarında GİS'de %20-30 oranında saptandığı bildirilmektedir. Çalışmamızda GİST tanısı alan 10 olgu bu kategorideydi. Olgulardan yedisi de diğer tümörler ile birlikte tanı aldı. MikroGİST'ler daha çok mide ve kolorektal bölgede lokalizeydi.

GİST'ler ile birlikte tanı alan diğer tümörler için en sık gözlenen lokalizasyonlar gastrointestinal trakt (GİS), ürogenital ve kadın genital sistemdir.^{5,7,18} Bunlar içinde GİS kaynaklı tümörler daha çok izlenir ve özellikle senkron tümörler olarak saptanırlar.^{5,7} GİS tümörleri içinde de mide ve özofagus tümörleri daha sık izlenmektedir. ÇPT grubu içinde GİST'lere eşlik edebilen diğer tümörler lenfoma, prostat, böbrek, akciğer karsinomları, nöroendokrin tümör ve daha az sıklıkta melanom, yumuşak doku ve kemik sarkomları sayılabilir.^{4,6,9,12,19,20} Çalışmamızda GİST'ler sıklık sırasına göre mide ve ince barsakta lokalize iken, diğer tümörler mide, transvers kolon, sol kolon, rektum, safra kesesi, böbrek ve retroperitoneal yerleşimliydi. Adenokarsinom eşlik eden en sık histolojik tipti. Ayrıca renal hücreli karsinom, mezotelyoma, DBBHL ve NET saptanan diğer tümör tipleri idi.

Lokal rekürrens ve uzak metastaz olasılıklarını belirleyen histopatolojik kriterlere dayanarak GİST'lerin yaklaşık %30'u malign ve malignite potansiyeli taşımaktadır.¹ Ancak çalışmalarda diğer tümörlerle birlikte saptanan GİST'lerin çoğunluğunda, ilerleyici hastalık riskinin düşük ve çok düşük kategorilerde olduğu gözlenmektedir.¹⁸ Bunun olası nedenleri arasında olguların diğer tümörler nedeniyle opere edilmesi ve operasyon sırası ve sonrasındaki dikkatli incelemelerde bu tümörlerin daha küçük boyutlarda saptanabilmesi sayılabilir. Çalışmamızda da bulgularımız literatür ile benzerdi ve ilerleyici hastalık riski ince barsak yerleşimli iki olgudan birinde 'düşük', diğerinde 'çok düşük' kategorisinde iken, onbir olgu 'risk yok' kategorisindeydi.

GİST'ler GİS'in diğer tümörlerine göre daha iyi prognoza sahiptir. Ancak çalışmalarda ÇPT olgularında ve özellikle senkron tümörlerde daha kötü bir sağkalım süresi olduğu ve GİST'leri de içeren ÇPT'lerin kötü prognoza sahip olduğu bildirilmektedir.^{11,21} Çalışmamızda saptadığımız bulgu da benzerdi ve diğer tümörü olan GİST olgularında yaşam süresi, olmayan olgulara göre daha kısa izlendi. Bu sonuçlar ile surviyi belirleyen tümör grubunun GİST'ler ile birlikte tanı alan diğer sistem tümörleri olduğu söylenebilir.⁸

Sonuç

Çalışmamızda diğer tümörler ile birliktelik gösteren GİST olguları mide ve ince barsak yerleşimliydi. Olguların yarıdan fazlasında ilerleyici hastalık riski yok iken, yaşam sürelerinin sadece GİST tanısı alan olgulara göre daha kısa olduğu gözlemlendi. Olguların büyük çoğunluğu intraoperatif ve postoperatif dönemde insidental olarak saptandı. Bu da bize cerrah ve patoloğa düşen rolün önemini

vurgularken, aynı zamanda bu tümörlerin düşünüldüğünden daha yaygın olabileceğini de göstermektedir.

Kaynaklar

1. Miettinen M, Lasota J, Histopathology of gastrointestinal stromal tumor. *J Surg Oncol*. 2011;104(8):865-73.
2. Poveda A, Garcia del Muro X, Lopez-Guerrero JA, et al. GEIS 2013 guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74:883-98.
3. Pleşea IE, Chiutu L, Bordu SI, et al. Gastrointestinal stromal tumors—a clinical-morphological study on 15 cases. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(2):513-23.
4. Burgess P, O'Shea M, Gaskin D, Jonnalagadda R. Coexistence of colonic carcinoma, renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumor-A case report. *Intern J Surg Case Reports*. 2010;1:16-8.
5. Du J, Shen N, He HS, Fu XL, Wang JZ, Mao CZ. Synchronous gastrointestinal cancer and gastrointestinal stromal tumors: a single-institution experience. *World J Surg Oncol*. 2016;14:130.
6. De la Torre J, Banerjee S, Baumgartner J, et al. Tumor symbiosis: Gastrointestinal stromal tumor as a host for primary peritoneal mesothelioma. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(4):879-81.
7. Zhang P, Deng R, Xia Z, et al. Concurrent gastrointestinal stromal tumor and digestive tract carcinoma: a single institution experience in China. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21372-8.
8. Luo JM, Cao FL, Lin LJ, et al. Clinicopathological and molecular characteristics of synchronous gastric adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumors. *Scientific Reports*. 2017;7(1):12890.
9. Ferreira SS, Werutsky G, Toneto MG, et al. Synchronous gastrointestinal stromal tumors (GIST) and other primary cancers: Case series of a single institution experience. *Intern J Surg*. 2010;8:314-7.
10. Mehdi I, Shah AH, Moona MS, et al. Synchronous and metachronous malignant tumours expect the unexpected. *J Pak Med Assoc*. 2010;60(11):905-9.
11. Lv M, Zhang X, Shen Y, et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine*. 2017;96:17(e6799).
12. Diamantis A, Samara AA, Symeonidis D, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and synchronous intraabdominal malignancies: case series of a single institution's experience. *Oncotarget*. 2020;11(52):4813-21.
13. Mantese G, Asmar JAVN. The co-relation between gastrointestinal stromal tumors and renal cell carcinoma: is the largest retrospective analysis ever performed enough evidence? *Gastrointest Stromal Tumor*. 2018;1:2.
14. Maiorana A, Fante R, Cesinaro AM, Fano RA. Synchronous occurrence of epithelial and stromal tumors in the stomach: a report of 6 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:682-6.
15. Liu YJ, Yang Z, Hao LS, Xia L, Jia QB, Wu XT. Synchronous incidental gastrointestinal stromal and epithelial malignant tumors. *World J Gastroenterol*. 2009;15(16):2027-31.
16. Agaimy A, Wuensch PH. Gastrointestinal stromal tumors in patients with other-type cancer: A mere coincidence or an etiological association? A study of 97 GIST cases. *Z Gastroenterol*. 2005;43:1025-30.
17. Corless CL. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Mod Pathol*. 2014;27:S1-16.
18. Kramer K, Wolf S, Mayer B, et al. Frequency, spectrum and prognostic impact of additional malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Neoplasia*. 2015;17(1):134-40.
19. Çınar H, Topgöl K, Kesicioğlu T, et al. Synchronous primary adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor in the stomach. *The Medical Bulletin of Haseki*. 2014;52:50-2.
20. Ludmir EB, Gutschenritter T, Pinnix CC, et al. Coincident primary breast lymphoma and gastrointestinal stromal tumor: case series and molecular mechanisms. *Onco Targets Ther*. 2018;11:8937-42.
21. Gokyer A, Kostek O, Hacıoglu MB, et al. Clinical features of the patient with multiple primary tumors: Single center experience. *North Clin İstanb*. 2017;10:43-51.

COVID-19 Pandemisinde Çocukluk Çağı Aşılamalarına Uyum: Bölgesel Bir Değerlendirme

Dr. Öğretim Üyesi Sefer Üstebay¹

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars

*Corresponding author: Sefer Üstebay

Özet

Çocukluk çağında birçok hastalık için aşılama yolu ile bağışıklama sağlanmaktadır. Bu sayede dünyada birçok hastalık ya eradike edilmiş ya da görülme oranları çok azalmıştır ve bu sayede toplumlarda mortalite ve morbitide oldukça azalmıştır. Bu çalışmada; dünyada mevcut corona virüs (Covid-19) pandemisi nedeniyle karantina ve sosyal izolasyon uygulanmasından ötürü rutin aşılama programlarına uyumun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çocuk polikliniğimizde muayene edilen ve rutin aşılama döneminde olan çocuk hastalarımızın ebeveynlerine muayene esnasında ve takipli hastalarımızın ebeveynlerine ise telefon aracılığıyla ulaşıp çocuklarının rutin aşılama durumlarına mevcut pandeminin etkisi sorulmuştur. Mevcut Covid-19 pandemisi nedeniyle çocuklarının aşılanmasını istemeyen veya ertelediğini beyan eden ebeveynlerin çocuklarının aşılanma durumları aile hekimliklerine telefonla ulaşılarak teyit edildi. Mevcut covid-19 pandemisi bölgemizde ailelerin çocuklarının rutin aşılama takvimine uyumunda zorluklar olmasına rağmen devamlılığın devam ettiğini göstermiştir. Rutin aşılamının öneminin ebeveynler tarafından bilindiği, aile hekimliklerinin takiplerinde başarılı oldukları görülmüştür. Çocuklar için rutin aşılamının Pandemi döneminde gerekli sosyal izolasyon mesafesi ve koruyucu önlemlerin alınarak uygulandığı öğrenilmiştir. Yapılamayan aşılamaların için en uygun zamanda tamamlama aşı dozlarının yapılması gelecekte görülme sıklığı ortadan kalkan veya azalan hastalıkların görülmemesi için çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, Rutin Aşılama, Covid-19, Pandemi

Abstract

Immunization is provided by vaccination for many diseases in childhood. In this way, many diseases have either been eradicated or their incidence has decreased significantly in the world, and thus, mortality and morbidity in societies have decreased considerably. In this study; It was aimed to evaluate compliance with routine vaccination programs due to quarantine and social isolation due to the current corona virus (covid-19) pandemic. The parents of our pediatric patients who were examined in our pediatric outpatient clinic and were in the routine vaccination period were contacted during the examination and the parents of our patients who were followed-up by phone and asked about the effect of the current pandemic on their children's routine vaccination status. The vaccination status of the children of parents who do not want or postpone the vaccination of their children due to the current Covid-19 pandemic was confirmed by contacting the family physicians by phone. The current covid-19 pandemic has shown that continuity continues despite the difficulties in the adaptation of the children to the routine vaccination schedule in our region. It has been observed that the importance of routine vaccination is known by the parents and they are successful in the follow-up of family medicine. It was learned that routine vaccination for children was applied during the pandemic period by taking the necessary social isolation distance and protective measures. It is very important to make supplementary vaccination doses at the most appropriate time for vaccinations that cannot be performed in order to avoid diseases whose incidence disappears or decreases in the future.



Keywords: *Child, Routine vaccination, Covid-19, Pandemic*

Giriş

2019 yılı son ayında Çin Devletinin Wuhan şehrinde yeni bir tip Koronavirüs enfeksiyonu görülmüş olup, bu hastalık 2002 yılında görülen SARS CoV virüsüne olan benzerliğinden dolayı bu yeni virüs SARS-CoV-2, sebep olduğu hastalık COVID-19 olarak adlandırılmıştır. Tüm dünyada yayılması ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Mart 2020 tarihinde bu hastalığın Pandemik boyutta olduğunu ilan edilmiştir.^{1,2,3} Damlacık ve virüsü barındıran nesnelere temas sonrası kişinin elini yüzüne, burnuna, gözlerine teması yolu ile bulaşan Covid-19'da görülen en sık şikayetler ateş, halsizlik ve öksürüktür. Hastaların bir bölümünde ağrı, burun akıntısı-tıkanıklığı, boğaz ağrısı veya ishal görülmüş iken bazı insanların da bu virüsle enfekte olsalar bile asemptomatik veya hafif non-spesifik semptomlarla geçirebildikleri görülmüştür. İlri yaştaki insanlar ve eşlik eden kronik tıbbi sorunları olanlarda hastalık geliştirme olasılığı daha yüksektir. Tanı testlerinin kullanılabilirliğinin artması ile hastalık pediatrik hastalarda da rapor edilmeye başlamıştır. Çocuklar erişkinlerden daha az etkilenmiş olsa da her yaştan COVID-19 çocuk olgular bildirilmektedir. 4-11

Covid-19 için bir hücre reseptörü olan Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim II (ACE2)'nin fonksiyonu çocukluk çağında daha düşük seviyede olabileceğinden Covid-19 enfeksiyonu için erişkinlere daha kıyasla daha az duyarlı oldukları düşünülmektedir. Fakat özellikle bir yaşından küçük çocukların daha büyük yaşlardaki çocuklara göre etkilenimin daha kolay olabileceği ve hastalığın ciddi sonuçlar doğurabileceği bildirilmiştir.¹²⁻¹⁴

Bugüne kadar, COVID-19 için spesifik olmayan fakat tedavide kullanılan çeşitli antiviral etkinliği olan ilaçlar kullanılmış ve halen kullanılmaktadır. Dünyada farklı Ülkelerde geliştirilen ve DSÖ tarafından onaylanan aşılar tüm dünyada Covid-19 pandemisi için halen korunma önlemleri dışında kabul gören en önemli yoldur.

Yöntem

Bu çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ve Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından gerekli izinler alındı. Mart 2020- Haziran 2020 tarihleri arasında rutin aşılama dönemleri olan ve Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniği ve Yenidoğan bölümünde önceki dönemlerde muayene edilen bebeklerin ebeveynlerine telefon aracılığıyla ulaşılması planlandı. Ebeveynlerine telefonla ulaşılabilmiş ve onam alınabilmiş olunan, belirlenen dönem için rutin aşılama zamanı gelen 68 çocuğun aşılama durumları ebeveynlerine sorularak öğrenildi ve aşılamayı erteleme mevcut ise sebepleri öğrenildi. Mevcut Covid-19 Pandemisi kaygısı nedeniyle çocuklarının aşılanmasını istemediğini beyan eden ebeveynlerin çocuklarının aşılanma durumlarının aile hekimliklerine telefonla ulaşarak teyit edilmesi planlandı.

Bulgular

Rutin aşılama dönemi gelen 68 çocuktan 14 çocuğun rutin aşılama randevusuna mevcut Covid-19 Pandemisi kaygısı nedeniyle zamanında götürülmediği fakat ilgili aile hekimi tarafından aranıldığını ve görüşme sonrası rutin aşılama için çocuklarını götüreceğini beyan etmiştir. Yapılan görüşmelerde 8 çocuğun rutin aşılama randevusuna çocuklarının hastalığı (Covid-19 dışında) nedeniyle gitmediklerini tedavi süreçlerinin bitimi sonrası götüreceklerini beyan etmişlerdir. Çalışma grubumuzda ebeveynlerine telefon ile ulaşılan 46 çocuğun rutin aşılama randevusuna zamanında götürüldüğü öğrenildi.



Tartışma ve Sonuç

Mevcut Covid-19 pandemisi nedeniyle sağlık hizmetlerindeki iş yükünün artması, sosyal izolasyona uyulması, korku-panik ve tüm dünyada karantina ve-veya sosyal izolasyon uygulamalarının olduğu bir dönemde koruyucu hekimlik açısından uygulanması gereken aşılamların sekteye uğrayabilme ihtimali artacaktır. Bu bağlamda mevcut pandemi kendi morbitide ve mortalitesi dışında başka hastalıklara karşı bağışıklama programlarını sekteye uğratabileceğinden mevcut pandeminin eradike edilen veya minimize edilen hastalıkların gelecekte yeniden ortaya çıkmasını kolaylaştıracağı düşünülebilir. Bu bağlamda aşılama ile kontrol altına alınabilecek hastalıklardan korunmak, görülebilecek ölümleri ve sağlık sistemine olan iş yoğunluğunu arttırmamak için çocukluk dönemi rutin aşılamalarına devam edilmesi önerilmektedir.¹⁵ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Covid-19 pandemisinde özellikle kızamık-kabakulak ve çocuk felci hastalıkları için aşılamalarına dikkat edilmesini önermiştir. Ayrıca dünyada çeşitli ülkelerin bu konuda önerileri olmuştur. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından aşı ile ilgili önlenebilir hastalıkların kontrol programı dahilinde rutin aşılama uygulamalarına devam edilmesi vurgulanmıştır.¹⁶⁻²⁰ Bu bağlamda çocukluk döneminde rutin bağışıklama için aşılanmanın önemi bir kez daha gün yüzüne çıkmaktadır.

Covid-19'a bağlı mevcut pandeminin akciğer doku harabiyeti ve solunum açıklığı sebebiyle mortalite oranını arttırdığı bilinmekteyken akciğer enfeksiyonu yapabilecek bakterial aşılamların uygulamalarının aksatılması- yapılamamış olması halinde ilk fırsatta tamamlama dozlarının yapılması gerekmektedir.

Mevcut covid-19 pandemisi bölgemizde ailelerin çocuklarının rutin aşılama takvimine uyumunda zorluklar olmasına rağmen devamlılığın devam ettiğini göstermiştir. Rutin aşılanmanın öneminin ebeveynler tarafından bilindiği, aile hekimliklerinin takiplerinde başarılı oldukları görülmüştür. Çocukluk çağı rutin aşılamalara uyumun Pandemi döneminde gerekli sosyal izolasyon mesafesi ve koruyucu önlemlerin alınarak uygulandığı öğrenilmiştir. Çocukluk çağı rutin aşılama programına uyuma gösterilen hassasiyetin aynen devam etmesi ve yapılamayan aşılamalar için en uygun zamanda tamamlama aşı dozlarının yapılması gelecekte görülme sıklığı ortadan kalkan veya azalan hastalıkların görülmemesi için çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497-06
2. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. Inter im guidance 19 March 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331501/WHO-COVID-19-laboratory-2020.5-eng.pdf> Erişim tarihi: 29 June 2020.
3. Chan JFW, Yuan S, Kok KH et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. The Lancet 2020; 395(10223): 514-23
4. McIntosh K, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), UpToDate, retrieved from “<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19.pdf> (Accessed on March 27, 2020)
5. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497–506
6. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. Pediatr Infect Dis J 2020;39:355–68.
7. Lu X, Zhang L, Du H et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med 2020;382:1663–5.
8. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. JAMA 2020;323:1313–4.

9. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:422–6.
10. Dong Y, Mo X, Hu Y et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020;145:e20200702.
11. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020;109:1088–95
12. Dong Y, Mo X, Hu Y et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020:e20200702.
13. Li W, Moore MJ, Vasilieva N et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4.
14. Fang F, Luo XP. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(2):81-85.
15. United States Centers for Disease Control and Prevention. Information for pediatric health care providers. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html>
16. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 Pandemisi ve Bağışıklama Hizmetleri. Available from: <https://e-belge.saglik.gov.tr/> Document code: fdb8fa98-5e06- 4df9-97b6-8894599d6326.
17. Sönmez B. Covid-19 Infection in Children. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*,2020: Cilt: 12 Sayı: 3
18. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):1169-74
19. American Academy of Pediatrics. Guidance on Providing Pediatric Ambulatory Services via Telehealth During COVID19. Available at: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novelcoronavirus-covid-19-infections/guidance-onproviding-pediatric-ambulatory-services-via-telehealth-during-covid-19/> (Accessed on March 30, 2020.)
20. United States Centers for Disease Control and Prevention. Outpatient and ambulatory care settings: Responding to community transmission of COVID-19 in the United States. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ambulatory-care-settings.html> (Accessed on June 15, 2020).

Pandemide Migren Hastalarında Anksiyetenin Değerlendirilmesi

Dr. Öğretim Üyesi Cansu Köseoğlu Toksoy¹ ,
Dr. Öğretim Üyesi Gökçe Zeytin Demiral¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

**Corresponding author: Cansu Köseoğlu Toksoy*

Giriş ve Amaç

Migren, dizabilite yaratan bir primer baş ağrısı bozukluğudur. Birçok epidemiyolojik çalışma, sıklığını ve sosyo-ekonomik ve kişisel etkilerini belgelemiştir¹⁻³. Küresel Hastalık Yüğü Çalışması 2010'da, migren dünyada en sık üçüncü hastalık olarak sıralanmıştır⁴. Küresel Hastalık Yüğü Çalışması 2015'te, 50 yaşın altındaki hem erkeklerde hem de kadınlarda dünya çapında üçüncü en yüksek engellilik nedeni olmuştur⁵. Mart 2020'den beri mücadele ettiğimiz Covid-19 pandemisi özellikle kronik hastalığı olanlarda yoğun anksiyete nedeni olmuştur. Çalışmamızda pandemi sürecinin migren hastaları üzerinde yaptığı anksiyeteyi değerlendirmeyi amaçladık

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 15 Ekim-15 Kasım tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başağrısı polikliniğine başvuran migren tanılı hastalar dahil edildi. Migren tanısı ICHD3 tanı kriterlerine göre konuldu. Pandemi öncesinde migren tanısı almış ve takip edilmekte olan 18-50 yaş arası başka bir kronik hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmayı onaylatan hastalar dahil edildi. Daha önceden psikiyatrik tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, hastalık süresi, atak sayısı, profilaksi ve atak tedavisi kullanıp kullanmadığı, öncesinde depresif semptomları olup olmadığı, Covid-19 geçirip geçirmediği kaydedildi. Migren dizabilitesi için MİDAS ölçeği kullanıldı. 5 sorudan oluşan koronavirüs anksiyete ölçeği, 2 nöroloji hekimi tarafından yüz yüze sorgulanarak dolduruldu. Koronavirüs anksiyete ölçeğinden 9 ve üzeri puan alan hastalarda anksiyete varlığı kabul edildi.

Sonuç

Toplam 44 migren hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 38.2±11.2, idi. Hastaların 32'si kadın, 12'si erkekti. Covid anksiyete ölçeğine göre 3 (%6,8) hastada anksiyete saptandı. Anksiyete saptanan hastaların 2'si kadın, 1'i erkekti. Anksiyete ile cinsiyet arasında ilişki bulunmadı. Hastalık süresi ile anksiyete arasında ilişki saptanmadı (p=0,637). MİDAS skoru ile koronavirüs anksiyete ölçeği ve analjezik kullanımı arasında anlamlı korelasyon saptandı (r=0,462, p=0,003; r=0,542, p<0,0001)

Tartışma

Depresyon ve anksiyete, migren tanılı kişilerde görülebilen nöropsikiyatrik komorbiditelerdir. Teşhis yöntemine bağlı olarak anksiyete ve nöropsikiyatrik bozuklukların insidansında farklılıklar olabilir. Bir incelemede anksiyete ile birlikte migren prevalansının % 16 ile 83 arasında değiştiğini



olduğunu bildirmiştir⁶. Bu sistematik derlemedeki popülasyon temelli çalışmalara göre, migren hastalarında anksiyete insidansı migrenlilerin üçte biri kadardır ve bu önceki çalışmaların çoğuyla uyumludur. Bizim çalışmamızda migren hastalarında pandemi sürecinde anlamlı düzeyde anksiyete saptanmadı. Bu durum, hasta sayımızın az olması ve özellikle büyük bir hasta grubunun andemide hastaneye başvurmamaları nedeniyle olabilir. Salgının migren hastaları üzerindeki birçok yönü henüz belirlenmemiş olsa da, pandeminin psikolojik sonuçlarının araştırılması gerekir. Daha geniş seriler daha net sonuçlara ulaşmamızı sağlayacaktır.

Kaynaklar:

1. Burch, R., Rizzoli, P., & Loder, E. (2018). The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: figures and trends from government health studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 58(4), 496-505.
2. Yeh, W. Z., Blizzard, L., & Taylor, B. V. (2018). What is the actual prevalence of migraine?. *Brain and behavior*, 8(6), e00950.
3. Takeshima, T., Wan, Q., Zhang, Y., Komori, M., Stretton, S., Rajan, N., ... & Ueda, K. (2019). Prevalence, burden, and clinical management of migraine in China, Japan, and South Korea: a comprehensive review of the literature. *The journal of headache and pain*, 20(1), 1-15.
4. Murray, C. J., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., ... & Haring, D. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, 380(9859), 2197-2223.
5. Steiner, T. J., Stovner, L. J., & Vos, T. (2016). GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s.
6. Karimi, L., Crewther, S. G., Wijeratne, T., Evans, A. E., Afshari, L., & Khalil, H. (2020). The prevalence of migraine with anxiety among genders. *Frontiers in neurology*, 11.

Presentation ID/Sunum No= 235

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Potasyum Sitrat Kullanımının Böbrek Taşlarının Tedavisinde ESWL(Extracorporeal Shockwave Lithotripsy) Başarısına Etkisi Varmı'

**Dr. Öğretim Üyesi Sıtkı Ün¹ ,
Uzman Dr. Mehmet Yoldaş²**

¹*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi*

²*SB Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi*

**Corresponding author: Sıtkı Ün*

Amaç

Çalışmamızın amacı daha önce cerrahi müdahale ve ESWL yapılmamış en az 3 ay potasyum sitrat tedavisi alan hastalar ile almayan hastaların ESWL başarısını karşılaştırmak.

Giriş

Üriner sistem taş hastalıkları antik çağlardan beri bilinmekte olup toplum sağlığını önemli düzeyde etkilemektedir . Üroloji kliniklerinde enfektif patolojiler ve prostat hastalıklarından sonra en sık izlenen üçüncü klinik antitedir . Etiyolojisinde yaş, cinsiyet, kalıtım, beslenme kültürü, yaşlanılan coğrafyanın iklim ve sosyoekonomik durumu gibi bir çok etmen rol oynamaktadır.

ESWL (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy), taş tedavisinde önemli bir yere sahip ve 1980'lerden beri uroloji pratiğinde kullanılmaktadır. ESWL'nin fizik prensipleri bir enerji kaynağından elde edilen enerjiyi taşın üzerine odaklayan bir mekanizma ve bu odak noktasını taşa hedeflemek için x-ışını ya da ultrasonik görüntüleme sisteminden oluşmaktadır.

Tespit edilen böbrek taşlarının %72 ila %88'ini kalsiyum taşları oluşturmaktadır. İdrarda bulunan sitrat ve magnezyum, taş oluşumunu önleyici faktörler olarak bilinmektedir. Tedavide kullanılan Potasyum sitrat idrarda kalsiyum ile şelasyon oluşturarak kalsiyumun okzalat ve fosfat ile bağlanmasını önler, böylece idrardaki süpersaturasyonu azaltarak taş oluşumunu engeller.

Materyal ve Metod

Çalışmamıza 2015-2019 yılları arasında daha önce herhangi bir taş cerrahisi geçirmemiş ve ESWL uygunmamış 234 hasta dahil edildi. Verileri tam olan en az 3 ay süre ile potasyum sitrat tedavisi alan 71 hasta ile tedavi almamış 76 hasta gruplandırıldı.



Bulgular

Hastaların ESWL öncesi verileri Tablo-1’de karşılaştırmalı olarak verildi.

		Potasyum Sitrat+	Potasyum Sitrat-	P Değeri
Yaş		37.5 ± 11.04	39.45 ± 10.6	0,31
Cinsiyet	Erkek	41	45	0,60
	Kadın	30	30	0,60
Taş Taraf	Sağ	39	39	0,55
	Sol	32	36	0,55
Vücut Kitle İndeksi		28.4 ± 5.3	29.7 ± 3.9	0,44
Taş-cilt mesafesi (cm)		11.5 ± 1.7	10.9 ± 1.4	0,39
Taş dansitesi (HU)		838.3 ± 390.7	898.7 ± 430.3	0,66
Komorbid Hastalık	DM	7	9	0,77
	HT	11	11	0,90

Tablo-1

Gruplar arasında işlem öncesi verilerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Hastalarlar 3 seans ESWL sonrası değerlendirildi. Her bir seans için şok sayısı 1500–2500 (ortalama:2328), şok şiddeti 13-21 (ortalama:17) kv olarak ve iki seans arası en az 7 gün olacak şekilde tedavileri planlandı. ESWL sırasında ağrısı olan hastalara diklofenak sodyum 75 mg i.m uygulanarak analjezi sağlandı. Hastalar ESWL sonrası 1. hafta , 2. hafta, 4. hafta ve 8. hafta kontrole çağrıldı. Kontroller DÜSG (Direkt Üriner Sistem Grafisi) ile yapıldı. Başarı klinik önemsiz residual fragmant <4 mm ve başka bir tedavi yöntemine ihtiyaç duyulmaması olarak kabul edildi.

3 Seans ESWL sonrası tedavi başarısı Tablo-2’de verilmiştir.

ESWL	Potasyum Sitrat+ (Taşsızlık)	Potasyum Sitrat- (Taşsızlık)	P Değeri
1. Seans	17(%22,6)	5(%7)	<0,05
2. Seans	29(%38,6)	20(%28,1)	0,42
3. Seans	42(%56)	41(%57,7)	0,88

Tablo-2

1.seans sonrası Potasyum sitrat alan grupta 17 (%22,6) hasta taşsız hale gelirken, potasyum sitrat almayan grupta 5 (%7) olarak bulunmuş ve arada anlamlı fark saptanmıştır.

2.seans sonrası Potasyum sitrat alan grupta 29 (%38,6) hasta taşsız hale gelirken, potasyum sitrat almayan grupta 20 (%28,1) olarak bulunmuş ve arada anlamlı fark saptanmamıştır.

3.seans sonrası Potasyum sitrat alan grupta 42(%56) hasta taşsız hale gelirken, potasyum sitrat almayan grupta 41 (%57,7) olarak bulunmuş ve arada anlamlı fark saptanmamıştır.

ESWL sonrası gelişen komplikasyonlar Tablo-3'te verilmiştir.

	Potasyum Sitrat+	Potasyum Sitrat-	P Değeri
Dizüri	20(%26,6)	16(%22,5)	0,67
Renal kolik	8(%10,6)	12(%16,9)	0,44
Hematüri	8(%10,6)	5(%7)	0,55
İdrar yolu enfeksiyonu	2(%2,6)	2(%2,8)	0,76

Tablo-3

Sonuç

Potasyum sitrat tedavisi 3 seans sonrası genel taşsızlık oranına etkisi saptanmamıştır. Ancak hastanın ESWL seans sayısını azaltarak komplikasyon riskini azaltması muhtemel olarak değerlendirilmiştir.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Lateral Mass Fiksasyon Tekniğinin Cerrahi Endikasyonları, Komplikasyonları ve Sonuçları: Retrospektif Çalışma****Uzman Dr. İrfan Çınar¹**
¹Aile Hastanesi**Özet****Konu:** Lateral mass fiksasyon tekniği (LMFT) ile posterior enstrümantasyon.**Amaç:** İki merkezde son 8 yılda LMFT uygulanan 28 hastanın cerrahi endikasyonları, komplikasyonları ve sonuçlarının analizi sunulmuştur. **Yöntem:** Aile Hastanesi-NRŞ kliniğinde Temmuz 2016–Ağustos 2020 tarihleri arasında ve BRSHH-NRŞ kliniğinde Ocak 2013–Temmuz 2016 tarihleri arasında lateral mass fiksasyonu uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.**Bulgular:** Ortalama yaş: 59.7±12.9. Takip edilme süresi: 52.9±27.7 aydır. 5'i kadın, 23'ü erkekti. Etiyoloji nedenleri: Dejeneratif (OALL ve OPLL gibi) (11), kalsifiye servikal disk herniasyonu (6), travmatik dejeneratif (eski travma hikayesi olan) (5), akut travmatik (4) ve iatrojenik (2)'di. En sık başvurma şikayeti: boyun ağrısı (n=20) (71.4%). Pre ve postoperatif mJOA ortalaması: 13.0±2.5 ve 15.5±2.2'di. Yaklaşım: Transpediküler fiksasyonla birlikte (22), kombine (anterior fiksasyon ile birlikte) (2), lomber operasyon ile birlikte (2) ve sadece lateral mass fiksasyonu (2). Tam cerrahi şifa oranı %35.7, iyileşmiş olarak taburcu edilme oranı %53.6'dı. Revizyon 6 hastada yapıldı.**Sonuç:** Lateral mass fiksasyonu zor bir teknik olmasına rağmen servikal laminektomi yapılan çoğu hastada kullanılmalıdır. Deneyimli ellerle kabul edilebilir cerrahi sonuçlar alınabilir.**Anahtar Kelimeler:** Lateral mass vidalama, fiksasyon, spinal cerrahi, servikal dejeneratif hastalıklar, intraoperatif nöromonitorizasyon.**Abstract****Topic:** Posterior instrumentation with lateral mass fixation (LMFT).**Objective:** To introduce surgical indications, complications, and outcomes of LMFT over the last 8 years.**Methods:** We evaluated retrospectively the patients who underwent posterior instrumentation with lateral mass fixation in Aile Hospital-Neurosurgery clinic between July 2016 and August 2020 and in BRSHH Hospital-Neurosurgery clinic between January 2013 and July 2016.**Results:** Mean age was 59.7±12.9. The mean follow-up period was 52.9±27.7 months. The patients were 5 women and 23 men. Etiologies were degenerative (such as OALL and OPLL) (11), calcified cervical disc herniation (6), traumatic degenerative (having a trauma history) (5), acute traumatic (4), and iatrogenic (2). The most common complaint was neck pain (n=20) (71.4%). The mean pre-and postoperative mJOA were 13.0±2.5 and 15.5±2.2, respectively. The approaches were LMFT with transpedicular fixation (22), combined (with anterior fixation) (2), LMFT with the lumbar operation (2), and only lateral mass fixation (2). The full recovery rate was 35.7%, and the recovered discharge rate was 53.6%. The revision was made in six patients.**Conclusion:** Although lateral mass fixation is a difficult technique, it should be applied to most patients who received cervical laminectomy. An acceptable surgical outcome can be obtained with the experienced hands.**Keywords:** Lateral mass screwing, fixation, spinal surgery, cervical degenerative diseases, intraoperative neuromonitorization.

Giriş

Servikal fiksasyon tekniklerinin istikrarlı bir şekilde gelişmesiyle birlikte plakalar veya rodlarla lateral mass vida fiksasyonu (LMFT), çeşitli cerrahi endikasyonlarda posterior servikal omurga fiksasyonu ve stabilitesi için standart yöntem haline gelmiştir. Birçok çalışma, LMFT tekniklerinin anterior servikal fiksasyonlar veya posterior metal teller ve kancalar teknikleriyle karşılaştırıldığında aynı biyomekanik stabiliteyi sağlayabileceğini vurgulamaktadır. Çok eksenli vida-rod sisteminin gelişmesi nedeniyle, servikal fiksasyon cerrahisinin gerçekleştirilmesi artık kolay hale gelmiştir. Bu nedenle, çoğu omurga cerrahisi LMFT tekniklerinin dekompresif cerrahi olan servikal laminektomiye takiben servikal omurganın stabilitesini yeniden yapılandırmak için en uygun yöntemler olduğuna inanmaktadır.^{1,2}

LMFT teknikleri, ilk kez 1972'de Roy-Camille tarafından tanıtıldığından beri sürekli olarak kullanılıp değiştirilmiştir. Magerl, Anderson ve An'ın teknikleri de yoğun bir şekilde kullanıldı. Çok sayıda anatomik ve klinik çalışma Roy-Camille ve Magerl'in tekniklerinin en iyi pratik uygulamalara sahip olduğuna işaret etse de bitişik faset eklem yaralanması, sinir kökü ve vertebral arter veya vida gevşemesi ve kırılması gibi kaçınılmaz ve istenmeyen komplikasyonlar meydana gelmektedir.³ Aslında, tüm LMFT teknikleri, cerrahin LMFT tekniklerini optimize etmesine bağlı olarak çeşitli komplikasyonlara neden olabilir.⁴ Son yirmi yıldır, birçok çalışma komplikasyonlarına bağlı olarak farklı LMFT tekniklerinin avantajlarını değerlendirmiştir.⁵ Bununla birlikte, sabitleme kırıklarını ciddi bir komplikasyon olarak analiz ederek LMFT tekniklerini doğrudan karşılaştıran az çalışmalar bildirilmiştir.^{6,7}

Arka metal teller ve kancalardan farklı olarak, LMFT, posterior anatomik elemanların varlığını gerektirmez. LMFT vidalar ve rodları, anormal eğriliklere sahip dejeneratif spondilozda kullanım için ideal olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni ise rodlar konturlu olabilir ve çok eksenli vidaların varlığı önceki hizalama sorunlarının üstesinden gelinebilmesidir. Bunun yanı sıra, füzyonu oksiputa ve torasik omurgaya kadar uzatmak artık kolaylıkla mümkündür.⁸ Bu çalışmada, iki merkezde son 8 yılda lateral mass fiksasyon tekniği ile posterior enstrümantasyon uygulanan 28 hastanın cerrahi endikasyonları, komplikasyonları ve sonuçlarının analizi sunulmuştur.

Yöntemler

Aile Hastanesinin nöroşirurji kliniğinde Temmuz 2016–Ağustos 2020 tarihleri arasında ve Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi (BRSHH)'nin nöroşirurji kliniğinde Ocak 2013–Temmuz 2016 tarihleri arasında lateral mass fiksasyonu uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Daha önce başka bir merkezde ilk ameliyatını olup ikinci ameliyatı bizde olan ve/veya herhangi bir nedenle takip edilemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaşları, şikayetleri, etiyoloji, endikasyonları, komplikasyonları ve cerrahi sonuçları incelendi. Hastaların klinik sonuçlarını değerlendirmek için pre- ve postoperatif modifiye edilmiş Japon Ortopedik Assosiyasyon (mJOA) skala skorlaması kullanıldı. İyileşme oranı ise '(Postoperatif mJOA – Preoperatif mJOA)/ (18 – Preoperatif mJOA) X 100' formülünden hesaplandı.

Bulgular

Çalışma sürecinde her iki merkezde toplam 28 hastaya lateral mass fiksasyon ameliyatı yapıldı. Her iki merkezde sırasıyla 12 ve 16 hasta ameliyat edildi. İncelenen hasta grubunun ortalama yaşı 59.7

± 12.9 (32–74). Takip edilme süresi ise 52.9 ± 27.7 (8–99) aydır. 5'i kadın, 23'ü erkekti. Etiyoloji nedenleri incelendiğinde hastaların %39.3'ü dejeneratif nedenler ile kemikleşmiş anterior longitudinal ligaman (OALL) ve kemikleşmiş posterior longitudinal ligaman (OPLL) gibi ($n = 11$), 21.4'ü kalsifiye servikal disk herniasyonu ($n = 6$), 17.9'u eski travma hikayesine sahip olan travmatik dejeneratif ($n = 5$), 14.3'ü akut travmatik (araç trafik kazası, dalma ve düşme gibi) ($n = 4$) ve %7.1'i iatrojenik (başarısız servikal ameliyatına bağlı gelişen instabiliteler) ($n = 2$)'di.

Dört hastada travmadan dolayı ani gelişen klinik dışında preoperatif klinik süresi 31.7 ± 22.8 (2–60) aydı. En sık başvurma şikayetleri, lokalize ağrı (boyun ağrı) ($n = 20$), üst ekstremité ağrı ($n = 18$), üst ekstremitéde uyuşukluk/hissizlik ($n = 16$), üst ekstremitéde güç kaybı ($n = 12$), yürüyüş bozukluğu ($n = 10$), ve alt ekstremitéde güç kaybı ($n = 6$). Fikse edilen seviye ortalaması 4.9 ± 1.8 (2–7) (medyanı ise 6 seviye). Yaklaşımlara bakıldığında transpediküler fiksasyonla ile birlikte ($n = 22$), kombine (anterior fiksasyon ile birlikte) ($n = 2$), lomber operasyon ile birlikte ($n = 2$), ve sadece lateral mass fiksasyonu ($n = 2$).

Preoperatif mJOA ortalaması 13.0 ± 2.5 (8–17) iken postoperatif ortalaması ise 15.5 ± 2.2 (11–18)'di. Bir kötüleşen hastanın dışında ki 27 hastanın iyileşme oranı $\%61.1 \pm 27.8$ ($\%14.3$ – $\%100$). Tam cerrahi şifa oranı $\%35.7$ (10 hastada görüldü), iyileşmiş olarak taburcu (bazı majör semptomları iyileşmişken diğerleri devam etmekte) edilmiş olanlar $\%53.6$, defisitleri hiç değişmemiş $\%7.1$ ve daha kötü nörolojik muayene ile taburcu olan bir hastamız oldu. Postoperatif nörolojik defisiti devam eden hastalardan 10'una fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulandı. İntraoperatif nöromonitorizasyon 8 (28.6%) hastada kullanıldı. Bir hasta 60 ay takip edilirken kansere yakalanıp öldü. 6 (21.4%) hastada revizyon yapıldı. 4'ünde hem gevşeme hem de kırılma, 1'inde kırılma ve diğeri ise gevşeme nedeniyle revize edilmiştir. İntraoperatif tahmini kan kaybı ortalaması 262.5 ± 85.7 (100–450) cc.

Tartışma

Posterior subaksiyal servikal fiksasyon için bir seçenek olarak LMFT ilk kez 1964'te tanıtıldı ve ilk olarak 1972'de Roy-Camille tarafından önerildi. Daha sonra, prosedür Louis ve Magerl tarafından, daha sonra Anderson, An ve Ebraheim ve diğerleri tarafından daha da modifiye edilerek geliştirilip uygulandı. Her biri prosedürü benzersiz bir vida giriş noktası ve yörüngesi ile tarif edildi. Servikal omurgadan geçen vertebral arterin yaralanmalarını azaltmak amacıyla çoğu teknikteki vida yörüngeleri üste ve yanlamasına yönlendirilir. Roy-Camille ve Louis tarafından tanıtılan teknik bu tekniklerden farklı olarak giriş noktası lateral mass orta noktası referans olarak alınıp vida yerleştirirken lateral açısı 10 derece eğilerek kortikal yüzeyine dik yani 90° 'ye vida konulur. Literatüre bakıldığında birçok güvenliliği ve etkililiği bir sürü tekniklerin tarif edilip kullanıldığı rapor edilmiştir. Bu tekniklerin çoğu intraoperatif floroskopi ihtiyacını da azaltmaktadır.¹⁻¹¹

LMFT, dünya çapında posterior servikal fiksasyonun en yaygın prosedürlerinden biri haline geldi. Bildirilen başarıya rağmen, LMFT komplikasyonsuz değildir. Komşu yapıların (vertebral arter, faset eklemi ve/veya sinir kökleri) yaralanması veya bozulması, vida konulduğu tekniğe bağlı gevşemesi veya yetersiz stabilize edildiğinde vidaların veya rodların kırılmasıdır. Lateral mass kırığı da bildirilen potansiyel komplikasyonlardandır.⁷⁻¹¹ Bu komplikasyonların tümü olmasa da çoğunun temel risk faktörü, tamamen ameliyat amaçlı vida yerleştirme tekniğine bağlı olan vida yörüngesidir (yön, açı ve uzunluk). Tanımlanan tüm teknikler, cerrahın tekniğinin mükemmelliğine bağlı olarak farklı komplikasyonlara neden olabilir. Açıklanan tüm teknikler, vida yönünü ve yörüngesini, mükemmel ve kesin olması pratik olarak imkansız olan açılar, dereceler ve yönlerle tanımlar.¹⁻¹¹

İyi eğitim almış ve deneyimli ellerle LMFT güvenli ve tekrarlanabilir bir servikal fiksasyon yöntemidir. LMFT yerleştirmenin diğer posterior servikal vidalara göre ana avantajları, servikal kanca, metal teller, laminar vidalar veya pediküler vidalarda olduğu gibi fiksasyonu sağlamak için lamina, pedikül veya spinöz işlemlerin bütünlüğüne bağlı olmamasıdır.^{1,8-11} Transaset vidalarda olduğu gibi bunlara tamamen geçmediği için faset eklemlerde üstün rotasyonel stabilite sağlar. Omuriliğe zarar verme riski yüksek olan transpediküler vidalardan daha güvenlidir. Sürekli intraoperatif nöromonitorizasyona ve sıklıkla floroskopi çekmeye gerek kalmadan rahatlıkla uygulanabilir.¹⁻³ LMFT ana sınırlamaları, komşu sinir köklerinde, vertebral arterlerde veya faset ekleminde göreceli yaralanma riskidir. Lateral kitlede daha az kortikal kemik nedeniyle zayıf kavrama veya vidanın fiyatı ve plak yerleştirildikten sonra kalan kemik füzyonu için küçük bir alan kalmaktadır.⁸⁻¹¹

Sonuç

Lateral mass fiksasyonu zor bir teknik olmasına rağmen bası altında kalan medulla spinalis'in posterior laminektomi yapılan çoğu hastada kullanılmalıdır. Deneyimli ellerle kabul edilebilir cerrahi sonuçlar alınabilir. Bizde iyileşmiş ve tam şifa ile taburculuk oranı %89.3. Endikasyonların iyi konulması, dikkatle preoperatif planlama ve gereken durumlarda intraoperatif nöromonitorizasyon kullanılarak bu riskli cerrahinin komplikasyon oranı azaltılabilir.

Kaynakça

1. Du W, Zhang P, Shen Y, Zhang YZ, Ding WY, Ren LX. Enlarged laminectomy and lateral mass screw fixation for multilevel cervical degenerative myelopathy associated with kyphosis. *Spine J*. 2014;14(1):57-64.
2. Mikhael MM, Celestre PC, Wolf CF, Mroz TE, Wang JC. Minimally invasive cervical spine foraminotomy and lateral mass screw placement. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(5):E318-E322.
3. Katonis P, Papadakis SA, Galanakos S, et al. Lateral mass screw complications: analysis of 1662 screws. *J Spinal Disord Tech*. 2011;24(7):415-420.
4. Inoue S, Moriyama T, Tachibana T, et al. Risk factors for intraoperative lateral mass fracture of lateral mass screw fixation in the subaxial cervical spine. *J Neurosurg Spine*. 2014;20(1):11-17
5. Nishinome M, Iizuka H, Iizuka Y, Takagishi K. Anatomy of subaxial cervical foramina: the safety zone for lateral mass screwing. *Eur Spine J*. 2012 Feb;21(2):309-13
6. Fehlings MG, Cooper PR, Errico TJ. Posterior plates in the management of cervical instability: long-term results in 44 patients. *J Neurosurg*. 1994;81(3):341-349.
7. Deen HG, Nottmeier EW, Reimer R. Early complications of posterior rod-screw fixation of the cervical and upper thoracic spine. *Neurosurgery*. 2006;59(5):1062-1068.
8. Yang HS, Chen DY, Lu XH, et al. Choice of surgical approach for ossification of the posterior longitudinal ligament in combination with cervical disc hernia. *Eur Spine J*. 2010;19(3):494-501.
9. Graham AW, Swank ML, Kinard RE, Lowery GL, Dials BE. Posterior cervical arthrodesis and stabilization with a lateral mass plate. Clinical and computed tomographic evaluation of lateral mass screw placement and associated complications. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996;21(3):323-329.
10. Jeanneret B, Magerl F, Ward EH, Ward JC. Posterior stabilization of the cervical spine with hook plates. *Spine (Phila Pa 1976)* 1991;16(3 Suppl):S56-63.
11. Ebraheim NA, Klausner T, Xu R, Yeasting RA. Safe lateral-mass screw lengths in the Roy-Camille and Magerl techniques. An anatomic study. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998;23(16):1739-1742.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Karbonmonoksit Zehirlenmesi İle Acil Servise Başvuran Erişkin Hastaların Analizi**

**Dr. Öğretim Üyesi Ayşe Ertekin¹,
Dr. Öğretim Üyesi Abdülkadir Bilir²**

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı

Özet

Amaç: Bu çalışmada acil servise karbonmonoksit (CO) zehirlenmesi ile başvuran erişkin hastaların demografik özelliklerinin, klinik durumlarının, uygulanan oksijen tedavi yönteminin ve klinik sonlanımının incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine 01.11.2019-01.11.2020 tarihleri arasında CO zehirlenmesi ile başvuran (18-90 yaş) hastaların yaş, cinsiyet, acil servise başvuru saati, başvuru tarihi, hastanın tıbbi yakınması, hastadan alınan rutin kan parametreleri, hastalara uygulanan oksijen tedavisi yöntemi ve hastaların klinik sonlanımları incelendi. Hastaların demografik ve klinik bilgilerinin istatistiksel dağılımı hesaplandı.

Bulgular: CO zehirlenmesi mevcut olan hastaların (n=29) yaş ortalaması 39.53 ± 19.59 ve %51.7'sinin kadın olduğu saptandı. Hastaların en sık başvuru şikayeti bulantı ve baş ağrısı olarak bulundu. Hastalar acil servise en sık 08.01-16.00 saatleri arasında ve kış aylarında başvurduğu tespit edildi. Hastaların %82.8'inde sobaya bağlı zehirlenme nedeniyle acil servise başvurduğu belirlendi. Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) ihtiyacı olan hastaların kan karboksihemoglobin (COHb), ikinci saatte bakılan COHb ve laktat seviyeleri normobarik oksijen tedavisi ihtiyacı olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$). Hastaların %17'sine HBOT ihtiyacı olduğu belirlendi.

Sonuç: HBOT kararı için hastaların klinik bulguları ile kan COHb ve laktat değerleri bir arada değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karbonmonoksit zehirlenmesi, karboksihemoglobin, hiperbarik oksijen tedavisi

Abstract

Aim: The aim of this study was to investigate the demographic characteristics, clinical conditions, oxygen therapy method and clinical outcome of adult patients admitted to the emergency department with carbon monoxide (CO) poisoning.

Materials and Methods: Age, gender, time of admission to the emergency department, date of application, patient's medical complaint, routine blood parameters, the method of oxygen therapy applied to the patients and the clinical outcomes of the patients were examined. Statistical distribution of demographic and clinical information of the patients was calculated.

Results: The mean age of the patients ($n = 29$) with CO poisoning was found to be 39.53 ± 19.59 and 51.7% were women. The most common complaints of the patients were found to be nausea and headache. It was determined that the patients most frequently applied to the emergency department between 08.01-16.00 and during the winter months. It was determined that 82.8% of the patients applied to the emergency department due to stove-related poisoning. It was found that the blood carboxyhemoglobin (COHb) levels and COHb levels that measured at the second hour and lactate levels of the patients who needed hyperbaric oxygen therapy (HBOT) were significantly



higher than the patients who needed normobaric oxygen therapy ($p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.000$). It was determined that 17% of the patients needed HBOT.

Conclusion: For the HBOT decision, it is necessary to evaluate the clinical findings of the patients together with their blood COHb and lactate values.

Keywords: Carbon monoxide poisoning, carboxyhemoglobin, hyperbaric oxygen therapy

Giriş

Karbonmonoksit (CO) renksiz, kokusuz, iritan olmayan bir gazdır. CO zehirlenmesi dünya çapında yüksek morbidite ve mortalite nedenidir.^{1,2} CO zehirlenmesi durumunda baş ağrısı, bulantı, kusma, nefes darlığı ve göğüs ağrısı gibi non-spesifik belirtiler olabileceği gibi ağır zehirlenme durumlarında kalp krizi, koma ve ölüm de görülebilir.³ Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde özellikle kış aylarında havalandırmanın yetersiz ve yanlış olduğu soba, mangal ve şofben kullanımı sonucu karbonmonoksit zehirlenmesi çok sık görülmekte olup bu hastalar sıklıkla acil servislere başvurmaktadır.⁴

CO zehirlenmesi durumlarında %100 oksijen solumasına olabildiğince erken başlanması tedavinin en önemli parçasıdır. CO zehirlenmesi durumunda, kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması ile karboksihemoglobin (COHb) konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. COHb konsantrasyon düşüşlerinden sonra bile CO zehirlenmesi miyokard ve beyinde doku hasarına neden olabilmektedir. Bu nedenle şiddetli CO zehirlenmesi olan hastalarda elektrokardiyografi (EKG) çekimi ve kardiyak biyobelirteçlerin ölçümü önem taşımaktadır. Nörolojik defisitleri, bilinç kaybı, kardiyak iskemisi, hamileliği ve / veya COHb konsantrasyonu çok yüksek olan hastalarda altı saat içinde Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) kritik olarak düşünülmeli ve başlatılmalıdır.^{5,6}

Bu çalışmada acil servisimize CO zehirlenmesi ile başvuran erişkin hastaların demografik özelliklerini, klinik durumlarını, uygulanan oksijen tedavisi yöntemi ve klinik sonuçlarının incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod

Çalışmamız için öncelikle Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay (sayı:2021/12) alındı. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine 01.11.2019-01.11.2020 tarihleri arasında CO zehirlenmesi ile başvuran (18-90 yaş) hastalar geriye dönük arşivden tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, acil servise başvuru saati, başvuru tarihi, hastanın tıbbi yakınması, hastadan alınan rutin kan parametreleri, hastalara uygulanan oksijen tedavisi yöntemi ve hastaların klinik sonuçları incelendi. Çalışmanın istatistiki analizleri için SPSS versiyon 22.0 kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile saptanarak düzgün dağılan veriler gruplar arasında student T test, düzgün dağılmayan veriler ise Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma süresince 2601 adli vaka geriye yönelik taranmış olup 150 hastanın zehirlenme nedeniyle erişkin acil servise başvurduğu tespit edildi. Zehirlenen hastaların 29 (%19.3)'ünde CO zehirlenmesi mevcut olup hastaların yaş ortalaması 39.53 ± 19.59 idi. Hastaların %51.7'si kadın, %48.3'ü erkek idi. CO zehirlenmesi en fazla Ocak (%35) ayında görülmekle beraber bunu sırasıyla Kasım (%24), Şubat (%17), Mart (%17) ve Aralık (%7) aylarının takip ettiği tespit edildi. Acil servise başvuru saatlerine göre %55 oranıyla başvurunun en sık 08.01-16.00 saatleri arasında olduğu saptandı. Hastaların başvuru semptomları incelendiğinde %52'sinde bulantı, %31'inde baş ağrısı, %28'inde baş dönmesi, %28'inde nefes darlığı, %14'ünde bilinç değişikliği, %7'sinde tinnitus ve %4'ünde ishal mevcut olduğu tespit edildi. CO zehirlenme kaynakları açısından değerlendirildiğinde; 24 (%82.8) hastanın sobaya bağlı, 3 (%10.3) hastanın yangın dumanına ve 2 (%6.9) hastanın ise doğal gaz maruziyetine bağlı zehirlenme

bulgularının olduğu tespit edildi. Hastaların ortalama sistolik kan basıncı 124 ± 73 mmHg, diyastolik kan basıncı 73 ± 12 mmHg, nabız 96 ± 15 /dk, solunum sayısı 21 ± 2 /dk, ateş $36.2 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ve pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu $\%97 \pm 2$ olduğu belirlendi. Tüm hastalara çekilen elektrokardiyografi bulgularında akut patoloji saptanmadığı tespit edildi. $\%13.8$ hastanın çekilen bilgisayarlı beyin tomografisi ile difüzyon manyetik rezonans görüntüleme sonucunda akut patoloji saptanmadığı belirlendi. Normobarik oksijen tedavisi (NBOT) ve HBOT ihtiyacı olan hastaların kan parametreleri değerlendirildiğinde; HBOT ihtiyacı olan hastaların kan laktat, COHb ve ikinci saatte bakılan COHb seviyeleri NBOT ihtiyacı olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$). Acil servise başvuru saati ve COHb seviyeleri açısından değerlendirildiğinde; 00.01-08.00 saatleri ile 16.01-00.00 saatleri arasında başvuran hastaların COHb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.022$), (Tablo 1). 00.01-08.00 saatleri arasında başvuran hastaların COHb değerleri daha yüksek olduğu belirlendi. Hastaların $\%83$ 'ü NOBT sonrası acil servisten taburcu edildiği, $\%17$ 'sinin ise HBOT merkezine sevk edildiği belirlendi. Bu çalışma sürecinde ölümle sonuçlanan vaka olmadığı belirlendi.

Tablo 1. Karbonmonoksit Zehirlenmesi ile Başvuran Hastaların Acil Serviste Bakılan Kan Parametreleri

		WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	ph	COHb (%)	*COHb (%)	Laktat (mg/dl)	hs-Troponin T (ng/ml)
NBOT ihtiyacı olan hastalar (n=24)	ortalama$\pm$ SD	8.9 ± 3.4	7.40 ± 0.06	11.4 ± 7.3	3.8 ± 3.5	12 ± 4	0.008 ± 0.006
	Median (min-max)	8.5 (4.2-19.1)	7.41 (7.27-7.55)	9.0 (1.1-24.6)	2.5 (1-12.5)	13 (6-20)	0.006 (0.000-0.020)
HBOT ihtiyacı olan hastalar (n=5)	ortalama$\pm$ SD	7.8 ± 2.1	7.42 ± 0.02	28.7 ± 5.3	14.9 ± 2.1	26 ± 8	0.061 ± 0.125
	Median (min-max)	8.2 (4.4-9.9)	7.42 (7.40-7.46)	29.4 (20.8-34.4)	14.9 (11.4-16.6)	24 (17-39)	0.006 (0.000-0.290)
Total (n=29)	ortalama$\pm$ SD	8.7 ± 3.2	7.41 ± 0.05	14.4 ± 9.6	5.7 ± 5.4	14 ± 7	0.018 ± 0.051
	Median (min-max)	8.4 (4.2-19.1)	7.42 (7.27-7.55)	12.8 (1.1-34.4)	3.2 (1.0-16.6)	14 (6-39)	0.006 (0.000-0.290)

*ikinci saatte bakılan karboksihemoglobin değeri

WBC: beyaz küre, COHb: karboksihemoglobin, NBOT: normobarik oksijen tedavisi, HBOT: hiperbarik oksijen tedavisi, SD: standart sapma, min: minimum, max: maximum.

Tartışma

CO zehirlenmesi, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan dünya genelinde yaygın bir acil durumdur. CO zehirlenmesi ile ilişkili semptomlar oldukça değişken ve büyük ölçüde spesifik değildir. Bu nedenle doğru tanı ve teşhisin konulması hekimler için zor olabilmektedir.² Çalışmamızın yapıldığı zaman diliminde acil servise başvuran zehirlenme vakalarının $\%19.3$ 'ü CO zehirlenmesiyle başvurmuştur. Başvuru hasta sayısının azlığının, doğalgaz kullanımına geçiş ile ısıtma sistemlerindeki

değişimden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Isıtma sistem değişikliği ve halk sağlığı eğitimi ile vakaların görülme sıklığının daha da azalacağına inanmaktayız.

Literatürle uyumlu olarak CO zehirlenmesi kış aylarında daha sık görülmüştür.^{7,8} Altıntop ve ark. yapmış olduğu araştırmada CO zehirlenme vakalarının %95'inde zehirlenmenin nedeni kömür kullanımına bağlı, kalan %5'inde ise doğal gaz kullanımına bağlı olduğu bildirilmiştir.⁶ Bu çalışmada ise hastaların %82.8'i sobaya bağlı, %10.3'ü yangın dumanına ve %6.9'u ise doğal gaz maruziyetine bağlı zehirlenmiştir. Türkiye'deki maruziyet kaynaklarının coğrafi koşullara ve mevsime göre değişiklik gösterebileceğini düşünmekteyiz.

Karboksihemoglobin ve oksihemoglobinin her ikisi de aynı şekilde 660 nm dalga boyundaki ışığı absorbe ettiği için ışığın iki dalga boyunu karşılaştıran pulse oksimetre, CO zehirlenmesi olan bir hastada yanlışlıkla yüksek değerleri gösterebilir.⁹ CO maruziyetinden sonra geçen süre veya destekleyici oksijen tedavisinin alımı kanda ölçülen COHb değerinin düşük saptanmasına neden olabilir.¹⁰ Bu çalışmada %90 hastanın pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu %95 üzeri olarak saptanmıştır. Bu durum oksijen saturasyon değerinin tek başına CO zehirlenmesinde kullanılacak bir parametre olamayacağını düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda CO zehirlenmesi ile acil servise en sık başvuru nedenlerinin baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi ve bilinç değişikliği olduğu bildirilmiştir.^{6,11} Bu çalışmada ise hastalar literatürle uyumlu olarak en sık bulantı ve baş ağrısı şikayetleriyle acil servise başvurmuşlardır.

Yapılan bir çalışmada hastaların COHb değerleri ile HBOT alımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı ($p > 0.05$) ve hastaların troponin I değerleri ile HBOT alımı arasında pozitif anlamlı korelasyon olduğu bildirilmiştir ($p < 0.05$).¹² Bir başka yapılan çalışmada ise laktat düzeyi, yatışı yapılan hastalarda taburcu olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$).³ Bu çalışmada ise HBOT ihtiyacı olan hastaların kan COHb, laktat seviyeleri NBOT ihtiyacı olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak; bu çalışma ile CO zehirlenmesi ile başvuran hastalarda en sık bulantı ve baş ağrısı semptomlarının mevcut olduğu saptandı. Çalışmanın sonuçlarına göre kanda ölçülen yüksek COHb, ikinci saatte bakılan COHb ve laktat seviyelerinin HBOT ihtiyacı için anlamlı bulundu. Klinik bulgular ile kan COHb, laktat değerleri bir arada değerlendirilerek zaman kaybetmeden CO zehirlenmesi ile acil servise başvuran hastalar için HBOT kararı verilmesi mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır.

Kaynaklar

1. Wolf SJ, Maloney GE, Shih RD, et al. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department with Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Ann Emerg Med.* 2017; 69(1):98-107.e6. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.11.003.
2. Kumarihamy P, Kularatne SAM, Pathirage M, et al. A case of delayed neurological manifestation following carbon monoxide poisoning in Sri Lanka: epidemiology of exposure and literature review. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019; 5;20(1):17. doi: 10.1186/s40360-019-0295-9.
3. Turgut K. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Hastaneye Yatışı Belirleyen Faktörlerin İncelenmesi. *Firat Med J.* 2020; 25 (1): 39-42.
4. Kandış H, Katırcı Y, Karapolat BS. Karbonmonoksit Zehirlenmesi. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2009; 11(3):54-60.
5. Eichhorn L, Thudium M, Jüttner B. The Diagnosis and Treatment of Carbon Monoxide Poisoning. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 24;115(51-52):863-870. doi: 10.3238/arztebl.2018.0863.



6. Altintop I, Akcin ME, Tatli M, et al. Factors that influence the decision for hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in cases of carbon monoxide poisoning: a retrospective study. *Ann Burns Fire Disasters*. 2018; 30;31(3):168-173.
7. Salameh S, Amitai Y, Antopolsky M, Rott D, Stalnicowicz R. Carbon monoxide poisoning in Jerusalem: epidemiology and risk factors. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009; 47(2):137-41. doi: 10.1080/15563650801986711.
8. Akköse S, Türkmen N, Bulut M, Akgöz S, İçcimen R, Eren B. An analysis of carbon monoxide poisoning cases in Bursa, Turkey. *East Mediterr Health J*. 2010; 16(1):101-6.
9. İncekaya Y, Feyizi H, Bayraktar S, Ali İ, Topuz C, Karacalar S ve ark., Karbonmonoksit Zehirlenmesi ve Hiperbarik Oksijen Tedavisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2017; 33(2):114-118. doi:10.5222/otd.2017.1106
10. Hampson NB, Hauff NM. Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture? *Am J Emerg Med*. 2008; 26(6):665-9. doi: 10.1016/j.ajem.2007.10.005.
11. Klein JG, Alter SM, Paley RJ, Hughes PG, Clayton LM, Benda W, Shih RD, Solano JJ. Carbon monoxide poisoning at a Florida Hospital following Hurricane Irma. *Am J Emerg Med*. 2019; 37(9):1800-1801. doi: 10.1016/j.ajem.2019.03.009
12. Yurtseven S, Arslan A, Eryigit U, Gunaydin M, Tatli O, Ozsahin F, Karaca Y, Aksut N, Aygun A, Gunduz A. Analysis of patients presenting to the emergency department with carbon monoxide intoxication. *Turk J Emerg Med*. 2016; 8;15(4):159-62. doi: 10.1016/j.tjem.2015.05.001

Presentation ID/Sunum No= 247

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Tam Uyumlu Akraba Dışı Vericiden Allojeneik Kök Hücre Nakil Yapılan Hastalarda Steroid Dirençli Akut Graft Versus Host Hastalığı Etanercept Basiliximab İle Tedavisi

Dr. Öğr. Üyesi Yöntem Yaman
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Hematoloji Onkoloji BD

Özet

Amaç: Akut graft versus host hastalığı (AGVHH) hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası görülen en önemli problemlerden biridir. Steroid dirençli AGVHH vakalarının tedavisinde kullanılan ilaçlar konusunda fikir birliği olmadığı gibi mortalitesi çok yüksektir. Bu çalışmada merkezimizde tam uyumlu akraba dışı vericilerle (TUADV) nakil yapılan ve steroid dirençli evre 3-4 AGVHH'lı olan ve tedavisinde etanercept ve basiliximab kullanılan olgularda geriye dönük olarak etkinliğini saptamayı amaçladık.

Metot: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesinde, Eylül 2017 – Eylül 2020 tarihleri arasında TUADV'den HKHN yapılmış steroide direnç AGVHH'lı olan 4'ü kız, 5'i erkek toplam 9 hasta alındı. Etanercept-basiliximab başlanması akut GVHH başlangıcından sonraki 3 ile 14. günler arasında steroid cevabındaki değişikliklere göre yapıldı. İlk 4 doz etanercept ve basiliximab haftada 2 gün olacak şekilde yapıldı. Hastalara tedavi cevabına göre 2 ile 8 doz daha etanercept verildi. Basiliximab ilk 2 haftadan sonra verilmedi. Tedavinin 28. gününde tedaviye tam cevap verme oranları kolon, ve cilt gvhd için sırasıyla %75; %75 idi. 28.günde tedaviye parsiyel cevap verme oranları kolon, ve cilt gvhd için sırasıyla %12.5; %25 idi. Kolon karaciğer ve cilt GVHH olan 1 hastaya tedaviye dirençli GVHH ve sepsis nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Etanercept-basiliximab bizim çalışmamızda %75'e varan tam cevap oranı ve düşük mortaliteyle kullanılmıştır, tedavi için önemli bir seçenektir.

Anahtar Kelimeler: Etanercept, Basiliximab, Akut graft versus host hastalığı, Hematopoetik kök hücre nakli, Steroid

Treatment of Steroid Resistant Acute Graft Versus Host Disease with Etanercept Basiliximab in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation from Full Matched Unrelated Donors

Anstract

Aim: Acute graft versus host disease (AGVHD) is one of the most important problems seen after hematopoietic stem cell transplantation. There is no consensus on the drugs used in the treatment of steroid-resistant AGVHD cases and mortality rate is very high. We aimed to determine the efficacy of etanercept and basiliximab in steroid-resistant patients with stage 3 or 4 AGVHD and transplanted from matched unrelated donors (MUD), in our center,

Method: Nine patients who underwent HSCT from MUD between September 2017-2020 in Istanbul Medipol University Faculty of Medicine were included. Four were girls and 5 were boys. All patients had steroid resistant AGVHD. The initiation of etanercept-basiliximab was done according to the changes in steroid response between the 3rd and 14th days after the onset of acute GVHD. The first 4 doses of etanercept and basiliximab were



administered 2 days a week. Patients received 2 to 8 more doses of etanercept, depending on the treatment response. Basiliximab was not given after the first 2 weeks. On the 28th day of treatment, complete response rates to treatment were 75% and 75% for colon and skin gvhd, respectively. Partial response rates to treatment on day 28 were 12.5% and 25% for colon and skin gvhd, respectively. One patient with colon, liver and skin GVHD died due to treatment-resistant GVHD and sepsis.

Conclusion: Etanercept-basiliximab was used with a complete response rate of up to 75% and low mortality in our study, it is an important option for treatment.

Keywords: Etanercept, Basiliximab, Acute Graft Versus Host Disease, Hematopoietic stem cell transplantation, Steroids

1.Giriş

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) maliyn ve beniyn pek çok hastalığın tam olarak iyileşmeyi sağlayan tedavisidir ¹. HKHN nakli sonrası ölüme yol açan en önemli komplikasyonlardan birisi olan akut graft versus host (AGVHH) hastalığı alıcıda bulunan antijen sunan hücrelerle verici kaynaklı T lenfositlerinin etkileşime girmesi sonucu ortaya çıkar. AGVHH tipik olarak allojeneik HKHN sonrası ilk 100 gün içinde ciltte, karaciğerde ve barsaklarda ortaya çıkar. Hastalarda tutulan organa göre makulopapüler raş, eritrodermi, büllöz deri lezyonları, mide bulantısı, kusma, sulu aşırı miktarda ishal, karın ağrısı, hiperbilirübinemi ile seyredebilir ². Allojeneik HKHN sonrası profilaktik olarak immünsüpresif pekçok ilaç kullanılmasına rağmen AGVHH görülme riski %60'ları geçebilmektedir ^{1,2}. HLA uygun aile içi donörlerle yapılan HKHN'lerinde bildirilen akut GvHD insidansı %9-%50 arasında iken, HLA uygun akraba dışı donörlerle yapılan HKHN'lerinde akut GvHD insidansı %40-85 saptanmaktadır ^{1,3}. AGVHH tedavisi son yıllarda eskisine göre daha başarılı idare edilmeye başlanılmıştır ^{4,5}. Buna karşın ilk basamak olarak kullanılan steroid tedavisine dirençli vakalarda mortalite hala çok yüksek seyredilmektedir ⁴. Özellikle ileri evre barsak, karaciğer tutulumu olan, ciltte eritrodermi ve büllöz lezyonlarla seyreden veya birden çok sistemde tutulumla giden vakalar steroid cevapsızlığı sonrası %90'a varan mortaliteyle seyredilmektedir ⁵⁻⁷. Steroid kullanımı ile AGVHH vakalarının %40-60'ı remisyona girmektedir ⁶. Buna karşın steroid dirençli AGVHH vakalarının tedavisinde kullanılan ilaçlar konusunda fikir birliği yoktur ^{4,5,7}. Biz de bu çalışmada merkezimizde 9/10 ya da 10/10 HLA uyumlu akraba dışı donörle nakil yapılan, steroid dirençli veya yüksek doz steroid bağımlı evre 3-4 AGVHH'lığı olan ve tedavide TNF alfa blokörü olan etanercept ve İL-2 reseptör blokörü olan basiliximab'ın birlikte kullanıldığı olgularda geriye dönük olarak bu ilaçların etkinliğini saptamayış amaçladık.

2.Metot

Çalışmaya İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji bölümünde, Eylül 2017 – Eylül 2020 tarihleri arasında HLA 9/10 yada 10/10 uyumlu akraba dışı vericiden HKHN yapılan 9 hasta alındı. Hastaların 4'ü kız, 5'i erkekti. Hastaların yaşları 9 ay ile 202 ay arasındaydı (Ortanca 77 ay). Hastaların 4'üne beniyn, 5'ine maliyn hastalıklar nedeniyle HKHN yapılmıştı. Hastaların hepsinde klinik olarak steroide dirençli evre 3 ya da 4 AGVHH mevcuttu. Bütün hastaların ilk HKHN idi. Sekiz hasta miyeloablative, 1 hasta azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi almıştı. AGVHH başlangıç günleri nakil sonrasında 11. ile 50.günler arasında değişiyordu. AGVHH olan tüm hastalara 2 mg/kg/gün metilprednisolon başlanılmıştı. Hastalarda etanercept - basiliximab başlama zamanlaması akut GVHH başlangıcından sonraki 3 ile 14. günler arasında steroid cevabına göre yapıldı. Tedavinin 72. saatinde AGVHH evresi arttıysa 72.saatte, tedavinin 7.gününde AGVHH evresinde azalma yoksa 7. günde, tedavinin 14.gününde AGVHH evresinde sistemsel olarak azalma var ama total AGVHH skorlaması aynı şekilde devam ediyorsa 14. günde tedavilere etanercept ve basiliximab

eklenmişti. Basiliximab 35 kilo üzerindeki hastalarda doz başına 20 mg verildi. 35 kilonun altındaki hastalarda doz 10 mg'a düşürüldü. Etanercept 0,4 mg/kg/doz verildi (25 mg'ın üzerinde doz hiçbir hastaya verilmedi). İlk 4 doz etanercept ve basiliximab haftada 2 gün olacak şekilde yapıldı. Hastalara tedavi cevabına göre 2 ile 8 doz daha etanercept verildi. Basiliximab ilk 2 haftadan sonra (4 doz) tekrar verilmedi (hastaların biri hariç hepsinde GVHH evre 2 veya altına indi). Hastalar etanercept ve basiliximab alırken de almakta oldukları kalsinörin inhibitörüne devam ettiler. Hastaların kullanmakta oldukları steroid dozu haftada %20-30 olacak şekilde düşülerek 4 haftada kesildi. Parsiyel remisyona tutulan organlarda GVHH şiddetinde en az bir derece azalma olması ve yeni organ tutulumu olmaması; tam remisyona ise tutulan organların tamamında GVHH ortadan kalkması olarak değerlendirildi. Tedavinin 14.gününde 1 hasta hariç tüm hastalarda en az parsiyel cevap mevcuttu. Tedavinin 14.gününde parsiyel cevap alınamayan hasta protokol dışı kabul edilmiş ve tedavi protokolleri değiştirilmişti. Tedavinin 28. gününde tedaviye tam cevap verme oranları kolon ve cilt gvhd için sırasıyla %75; %75 idi. Parsiyel cevap verme oranları kolon ve cilt GVHH için sırasıyla %12.5; %25 idi.

Kolon, karaciğer ve cilt GVHH olan 1 hastada tedavinin 14.günü etanercept ve basiliximab tedavisine yanıt alınmadığı için tedavisine mezankimal kök hücre infüzyonu, JAK inhibitörü kullanımı ve fotoferez ilave edildi. Hasta tüm bunlara rağmen tedaviye dirençli GVHH ve sepsis nedeniyle kaybedildi.

Diğer hastalar 6 ay ile 3 yıl arasında değişen süredir takip edilmektedir. Hastaların 3'ünde CMV reaktivasyonu görülmüş olup hiçbirisinde BK virüs, adenovirus, HHV6 ve EBV pozitifliği saptanmadı. 1 hastamızda radyolojik olarak pulmoner aspergillozis saptanırken kandidemi görülmedi. 6 hastada tedavi sırasında ateşli dönem saptandı ve uygun antibiyoterapiler verildi. Bu hastalardan hiçbirisi sepsisten kaybedilmedi.

3.Tartışma

Steroid dirençli AGVHH da klasik metotlarla tedavi sonrası uzun dönem yaşam beklentisi %5-10'lara kadar düşmektedir ^{1,6-8}. Basiliximab'ın, ATG'nin, mezankimal kök hücrelerin, fotoferezin, vedolizumab'ın, tocilizumab'ın, alfa-1 antitripsinin, etanercept'in, alemtuzumab'ın, daclizumab'ın, infliximab'ın, mikofenolat mofetil'in, sirolimus'un tedaviye teker teker veya farklı kombinasyonlarla eklenmesiyle %7-65 arası başarılar elde edilmiştir ^{1,2}.

Tek ilaç olarak kullanılan Jasus ilişkili kinaz inhibitörü olan Jakavi ile tedaviler görülen en başarılı sonuçlardan birini vermiştir ¹. REACH-2 çalışmasında steroid dirençli AGVHH tedavisinde günde 2 defa 10 gr Jakavi ile 28. gün tedavi başarısı %62 olarak bildirilmiştir ¹.

Bilinen en etkin tedavilerden birisi de TNF alfa blokörü olan etanercept ve IL-2 receptör blokörü olan basiliximabtır. Bu iki ilacın sinerjistik etki göstererek akut GvHH'da mortaliteyi ciddi oranda düşürdüğü Çin merkezli yapılan bazı yayınlarda gösterilmiştir ^{4,6,8}. Çin çalışmalarında çocukların ve erişkinlerin olarak değerlendirildiği bazı çalışmalarda basiliximab etanercept ile %75-90 arasında parsiyel cevap, %75'lere varan oranlarda tam cevap saptanmıştır ⁶⁻⁸. Daclizumab+etanercept veya infliximab+basiliximab gibi değişik IL-2 bloke edici ajan ve TNF alfa inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda aynı başarılarla ulaşılamamıştır, parsiyel ve tam cevap %60'ları geçmemiştir.

Biz de tamamı çocuklardan oluşan bir hasta grubunda etanercept ve basiliximab'tan oluşan bir tedavi modelini kullanarak, hastalarımızın aynı tedavi protokolünü uygulayan Çin grubundakine benzer başarı

oranında tedavi edilebildiğini ve hastaların kliniğinin klasik tedavi ettiğimiz gruba göre daha iyi gittiğini gördük.

4.Sonuç

AGVHH gibi tedavisi zor olan bir komplikasyonun tedavisinde etanercept ve basiliximab bizim çalışmamızda da başarılı bir tedavi olarak görülmekle beraber bizim çalışma grubumuzun küçük olması, çalışmanın retrospektif olması çalışmanın kısıtlamaları olarak düşünüldü. Bu tedavinin etkinliğini ve yan etki profilini göstermek için randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Di Maggio E. Acute Graft-versus-Host Disease: Emerging Insights and Updates into Detection, Prevention, and Treatment. *Pharmacotherapy* 2020;40: 788-807
2. Malard F, Huang XJ, Sim JPY. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Leukemia* 2020;34:1229–40.
3. Nassereddin S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara . Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. *Anticancer research* 2017;37:1547-55
4. Tan Y, Xiao H, Lan J, et al. Excellent Therapeutic Results Achieved in Salvage Therapy for Steroid-Refractory Grades III-IV Acute Gvhd with Basiliximab and Etanercept: A Multicenter Prospective Study. *Blood* 2015;126:3130.
5. Khoury HJ, Wang T, Hemmer MT, et al. Improved survival after acute graft versus host disease diagnosis in the modern era. *Haematologica* 2017;102: 958-66.
6. Tan Y, Xiao H, Wu D, et al. Combining therapeutic antibodies using basiliximab and etanercept for severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A multi-center prospective study. *Oncoimmunology* 2017;6(3): e1277307.
7. Tang FF, Cheng YF, Xu LP, et al. Basiliximab as Treatment for Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease in Pediatric Patients after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bio Blood Marrow Transplant* 2020;26:351-57.
8. Zhao Y, Wu H, Shi J, et al. Ruxolitinib combined with etanercept induce a rapid response to corticosteroid-refractory severe acute graft vs host disease after allogeneic stem cell transplantation: Results of a multi-center prospective study. *American J Hematol* 2020;95:1075-84.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**İnsidental Paratiroidektomi: İnsidans Ve Risk Faktörleri****Dr. Yasin Tosun¹,****Dr. Ozan Akıncı¹***Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi¹***Özet**

Amaç: Postoperatif hipokalsemi (PH), tiroidektominin en sık görülen komplikasyonlarından. PH gelişimini etkileyen en önemli faktörler arasında paratiroid bezlerinde travma, paratiroid bezlerinin devaskularizasyonu, insidental paratiroidektomi (İP) ve cerrahin deneyimi sayılabilir. Bu çalışmada amacımız, tiroid cerrahisi esnasında insidental paratiroidektomi oranımızı, ilişkili risk faktörlerini bildirmek ve postoperatif kalsiyum düzeylerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017 ile Ocak 2020 arasında tiroid cerrahisi yapılan 576 hasta çalışmaya dahil edildi. Patoloji raporları, paratiroid dokusunun varlığı açısından incelendi. Hastaların yaş cinsiyet gibi demografik verileri, ameliyat detayları ve post-operatif serum kalsiyum düzeyleri kaydedildi. İnsidental paratiroidektomi ile ilişkili faktörleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yapıldı.

Bulgular: Çalışmadaki 576 hastanın yaş ortalaması 48.8 idi. 437'si (%75.8) kadın, 139'u (%24.1) erkek idi. İnsidental paratiroidektomi (İP) oranı %19.4 (n=112) bulundu. Post-operatif histopatolojik değerlendirmede n:365 (%63.3) hasta benign, n:211 (%36.6) malign olarak raporlandı. Benign grupta n:55 (%15.06), malign grupta n:57 (%27.01) hastada İP izlendi (p:0.0007). Post-operatif n:213 (%36.9) hastada hipokalsemi görüldü. İP hastalarının; n:29'unda (%25.8) hipokalsemi gelişmezken, n:83 (%74.1) hastada hipokalsemi görüldü (p: <0.0001). İP; santral ve/veya lateral boyun lenf nodu diseksiyonu (LND) yapılan n:27 (%4.6) hastanın 12'sinde (%44.4) görülmezken, 15'inde (%55.5) izlendi (p: <0.05). Yaş, kadın cinsiyet, LND ve malign patoloji İP için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Yaştaki bir birimlik artış İP riskini 0,979 kat azaltmaktadır. Kadınlardaki İP riski erkeklere göre 2,815 kat fazladır. Patolojinin malign olması İP riskini 2,080 kat artırmaktadır. LND yapılması İP riskini 5,128 kat artırmaktadır.

Sonuç: Literatürde insidental paratiroidektomi oranlarını %6-22 arasında bildiren çalışmalar vardır. Çalışma kohortumuzda bu oran %19.4 olarak bulunmuştur. Tiroidektomi sonrası azımsanmayacak oranda görülen bu komplikasyonun klinik önemi belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızda insidental paratiroidektominin post-operatif hipokalsemide etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Genç yaş, kadın cinsiyet, malignite ve lenf nodu diseksiyonu insidental paratiroidektomi için bağımsız risk faktörleridir.

Anahtar kelimeler: hipokalsemi, insidental paratiroidektomi, tiroidektomi

Tablo 1: İP ve Non-İP grupları arasında yaş, cinsiyet, patoloji, postoperatif hipokalsemi ve lenf nodu diseksiyonu oranlarının karşılaştırılması

		İP		Non-İP		Total		p ¹
		N	%	n	%	N	%	
Yaş		46,13±13,06		49,55±12,52		48,89±12,69		0,009²
Cinsiyet	Erkek	13	(11,61)	126	(27,16)	139	(24,13)	0,001
	Kadın	99	(88,39)	338	(72,84)	437	(75,87)	
Malignite	Yok	55	(49,11)	310	(66,81)	365	(63,37)	<0,001
	Var	57	(50,89)	154	(33,19)	211	(36,63)	
LND	Yok	97	(86,61)	452	(97,41)	549	(95,31)	<0,001
	Var	15	(13,39)	12	(2,59)	27	(4,69)	
Hipokalsemi	Yok	29	(25,8)	334	(71,9)	363	(63,0)	<0,001
	Var	83	(74,1)	130	(28,0)	213	(36,9)	

¹Ki-Kare Testi ²Mann Whitney U Testi

Tablo 2: İnsidental paratiroidektomi için bağımsız risk faktörleri

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
Yaş	-0,022	0,009	0,014	0,979	0,962	0,996
Cinsiyet (Kadın)	1,035	0,325	0,001	2,815	1,490	5,318
Patoloji (Malign)	0,732	0,225	0,001	2,080	1,338	3,232
LND (Var)	1,635	0,419	<0,001	5,128	2,256	11,656

Binary Logistic Regresyon

Presentation ID/Sunum No= 252

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hidatik Kisti Taklit Eden Perihepatik ve Karın Duvarında Apse; Bırakılmış Safra Taşlarının Geç Komplikasyonu

Uzman Dr. Halil İbrahim Taşcı¹

¹Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Özet

Kolelitiyazis nedeniyle yapılan ameliyatlarda, ameliyat sırasında safra kesesinin perforasyonu ve buna bağlı karın içerisinde safra taşı kalması laparoskopik kolesistektomide açık kolesistektomiye nazaran daha sık karşılaşılan bir sorundur. Her ne kadar nadir de görülse, karın içinde kalan taşlar, tanısız zorluklara ve ciddi morbiditeye sebep olabilen erken ya da geç komplikasyonlarla karşımıza çıkabilmektedir.

44 yaşında bayan hastanın 6 aydır karın ağrısı ve karın duvarında şişlik şikayetleri mevcuttu. Hasta dış merkezde yapılan abdominal ultrasonografi sonrası hidatik kist ön tanısı ile takip edilmisti. Öz geçmişinde 1.5 yıl önce kolelitiyazis nedeni ile laparoskopik kolesistektomi ameliyatı yapıldığı öğrenildi. Hastanemizde çekilen abdominal bilgisayarlı tomografide safra taşlarına bağlı geliştiği düşünülen apse formasyonları görüldü. Laparoskopik olarak apseleri drene edilen ve taşları çıkarılan hasta ameliyat sonrası 2. günde taburcu edildi.

Karın içerisinde kalan safra kesesi taşları yıllar sonra bile ciddi komplikasyonlara, yanlış tanıya sebep olabilmektedir. Tüm bunların önüne geçebilmek için ameliyat esnasında safra kesesini delmemek için dikkatli davranılmalı, taşların düşürülmesi durumunda ise tamamını çıkarmak için azami sabır ve gayret gösterilmelidir.

Anahtar Kelimeler: hidatik kist, kolesistektomi, safra taşı

Abstract

Intraoperative perforation of the gallbladder and the related residual intraabdominal gallbladder stone presence in cholelithiasis procedures are more commonly seen problems in laparoscopic cholecystectomy than those of open cholecystectomy procedures. Residual intraabdominal stones, though rare, can be encountered in early or late complications that can lead to diagnostic challenges and serious morbidity.

A 44-year-old female patient presented with complaints of abdominal pain and swelling on her abdominal wall for the last 6 months. The patient had been in follow-up with hydatid cyst pre-diagnosis following abdominal ultrasonography performed at an external center. The patient's medical history revealed that she had undergone laparoscopic cholecystectomy surgery due to cholelithiasis 1.5 years before. Her abdominal computed tomography performed at our hospital showed abscess formations suggested to have been formed due to gallbladder stones. The patient, whose abscess was drained and stones were extracted laparoscopically, was discharged on the second postoperative day.

Residual intraabdominal gallbladder stones can lead to serious complications and misdiagnoses even years later. Utmost attention should be paid to prevent all these and not to perforate the gallbladder during surgery, while ultimate patience and effort should be put in to remove all the gallbladder stones in the event that they are spilled.

Keywords: hydatid cyst, cholecystectomy, gallbladder stone.

Introduction

Laparoscopic cholecystectomy surgery is considered the gold standard for the surgical treatment of symptomatic gallbladder stones. This procedure is quite safe with low morbidity and mortality rates. Yet complications like spillage of gallbladder stones into the abdominal cavity due to the perforation of



the gallbladder during the surgery are more commonly seen in laparoscopy than in open cholecystectomy.¹ It has been reported that gallbladder stones spilled into the abdominal cavity in 7% of laparoscopic cholecystectomy procedures while 16-50% of these stones could not be extracted.² Nevertheless, complications brought about by such irremovable stones are rare and they are seen merely in 1.4% of the cases.³

The aim of this study, therefore, was to present the case of a patient with abdominal wall and perihepatic abscess, which developed due to residual intraabdominal stones during laparoscopic cholecystectomy procedure, who was followed-up with hydatid cyst prediagnosis along with literature review.

Case Report

A 44-year-old female patient presented with complaints of pain on the upper right quadrant of the abdomen for the last six months. The patient's abdominal ultrasonography performed at an external center had shown a semisolid formation with calcified areas neighboring on the segment 6 of the liver. The patient had been evaluated to have uncomplicated calcified hydatid cyst and taken into a follow-up program. The patient, whose abdominal pain had deteriorated within the last month with palpable swelling in the right subcostal area, presented to our clinic. The patient's physical examination showed that she was obese. A sensitive, red swelling of about 3x4 cm in size with partially soft consistency was identified in the right subcostal area. Her laboratory results were within normal limits while the result of her indirect hemagglutination test for *Echinococcus* was negative.

The patient's medical history revealed that she had undergone laparoscopic cholecystectomy because of acute calculous cholecystitis. Her abdominal computed tomography showed an image likely of abscess that was 66x37 mm in size with multiple stones, the largest of which was 23 mm, in the right subhepatic area. Moreover, there was a calcified focus of 21 mm in size on the upper right quadrant associated with the abdominal wall likely to be consistent with gallbladder stone (Figures 1a-1d). It was suggested that such images belonged to gallbladder stones that dropped into the abdominal cavity during the surgery. The patient was thus taken into surgery. Laparoscopic exploration revealed an abscess pouch neighboring hepatic segment 6 and on the abdominal wall. The abscesses were drained and the stones were extracted laparoscopically (Figure 2). The patient who had no postoperative problems was discharged on the second day.

Discussion

Intraoperative perforation of the gallbladder and the related residual intraabdominal gallbladder stone presence in cholelithiasis procedures are more commonly seen problems in laparoscopic cholecystectomy than those of open cholecystectomy procedures. Residual intraabdominal stones, though rare, can be encountered in early or late complications that can lead to diagnostic challenges and serious morbidity.¹ Studies have reported that such factors as the inexperience of the surgeon, male sex, old age, acute inflammation of the gallbladder; tense, fragile, edematous, gangrenous gallbladder wall, presence of multiple stones within the gallbladder, large adipose tissue around the cystic duct, overweight patients, and thick abdominal wall increased the risk of perforation during laparoscopic cholecystectomy.⁴⁻⁶ Our case had risk factors like obesity and acute inflammation of the gallbladder as well. Gallbladder perforation often occurs during the traction of the gallbladder, dissection of the gallbladder from the hepatic bed or during the removal of the gallbladder from the trocar-site.⁶

Researchers have recommended that surgeons be more gentle and careful during traction and dissection with gallbladder removed outside the abdomen in an endobag particularly in such patients with risk factors. It has also been stated that if gallbladder stones that spilled into the abdomen could not

be retrieved despite necessary efforts by laparoscopy, this situation did not require conversion to open cholecystectomy but these should be well documented, the patient should be informed and taken into a long-term follow-up program.⁵ In our case report the patient had neither been informed after her first surgery nor any documentation had been recorded.

The results of studies have revealed that gallbladder spillage occurred in 7% of laparoscopic cholecystectomy procedures, while 16-50% of these could not be retrieved and 1.4% of these residual stones led to complications.^{2,3} Intraabdominal abscess, the most commonly seen complication, is usually localized in the subhepatic or retroperitoneal sites.⁶ Other than abscess formations seen in these sites, rarer complications like fistulization, abscess formations including residual gallbladder stones in such places as the hernia sac, ovaries or fallopian tubes, hip joints and abdominal wall have been reported as well.^{6,7} In our case report the patient also had gallbladder stone-related subhepatic and abdominal wall abscess.

The exact mechanism of the ways in which gallbladder stones caused abscess has yet to be explained. Studies have shown that pigmented stones were more likely to cause abscess than cholesterol stones. Microorganisms like *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, and *Enterococcus* that cause acute cholecystitis are identified in abscess cultures.⁴ Although postoperative abscess formation is usually seen within two years, there are also patients in literature who were reported to have been diagnosed a long time after the fact like 20 years.^{4,8} Abscess was seen in our patient 1.5 years after she had surgery.

Patients with complications due to retained gallbladder stones in the abdomen often present with complaints like abdominal pain, fever, loss of appetite, nausea and weight loss although these may vary according to the localization of the abscess.⁴ Further, quite rare gallbladder stone cases have also been reported that presented with cholelithoptysis related to abscess migration up the bronchial tree through the erosion it formed in the diaphragm.^{9,10} Our patient, too, presented with complaints of abdominal pain and swelling on the abdominal wall.

Identification of gallbladder stones within the abscess through abdominal computed tomography or magnetic resonance imaging is important for diagnosis.⁶ While pigmented stones are readily distinguishable due to their high-calcium content through computed tomography, pure cholesterol stones may not be so because of their low-calcium content.⁶ Gallbladder stone-associated abscesses that appear particularly in later periods may radiologically mimic significant pathologies like retroperitoneal sarcoma, peritoneal metastasis, and gastric tumors.^{3,6} A well-taken anamnesis proves to be quite important in the differential diagnosis of such cases. In our case, too, the patient had been in a follow-up program with hydatid cyst pre-diagnosis for a long time because her surgical data had not been well documented, she had not been informed, and her medical history had not been questioned sufficiently in subsequent presentations.

Percutaneous drainage and antibiotics treatment do not suffice in most gallbladder stone-related abscess cases. Abscess should be drained and the focus causing the abscess should be extracted either by open or by laparoscopic procedures in such cases.¹¹ We, accordingly, planned laparoscopic abscess drainage and stone extraction for our patient as the preferred treatment modality.

Though rare, residual intraabdominal gallbladder stones may lead to serious complications that necessitate secondary surgical intervention years later after the surgery and misdiagnosis may set the treatment process back. Physicians should be careful during the dissection, traction, and extraction of the gallbladder in order to prevent such complications while ultimate patience and effort should be put in to remove all the gallbladder stones in the event that they are spilled.



Patients's consent

Informed consent is obtained from the patient

Conflict of Interest

The authors declared no conflict of interest.

Authors' contribution

HIT: Concept, data collection and interpretation, literature search and manuscript writing

ET,EK: Concept, design, definition and intellectual content.

References

1. Urade T, Sawa H, Murata K, Mii Y, Iwatani Y, Futai R, Abe S, Sanuki T, Morinaga Y, Kuroda D. Omental abscess due to a spilled gallstone after laparoscopic cholecystectomy. *Clin J Gastroenterol*. 2018 Oct;11(5):433-436.
2. Tyagi V, Wiznia DH, Wyllie AK, Keggi KJ. Total hip lithiasis: a rare sequelae of spilled gallstones. *Case Rep Orthop*. 2018 Jun 14;2018:9706065.
3. Alnaji RM, Kukar M, Singh A, LeVea CM, Hochwald SN. An ectopic biliary calculus mimicking gastric neoplasm: A late complication of spilled gallstones. *Surgery*. 2016 Feb;159(2):668-9.
4. Papasavas PK, Caushaj PF, Gagné DJ. Spilled gallstones after laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2002 Oct;12(5):383-6.
5. Rao AMK, Dalwani AG, Sushel C, Shaikh U. Spilled bile and gallstones; the consequences during laparoscopic cholecystectomy: experience at liaquat university hospital. *Professional Med J* 2016;23(8): 964-969.
6. Kim BS1, Joo SH1, Kim HC1. Spilled gallstones mimicking a retroperitoneal sarcoma following laparoscopic cholecystectomy. *World J Gastroenterol*. 2016 May 7;22(17):4421-6.
7. Tyagi V, Wiznia DH, Wyllie AK, Keggi KJ. Total Hip Lithiasis: A Rare Sequelae of Spilled Gallstones. *Case Rep Orthop*. 2018 Jun 14;2018:9706065.
8. Rothlin MA, Schob O, Schlumpf R, Largiader F. Stones spilled during cholecystectomy: A long-term liability for the patient. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7: 432–434.
9. Chan SY, Osborne AW, Purkiss SF. Cholelithoptysis: An unusual complication following laparoscopic cholecystectomy. *Dig Surg* 1998;15:707–708.
10. Chopra P, Killorn P, Mehran RJ. Cholelithoptysis and pleural empyema. *Ann Thorac Surg* 1999;68: 254–255.
11. Lentz J, Tobar MA, Candors CP. Perihepatic, Pulmonary, and Renal Abscesses Due to Spilled Gallstones. *J Emerg Med*. 2017 May;52(5):e183-e185.

Figures

Figures 1a-1d: Computed tomography images of abscess on the abdominal wall in transverse (1a), subhepatic abscess in transverse (1b), coronal (1c) and sagittal (1d) planes.

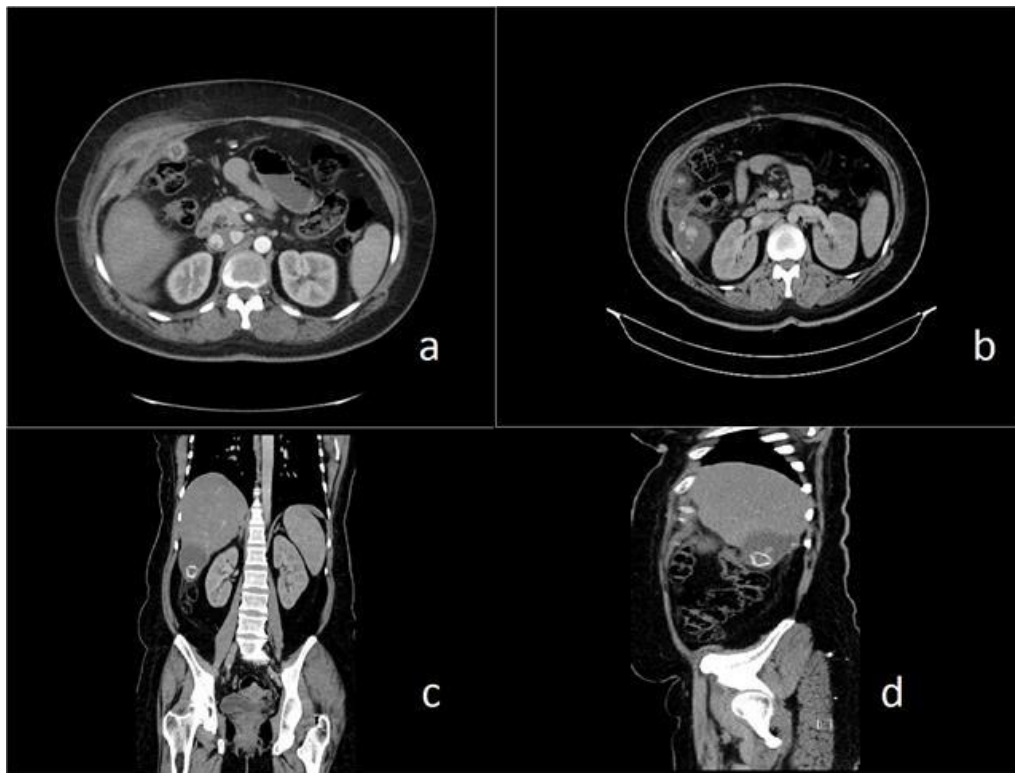


Figure 2: Extracted residual gallbladder stone images.



Oral Presentation / Sözlü Sunum**Nadir bir vaka: Kolesistokutanöz Fistül A Rare Case: Cholecystocutaneous fistula****Talha Sarıgöz¹**¹Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi**Özet**

Kolelitiazise bağlı gelişen en sıra dışı komplikasyonlardan biri, literatürde sadece birkaç kez bildirilen kolesistokutanöz fistüldür. Çoklu komorbid hastalığı olan 67 yaşında bir erkek, sağ üst kadranda cilt altı apse olduğu düşünülen bölgeden seropürülan akıntı ile başvurdu. Bilgisayarlı tomografi ile hastaya kolesistokutanöz fistül tanısı konuldu. Morbid faktörleri çok fazla olan hastaya kolesistektomi yapılamadı. Peritoneal kontaminasyonu olmayan hasta rutin kontrollerle sorunsuz bir şekilde takip edilmektedir. Literatürde daha önce yalnızca iki vaka olarak bildirilmiş perkütan kolesistostomi sonrası gelişen kolesistokutanöz fistül vakasını sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: safra kesesi, ameliyat, karın, enfeksiyon.

Abstract

One of the rare complication that occurs as a result of cholelithiasis is cholecystocutaneous fistula which reported a few times in the literature. A 67 year-old male patient with multiple comorbidities presented to the clinic with seropurulent discharge from an area with subcutaneous abscess in the right upper quadrant. The patient was diagnosed having cholecystocutaneous fistula after abdominal computed tomography exam. Due to comorbidities, the patients did not undergo cholecystectomy. The patient free of peritoneal contamination have continued regular clinic visits without remarkable issue. We herein present the cholecystocutaneous fistula case following percutaneous cholesystostomy which was discussed in the literature with only two case-reports.

Keywords: Gallbladder, operation, abdomen, infection.

Giriş

Spontan kolesistokutanöz apse veya fistül safra kesesi hastalığının oldukça nadir görülen bir komplikasyonudur. Literatürde 100'den az vaka tanımlanmıştır. Kolesistokutanöz fistülün ilk tanımları 1670 yılında Thelisis tarafından yapılmıştır. Daha sonra Courvoisier 19. yüzyılda 169 safra fistülü vakası rapor etmiştir¹(1). Ancak o zamandan bu yana, son 50 yılda 20'den az spontan kolesistokutanöz fistül vakası bildirilmiştir (2-4). Görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler sayesinde erken teşhisin kolaylaşması ve tedavi yöntemlerinin artması safra yolu hastalıklarının daha erken tanı almasını sağlamıştır. Bu durum komplikasyonların görülme sıklığını azaltmıştır (5). Kutanöz açıklıklar safra ve safra taşlarını dış ağızlarla drene edebilir. Literatürde sağ üst kadranda, göbekte ve hatta gluteal kıvrımlar dahil çeşitli yerlerde fistül dış ağzının bulunduğu vakalar bildirilmiştir. Perkütan kolesistostomi drenajları ile ilişkili fistüller daha da nadirdir (6). Dış safra fistülleri nadiren kendiliğinden intrahepatik apse (piyojenik veya parazitik), safra kesesinin nekrozu, perforasyonu veya safra ağacını içeren diğer enflamatuvar sürecin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Çoğu kolesistokutanöz apse veya fistül, postoperatif karaciğer ve safra yolu cerrahisi veya travma komplikasyonlarıdır. Perkütan kolesistostomi sonrası

kolesistokutanöz fistül gelişen daha önce literatürde yalnızca iki kez bildirilmiş olgumuzu sunmayı amaçladık.

Olgu

Bu çalışmaya konu olan ve verilerinin kullanılması için kendisinden aydınlatılmış onamı alınan 67 yaşında erkek hasta genel cerrahi polikliniğine son 1 yıldır sağ flank bölgede 5 mm çapında yaradan her ay olan akıntı şikâyeti ile başvurdu. Batın muayenesinde herhangi bir özellik olmayan hastada sağ flank bölgedeki yara klemp yardımı ile aralandı. Küçük boyutlarda 3-5 adet safra kesesi taşının yara ağzında yer aldığı görüldü. Hastanın 14 senedir konjestif kalp yetmezliği ve 23 senedir de diyabet tanısı olduğu öğrenildi. Hastanın hikayesinde 5 sene önce dış merkezde akut kolesistit atağı nedeni ile takip edildiği ancak ejeksiyon fraksiyonu $<20\%$ olması ve diyabet öyküsü sebebi ile operasyona ait riskleri kabul etmeyen hastaya perkütan kolesistostomi planlanıp tedavi sonrası drenaj kateteri kontrol edilerek çıkarıldığı öğrenildi. Tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ile bilirubin değerleri normal gelen hastaya kolesistokutanöz fistül şüphesi ile intravenöz kontrastlı bilgisayarlı batın tomografisi istendi. Bilgisayarlı tomografi kesitlerinde safra kesesinden sağ flank gölgedeki yara ağzına kadar uzanan fistül traktı görüldü. Kolesistokutanöz fistül tanısı doğrulanan hasta 4 senedir ara ara olan akıntı şikâyeti ile genel cerrahi polikliniğine kontrole gelmektedir. Akut kolesistit ya da akut pankreatit atağı geçirmemiş ve hayattadır.

Tartışma

Safra fistülleri internal veya eksternal olarak sınıflandırılır. İnternal fistüllerle ilgili olarak, %75'i duodenuma, %15'i kolon ve %10'u jejunum veya mideye fistülize olurlar. Eksternal fistüller, genellikle gövde ön yüzüne fistülize olur ve tıbbi literatürde bildirilen 100'den az vaka ile son derece nadirdir (1, 7-9). Literatür incelemesinde, perkütan kolesistostomi drenajı ile ilişkili sadece iki başka kolesistokutanöz fistül olgusu kaydedilmiştir (6, 10). Pripotnev ve ark'larının sundukları olguda hastanın fistülünün cilde açılım şekli bizim olgumuzdaki gibi safra taşları ve az miktarda pürülan akıntı ile prezente olmuştur. Akabinde hastaya drenaj ve elektif kolesistektomi yapılmıştır. Lofgren ve ark'larının olgusunda ise taş fistülünden ziyade hasta abdominal duvar apsesi ile prezente olmuş ve görüntüleme yöntemleri ile fistül tanısı konulup drenaj ve antibiyoterapi sonrası aynı yatışta elektif kolesistektomi yapılmıştır. Bizim olgumuzda ise hasta kliniğe sağ üst kadran cildine milimetrik safra kesesi taşı fistülü ile başvurdu. Diğerlerinden farklı olarak hastamızın genel anestezi riski çok yüksek olduğu için kolesistektomi planlanamadı. Yaklaşık 4 yıldır hasta düzenli aralıklarla kontrole gelmekte ve aralıklı olarak fistül dış ağzından taş ekstrete edilmektedir. Hastanın kolesistokutanöz fistüle bağlı kliniğinde bozulma olmadan takip edilmektedir.

Perkütan kolesistostomi, genel durumu kolesistektomi geçirmelerini engelleyen hastalarda kullanılır. Şiddetli komorbid durumları olan akut kolesistitli hastalar için güvenli ve etkili bir geçici tedavi oldukları gösterilmiştir (11, 12). Genellikle, bu drenlerin yerleştirilmesi, kolesistektomi ile kesin tedavi öncesinde iltihabı azaltır ve komorbiditeleri yönetir. Çoğu hasta, akut dönemden sonra drenleri çekilir ve kolesistektomi planlanır. Bizim hastamız da cerrahi morbidite ve mortalitesi çok yüksek olduğu için kolesistostomi ile takip edildi. Perkütan kolesistostomi yerleşiminin bilinen komplikasyonları arasında dren yerinden oynaması, biliyer peritonit, pnömotoraks ve kolon perforasyonu bulunur.

Literatürde safra kesesi kanserine bağlı kolesistokutanöz fistül vakaları da bildirilmiştir (13). Safra kesesi kanseri ile birlikte sağ üst kadran kitlesinin varlığı, hastaların %90'ından fazlasında tanı gecikilmiş olduğunu gösterir. Rezeke edilemeyen hastalığın semptomların hafifletilmesi için kemoterapi kullanılır. Kemoterapinin evre IV hastalıkta sağkalım faydası olduğu görülmektedir. Bu hastalığın genel

sonucu, beş yıllık sağ kalım oranının %5'in altında olması ve 5 ila 8 aylık bir ortanca sağ kalım bildirilmiştir (14).

Sonuç

Her ne kadar kolesistokutanöz spontan fistül yaygın olmasa da, ciddi bir duruma yol açabilir. Hızlı bir şekilde tedavi edilmezse, klinikte ciddi bozulma ve hızlı bir şekilde septik duruma dönüşebilir. Tanısı için intravenöz kontrastlı batın tomografisi şarttır.

Bizim olgumuzda, hasta tartışmalı olarak sağlıklıydı çünkü fistül, periton boşluğunda değil, direkt olarak cilde açılıyordu. Ancak fizyolojik safra akımını düzeltmek için cerrahi tedavi gerekmektedir ve yeterli geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır.

Referanslar

- 1.Rinzivillo NMA, Danna R, Leanza V, Lodato M, Marchese S, Basile F, et al. Case report: spontaneous cholecystocutaneous fistula, a rare choledithiasis complication. F1000Research. 2017;6.
- 2.Nicholson T, Born MW, Garber E. Spontaneous cholecystocutaneous fistula presenting in the gluteal region. Journal of clinical gastroenterology. 1999;28(3):276-7.
- 3.Vasanth A, Siddiqui A, O'Donnell K. Spontaneous cholecystocutaneous fistula. Southern medical journal. 2004;97(2):183-6.
- 4.Cuberta P, Gainant A, Cucchiari G. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey. Annals of surgery. 1994;219(3):275.
- 5.Waheed A, Mathew G, Tuma F. Cholecystocutaneous fistula. 2017.
- 6.Lofgren DH, Vasani S, Singzon V. Abdominal Wall Abscess Secondary to Cholecystocutaneous Fistula via Percutaneous Cholecystostomy Tract. Cureus. 2019;11(4).
- 7.Santos-Seoane¹ SM, Díaz-Fernández V, Arenas-García V. CE 5882 inglés Cholecystocutaneous fistula.
- 8.Aguilar LT, López-Porras M, López MJT, Jiménez MB, García DM. Fístula colecistocutánea. Una rara complicación de la colelitiasis. Gastroenterología y hepatología. 2010;33(7):553-4.
- 9.Ioannidis O, Paraskevas G, Kotronis A, Chatzopoulos S, Konstantara A, Papadimitriou N, et al. Spontaneous cholecystocutaneous fistula draining from an abdominal scar from previous surgical drainage. Ann Ital Chir. 2012;83(1):67-9.
- 10.Pripotnev S, Petrakos A. Cholecystocutaneous fistula after percutaneous gallbladder +/-drainage. Case Reports in Gastroenterology. 2014;8(1):119-22.
- 11.Chopra S, Dodd III GD, Mumbower AL, Chintapalli KN, Schwesinger WH, Sirinek KR, et al. Treatment of acute cholecystitis in non-critically ill patients at high surgical risk: comparison of clinical outcomes after gallbladder aspiration and after percutaneous cholecystostomy. American journal of Roentgenology. 2001;176(4):1025-31.
- 12.Davis CA, Landercasper J, Gundersen LH, Lambert PJ. Effective use of percutaneous cholecystostomy in high-risk surgical patients: techniques, tube management, and results. Archives of Surgery. 1999;134(7):727-32.
- 13.Sodhi K, Athar M, Kumar V, Sharma ID, Husain N. Spontaneous cholecysto-cutaneous fistula complicating carcinoma of the gall bladder: a case report. Indian Journal of Surgery. 2012;74(2):191-3.
- 14.Piehl J, Crichton RW. Primary carcinoma of the gallbladder. Surgery, gynecology & obstetrics. 1978;147(6):929-42.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Tiroid Hastalıkları İle Komplike Gebeliklerin Maternal ve Perinatal Sonuçlarının Retrospektif Analizi****Tayfun VURAL ¹, Burak BAYRAKTAR ²,****Damla ÖNAL ³**¹ Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey² Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey³ Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey**Özet**

Amaç: Bu çalışmanın amacı tiroid hastalığı olan gebelerin maternal ve perinatal sonuçlarının retrospektif olarak analizidir.

Materyal ve Metod: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gebe Poliklinikleri'ne Ocak-Aralık 2020 tarihleri arasında müraaat eden gebeler içerisinde "Tiroid Hastalığı" tanısı konan 38 gebenin maternal ve neonatal sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastalar; hipertiroidi, hipotiroidi, tiroid nodülü ve tiroid kanseri olarak 4 grupta sınıflandırıldı.

Bulgular : Hastanemizde 2020 yılında gebe polikliniklerinde muayene edilen gebe sayısı 14830 idi. Toplam 38 gebede tiroid hastalığı saptandı (prevalans: %0.25). 38 gebeden 36'sının verilerine ulaşılabildi ve bunların 17'sinde (%47.2) hipertiroidi, 18'inde (%50) hipotiroidi, 1'inde (%2.8) tiroid nodülü saptandı. Tiroid kanseri saptanan olgu olmadı. Hipertiroidik gebelerin ortalama tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi: 0.5 ± 0.9 mIU/L, ortalama serbest T3 (sT3) düzeyi: 0.9 ± 0.3 ng/dL, ortalama serbest T4 (sT4) düzeyi: 3.5 ± 0.5 ng/dL olarak izlendi. Hipertiroidik gebelerin 1 (5.9%) tanesinde tiroglobulin (TG) antikoru pozitifdir. Hipertiroidik gebelerin 1'i (%5.9) propiltiourasil (PTU) kullanmakta olup, metimazol kullanan gebe yoktu. Hipertiroidik 16 (94.1%) gebe ilaçsız takip edilmiştir. Hipotiroidik gebelerin ortalama TSH düzeyi: 3.3 ± 1.5 mIU/L, ortalama sT3 düzeyi: 3.4 ± 0.4 ng/dL, ortalama sT4 düzeyi: 0.7 ± 0.1 ng/dL olarak izlendi. Hipotiroidik gebelerin 2'sinde (11.2%) tiroid peroksidaz (TPO) antikoru pozitifdir. Tedavi olarak 13 (72.3%) gebe levotroksin alırken, 5 (27.7%) gebe tedavisiz izlenmiştir. Neonatal sonuçlara gelince, hem hipertiroidik hem hipotiroidik gebelerde 1. dakika ve 5. dakika Apgar skoru <7 olan fetüs saptanmamıştır. Hipertiroidik grupta ortalama yenidoğan kilosu 3078.6 ± 493.6 g olup, hipotiroidik grupta 3399.5 ± 480.1 g olarak saptanmıştır. Hipertiroidik grupta ortalama yenidoğan boyu 49.3 ± 2.2 cm iken hipotiroidik grupta 49.7 ± 1 cm olarak bulunmuştur. Hipertiroidik grupta 2 (15.3%) fetüs düşük doğum ağırlığına sahipken, hipotiroidik grupta bu sayı 0'dır. Hipotiroidik grupta 1 (8.2%) fetüs makrozomik iken hipertiroidik grupta bu sayı 0'dır.

Sonuç : Tiroid hormonu, normal embriyonik ve fetal gelişim için gereklidir. Hipertiroidizm ve hipotiroidizm, olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir. Gebe kadınlarda tiroid disfonksiyonu yakın takip ve tedavi gerektirir.

Anahtar Kelimeler: Maternal tiroid fonksiyonu; gebelik; gebelik sonuçları; gebelikte tiroid hastalıkları



Retrospective Analysis Of The Maternal And Perinatal Results Of Pregnancies With Thyroid Diseases

Abstract

Objective: The aim of this study is to retrospectively analyze the maternal and perinatal outcomes of pregnant women with thyroid disease.

Materials and Methods: Maternal and neonatal results of 38 pregnant women diagnosed with "Thyroid Disease" who applied to Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital between January-December 2020 were analyzed retrospectively. The patients were classified in 4 groups as hyperthyroidism, hypothyroidism, thyroid nodule and thyroid cancer.

Results : The number of pregnant women examined in 2020 was 14830. Thyroid disease was detected in 38 of them (prevalence: 0.25%). Data of 36 pregnant women were reached and 17 (47.2%) of 36 pregnant women had hyperthyroidism, 18 (50%) had hypothyroidism, and 1 (2.8%) had thyroid nodule. There was no case with thyroid cancer. The mean thyroid stimulating hormone (TSH) level of hyperthyroidic pregnant women was 0.5 ± 0.9 mIU/L, the mean free T3 (fT3) level was 3.5 ± 0.5 ng/dL, the mean free T4 (fT4) level was 0.9 ± 0.3 ng/dL. Thyroglobulin (TG) antibody is positive in one (5.9%) of hyperthyroidic pregnant women. One (5.9%) of the hyperthyroidic pregnant women was using propylthiouracil (PTU), and there was no pregnant woman using methimazole. 16 (94.1%) pregnant women were being followed up without medication. The mean TSH level of hypothyroidic pregnant women was 3.3 ± 1.5 mIU/L, the mean fT3 level was 3.4 ± 0.4 ng/dL, the mean fT4 level was 0.7 ± 0.1 ng/dL. Thyroid peroxidase (TPO) antibody is positive in 2 (11.2%) of hypothyroidic pregnant women. While 13 (72.3%) pregnant women were taking levotroxin as treatment, 5 (27.7%) pregnant women were being followed up without any treatment. As for the results of neonatal results, 1st minute and 5th minute Apgar score <7 fetuses were not detected in both hyperthyroidic and hypothyroidic pregnant women. The mean newborn weight in the hyperthyroidic group was 3078.6 ± 493.6 g, while this was 3399.5 ± 480.1 g in the hypothyroidic group. While the mean newborn height was 49.3 ± 2.2 cm in the hyperthyroidic group, it was 49.7 ± 1 cm in the hypothyroidic group. While 2 (15.3%) fetuses have low birth weight in the hyperthyroidic group, this number is 0 in the hypothyroidic group. While 1 (8.2%) fetus is macrosomic in the hypothyroidic group, this number is 0 in the hyperthyroidic group.

Conclusion : Thyroid hormone is essential for normal embryonic and fetal development. Hyperthyroidism and hypothyroidism are associated with adverse pregnancy outcomes. Thyroid dysfunction in pregnant women requires close follow-up and treatment.

Keywords: Maternal thyroid function; pregnancy; pregnancy outcomes; thyroid diseases in pregnancy

Introduction

Thyroid hormones are essential for a healthy pregnancy and development of the fetus. Thyroid hormones are essential for brain development and function, especially of the embryo / fetus. Since the fetal thyroid gland does not mature functionally in the first half of pregnancy, the fetus is dependent on the mother in terms of thyroid hormone. In this period, the fetus uses maternal thyroid hormones and thyroid diseases in the mother may lead to adverse pregnancy outcomes (abortion, fetal growth restriction, maternal hypertensive disorders, premature birth) (1). Thyroid diseases are the second most common endocrine disease in pregnancy after diabetes (2). Pregnancy makes important changes on thyroid gland morphology and functions. During pregnancy, the size of the thyroid gland grows by 10% in those with sufficient iodine storage and 20-40% in those with iodine deficiency. Thyroid hormones (T4 = Thyroxine, T3 = Triiodothyronine) production and daily iodine requirement increase by 50% during pregnancy (3).



The aim of this study is to retrospectively analyze the effects of thyroid diseases on maternal and perinatal outcomes.

Materials And Methods

Maternal and neonatal results of 38 pregnant women diagnosed with "Thyroid Disease" who applied to Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital between January-December 2020 were analyzed retrospectively. Two of these patients were excluded from the study because they gave birth in another center and / or their registered information was incomplete. 36 pregnant women who were followed up antenatally in our pregnancy outpatient clinic were screened retrospectively. The patients were classified in 4 groups as hyperthyroidism, hypothyroidism, thyroid nodule and thyroid cancer. Demographic, obstetric, neonatal and laboratory values of the patients were obtained from our hospital's web-based computer records.

Results

The number of pregnant women examined in 2020 was 14830. Thyroid disease was detected in 38 of them (prevalence: 0.25%). Data of 36 pregnant women were reached and 17 (47.2%) of 36 pregnant women had hyperthyroidism, 18 (50%) had hypothyroidism, and 1 (2.8%) had thyroid nodule. There was no case with thyroid cancer. Mean maternal age: 28.6 ± 6.2 , mean week of gestation: 37.4 ± 2.1 . 9 (25%) of the patients were nulliparous, 25 (75%) were multiparous.

All of the hyperthyroidic pregnant women were asymptomatic, and classic symptoms such as palpitations, sweating, heat intolerance, anxiety, insomnia, weight loss, and tremor were not found in pregnant women. All of the hypothyroidic pregnant women were asymptomatic, and classic symptoms such as fatigue, constipation, cold intolerance were not found in pregnant women. Endocrine specific physical examination findings (tachycardia, exophthalmos, goiter, pretibial mixed edema, hyperreflexia) were not detected in hyperthyroidic pregnant women. Physical examination findings (dry skin, bradycardia, periorbital edema, decrease in deep tendon reflex) were not detected in hypothyroidic pregnant women. All hyperthyroid and hypothyroidic pregnant women were diagnosed during routine antenatal screening.

The mean thyroid stimulating hormone (TSH) level of hyperthyroidic pregnant women was 0.5 ± 0.9 mIU/L, the mean free T3 (fT3) level was 3.5 ± 0.5 ng/dL, the mean free T4 (fT4) level was 0.9 ± 0.3 ng/dL. Thyroglobulin (TG) antibody is positive in one (5.9%) of hyperthyroidic pregnant women. One (5.9%) of the hyperthyroidic pregnant women was using propylthiouracil (PTU), and there was no pregnant woman using methimazole. 16 (94.1%) pregnant women were being followed up without medication. In the follow-up of hyperthyroidic pregnant women, there was no case requiring thyroidectomy.

The mean TSH level of hypothyroidic pregnant women was 3.3 ± 1.5 mIU/L, the mean fT3 level was 3.4 ± 0.4 ng/dL, the mean fT4 level was 0.7 ± 0.1 ng/dL. Thyroid peroxidase (TPO) antibody is positive in 2 (11.2%) of hypothyroidic pregnant women. While 13 (72.3%) pregnant women were taking levotroxin as treatment, 5 (27.7%) pregnant women were being followed up without any treatment. The mean levothyroxine dose was 62.5 ± 71.2 mcg.

Regarding obstetric results, 4 (33.3%) of hyperthyroidic pregnant women delivered normal vaginal delivery, 8 (66.7%) delivered by cesarean. The most common cesarean indication in this group was



found to be old cesarean (n = 5, 62.5%). We found obstetric complications such as preeclampsia in one case, gestational diabetes in one case, low birth weight (<2500 g) in two cases, and stillbirth in one case of twin in hyperthyroidic pregnant women.

Of the hypothyroidic pregnant women, 4 (33.3%) gave birth by normal vaginal delivery and 8 (66.7%) by cesarean. The most common cesarean indication in this group was found to be previous cesarean (n=3, 37.5%). We found no obstetric complication in hypothyroidic pregnant women, except macrosomia (≥ 4000 g).

As for the results of neonatal results, 1st minute and 5th minute Apgar score <7 fetuses were not detected in both hyperthyroidic and hypothyroidic pregnant women. The mean newborn weight in the hyperthyroidic group was 3078.6 ± 493.6 g, while this was 3399.5 ± 480.1 g in the hypothyroidic group. While the mean newborn height was 49.3 ± 2.2 cm in the hyperthyroidic group, it was 49.7 ± 1 cm in the hypothyroidic group. While 2 (15.3%) fetuses have low birth weight in the hyperthyroidic group, this number is 0 in the hypothyroidic group. While 1 (8.2%) fetus is macrosomic in the hypothyroidic group, this number is 0 in the hyperthyroidic group.

Table 1. Demographic and obstetric of pregnant women complicated thyroid diseases

Thyroid Diseases (n=36)	
Maternal age (year) (mean $\pm$ SD)	28.6 $\pm$ 6.2
Adolescent pregnancy ≤ 19 year (n,%)	2 (5.5%)
Advanced maternal age ≥ 35 year (n,%)	7 (19.4%)
Parity (n,%)	
Nulliparous	9 (25%)
Multiparous	25 (75%)
Twin pregnancy (n,%)	1 (2.7%)
Hypothyroidism (n,%)	18 (50%)
Hyperthyroidism (n,%)	17 (47.3%)
Thyroid nodule (n,%)	1 (2.7%)
Thyroid cancer (n,%)	0
Gestational age (week) (mean $\pm$ SD) ^a	37.4 $\pm$ 2.1
Late Preterm (34-37 weeks) (n,%)	1 (4%)
Moderately Preterm (32-34 weeks) (n,%)	2 (8%)

Very Preterm (28-32 weeks) (n,%)	0
Extremely Preterm (20-28 weeks) (n,%)	0
Delivery type (n,%)^a	
Vaginal delivery	9 (36%)
Cesarean section	16 (64%)
Cesarean indications (n,%)^a	
Previous C-section	8 (50%)
Non reassuring fetal status	2 (12.5%)
Macrosomia	2 (12.5%)
Twin pregnancy	1 (6.25%)
Preeclamsia	1 (6.25%)
Non-progressive labour	1 (6.25%)
Gestational diabetes	1 (6.25%)
Hypertensive disease of pregnancy (n,%)	1 (2.7%)
Gestational diabetes (n,%)	1 (2.7%)
Stillbirth (n,%) *	1 (2.7%)

* 26 fetuses (11 data missing)

^a 11 data missing

Table 2. Medical and neonatal characteristics of pregnant women complicated thyroid diseases

	Hyperthyroidism (n=17)	Hypothyroidism (n=18)
TSH (mIU/L) (mean±SD)	0.5±0.9	3.3±1.5
T4 (ng/dL) (mean±SD)	0.9±0.3	0.7±0.1
T3 (ng/dL) (mean±SD)	3.5±0.5	3.4±0.4
Anti TPO (n,%)	0	2 (11.2%)
Anti TG (n,%)	1 (5.9%)	0
Levothyroxine (n,%)	0	13 (72.3%)
Levothyroxine dosage (mcg) (mean±SD)	-	62.5±71.2
Propylthiouracil (n,%)	1 (5.9%)	0
Methimazole (n,%)	0	0
Not receiving treatment (n,%)	16 (94.1%)	5 (27.7%)
Delivery type (n,%) *		
Vaginal delivery	4 (33.3%)	4 (33.3%)
Cesarean section	8 (66.7%)	8 (66.7%)

Cesarean indications (n,%) *		
Previous C-section	3 (%37.5)	5 (%62.5)
Non reassuring fetal status	0	2 (%25)
Macrosomia	1 (%12.5)	1 (%12.5)
Twin pregnancy	1 (%12.5)	0
Preeclamsia	1 (%12.5)	0
Non-progressive labour	1 (%12.5)	0
Gestational diabetes	1 (%12.5)	0
Birth weight (g) (mean±SD)	3078.6±493.6 ^a	3399.5±480.1 ^b
Low birth weight (<2500 g) (n,%)	2 (15.3%) ^a	0 ^b
Macrosomia (≥4000g) (n,%)	0 ^b	1 (8.2%) ^b
Height (cm) (mean±SD)	49.3±2.2 ^a	49.7±1 ^b
Stillbirth (n,%) ^a	1 (8.3%) ^a	0 ^b
APGAR Score	^a	^b
<7 at 1st minute (n,%)	0	0
<7 at 5th minute (n,%)	0	0

Abbreviations: TSH: thyroid stimulating hormone; T3: triiodothyronine; T4: thyroxine; Anti TPO: anti thyroid peroxidase; Anti TG: anti thyroglobulin

* 11 data missing

^a 12 fetuses (twin fetuses included) (6 data missing)

^b 13 fetuses (5 data missing)

Discussion And Conclusion

The diagnosis and treatment of thyroid diseases in pregnant women is the same as in non-pregnant women. Important changes in thyroid physiology and functions during pregnancy should be known for diagnosis and treatment. As metabolism accelerates during pregnancy, there are major changes in thyroid functions. During pregnancy with the effect of estrogen, serum thyroxine binding globulin (TBG) concentration increases approximately 2-fold from conception until the 20th week, then plateaus and remains high throughout the entire pregnancy (4). After fertilization, the concentration of human chorionic gonadotropin (hCG) secreted by syncytiotrophoblasts gradually increases and peaks at 10-12 weeks. hCG has a weak thyroid stimulating effect (5). As a result, serum total T4 and total T3 concentration increases, TSH concentration decreases. In 10-20% of pregnant women, TSH level may decrease to very low levels or even undetectable due to excessive increase of hCG (>200.000 IU/L) (6,7,8). This is called transient hyperthyroidism and is considered physiological. In the next period, with the decrease of hCG, the fT4 concentration decreases and the TSH concentration increases and reaches normal levels.

During pregnancy, the need for iodine increases due to the increase in thyroid hormone production, transplacental transport of iodine to the fetus and the increase in iodine clearance from the kidneys. A healthy thyroid gland and sufficient iodine are required in the diet to meet the increasing need for thyroid hormones. In the case of iodine deficiency, hypothyroxinemia is more pronounced; TSH level increases and thyroid gland hypertrophy occurs, resulting in maternal and fetal goiter. If enough iodine is taken before and during pregnancy, the iodine stores in the thyroid gland fill up. Thus, the increased thyroid hormone need during pregnancy is easily met and the total body iodine level remains constant throughout pregnancy (9).

In areas with mild or moderate iodine deficiency, iodine stores in the thyroid gland decrease by 40% from the first trimester of pregnancy, and plasma iodine concentration decreases as it increases during fetal use. Due to iodine deficiency, there is an 18% growth in the thyroid volume and the increase in volume is proportional to the number of pregnancies. Goiter due to iodine deficiency is rare in the United States. If goiter is detected during pregnancy, Thyroid function test (TFT) should be checked and thyroid sonography should be done (6,10-13). According to World Health Organization (WHO) data is moderately endemic goiter region of Turkey (14). In a study conducted by Hamulu et al. In Izmir and Aydın, they detected 49% of goiter cases of various sizes (16). In our study, we did not find goiter in pregnant women. With the addition of iodine to table salts in accordance with the legal obligation introduced in 1998, the frequency of goiter in our region has decreased significantly in the last 23 years. WHO recommends 250 mcg/day iodine intake during pregnancy and lactation. In our polyclinics, we prefer multivitamin preparations that contain sufficient iodine and recommend table salt fortified with iodine.

TFT is routinely performed in all pregnant women during antenatal follow-up in our hospital. We look for TSH, fT4 and fT3 to evaluate thyroid functions in pregnant women. Turkey Endocrinology and Metabolism Association, the conditions of our country in the evaluation of thyroid function during pregnancy is of the opinion it is more appropriate to look TSH and FT4. Since our country is located in a moderately endemic iodine deficiency zone, thyroid hormone deficiency has the risk of causing many negative consequences during pregnancy, and TSH measurements are at an acceptable cost, TSH measurement should be performed initially in all pregnant women and in all pregnant women (16). American Thyroid Association (ATA) and Turkey Endocrinology and Metabolism Society guidelines recommends: in the first trimester of pregnancy TSH 0.1 to 2.5 mIU/L, in the second trimester TSH 0.2 to 3.0 mIU/L and in the 3rd trimester TSH 3-3.0 mIU/L (16,17). The American Endocrinology Society (AES) and The European Thyroid Association (ETA) make similar recommendations (18,19). In other words, the TSH upper limit should be considered as 2.5 mIU/L for the first trimester and 3.0 mIU/L for the second and third trimesters. In our antenatal outpatient clinic, we follow our pregnant women with thyroid disease with these TFT criteria.

Symptoms of thyroid diseases mimic the symptoms that often occur during pregnancy, and therefore diagnosis becomes difficult during pregnancy. Hyperthyroidism during pregnancy is much less common compared to hypothyroidism. The frequency of overt hyperthyroidism during pregnancy is 0.1-0.4% (20). In our study, the prevalence of hyperthyroidism is 0.11%.

For the diagnosis of overt hyperthyroidism during pregnancy, serum TSH value should be decreased (<0.1 mIU/L) or significantly decreased (<0.01 mIU/L) and serum fT4 and / or fT3 values should be above the normal limits during pregnancy. Clinically, symptoms such as tachycardia,

irritability, sweating and shortness of breath are very confused with the symptoms that occur in normal pregnancy. In addition, there may be findings such as tremor, heat intolerance, weakness in proximal muscles, increased bowel movements, decreased exercise tolerance and hypertension. Hyperthyroidism should be considered in case of not being able to gain weight during pregnancy, even weight loss, irritability, heat intolerance, palpitations, and enlargement of the thyroid gland (goiter). In our study, all of the hyperthyroidic pregnant women are asymptomatic / have no specific symptoms and all hyperthyroidic pregnant women were diagnosed during routine antenatal screening. The most common cause (95%) of overt hyperthyroidism during pregnancy is Graves' disease (21). In Graves' disease, the symptoms initially worsen in the first trimester with the stimulating effect of hCG. Symptoms partially improve in the second half of pregnancy. In most pregnant women, antithyroid drugs can be stopped. However, it becomes heavier again in the postpartum period (22). Rarely, symptomatic hyperthyroidism may occur due to increased T3 levels while fT4 levels are within normal limits (T3 Thyrotoxicosis). In addition, hyperthyroidism may occur due to toxic adenoma, toxic multinodular goiter, viral thyroiditis and pituitary or ovarian tumors (struma ovarii), gestational trophoblastic diseases. In our study, the etiology of hyperthyroidism could not be determined precisely because scintigraphy with radioactive iodine could not be performed in terms of teratogenicity in pregnant women. Patients were given consultancy in terms of postpartum further examination.

For the diagnosis of subclinical hyperthyroidism, TSH should be low and fT3 and fT4 values should be normal. Subclinical hyperthyroidism is usually transient, occurs due to increased hCG in the first trimester and is considered physiological. Subclinical hyperthyroidism can be seen in cases of hyperemesis gravidarum. The frequency of subclinical hyperthyroidism is around 1.3% in early pregnancy (23). In our study, as some of the pregnant women were not followed-up and did not present in the first trimester, no healthy data could be found. In a prospective study involving more than 25000 pregnant women diagnosed with subclinical hyperthyroidism, an increase in poor pregnancy outcomes could not be demonstrated, and therefore treatment of subclinical hyperthyroidism cases during pregnancy was not recommended (24).

Treatment of hyperthyroidic pregnant women is the same as non-pregnant women. Good maternal and fetal outcomes depend on the control of maternal hyperthyroidism. The goal of treatment is to remain mildly hyperthyroid. Because the fetal thyroid is very sensitive to the effect of antithyroid drugs, and there is a risk of fetal goiter and fetal hypothyroidism during treatment (25). For maternal mild hyperthyroidism, fT4 should be slightly above the normal value, while TSH should be between 0.1-0.3 mU/L. TFT is checked every 4-6 weeks and the necessary dose adjustment is made (26). Treatment is indicated in cases of moderate and severe hyperthyroidism due to Graves' disease, toxic adenoma, toxic multinodular goiter, gestational trophoblastic diseases. In our study, since 16 of 17 hyperthyroidism cases had mild hyperthyroidism, and only one case was used with antithyroid drugs. Treatment is not required in subclinical hyperthyroidism (seen in the first trimester of pregnancy / with hyperemesis gravidarum) and hyperthyroidism with mild symptoms. These pregnant women should be followed up by checking TFT after 4-6 weeks. Most hyperthyroidic pregnant women are treated with thioamides (propylthiouracil-PTU, methimazole-MM). In our study, PTU was used, but MM was not used. Thioamides are actively transported to the thyroid gland and inhibit thyroid hormone synthesis. Before starting treatment with thioamides, the hemogram and transaminase level should be checked. Thioamide should not be used when neutrophils <1000 and transaminases are significantly high. Thioamides cross the placenta and have similar effects on the fetal thyroid (27,28). Half of the newborns of pregnant women using thioamide have decreased thyroid function (29).

Beta blockers (propranolol, metoprolol) can be used for tachycardia and tremor in the treatment of hyperthyroidism during pregnancy. In our study, the use of beta blockers was not required. Thyroidectomy in the second trimester may be an option for those who cannot tolerate thioamides or develop agranulocytosis while using them. In our study, thyroidectomy was not performed in hyperthyroidic pregnant women. Pregnancy should be postponed until cases diagnosed with hyperthyroidism before pregnancy become euthyroid. As soon as the patient becomes pregnant, PTU should be started as an antithyroid drug. Those who receive PTU in the first trimester can continue with PTU throughout the whole pregnancy or they can switch to MM in the second trimester. MM is 20-30 times stronger than PTU and the risk of maternal and fetal hypothyroidism is higher. PTU is more hepatotoxic than MM, and most of PTU-induced liver failure occurs in the first 60 days of treatment. Both antithyroid drugs are teratogenic. MM is more teratogenic than PTU and birth defects observed during MM use are more frequent and severe when compared with PTU (30-32). Therefore, PTU was preferred as an antithyroid drug in our study. In terms of birth defects caused by thioamides, especially the first 6-10 weeks are the riskiest period. Therefore, PTU is often preferred in the first trimester. Serious cases of liver failure due to PTU have been reported (33). If there is an increase in transaminases while using PTU in the first trimester, it is mandatory to switch to MM in the second trimester. However, while using MM, PTU can be continued throughout pregnancy in cases suitable for maternal and fetal hypothyroidism risk (34). As the starting dose, thioamides are started at the lowest dose to minimize the risk of hypothyroidism in the fetus. PTU is used as 50 mg 2x1 / day or 3x1 / day, MM 5-10 mg / day. If Graves' disease often goes into spontaneous remission at the 3rd trimester, thioamides can be discontinued at the 3rd trimester based on TFT and TRAb (thyrotropin-TSH receptor antibodies) antibody measurements. Thioamides are continued throughout pregnancy as there is no improvement in toxic adenoma and toxic multinodular goiter. TFT (TSH and FT4) should be checked every 4 weeks in pregnant women using thioamide. If thioamides are discontinued during early pregnancy, they are monitored in terms of the risk of hyperthyroidism by examining once a week in the first trimester and once a month in the next period. If antithyroid drugs are changed, TFT should be checked 2 weeks after the change. When adjusting the doses of antithyroid drugs, FT4 should be at the upper limit of normal or slightly higher. TSH should be below the reference value. Serum TRAb concentration should be checked in pregnant women who are diagnosed with hyperthyroidism and using thioamide, and if it is high, it should be checked again at the 2nd and 3rd trimesters. If the TRAb becomes negative in the serum, it indicates a remission of Graves' disease and the dose of thioamides may be reduced or discontinued. If the TRAb level is high in the late stages of pregnancy, the risk of fetal and neonatal hyperthyroidism is increased. Liver failure may occur at any stage of treatment in PTU. It has a sudden onset and a rapid course. Transaminases are checked every 4 weeks in conjunction with TFT. If transaminases rise to 3 times normal, the PTU should be discontinued. The patient should be monitored closely and it should be observed that transaminases return to normal. If the progressive increase continues, it should be referred to gastroenterology in terms of the risk of liver failure. Thyroidectomy may rarely be required in patients with intolerance due to thioamide allergy or agranulocytosis. Risk of spontaneous abortion and premature birth due to thyroidectomy during pregnancy is high (35). The best time for thyroidectomy is the 2nd trimester.

Diagnosis and treatment of hypothyroidism during pregnancy is the same as for non-pregnant women. Hypothyroidism is the most common thyroid dysfunction during pregnancy (36). In our study, the prevalences of hyperthyroidic and hypothyroidic pregnant women are quite close to each other. The reason for this is that our study is hospital-based, not community-based, and the possibility of bias due to patients referred to our hospital, which is a tertiary center, from the environment. While most

hypothyroidic pregnant women are asymptomatic, those who are symptomatic (weakness, cold intolerance, constipation, weight gain) may be overlooked considering that they are due to pregnancy. In our study, all hypothyroidic pregnant women have no asymptomatic / specific symptoms. All hypothyroidic pregnant women were diagnosed in routine antenatal screening.

For the diagnosis of overt hypothyroidism during pregnancy, serum TSH level should be high and fT4 level should be low. The prevalence of overt hypothyroidism is 0.3-0.5% (37). In our study, this rate is 0.12%. The rarity of hypothyroidic pregnancies is due to the high first trimester spontaneous abortion rates in the anovulatory and pregnant women of hypothyroidic women (38-40). In hypothyroidic pregnancies, there is an increased risk of preeclampsia, ablation placenta, preterm birth, low birth weight, increased cesarean section rate and postpartum hemorrhage (41-43). In our study, no obstetric complications other than macrosomia were found in hypothyroidic pregnant women.

In overt hypothyroidism, treatment should be done early and effectively. Levothyroxine (LT4) is used in the treatment. In those who had hypothyroidism before pregnancy, LT4 dose is increased by 30% when they become pregnant. In those diagnosed with overt hypothyroidism during pregnancy, the LT4 dose is 1.6 mcg/kg (average 100-125 mcg/day). The LT4 dose is adjusted by monitoring TSH every 4-6 weeks. The target TSH value should be <2.5 mU/L (22).

For the diagnosis of subclinical hypothyroidism, the TSH level should be high and the fT4 level should be normal. It is more common than overt hypothyroidism. Its prevalence is around 2-2.5% (44,45)

In our study, as some of the pregnant women were not followed-up and did not present in the first trimester, no healthy data could be found. Complication risk is lower than overt hypothyroidism. In some studies, it has been reported that the risk of preeclampsia, preterm birth, ablation placenta, premature rupture of membranes, neonatal death and abortus is increased compared to euthyroid pregnant women (46-50).

If TPO antibodies are positive in a pregnant woman with subclinical hypothyroidism, she has a high risk for adverse pregnancy outcomes (51). In our study, the number of pregnant women who were positive for TPO antibody was 2 (11.2%) and no obstetric complication was found in them. He reported that the risk of pregnancy-related complications is significantly high in patients with TPO positive and TSH >2.5 mU/L in ATA (3). The treatment of subclinical hypothyroidism is controversial. ATA recommends treatment with 1 mc/kg LT4 for those with TPO antibody positive and TSH >2.5 mU/L and those with TPO antibody negative but TSH >10 mU/L (3). In our study, those with TPO antibody positive and TSH >2.5 mU/L are routinely treated in cooperation with the endocrinology outpatient clinic.

In regions where iodine in the diet is sufficient, the most common cause of hypothyroidism during pregnancy is Hashimoto's disease (chronic autoimmune thyroiditis). In areas with iodine deficiency, hypothyroidism is due to iodine deficiency and goiter is seen together. Other causes of hypothyroidism are radiation, thyroid surgery, pituitary and hypothalamus diseases.

Screening of asymptomatic pregnant women for hypothyroidism in the first trimester is controversial. Instead of screening all pregnant women, screening is recommended for risky pregnancies. Those who live in areas with iodine deficiency, have hypothyroidism symptoms, have a

history of thyroid disease in themselves or in their family, those who have a positive TPO antibody in their anamnesis, those with goiter, Type 1 diabetes, those who receive radiation to the head and neck region, those who have recurrent pregnancy losses, Those with a history of preterm birth, morbid obesity ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), infertile women, those who have undergone thyroid surgery, and those who use amiodarone / lithium / iodinated radiological contrast agents are screened by checking TSH in the first trimester (3,18,52). In our study, routine TFT screening is performed on all pregnant women who apply to the pregnancy outpatient clinic, as required by our clinical practice. Turkey also Endocrinology and Metabolism Association, our approach to our Similarly, pregnant and planning to all women in all pregnant women are initially proposed the introduction of TSH measurements (16). If TSH is $<2.5 \text{ mU/L}$, further testing is not required. If TSH $>2.5 \text{ mU/L}$ and TPO antibody is positive, it should be treated with LT4 (3).

Thyroid hormone antibody (TPO or thyroglobulin antibody) is positive in 10-20% of pregnant women who are euthyroid according to TSH and fT4 values in the first trimester (37). Detection of high thyroid peroxidase (TPO) antibodies in euthyroid pregnant increases the risk of adverse pregnancy outcomes. In addition, the risk of subclinical hypothyroidism and postpartum thyroiditis increased in these pregnant women in the first trimester. Subclinical hypothyroidism develops in 20% of untreated TPO antibody positive pregnant women (53). Pregnant women with positive euthyroid and TPO antibodies have an increased risk of abortion, preterm birth, large for gestational age (LGA), perinatal mortality (54). Treatment of pregnant women with positive euthyroid and TPO antibody is controversial. In some publications in the literature, it was reported that the rates of abortion and preterm delivery in pregnant women treated with levothyroxine (T4) in this group were lower than those who did not (53). Another study, on the other hand, reported that there was no difference in abortion and preterm birth between those treated with levothyroxine and those who were not treated with levothyroxine in the same patient group (55). Some authors do not consider treatment appropriate in pregnant women with TSH $<4 \text{ mU/L}$ and TPO antibody, while other authors recommend TSH $>2.5 \text{ mU/L}$, 50 mcg/day levothyroxine for those with TPO antibody positive and a history of abortion. Another group of authors recommend 50 mcg/day levothyroxine directly if TSH $>2.5 \text{ mU/L}$ and TPO antibody is positive, regardless of the abortion history. In ATA, it suggests that there is not enough evidence to start treatment for TPO positive and euthyroid pregnant women and that these pregnant women should be followed up in terms of hypothyroidism (3). In our study, TPO antibody screening was not routinely performed from euthyroid pregnant women.

In conclusion, normal thyroid gland and thyroid hormones are essential for the continuation of pregnancy and healthy development of the embryo / fetus. Adequate counseling should be given to women planning pregnancy, and expectant mothers with thyroid dysfunction should be preconceptional euthyroid. In addition, all pregnant women in should be screened in the first trimester in terms of thyroid dysfunction and an effective treatment should be given priority.

References

1. Krassas, G. E., Poppe, K. & Glinioer, D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev.* 31, 702–755 (2010).
2. Singh S, Sandhu S. 2020 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.

3. Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., ... Sullivan, S. (2017) 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, 27(3), 315–389.
4. Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:689.
5. Ballabio M, Poshychinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:824.
6. Glinioer D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:276.
7. Yeo CP, Khoo DH, Eng PH, et al. Prevalence of gestational thyrotoxicosis in Asian women evaluated in the 8th to 14th weeks of pregnancy: correlations with total and free beta human chorionic gonadotrophin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:391.
8. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, et al. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1333.
9. Liberman CS, Pino SC, Fang SL, Braverman LE, Emerson CH.:Circulating iodide concentrations during and after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:3545–3549.
10. Brander L, Als C, Buess H, Haldimann F, Harder M, Hanggi W, Herrmann U, Lauber K, Niederer U, Zurcher T, Burgi U, Gerber H.: Urinary iodine concentration during pregnancy in an area of unstable dietary iodine intake in Switzerland. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26:389–396.
11. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331:1072.
12. Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hegedüs L. Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and post partum: the goitrogenic effect of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1216.
13. Rotondi M, Amato G, Biondi B, et al. Parity as a thyroid size-determining factor in areas with moderate iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4534.
14. Assesment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva, World Health Organization (WHO/NHD/01.1). 2001.
15. Hamulu F, Karabulut B, Özgen G, Saydam G, Yılmaz C, Tüzün M, Kabalak T. Goiter incidence in the Aegean region and the role of drinking water and hereditary factors in goiter development. *Turkish J of Endocrinology and Metabolism* 2:59-61, 1998.
16. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Türkiye Klinikleri Yayın Seri No: 157. 2017. ISBN: 978- 975-9118-66-2.
17. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C et al 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017; Volume 27, Number 3: 315-389.
18. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-65.

19. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska- Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014;3:76-94.
20. Chang DL & Pearce EN Screening for Maternal Thyroid Dysfunction in Pregnancy: A Review of The Clinical Evidence and Current Guidelines. *J Thyroid Res* 2013, 851326 (2013).
21. Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31:702.
22. Casey BM, Leveno KJ.: Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1283-1292.
23. Fan J, Zhang Y, Zhang C, et al. Persistency of Thyroid Dysfunction from Early to Late Pregnancy. *Thyroid* 2019; 29:1475.
24. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2006;107(2 pt 1):337-341.
25. Momotani N, Noh J, Oyanagi H, et al. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med* 1986; 315:24.
26. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26:1343.
27. Roti E, Minelli R, Salvi M. Clinical review 80: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1679.
28. Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3633.
29. Momotani N, Noh J, Oyanagi H, et al. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med* 1986; 315:24.
30. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4373.
31. Andersen SL, Lönn S, Vestergaard P, Törring O. Birth defects after use of antithyroid drugs in early pregnancy: a Swedish nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2017; 177:369.
32. GH, Kim TH, Chung JH. Antithyroid Drugs and Congenital Malformations: A Nationwide Korean Cohort Study. *Ann Intern Med* 2018; 168:405.
33. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid* 2009; 19:673.
34. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26:1343.
35. Roti E, Minelli R, Gardini E, et al. Controversies in the treatment of thyrotoxicosis. *Adv Endocrinol Metab* 1994; 5:429.
36. Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K & Cooper DS Hypothyroidism in Pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 1, 228–237 (2013).



37. Stagnaro-Green A et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc* 21, 1081–125 (2011).
38. GOLDSMITH RE, STURGIS SH, LERMAN J, STANBURY JB. The menstrual pattern in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1952; 12:846.
39. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12:63.
40. Hallengren B, Lantz M, Andreasson B, Grennert L. Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy. *Thyroid* 2009; 19:391.
41. LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid* 2005; 15:60.
42. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81:349.
43. Männistö T, Mendola P, Grewal J, et al. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2725.
44. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7:127.
45. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35:41.
46. Liu H, Shan Z, Li C, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid* 2014; 24:1642.
47. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, et al. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005; 15:351.
48. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 105:239.
49. Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105.
50. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2016; 26:580.
51. Liu H, Shan Z, Li C, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid* 2014; 24:1642.
52. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 223. *Obstet Gynecol* 2020; 135:1496.
53. Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2587.
54. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:772.

55. Negro R, Schwartz A, Stagnaro-Green A. Impact of Levothyroxine in Miscarriage and Preterm Delivery Rates in First Trimester Thyroid Antibody-Positive Women With TSH Less Than 2.5 mIU/L. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:3685.

Presentation ID/Sunum No= 259

Oral Presentation / Sözlü Sunum

XRCC3, XRCC4, BAX ve BCL-2 Gen Polimorfizmleri ve Meme Kanseri İlişkisi

**Uzman Dr. Emre Özoran¹ , Dr. Fadime Didem Can Trabulus² ,
Araştırmacı Duygu Erhan³ , Doç.Dr. Bahadır Batar⁴ ,
Prof.Dr. Mehmet Güven³**

¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi

²İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

³İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi

⁴Namık Kemal Üniversitesi

Abstract

Purpose: Breast cancer is the most common malignancy in women in developed countries and the leading cause of cancer-related death in women worldwide. Genetic risk factors associated with breast cancer incidence have been identified. The aim of this study is to determine the effects of XRCC3 Thr241Met(rs861539), XRCC4 G(-1394)T(rs6869366) DNA repair and Bax G(-248)A(rs4645878), BCL2 C(-938)A(rs2279115) apoptotic gene polymorphisms and breast cancer.

Materials&Methods: Demographical information was obtained by interviews; histopathological data was evaluated; genetic analysis was performed using blood samples. DNA repair and apoptotic gene polymorphisms were detected by using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) technique.

Results: 175 patients and 158 healthy controls were enrolled in the study. Patients (53±12 years, 21-84 years) and controls (54±9 years, 25-85 years) were not different in terms of age (P=0.44). Smoking rate was 35% in the patients and 37% in the controls; Smoking status was not significantly different between the groups (P=0.81). Breast cancer risk was 5.43 times more in individuals with AA genotype of Bax G(-248)A(rs4645878) (p=0.002). The risk of metastasis was 11 times with this genotype. It was associated with 6 times more risk of having a tumor larger than 2 cm. The risk of breast cancer was 2.77 times more in individuals carrying the Met/Met genotype of XRCC3 Thr241Met (rs861539) (p=0.009). The risk of having advanced clinical stage (stage III+IV) with the Met/Met genotype was 4 times more increased. No relationship with breast cancer was found with XRCC4 G(-1394)T(rs6869366) and BCL2 C(-938)A(rs2279115) gene polymorphisms.

Conclusion: Multi-center trials using subjects with genetic variations are needed to establish the relationship between breast cancer and single gene polymorphism.

Keywords: Breast cancer, DNA repair, apoptosis, gene polymorphism

XRCC3, XRCC4, BAX ve BCL-2 Gen Polimorfizmleri ve Meme Kanseri İlişkisi

Özet

Arka plan: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir. Meme kanseri ile ilişkili bir çok genetik risk faktörü tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amacı DNA onarımında görev alan XRCC3 Thr241Met (rs861539), XRCC4 G (-1394) T (rs6869366) ve apoptotik süreçte rol oynayan BAX G (-248) A (rs4645878), BCL2 C (-938) A (rs2279115) gen polimorfizmleri ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi incelemektir.



Gereç ve Yöntemler: Periferik kan örnekleri kullanılarak genotipler, polimeraz zincir reaksiyon-sınırlama fragman uzunluğu polimorfizmi (PCR-RFLP) tekniği kullanılarak tespit edildi. Çalışmaya 175 hasta ve 158 sağlıklı kontrol alındı.

Bulgular: rs4645878 polimorfizminde AA genotipi olan bireylerde meme kanseri riski 5,43 kat daha fazla olarak tespit edildi ($p = 0,002$). Bu genotipe sahip hastalarda metastaz riskinin 11 kat artmış olduğu tespit edildi. Ayrıca bu genotipe sahip olan hastalarda 2 cm'den büyük tümör olması riski altı kat daha fazla olarak saptandı. rs861539 polimorfizminde Met/Met genotipine sahip bireylerde meme kanseri riski 2,77 kat daha fazla olarak tespit edildi ($p = 0,009$). Ayrıca Met/Met genotipli hastalarda, ileri klinik evreye (evre III + IV) sahip olma riski 4 kat daha artmıştır. rs6869366 ve rs2279115 polimorfizmleri ile meme kanseri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: DNA tamir ve apoptotic süreçlerde rol oynayan gen polimorfizlerinin hem meme kanser riskinde hem de hastaların klinik bulgularında önemli rol oynadığı gözlenmiş olup, bu bulgulardan yola çıkarak yapılacak ileri moleküler çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Introduction

Breast cancer is one of the most common malignancy seen in women and one of the leading reasons of cancer related mortality in developed countries. The lack of clear knowledge about the molecular mechanisms responsible for the development of breast cancer, empowers the need for detailed and all round studies on this subject. Although its etiology is not clearly known, several genetic risk factors related to the high incidence have been defined. Studies have suggested that DNA repair and apoptosis mechanisms could have a role in the development of breast cancer. It has been reported that DNA repair and apoptosis gene polymorphisms could affect the breast cancer risk (1, 2).

DNA repair mechanisms play major roles in the sustainability of genomic integrity. Various types of DNA damages have been repaired with various types of DNA repair mechanisms. DNA double strand breaks could result from factors like; free radicals of endogenous origin, exogenous chemicals and ionizing radiation (3). Mammal cells have established two different pathways for the repair of DNA double strand breaks; homologous recombination (HR) and non-homologous end joining (NHEJ). Epidemiological studies have shown that DNA double strand breaks are a risk factor in the development of breast cancer (4). These findings, put the genes responsible for DNA double strand break repair important candidates for further studies.

Aiding in preserving the stability of the chromosome, X-ray repair cross-complementing group 3 (XRCC3) gene is enrolled the HR pathway. The product protein is enrolled in preserving the stability of the chromosome and in case of DSBs mending the DNA damage. XRCC3 gene has been mapped at 14q32.3 of the human chromosome. XRCC3 protein interacts with Rad51 during the repair process of DNA double strand breaks aiding in the sustainability of DNA. The X-ray cross-complementing group 4 (XRCC4) is an important component of NHEJ. XRCC4 gene has been mapped at 5q13-q14 of the human chromosome. XRCC4 protein forms a complex interacting with DNA ligase IV in the repair process of DNA double strand breaks. This complex is responsible for the ligation step of NHEJ repair. Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) occurring in the XRCC3 and XRCC4 genes could enhance the injury caused by the unrepaired DNA damage leading to inclination to malignancy.

Apoptosis is programmed cell death at physiologic and pathologic circumstances. The disruptions in the apoptotic pathways could lead to development of cancer by affecting cellular hemostasis (5). Apoptotic process is regulated by several pro- or anti-apoptotic proteins. BCL-2 is a pro-apoptotic protein while Bax is an anti-apoptotic protein. The levels of these two proteins are important indicators in the rate of apoptosis. BCL -2 gene has been mapped at 18q21.3 in the human chromosome. BCL-2

C(-938) polymorphism at the promoter region of *BCL-2* gene is the most common polymorphism. This polymorphism has been associated with predisposition to breast cancer (6). *Bax* gene has been mapped at 19q13.3. *Bax* G(-238)A polymorphism at the promoter region of the *Bax* gene has been associated with decreased *Bax* expression (7).

In our study, we investigated the relationship between breast cancer risk and genetic variations in DNA repair (*XRCC3* Thr241Met and *XRCC4* G(-1394)T) and apoptosis (*Bax* G(-248)A and *BCL2* C(-938)A) pathways. Our results could aid in linking the presence of gene polymorphism with clinical findings.

Materials and methods

Study population

The study population consisted of 175 female patients with breast cancer who admitted to the breast disease outpatient clinic of Istanbul Education and Research Hospital. The control group consisted of 158 women with the same demographic status as the disease group. The demographical information of the patients was obtained by one on one interviews. Histopathological diagnosis and data were obtained with the permission of the Pathology Department. The distributions of clinical characteristics of the patients are shown in Table 1.

The study was approved by the ethics committee of Istanbul Education and Research Hospital. The funding for genetic analysis was provided by the Education and Planning Committee of the same hospital. Genetic analysis was performed in Medical Biology Department of Istanbul University Cerrahpasa School of Medicine.

Extraction of DNA and genotyping analysis

Blood samples were taken into, vacuumed, sterile K3-EDTA tubes (2 ml), and stored at -20° C until analysis. At the day of analysis, total genomic DNAs were prepared using DNA isolation kit (High Pure PZR Preparation Template kit, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, GE) according to the manufacturer's instructions.

Genotyping of *XRCC3* Thr241Met, *XRCC4* G(-1394)T, *Bax* G(-248)A, and *BCL2* C(-938)A was determined by using the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) assay. PCR was initially performed to determine the polymorphic regions using suitable primers. PCR products were further subjected to digestion with restriction enzymes (Table 2). The PCR products were visualized by electrophoresis through a 3% agarose gel. The relative size of the PCR products was determined through comparison of the migration of a 50-1000 bp DNA molecular weight ladder (Invitrogen, Grand Island, NY, USA). In the event of any conflicts, the genotypes were repeated.

Statistical analysis

Mean and standard deviations (SDs) were shown as continuous variables. Student's t test was used in portraying the differences among two continuous variables. Chi square (χ^2) or Fischer's exact test (two sided) were utilized in evaluation the genotypes and alleles, and test for deviation of genotype distribution from Hardy-Weinberg equilibrium. P values of <0.05 were considered statistically significant. The odds ratio (OR) and their 95 % confidence intervals (CIs) were calculated to estimate the strength of the association. The data were analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 18.0).

Results

Our study consisted of 175 patients and 158 healthy controls. Patients (53 ± 12 years, range from 21 to 84 years) and controls (54 ± 9 years, range from 25 to 85 years) were not different in terms of age ($P=0.44$). Smoking rate was 35% in the patients and 37% in the controls. Smoking status was not significantly different between patients and controls ($P=0.81$).

The distributions of the *XRCC3* Thr241Met, *XRCC4* G(-1394)T, *Bax* G(-248)A, and *BCL2* C(-938)A genotypes were in accordance with the HWE among the cases and controls.

In the analysis of *Bax* G(-248)A gene polymorphism, homozygote expression (AA genotype) of *Bax* -248A allele was associated with 5 times increased risk of breast cancer (OR=5.43, 95% CI=1.70-15.84; $P=0.002$). *Bax* -248 AA genotype was seen in 3% of the control group and 14% of the patients. The frequency of the G allele was 69% in the patients and 74% in the controls. The frequency of the A allele was 31% in the patients and 36% in the controls. The difference was not statistically significant (Table 3). In the analysis of *XRCC3* Thr241Met polymorphism, women with homozygote expression (Met/Met genotype) of 241Met allele had three times increased risk of breast cancer (OR=2.77, 95% CI=1.26-6.11; $P=0.009$). *XRCC3* 241 Met/Met genotype was seen in 9% of the controls and 19% of the patients. The frequency of the *XRCC3* 241Thr allele was 55% in the patients and 65% in the controls. The frequency of the *XRCC3* 241Met allele was 45% in the patients and 35% in the controls. These results were not statistically significant (Table 3). No such significant difference between groups was observed for neither the genotypes nor the alleles of *BCL2* C(-938)A, and *XRCC4* G(-1394)T polymorphisms (Table 3).

We investigated the association between the clinical characteristics of the patients and *XRCC3* Thr241Met, *XRCC4* G(-1394)T, *Bax* G(-248)A, and *BCL2* C(-938)A genotypes. The *Bax* G(-248)AA genotype defined as the risk genotype was associated with metastatic status ($P=0.02$) and tumor Size ($P=0.02$). Patients with AA genotype had 11 times increased risk of having metastasis (OR:10.8, 95% CI:1.40-82.7). The patients with the AA genotype had 6 times increased risk of having tumor sizes more than 2 cm (OR: 6.1, 95% CI:1.2-30.0). In addition, *XRCC3* 241 Met/Met genotype defined as the risk genotype was associated with Clinical Stage ($P=0.02$). Patients with Met/Met genotype had 4 times increased risk of being Clinical Stage III+IV (OR: 3.85, 95% CI:1.20-12.7). On the other hand, *XRCC4* G(-1394)T and *BCL2* C(-938) gene polymorphism and all of the disease parameters did not have any statistically significant relationship.

Discussion

We investigated the relationship between the risk of breast cancer and *XRCC3* Thr241Met, *XRCC4* G(-1394)T, *Bax* G(-248)A, *BCL2* C(-938)A gene polymorphisms. These genes code for the proteins enrolled in DNA injury repair and apoptosis which are important processes in carcinogenesis. Several studies addressed the polymorphisms on these genes. The results from the previous studies show variations. The genetic differences endemic in a geographical area could be one of the reasons. The frequency of genetic variants associated with a gene polymorphism in a particular population is an important determinant of the breast cancer risk. Thus, differences in the incidence of variant alleles associated with a polymorphism among societies may lead to different results.

In our study, women with homozygote *Bax* -248A allele (AA genotype) had 5 times more risk of developing breast cancer. In addition, status of metastasis and tumor size were associated with this

genotype. These findings were similar with the study of Kholoussi et. al (8). They found that presence of heterozygote variant *Bax* -248A allele (GA genotype) was associated with higher grade (grade 3 or more), T2 status and having lobular disease. Similar results were obtained in homozygote and heterozygote *Bax* -248A variant alleles (GA genotype + AA genotype), thus making *Bax* G(-248)A -248A variant allele as the “risk allele”.

The relationship between *Bax* G(-248)A gene polymorphism and clinical parameters in different types of cancer has been studied previously with various different results. Wang et. al. studied the effects of *Bax* G(-248)A gene polymorphism and survival in gastric cancer patients receiving postoperative chemotherapy. In their study, having at least one variant genotype in *Bax* G(-248)A was associated with increase in the recurrence risk and poorly affecting survival (9). Gu et. al. studied the relationship of *Bax* G(-248)A gene polymorphism and hematological toxicity in patients with advanced stage small cell lung cancer receiving platinum based chemotherapy. They showed that *Bax* G(-248)A gene polymorphism did not affect survival (10).

The analysis we conducted on *XRCC3* Thr241Met polymorphism portrayed that, homozygote expression of 241Met allele (241Met/Met) was associated with 3 times increased risk of developing breast cancer. This genotype was also associated with clinical stages of III+IV. Chai et al. performed a meta-analysis on *XRCC3* Thr241Met gene polymorphism and breast cancer arriving at similar results as our study. In that study having 241 Met/Met genotype in *XRCC3* Thr241Met gene polymorphism was reported as a risk factor for breast cancer especially in the Asian population (11). Qureshi et al. studied the effects of *XRCC3* (Thr241Met) gene polymorphism and breast cancer and their results were similar with our study (12). In their study 241Met/Met genotype was associated with 1.5 times increased risk of developing breast cancer. Similar results as our study were obtained by Jara et al., who studied the effects of *XRCC3* Thr241Met gene polymorphism and breast cancer (13). It was shown that *XRCC3* 241Met allele carriers had increased risk of developing breast cancer. Smith et al.’s study on the same relationship with breast cancer patients and healthy controls was in parallel with our study, finding to relationship with *XRCC3* Thr241Met gene polymorphism and breast cancer (14). On the other hand, in the study by Romanowicz H et al. investigating the relationship between DNA repair gene polymorphisms and breast cancer; *XRCC3* Thr241Met gene polymorphism was not associated with the risk of breast cancer (15)

The relationship between *XRCC3* Thr241Met gene polymorphism and breast cancer was not studied previously. Nonetheless, Ji et. al. showed that *XRCC3* Thr241Met gene polymorphism did not have an effect on response to chemotherapy treatment and overall survival in osteosarcoma patients (16).

In our study, we did not find a relationship with *BCL2* C(-938)A gene polymorphism and breast cancer like Searle et al. (17). Neither breast cancer nor the lymph node involvement related survival were associated with this polymorphism. Zhang et al. conducted a study on investigating the relationship between *BCL2* C(-938)A gene polymorphism and breast cancer. They found that patients with AA genotype had 2.37 times more risk of developing breast cancer than people with AC and CC genotypes (18). This genotype was related with lymph

node positivity and pathological diagnosis. The incidence of the genotypes in the study group (based on the control group) were: 7.5% was AA, 49.5% was AC and 43% was CC. In our study, 31% was AA, 48% was CA and 21% was AA genotype in the control group. The difference in the incidence of AA genotype between the two populations could be the reason for the absence of a relationship between breast cancer and *BCL2* C(-938)A gene polymorphism in our study (7.5% vs 31%). Bhushann et al. showed the relationship between this polymorphism and breast cancer in contrast with our study (19).

In our study, no statistically significant relationship was found between *XRCC4* G(-1394)T gene polymorphism and breast cancer. In the study of Chiu et al., on the other hand, homozygote or heterozygote expression of -1394T allele increased the risk of breast cancer. The difference between this study and our study could result from the difference in the incidence of the variant allele (20). While the incidence of these variant allele as homozygote was 0% in that study, it was 43% in our study. In their meta-analysis Zhou et al. showed the relationship with this polymorphism and breast cancer. (21). Romanowicz et al. (15) and Saadat et al. (22) did not find a relationship with this polymorphism and breast cancer in parallel with our study.

Apoptosis and DNA repair are important processes establishing the road leading to cancer development. The proteins utilized during these process play important roles. Gene polymorphism have key roles in the activity of these proteins. The risks and roles of these polymorphisms and their relationship with clinical parameters have been shown in the literature. Our study have shown that these polymorphisms have significant roles in the development of breast cancer, studying four different gene polymorphisms in the Turkish population for the first time.

Conflict of Interest Statement:

Declaration of interest: None for all of the authors

Funding Source:

Istanbul Education and Research Hospital funded the research as a part of general surgery residency thesis.

Ethical Approval:

The ethical approval was obtained from Istanbul Education and Research Hospital ethics committee on February 2014.

Reference

1. Gochhait S, Bukhari SI, Bairwa N, Vadhera S, Darvishi K, Raish M, Gupta P, Husain SA, Bamezai RN: Implication of BRCA2 -26G > A 5' untranslated region polymorphism in susceptibility to sporadic breast cancer and its modulation by p53 codon 72 Arg > Pro polymorphism. *Breast Cancer Res* 2007, 9:R71.
2. Tang,D.G. et al. (1997) Target to apoptosis: a hopeful weapon for prostate cancer. *Prostate*, 32, 284–293.
3. Brown LF, Berse B, Jackman RW, et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer. *Hum Pathol.* 26:86-91, 1995
4. Gasparini G, Toi M, Gion M, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein in node-negative breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:139-147.



5. Bargou RC, Daniel PT, Mapara MY, et al. Expression of the bcl-2 gene family in normal and malignant breast tissue: low bax-alpha expression in tumor cells correlates with resistance towards apoptosis. *Int J Cancer*.1995; 60:854-859.
6. Binder C, Marx D, Binder L, et al. Expression of Bax in relation to Bcl-2 and other predictive parameters in breast cancer. *Ann Oncol*. 1996;7:129-133.
7. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:9212-9217.
8. Kholoussi N. M., El-Nabi S. E. H., Esmail N. N., El-Bary N. M. A. Evaluation of Bax and Bak Gene Mutations and Expression in Breast Cancer. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 249372.
9. Wang X1, Lin Y, Lan F, Yu Y, Ouyang X, Liu W, Xie F, Wang X, Huang Q. BAX and CDKN1A polymorphisms correlated with clinical outcomes of gastric cancer patients treated with postoperative chemotherapy. *Med Oncol*. 2014 Nov;31(11):249. doi: 10.1007/s12032-014-0249-4. Epub 2014 Sep 30.
10. Gu S1, Wu Q, Zhao X, Wu W, Gao Z, Tan X, Qian J, Chen H, Xie Y, Jin L, Han B, Lu D. Association of CASP3 polymorphism with hematologic toxicity in patients with advanced non-small-cell lung carcinoma treated with platinum-based chemotherapy. *Cancer Sci*. 2012 Aug;103(8):1451-9. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02323.x. Epub 2012 Jun 18.
11. Chai F, Liang Y, Chen L, Zhang F, Jiang J. Association between XRCC3 Thr241Met Polymorphism and Risk of Breast Cancer: Meta-Analysis of 23 Case-Control Studies. *Med Sci Monit*. 2015 Oct 25;21:3231-40
12. Qureshi Z, Mahjabeen I, Baig R, Kayani M. rrelation between selected XRCC2, XRCC3 and RAD51 gene polymorphisms and primary breast cancer in women in Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(23):10225-9.
13. Jara L, Dubois K, Gaete D, de Mayo T, Ratkevicius N, Bravo T, Margarit S, Blanco R, Gómez F, Waugh E, Peralta O, Reyes JM, Ibáñez G, González-Hormazábal P. Variants in DNA double-strand break repair genes and risk of familial breast cancer in a South American population. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(3):813-22.
14. Smith T. R., Miller M. S., Lohman K., Lange E. M. ve ark. Polymorphisms of XRCC1 and XRCC3 genes and susceptibility to breast cancer. *Cancer Letters* 190 (2003) 183–190.
15. Romanowicz H, Pyziak Ł, Jabłoński F, Bryś M, Forma E, Smolarz B. [Analysis of DNA Repair Genes Polymorphisms in Breast Cancer. Pathol Oncol Res](#). 2017;23(1):117-123.
16. Ji WP, He NB. Investigation on the DNA repaired gene polymorphisms and response to chemotherapy and overall survival of osteosarcoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Jan 1;8(1):894-9. eCollection 2015.
17. Searle C.J., Brock I. W., Cross S. S., Balasubramanian S. P. ve ark. A BCL2 promoter polymorphism rs2279115 is not associated with BCL2 protein expression or patient survival in breast cancer patients. *SpringerPlus* 2012, 1:38.
18. Zhang N, Li X, Tao K et al. BCL-2 (-938C > A) polymorphism is associated with breast cancer susceptibility. 2011;12:1-7.
19. Bhushann Meka P, Jarjapu S, Vishwakarma SK, Nanchari SR, Cingeetham A, Annamaneni S, Mukta S, Triveni B, Satti V. Influence of BCL2-938 C>A promoter polymorphism and BCL2 gene expression on the progression of breast cancer. *Tumour Biol*. 2016 May;37(5):6905-12.
20. Chiu CF, Wang HC, Wang CH, Wang CL ve ark. A new single nucleotide polymorphism in XRCC4 gene is associated with breast cancer susceptibility in Taiwanese patients. *Anticancer Res*. 2008 Jan-Feb;28(1A):267-70.

21. Zhou LP, Luan H, Dong XH, Jin GJ, Ma DL, Shang H. Association of functional polymorphisms of the XRCC4 gene with the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(7):3431-6.
22. Saadat M, Saadat S. Susceptibility to Breast Cancer and Intron 3 Ins/Del Genetic Polymorphism of DNA Double-Strand Break Repair Gene XRCC4. *J Med Biochem*. 2015 Oct;34(4):409-413.

Table 1. Distribution of clinical characteristics of the patients

Characteristics	Patients
Age (years)	53±12
Range	21-84
Smoking status	
Smoker	61
Nonsmoker	114
Grade	
I+II	99
III+IV	42
Histopathology	
Invasive duct carcinoma	114
Lobular	10
Other	18
Clinical Stage	
I+II	98
III+IV	42
Tumor Size	
Smaller than 2 cm	66
Larger than 2 cm	76
Estrogen Receptor	
Positive	115
Negative	24
Progesterone Receptor	
Positive	101
Negative	39
HER-2 Receptor	
Positive	30
Negative	112
Triple Negative Status	
Positive	11
Negative	130
Lymph Node Status	
Positive	85
Negative	51
Distant Metastasis	
Positive	3
Negative	139

* Some of the patient's demographical data could not be found.

Table 2. PCR and RFLP procedures and expected products of *XRCC3 Thr241Met*, *XRCC4 G(-1394)T*, *Bax G(-248)A* and *BCL2 C(-938)A* genes

Genes	Primers (forward and reverse)	PCR product	Restriction enzyme	Restriction Products
<i>XRCC3 Thr241Met</i>	5'-GGTCGAGTGACAGTCCAAAC-3' 5'-TGCAACGGCTGAGGGTCTT-3'	456 bp	NlaIII (37 °C)	Thr/Thr: 316+140 bp Met/Met: 211+140+105 bp
<i>XRCC4 G(-1394)T</i>	5'-AGAAGGGCAATCCACCTTTG-3' 5'-AGCATTAGCGCTTCTCGAG-3'	257 bp	Mbo II (37 °C)	GG: 165+92 bp TT: 257 bp
<i>Bax G(-248)A</i>	5'-CATTAGAGCTGCGATTGGACCG-3' 5'-GCTCCCTCGGGAGGTTTGGT-3'	109 bp	Msp I (37 °C)	GG: 89 + 20 bp AA: 109 bp
<i>BCL2 C(-938)A</i>	5'-CTGCCTTCATTTATCCAGCA-3' 5'-GGCGGCAGATGAATTACAA-3'	262 bp	Bcc I (37 °C)	CC: 154+108 bp AA: 262 bp

Table 3. Distribution of *XRCC3 Thr241Met*, *XRCC4 G(-1394)T*, *Bax G(-248)A* and *BCL2 C(-938)A* genotypes among the controls and patients

Genotype/Allele	Controls n(%)	Patients n (%)	P-Value	OR (95% CI)
<i>Bax G(-248)A</i>				
GG	80 (51)	92 (53)		Reference
GA	74 (47)	58 (33)	0.12	0.68 (0.42-1.10)
AA	4 (3)	25(14)	0.002	5.43 (1.70-15.84)

<i>G</i> allele frequency	0,74	0,69		Reference
<i>A</i> allele frequency	0,36	0,31	0.90	0.92 (0.50-1.72)
<i>BCL2</i> C(–938)A				
<i>CC</i>	33 (21)	52 (30)		Reference
<i>CA</i>	76 (48)	68 (39)	0.06	0.56 (0.31-1.01)
<i>AA</i>	49 (31)	55 (31)	0.32	0.71 (0.38-1.32)
<i>C</i> allele frequency	0,45	0,49		Reference
<i>A</i> allele frequency	0,55	0,51	0.67	0.85 (0.47-1.54)
<i>XRCC3</i> Thr241Met				
<i>Thr/Thr (CC)</i>	61 (39)	52 (30)		Reference
<i>Thr/Met (CT)</i>	83 (52)	90 (51)	0.38	1.27 (0.77-2.10)
<i>Met/Met (TT)</i>	14 (9)	33 (19)	0.009	2.77 (1.26-6.11)
<i>Thr</i> allele frequency	0,65	0,55		Reference
<i>Met</i> allele frequency	0,35	0,45	0.19	1.51 (0.82-2.79)
<i>XRCC4</i> G(–1394)T				
<i>GG</i>	24 (15)	32 (18)		Reference
<i>GT</i>	66 (42)	93 (53)	0.98	1.05 (0.55-2.05)
<i>TT</i>	68 (43)	50 (29)	0.10	0.55 (0.28-1.10)
<i>G</i> allele frequency	0,36	0,45		Reference
<i>T</i> allele frequency	0,64	0,55	0.25	0.68 (0.37-1.26)

Presentation ID/Sunum No= 266

Oral Presentation / Sözlü Sunum

**Skolyoz Ameliyatından Yıllar Sonra Gelişen Sıradışı
Bir Özofagus Yaralanması**

Öğr. Gör. Dr. Nezih Pişkinpaşa¹

¹Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Özet

Özofagusun yaralanması, cerrahinin en morbid komplikasyonudur. Delici yaralanmalar en sık servikal özofagustadır. Özofagus perforasyonu morbiditesi ve mortalitesi (%15-30) yüksek bir klinik tablodur. İatrojenik olan ya da iatrojenik olmayan travmalarla özofagusun bütünlüğünün bozulması sonucunda, çok kısa sürede mediastinal ya / ya da plevral enflamasyon ve enfeksiyon, ardından da sepsis gelişir. Tanı konulamayan özofagus perforasyonlu olgularda, komplikasyonlara rağmen hayatta kalan hastaların özofagusu tamamen kaybedilebilir. Bu yaralanmanın tanısının geç konulması mediastinal ve plevral enfeksiyona, sepsise ve ölüme neden olur. Özofagus perforasyonunda hayatta kalmanın temeli erken tanı ve erken dönemde yapılan tedavi girişimidir. Skolyoz ameliyatından dokuz yıl sonra, operasyonda kullanılan metal materyalin dış basısı ve penetrasyonu sonucu gelişen disfaji semptomuyla başvuran sıradışı bir olgu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Özofagus, özofagus perforasyonu, skolyoz

Abstract

The injury of esophagus is the most morbid complication of surgery. Puncture wounds are most often in cervical esophagus. Esophagus perforation is a clinical phenomenon high in morbidity and mortality (15- 30%). As a result of the disruption of esophagus integrity through iatrogenic or non-iatrogenic traumas, in a short time, mediastinal and/or plevral inflammation and infection, and later on sepsis may develop. In situations with undiagnosable esophagus perforations, the esophagi of the patients that survive despite the complications, may be lost. Late diagnose of this injury leads to mediastinal and plevral infection, sepsis and death. In esophagus perforation, the foundation of surviving is early diagnose and treatment attempt at early stages. We present an extraordinary case that referred with an aggravated dysphagia symptom, after nine years of scoliosis surgery, as a result of the external pressure and penetration of the metal material used during operation.

Keywords: Esophagus, esophageal perforation, scoliosis

Giriş

Disfaji, yutma hareketini sağlayan kasların güçsüzlüğü, kordinasyonsuzluğu veya gıdanın naklinin mekanik olarak engellenmesi sonucu oluşan semptomdur. Orofarengeal veya özofageal sebeplerle olabilir. Özofageal disfaji, özofagus ve kardiyayı etkileyen hastalıkların yol açtığı mekanik sebepler veya motilite bozukluklarına bağlıdır. Mekanik obstrüksiyona bağlı özofageal disfaji nedenleri arasında; Schatzki halkası, peptik striktür, özofageal kanser, eozinofilik özofajit sayılabilir.^{1,2} Skolyoz ameliyatından dokuz yıl sonra operasyonda kullanılan metal materyalin dış basısı ve penetrasyonu sonucu gelişen disfaji semptomuyla başvuran sıradışı bir olgu sunuyoruz.

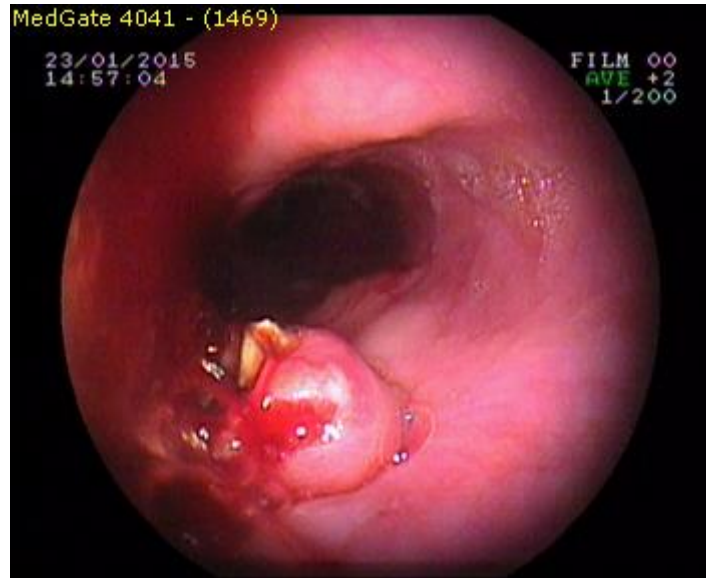


Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul
nezihpiskinpasa@hotmail.com

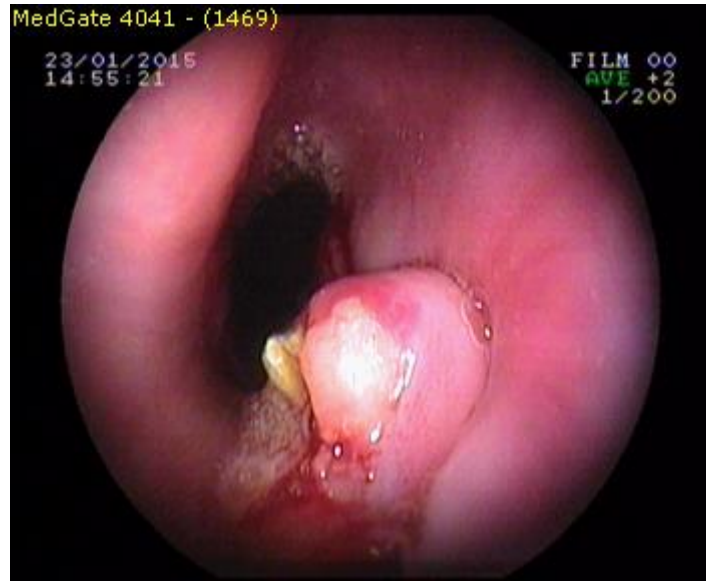
Olgu

Hasta, 23 yaşında genç bir kadındı. Yutma sırasında, yemek borusu üst kesiminde takıntı tanınılıyordu. Katı gıdalara karşı ve tekrarlayıcı nitelikteydi. Son dönemlerde daha ilerleyici nitelik kazanmıştı. Hastanın özgeçmişinde, 14 yaşındayken geçirilmiş skolyoz ameliyatı öyküsü vardı. Sigara, alkol ve ilaç kullanımı yoktu. Hastanın fizik muayenesinde, herhangi bir özellik saptanmadı. Hastanın elektrokardiyografisinin, akciğer grafisinin ve rutin biyokimyasal tetkiklerinin sonuçları normaldi. Yapılan endoskopide, özofagusta dış kavsinden itibaren 25 cm uzaklıkta, 30 mm'lik segmentte polipoid lezyon ve ortasında metalik cisim görüldü (Resim 1,2). Dokuz yıl evvel skolyoz operasyonunu yapan hekimle irtibat kuruldu. Cerrahi müdahale ile yabancı cisim çıkarıldı.

Resim 1.Özofagus Üst kesiminde Polipoid Lezyon ve Yabancı Cisim



2. Özofagus Üst Kesiminde Lümene Uzanan Metalik Yabancı Cisim



Tartışma

Ön-arka direkt grafide 10 derecenin üzerindeki eğriliklere skolyoz denir. Skolyoz omurganın kendi ekseninde dönmesi sonucu ortaya çıkan sadece koronal planda değil her üç planda şekil bozukluğuna neden olan kompleks bir eğriliktir. Genel olarak 45 ve 50 derecenin üzerindeki eğrilikler cerrahi olarak tedavi edilmektedir. Günümüzde gelişen teknoloji ile beraber pedikül vidaları ya da hibrid sistemlerle omurga ve rodlar birbirine daha sıkı bağlanabilmektedir.^{3,4} Olgumuzda skolyoz cerrahisi sonrası, cerrahi materyalin özofagusa dıştan bası yaparak polipoid lezyonun gelişmesine ve disfaji semptomuna yol açtığı görülmektedir. Hasta perforasyonun riskleriyle karşılaşmıştır. Özofagus perforasyonu (ÖP); iatrojenik ya da iatrojenik olmayan travmalar sonucunda özofagusun bütünlüğünün bozulması sonucunda çok kısa sürede mediastinal ya / ya da plevral enflamasyona ve enfeksiyona ardından da sepsise neden olan morbiditesi ve mortalitesi (%15-30) yüksek bir klinik tablodur.^{5,6}

Özofagus vertebra korpusları ile yakın ilişkidir, bu nedenle vertebra açıklığına uyarak açıklığı öne bakan bir eğri çizer. Delici yaralanmalar en sık servikal özofagustadır. Servikal özofagus bölümünün arkasında 6. ve 7. servikal vertebra korpuslarının kemik bir duvar oluşturması da bu alandan perforasyonun olmasında etken olabilir. Ciddi dış bası erozyon ya da ülserasyona yol açarak özofagus duvarını zayıflatmakta ve perforasyona yol açmaktadır.⁶ Hastamızda, servikal özofagus bölgesinde perforasyon riskinin doğmasının, böyle bir mekanizmayla olduğunu düşünmekteyiz.

Özofagusun yaralanması, cerrahinin en morbid komplikasyonudur. Tanı konulamayan ya da geç tanı konulan ÖP'lu olgularda, komplikasyonlar sonucunda ölmeyenlerin özofagusu tamamen kaybedilebilir. ÖP'da hayatta kalmanın temeli erken tanı ve erken dönemde yapılan tedavi girişimidir. Erken tanı, risk etkenlerinin hemen fark edilerek bu hastalarda hemen muayene ve radyolojik incelemelerin yapılması ile olasıdır. Bazı olgularda, çok küçük bir kuşkunun olması bile bu değerlendirmeleri yapma gerekliliğini ortaya koyar. Boyunun ve toraksın penetran ve künt travmalarında, kostik madde içilmesi kuşkusunu, yabancı cisim yutulması ya / ya da özofageal yabancı cisim çıkarılması, özofagusa yönelik ya da özofagus geçilerek yapılan girişimler olması ve yakın bir

geçmişte cerrahi yapılmış olması durumunda, minimal non-spesifik semptomlar varlığında ÖP dışlanmamalıdır.6 Vakamızda skolyoz operasyonu yakın bir tarihte değil dokuz yıl evvel yapılmıştı.

Non-perforan özofagus yaralanmalarında, etiyolojiye göre tedavi planlanır ve buna göre altta yatan hastalığa cerrahi gerekiyorsa yapılır.7 ÖP’da geç tanının sonucu özellikle ölümcüldür. Skolyoz operasyonu geçiren hastada, yıllar geçmesine rağmen özofagus yaralanması ve perforasyon riski olasılığının hatırlanması, tanının erken konularak tedavinin yapılması bakımından önemlidir.

Kaynaklar

1. Özdemir A, Çekin AH. Disfajiye genel yaklaşım. Güncel Gastroenteroloji 2011;15:227-234.
2. Bağcı S. Özofageal disfaji . Türkiye Klinikleri KBB Dergisi 2004; 4:152-159.
3. Yaman O, Dalbayrak S. İdyopatik Skolyoz. Türk Nöroşirurji Dergisi 2013; 23:37-51.
4. Miguel FRJ, Marcelino LC. Complications in scoliosis surgery.In: Grivas T(Ed). Recent Advances in Scoliosis. 3rd edn. Rijeka; 2012:263-279.
5. Younes Z, Johnson D. The spectrum of spontaneous and iatrogenic esophageal injury; perforations, mallory-weis tears, and hematomas. J Clin Gastroenterol 1999; 29: 306-17.
6. Yenigün B, Çelik A, Cangır AK. Özofagus Yaralanmaları. Toraks Cerrahisi Bülteni 2010; 1: 60-74.
7. Brinster CJ, Singhai S, Lee L,et al. Evolving options in the management of esophageal perforation. Ann Thoracic Surg 2004; 77: 1475-83.

Presentation ID/Sunum No= 269

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Ailevi Akdeniz Ateşi Tanılı Hastalarda Akut Atak Sırasında Bilgisayarlı Tomografi (BT) Bulguları

Dr. Öğretim Üyesi Pınar Diydem Yılmaz¹

¹*Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Radyoloji Bölümü*

Giriş

Ailevi akdeniz ateşi (FMF) otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır ve 16. Kromozom kısa kolundaki *Mediterranean Fever (MEFV)* geninde oluşan nokta mutasyonlarının bir sonucu olarak ortaya çıkar (1). Hastalık ilk olarak 1945 yılında Siegal tarafından kendini sınırlayan tekrarlayan akut inflamasyonu şeklinde tanımlanmıştır (2). Sefaradik Yahudiler, Ermeni, Türk, Yunan, İtalyan ve Arap kökenli bireylerde yaygın olarak görülmektedir (3). Sıklığı bu popülasyonlarda 1/256 ile 1/1076 arasında değişmektedir. Akut atak sırasında ateşe karın ağrısı, karında distansiyon eşlik etmektedir. Eklem ağrıları ve şişlik ile plevranın inflamasyonuna bağlı göğüs ağrısı da diğer semptomlar arasındadır. Ataklar tekrarlayıcıdır ve 1.-2 gün içerisinde kendini sınırlar (4). Laboratuvar bulguları içerisinde; lökositoz, akut faz reaktanlarında ve C reaktif proteininde (CRP) yükselme saptanır. Biz bu çalışmada FMF tanılı hastalarda akut atak sırasındaki bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularını sunmayı amaçladık.

Metot

2019-2021 tarihleri arasında radyoloji bölümüne acil servisten BT için yönlendirilmiş FMF tanılı 5 hastanın akut atak sırasında elde edilmiş görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Hepatomegali, splenomegali, asit, batin içi lenf nodu varlığı değerlendirildi. Periton bulguları; kalınlaşma, yağ dokuda kirlenme ve vasküler angorjman olup olmamasına göre sınıflandırıldı. İnceleme alanına giren toraks kesitlerinde perikardiyal ve plevral efüzyon eşlik edip etmediğine bakıldı.

Bulgular

Hastaların cinsiyet dağılımı; 3 erkek ve 2 kadın, yaş aralığı 8-36 yaş; ortalama 24 yaş idi. Tüm hastaların atak sırasında kliniğe başvuru semptomları karın ağrısı ve ateşti, 1 hastada ise göğüs ağrısı eşlik ediyordu. Değerlendirilen BT görüntülerinde; 3 hastada hepatomegali ve splenomegali, 2 hastada asit, 4 hastada vasküler angorjman, 5 hastanın tümünde peritonda kalınlaşma, abdominal yağ dokuda kirlenme ve mezenterik yerleşimli lenf nodları vardı (Resim 1-6). 1 hastada ise plevral ve perikardiyal efüzyon eşlik etmekteydi (Tablo 1).



Tartışma ve Sonuç

FMF hastaların tanı konulmadan önce akut batın tablosuyla gereksiz laparotomiye maruz kaldıkları bilinen bir gerçektir. Bu hastalarda yapılan en sık gereksiz cerrahi apendektomidir (5). Tanı konulmuş olsa bile hastalar atak sırasında akut batın tablosuyla acil servise başvurmakta ve klinisyenlerayırıcı tanı için görüntüleme yöntemlerine başvurmaktadır. BTde periton inflamasyonunu destekler kalınlaşma, batın içi yağ dokuda kirlenme ve vasküler angorjman ile asit bulgularının varlığı, kronik inflamatuvar hastalıklarda eşlik eden hepatosplenomegali olması FMF tanılı bir hastada akut serozal yüzeylerin inflamasyonunu destekler (6). Ayrıca perikard ve plevrada eş zamanlı değerlendirilebilir. Radyoloğun FMF tanısı olan bir hastada bu bulguların akut atak ile ilişkili olabileceğini bilmesi hastanın gereksiz cerrahiye yönlendirilmesini önleyecektir. Bilgisayarlı tomografi ile benzer klinik bulguları olan akut apandisit, kadın hastalarda pelvik inflamatuvar hastalıklar, over torsiyonunu içine alan jinekolojik aciller başta olmak üzere cerrahi gerektiren hastalıkların da ayırıcı tanısı yapılmış olur.

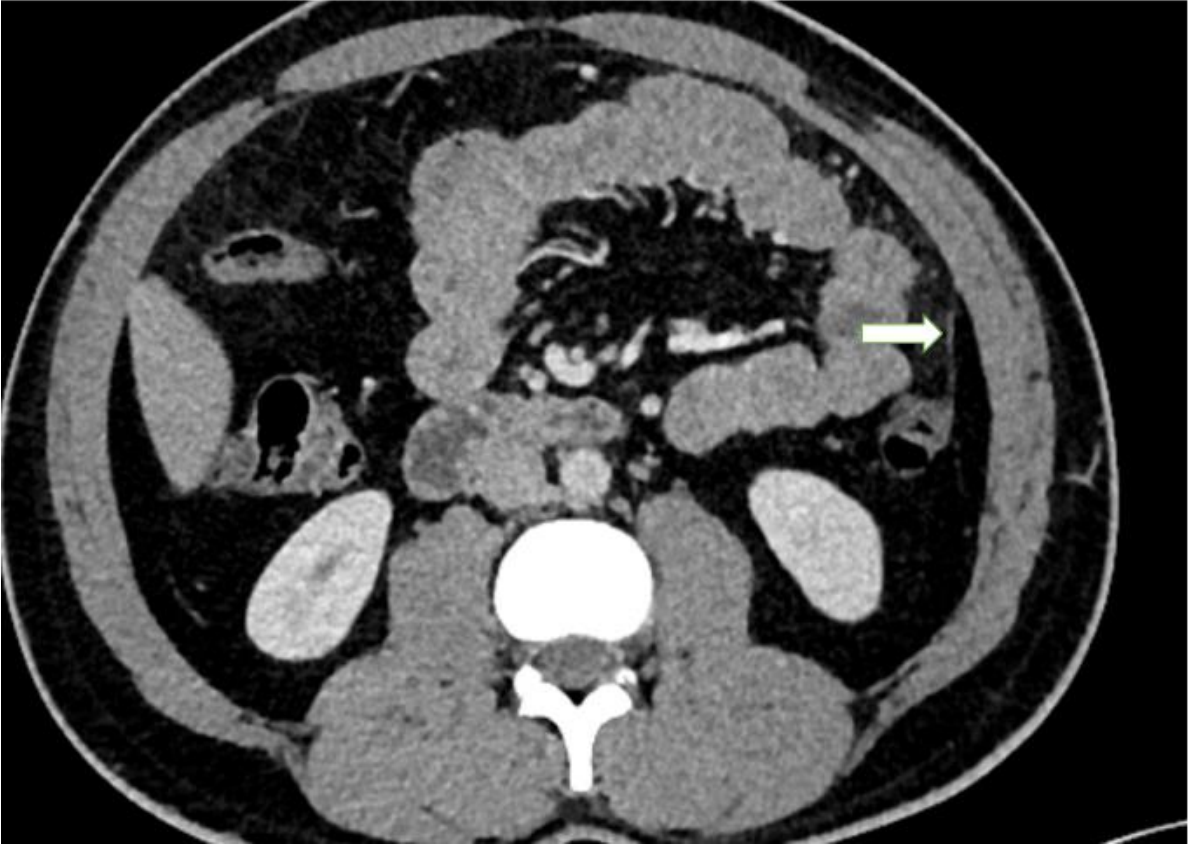
Kaynakça

1. Cantarini L, Rigante D, Brizi MG, Lucherini OM, Sebastiani GD, Vitale A, et al. Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases. *Ann Med* 2012; 44: 664-73
2. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 1945;23: 1–21
3. Sohar E, Gafni J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43:227–53
4. Schönfeld Jv, Boekstegers A, Breuer N. Rezidivierende Bauchschmerzen und Fieber: Familia"res Mittelmeerfieber. *Med Klin*. 1992; 87:185–187
5. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 84: 1-11, 2005
6. D. Aharoni, N. Hiller, I. Hadas-Halpern. Familial Mediterranean fever: abdominal imaging findings in 139 patients and review of the literature. *Abdom Imaging* 2000; 25:297–300

Tablo 1: FMF tanılı hastalarda akut atak sırasında BT bulguları

Bulgular	Hasta sayısı (n=5)
Hepatomegali	3
Splenomegali	3
Asit	2
Lenf nodu	5
Peritonda kalınlaşma	5
Yağ dokuda kirlenme	5
Vasküler angorjman	4
Perikardial efüzyon	1
Plevral efüzyon	1

Resim 1: 33 yaş FMF tanılı erkek hasta, kontrastlı abdomen BT; peritonda kalınlaşma ve yağ dokuda kirlenme



Resim 2: 33 yaş FMF tanılı erkek hasta, kontrastlı abdomen BT; peritonda kalınlaşma ve yağ dokuda kirlenme, vasküler angonjman



Resim 3: 36 yaş FMF tanılı kadın hasta, kontrastlı abdomen BT koronal multiplanar rekonstrüksiyon (MPR); peritonda kalınlaşma ve yağ dokuda kirlenme, vasküler angonjman, hepatomegali



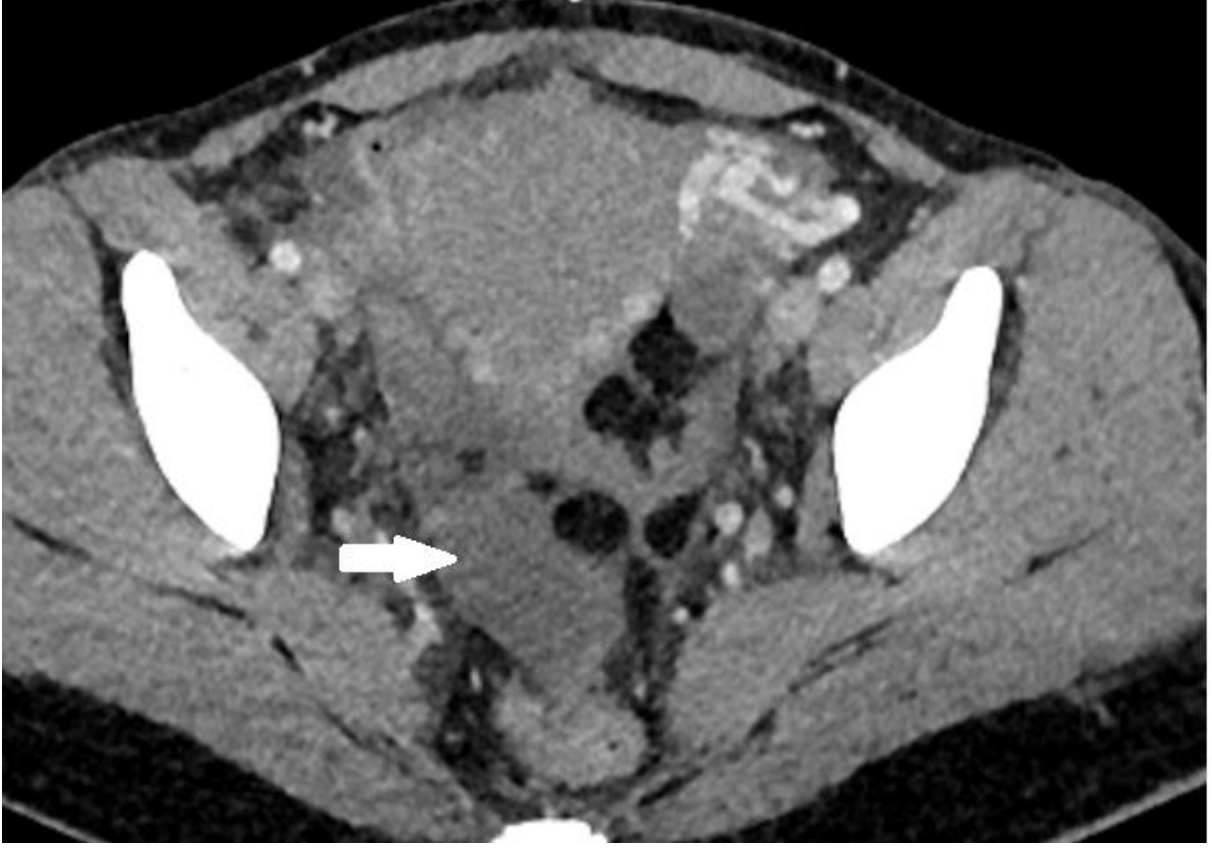
Resim 4: 36 yaş FMF tanılı kadın hasta, kontrastlı abdomen BT sagital multiplanar rekonstrüksiyon (MPR); splenomegali



Resim 5: 36 yaş FMF tanılı kadın hasta, kontrastlı abdomen BT; perikardial ve plevral efüzyon



Resim 6: 36 yaş FMF tanılı kadın hasta, kontrastlı abdomen BT; asit



Resim 7: 33 yaş FMF tanılı erkek hasta, kontrastlı abdomen BT koronal MPR; normal apendiks (beyaz ok)



Presentation ID/Sunum No= 272

Oral Presentation / Sözlü Sunum

**COVID-19 Sonrası Sırt Ağrısında Lokal % 1'lik Prokain
Enjeksiyon Tedavisinin Etkinliği**

Uzman Dr. Gülşah Yaşa Öztürk¹

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

% 1 lik prokain kullanılarak uygulanan Nöralterapi tekniğinde ağrılı alandaki cilt dokusuna subkutan olarak 0,5 cc kadar enjeksiyon uygulanır. Bu yöntem diğer geleneksel ilaç tedavilerinden daha iyidir çünkü ilaçlar lokal olarak küçük dozlarda kullanılır, yan etki riski ihmal edilebilir ve sonuçlar hızlı ve etkilidir. Bu çalışmada amacımız, COVID-19 geçirdikten sonra kronik sırt ağrısı ile polikliniğe başvuran hastalarda nöralterapi uygulamasının sırt ağrısı üzerine etkinliğini göstermektir.

01 Aralık 2020-01 Mart 2021 tarihleri arasındaki 3 aylık süreçte Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi fizik tedavi polikliniğine COVID-19 sonrası kronik sırt ağrısı şikayeti ile başvuran 30 hasta dahil edildi. Nöralterapi uygulaması öncesi ve 3. Seans sonunda olmak üzere VAS ağrı skoruna etkisi değerlendirildi. İstatistiksel yöntem için SPSS 27.0 kullanıldı.

Sonuçların analizine göre VAS ağrı skoru tedavi sonrası, tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) derecede azaldı. Bu yöntemin özellikle COVID-19 sonrası dönemde sırt ağrısı nedeni ile başvuran hastalarda klinik etkinlik, ve maliyet tasarrufu açısından potansiyel faydalar sağlayabileceğine inanıyoruz. COVID-19 pandemi döneminde hastanede uzun süre bulunmayı gerektirmeyen, hızlı, yan etkisi az ve etkili enjeksiyon yöntemlerinin, kullanımının hastane poliklinik ve acil servislerindeki yoğunluğu azaltacağını düşünüyoruz. Az sayıda randomize kontrollü çalışmada sınırlı sayıda deneysel denek vardır, ancak bunu genel olarak ve özellikle tolerabilitesini doğrulamak için daha büyük ölçekli ve randomize klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelime: COVID-19, sırt ağrısı, nöralterapi.

In the Neural Therapy injection technique, which is applied using 1% procaine, 0.5 cc subcutaneous injection is applied to the skin tissue in the painful area. This method is better than other traditional drug treatments because the drugs are used locally in small doses, the risk of side effects is negligible, and the results are fast and effective. In this study, our aim is to show the effectiveness of neural therapy on back pain in patients who presented with chronic back pain after COVID-19.

Thirty patients who presented with chronic back pain after COVID-19 were included in Adana City Training and Research Hospital physical therapy outpatient clinic during the 3-month period between 01 December 2020 and 01 March 2021. The effect on the VAS pain score was evaluated before the neural therapy application and at the end of the 3rd session. SPSS 27.0 was used for statistical method. According to the analysis of the results,

The VAS pain score decreased significantly ($p < 0.05$) after the treatment compared to the pre-treatment.

We believe that this method may provide potential benefits in terms of clinical efficacy and cost savings, especially in patients presenting with back pain in the post-COVID-19 period. We think that the use of fast, low side effects and effective injection methods that do not require a long stay in the hospital during the COVID-19 pandemic period will reduce the density in hospital outpatient and emergency services. There are a limited number of experimental subjects in a small number of randomized controlled trials, but we think that larger scale and randomized clinical studies are needed to confirm this generally and specifically its tolerability.

Keywords: COVID-19, back pain, neural therapy.



Giriş

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu enfeksiyon olan koronavirüs hastalığı (COVID-19) ilk olarak 31 Aralık 2019'da bildirildi. Bu hastalık, özellikle sekelleri ve uzun vadeli sonuçları ile ilgili olarak hala belirsizlikler sürmektedir. Bu hastalara bütünsel bakılıp, rehabilitasyon ihtiyaçlarının belirlenmesi önem arz eder. Bu konuda halen eksiklikler sürmektedir. Hastaların yaşam kalitesini (enerji, ağrı, emosyonel durum, uyku, sosyal izolasyon, fiziksel aktivite gibi) sorguladığımızda daha net olarak gereksinimleri belirlenebilir ve bu sonuçlara göre kişiye özel tedavi ve rehabilitasyon programları önerilebilir (1,2).

Özellikle Post-COVID ağrılı hasta başvurusunun arttığı pandemi döneminde; lidokain veya prokain enjeksiyon tedavileri ile hızlı, yan etkisi ve maliyeti az olan seçenek olarak nöral terapi (NT) uygulaması hastaya sunulabilmektedir. NT, 1920'li yıllarda ilk olarak Alman doktor Huneke tarafından geliştirilmiş, başta Almanya olmak üzere Avrupa'da birçok ülkede uygulanmaya başlanmıştır. NT, bedende ortaya çıkan hastalık, ağrı ve fonksiyon bozukluklarının teşhis ve tedavisi amacıyla; cilde, tendon ve ligament tutunma bölgelerine, tetik noktalara ve diğer dokulara lokal anestetiklerin (LA) enjeksiyonu ile yapılan bir tedavi yöntemidir (3,4,5,6).

Nöral terapi lokal anestetik maddelerin vücudun belirli noktalarına enjekte edilmesi ile vejetatif sinir sistemi üzerinde etki elde edilmesini amaçlar. Vejetatif sinir sistemi vücudumuzun kapiller yapısına kadar ulaşan ve her yeri kuşatan bir ağ gibi çalışmaktadır. Kalp atış hızı, solunum hızı, pupillerin ışığa göre genişleyip daralması, mide bağırsak sisteminde enzimlerin salgılanması gibi birçok iç organlara ait otonom fonksiyonları düzenlemesinin yanında, son yıllarda vejetatif sinir sisteminin birçok farklı özellikleri tespit edilmiştir. Özellikle enflamasyon ve ağrı ile bu sistemin ilişkisinin gösterilmesi dikkatleri yeniden vejetatif sinir sistemi üzerine çevirmiştir. Her bir hücreye kadar uzanan bu sinir sistemi ağrı üzerine yapılacak uygulamalar hastalıkların seyrini değiştirebilmektedir (7,8,9).

NT uygulamalarında tedavide %0,5-1 prokain veya lidokain kullanılır. NT, iyileştirici bir stimulus olarak doğru bölgeye lokal olarak yapılan enjeksiyon uygulaması ile birlikte, bütün vücutta ve uzak bölgelerde hastalık nedeniyle bozulmuş olan vejetatif sinir sisteminden yanıt elde edilir. Bu nedenle uygulanan diğer enjeksiyon tedavi yöntemlerinden farklıdır. Uygulama yolları daha çok lokal, segmental, derin enjeksiyonlar şeklindedir. Tedaviye hastanın şikayetinin olduğu bölgeye lokal enjeksiyon uygulaması ile başlanmalıdır. Ardından sorunun olduğu bölgeyi içine alan nöroanatomik segment uygulaması ile devam edilmelidir. Bu uygulamalar intradermal yani quaddel uygulama şeklinde olup NT'nin ilk adımıdır. Mümkün olduğunca az uygulama yapılmalı gereksiz uygulamalardan kaçınılmalıdır (10,11).

Nöral terapi endikasyonlarının başında akut ve kronik ağrılı durumlar, fonksiyonel bozukluklar, kronik infalarnatuvar ve dejeneratif hastalıklar, miyofasyal hastalıklar yer almaktadır. İleri kardiyak patolojiler, LA karşı alerjik reaksiyonu olanlar, pıhtılaşma bozukluğu olanlar ve antikoagülan alanlar, malign hastalıklar, Parkinson ve multipl skleroz gibi nörolojik hastalıklar, aktif psikotik hastalıklarda, demansta uygulama önerilmez (12).

Bu araştırmadaki amacımız COVID-19 hastalığı sonrası gelişen medikal tedaviye dirençli sırt ağrısı olan hastalarda uygulanan, %1'lik prokain enjeksiyon tedavisinin (nöralterapi), ağrı şiddeti üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda; 01 Aralık 2020-01 Mart 2021 tarihleri arasındaki 3 aylık süreçte Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine COVID-19 enfeksiyonu geçirdikten sonra kronik sırt ağrısı şikayetiyle başvuran, 19-75 yaş arası, fizik muayenesinde paravertebral kas ve Akciğer sırt bölgesi yansıma alanlarında palpasyonla ağrı tespit edilen hastaların dosyaları geriye yönelik olarak taranmıştır. Tedavi öncesinde ve 3. Seans sonrasında sırt ağrısı için VAS uygulanmış hasta dosyaları çalışmaya dahil edilmiştir. VAS ağrı değerlendirilmesinde; Hastanın dinlenme ve aktivite sırasındaki ağrı yoğunluğu 1-10 cm arası olmak üzere numaralandırılmış skala ile değerlendirilir. 0; hiç ağrı yok, 10; dayanılmaz ağrıyı ifade eder. Hasta hissettiği dereceyi gösterir ve cm olarak ölçümü yapılır;

(Ağrı yok) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Dayanılmaz ağrı)

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir; 18 yaş üstü COVID-19 enfeksiyonu akut dönemi geçirmiş hastalar, hastaların medikal tedaviye (öncesinde lokal, intramuskuler veya oral kullanılmış olan analjezik, antienflamatuar ve antimuskoronik ajanlar) dirençli sırt ağrısı olması, son 3 ay içinde, medikal tedaviye dirençli COVID-19 sonrası gerilemeyen sırt ağrısı için 3 seans %1'lik prokain enjeksiyon tedavisinin uygulanmış olması, uygulama yapılan hastaların tedavi başlangıç ve bitiminde ağrı düzeyi için VAS ağrı skalası ile değerlendirilmiş olmaları. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir; Hastanın 18 yaş altı olması, gebe veya emziriyor olması, COVID-19 akut dönem hastaları.

Post COVID-19 dirençli sırt ağrısı olan, medikal tedaviye dirençli hastalarda; genel uygulama (nöral terapi) protokolü olarak (12) SBÜ Adana Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğimizde;

1. seansta; Dorsal bölge ağrılı alanlar ve trapezde palpasyonla bulunan ağrılı noktalarda cilt içerisine mercimek tanesi büyüklüğünde papül oluşturacak biçimde %1 prokain enjeksiyonu ve palpasyonla tespit edilen fibrozitik nodüller içerisine yaklaşık 0,5 cc %1 prokain enjeksiyonu yapılmıştır.

2. seansta; 1. seansta uygulanan tedavi protokolünün tekrarı ve Thorakal vertebra 1 ve 12 arası paravertebral segmentleri bölgesine cilt içerisine mercimek tanesi büyüklüğünde papül oluşturacak biçimde %1 prokain enjeksiyonu yapılmıştır.

3. seansta; 2. seans protokolü aynıdır (12).

Tedavi başlangıcında ve 3. seans sonunda, VAS ağrı skalası doldurulmuş olan toplam 30 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

İstatistiksel Yöntemler

Tanımlayıcı istatistikler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değer sıklığı ve yüzde kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov-simirnov testi ile kontrol edildi. Tekrarlanan ölçüm analizlerinde Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 27.0 kullanıldı.

Bizim çalışmamıza 19-75 yaş arası 16'sı kadın, 14'ü erkek olmak üzere 30 hasta dahil edildi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda çalışmaya dahil edilen hastaların, 3 seans nöralterapi tedavisi sonrası VAS skoru tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir.

Tartışma

COVID-19 geçirdikten sonra kas iskelet sistemi ağrısı ile hastaneye gelen hasta başvuruları her geçen gün artmaktadır. Bu hastalar hastane acil servislerinde de yoğunluk oluşturmaktadır. İtalya'da yapılan bir araştırmada; COVID-19 pandemi döneminde sırt ağrısı ile acil servise yapılan başvuruların değerlendirilmesi yapılmış ve hareketliliğin azalması, dejeneratif omurga hastalığı olan hastalarda sırt ağrısının başlangıcına zemin hazırlayan bir neden olarak bildirilmiştir. Acil servislerdeki bu hastaların yoğunluk sayısına dikkat çekilmiş, önlem alınması gerekliliği vurgulanmıştır (13). Amerika da yapılan bir araştırmada ağrı yönetimine değinilmiş, pandemi sürecinden dolayı ağrılı hastaların tedavileri ertelenmeye devam ederse özellikle acil servislerde ileride büyük sorunların yaşanabileceğine değinilmiştir (14). COVID-19'un kas-iskelet sistemi bulgularını sunmak için Tüzün ve ark. Yaptığı bir çalışmada, COVID-19 servisinde takip edilmiş 150 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve en sık kas iskelet sistemi bulguları arasında sırt ağrısı yer almıştır (15). COVID-19 salgınının, COVID-19 geçiren ve öncesinde kronik ağrısı olan bireyler üzerinde önemli bir etkisi olmuştur. Hruschak ve ark. Massachusetts eyaletinde fibromiyalji, kronik omurga ve cerrahi sonrası ağrılı 150 hasta değerlendirmiş ve sosyal izolasyonun başlamasından yaklaşık 4 ila 8 hafta sonra ağrı şiddetlerinin arttığını tespit etmişlerdir (16).

Bizim çalışmamıza 19-75 yaş arası 16'sı kadın, 14'ü erkek olmak üzere 30 hasta dahil edildi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda çalışmaya dahil edilen hastaların, 3 seans nöralterapi tedavisi sonrası VAS skoru tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Geçmiş çalışmalarında değerlendirdiğimizde pandemi sürecinde kas iskelet sistemi ağrılarında; bizim çalışmamızda uygulanmış olan; hızlı, yan etkisi ve maliyeti az olan bir yöntem olarak nöralterapi (NT) uygulaması hastaya seçenek olarak sunulabilmektedir.

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), konservatif tedaviler bu süreçte önem arz etsede yan etkileri ve COVID-19 sürecinde ateşin saptanmasını maskeleyebilmesi açısından sorun olabileceğini bildirmiştir. Ayrıca nonsteroid antiinflatuar ilaçların immun supresyon yapabilmeleride hastalıkla savaşta risk olarak bildirilmiştir (17). Nöralterapi uygulamasının antipiretik ve immunsüpresif olmayıp, geçirilmekte olan enfeksiyon semptomlarını baskılayıcı bir etkisi yoktur.

Vejetatif sinir sisteminin hastalık oluşum mekanizmalarındaki rolünün ortaya çıkması ile bu sistem üzerine etki eden tedavi yöntemleri ve özellikle nöralterapinin önemi son yıllarda artmıştır. Kas iskelet sistemi hastalıklarında önemli yer tutan, ağrı ve enflamasyon üzerine hızlı ve etkili bir şekilde müdahale edebilmek nöral terapiyi önemli bir tedavi seçeneği olarak önümüze koymaktadır. Bu tedavi yönteminin etki mekanizmalarının ve endike olduğu patolojilerin ortaya konabilmesi için ise daha çok sayıda klinik araştırmalara ihtiyaç duyulduğu aşikardır. Kas iskelet sistemi patolojilerinde klasik tıbbi yöntemlerle kombine olarak veya tek başına bu tedavi yönteminin hastalıkların tedavisinde başarılı sonuçlara katkı sunacağı düşünülmektedir (18).

Egli ve ark. 280 dirençli kronik ağrısı olan hastada NT uygulamanın uzun dönemde ağrı üzerine etkinliği ve ağrı kesici ilaç kullanımını ne kadar azalttığını bir yıl boyunca gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada kronik ağrılı hastaların çoğunluğunu bel boyun ağrısı oluştururken bunun yanında OA, yumuşak doku bozuklukları, artropatilere bağlı ağrılar, baş ağrıları ve diğer kronik ağrılardan oluşuyordu. Bir yıl sonunda 60 hastada ağrı değişmezken, 52 hastada hafif iyileşme, 126 hastada belirgin iyileşme, 41 hastada ise ağrının tamamının geçtiği bildirmişlerdir. NT'ye başladıktan sonra hastaların %74'ünde analjezik alım ihtiyacı azalmıştır (19).

Hastaların sırt ağrılarını dindirmek amacı ile fizik tedavi uygulamaları pandemi sürecinde kısıtlı olarak verilebilmekte, daha hızlı ve yan etkisi az olan hastanın hastanede bulunma zamanının daha kısa

olduğu enjeksiyon tedavilerine yönelenilmektedir. Tedavi sonrası hastanın solunum kaslarındaki, spazm azalarak solunum kapasitesinde artması sağlanabilmektedir.

İyileşme sürecinin hızlandırılması hastaların yaşam kalitesini arttırıp, sosyal yaşama hızla dönüşlerini sağlayıp, ülke ve dünyaya mali açısında ağır yük getiren bu hastalığın maddi zararlarını da azaltabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç

COVID-19 döneminde hastaneye geliş süre ve seansını azaltıcı, etkili, yan etkisi az tedavilere yönelmek gerekmektedir. COVID-19 sonrası kronik sırt ağrısında nöralterapinin; etkili, uygulaması kolay, yan etki oranı ve maliyeti düşük, hızlı ve kalıcı etkiye sahip bir tedavi yöntemi olarak hastalara kas iskelet sistemi ağrılarında seçenek olarak sunulabileceğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc.* 2020 Mar 17;323(11):1061e1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
2. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, collaborators. Pathophysiology of COVID-19- associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 Dec;8(12):1201e1208. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30370-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30370-2). Epub 2020 Aug 27.
3. Dosch P, Frank BL. Neural therapy: Review Article. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1999; 10(3): 573-582.
4. Klinghardt D.K. Neuraltherapy: The Journal of Neurological and Orthopaedic Medicine and Surgery 1993;14(2): 109-114.
5. Gibson RG, Gibson SLM. Neural Therapy in the Treatment of Multiple Sclerosis: The Journal of Alternative and Complementary Medicine 1999;5(6): 543-552.
6. Brobyn TL, Chung MK, LaRiccia PJ. Neural Therapy: An Overlooked Game Changer for Patients Suffering Chronic Pain? Review Article. *J Pain Relief* 2015; 4(3): 1-4.
7. McCorry LK. Physiology of the Autonomic Nervous System. *Am J Pharm Educ* 2007;71:78.
8. Harris GR. Effective Treatment of Chronic Pain by the Integration of Neural Therapy and Prolotherapy. *Journal of prolotherapy* 2010;2:377-86.
9. Collet C, Di Rienzo F, El Hoyek N, Guillot A. Autonomic nervous system correlates in movement observation and motor imagery. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:415. Published 2013 Jul 30. doi:10.3389/fnhum.2013.00415
10. Koopman FA, Stoof SP, Straub RH, van Maanen MA, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. Restoring the Balance of the Autonomic Nervous System as an Innovative Approach to the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Mol Med* 2011;17:937-48.).
11. Weinschenk S. Neural therapy-A review of the therapeutic use of local anesthetics. *Acupuncture and Related Therapies* 2012;1:5- 9.
12. Altınbilek T. (Editör). Lokomotor sistem hastalıklarında nöralterapi. İnci Baskı, Ankara: Hipokrat kitapevi, 2017: 1-50.).
13. Cofano F, Tartara F, Zenga F, Penner F, Lanotte M, Garbossa D. Letter: Back Pain and Accesses to Emergency Departments During COVID-19 Lockdown in Italy. *Neurosurgery.* 2020 Aug 1;87(2):E211. doi: 10.1093/neuros/nyaa174. PMID: 32355982; PMCID: PMC7197581.
14. Shanthanna H, Cohen S, Strand N, vd. COVID-19 salgını sırasında kronik ağrı uygulaması hakkında öneriler: Amerikan Bölgesel Anestezi ve Ağrı Tıbbi Derneği (ASRA) ve Avrupa Bölgesel Anestezi ve Ağrı Tedavisi Derneği'nin (ESRA) ortak bildirisi. 2020. <https://www.asra.com/page/2903/recommendations-on-chronic-pain-practice-during-the-covid-19-pandemic>

15. Tuzun S, Keles A, Okutan D, Yildiran T, Palamar D. Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021 Jan 4. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06563-6. Epub ahead of print. PMID: 33393277.
16. Hruschak V, Flowers KM, Azizoddin DR, Jamison RN, Edwards RR, Schreiber KL. Cross-sectional study of psychosocial and pain-related variables among patients with chronic pain during a time of social distancing imposed by the coronavirus disease 2019 pandemic. *Pain*. 2021 Feb 1;162(2):619-629. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002128. PMID: 33230007; PMCID: PMC7808279.
17. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-192020>.
18. Subaşı V, Küçük MÖ. Kas İskelet Sistemi Hastalıklarında Nöralterapi Protokolleri: Derleme. *Turk J Osteoporos* 2018;24:1-4.
19. Egli S, Pfister M, Ludin SM, Puente de la Vega K, Busato A, Fischer L. Long-term results of therapeutic local anesthesia (neural therapy) in 280 referred refractory chronic pain patients. *BMC Complement Altern Med*. 2015 Jun 27;15:200. doi: 10.1186/s12906-015-0735-z. PMID: 26115657; PMCID: PMC4483221.

Presentation ID/Sunum No= 280

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Voice Mask: A New Device for Voice Therapy and Vocal Training

Dr. İsmail İlter Denizoğlu¹

¹Vokoloji Merkezi

Özet

Ses maskesi yarı tıkaııcı ses yolu egzersizlerinde serbestçe artikülasyon yapabilmeyi sağlayan yeni bir cihazdır. DoctorVox Ses Terapi Tekniği uygulamalarında ses bozukluklarının tedavisi ve profesyonel ses icracılarının rehabilitasyon çalışmalarına destek olmak amacıyla geliştirilmiştir. Bir rezonans tüpü ve su direnci kullanılarak gerçekleştirilen yarı tıkaııcı ses yolu egzersizlerinin açmazlarından birisi olan, tüpe fonasyon sırasında artikülasyonun kısıtlanmasının çözümü pratik bir uygulama ile ses maskesi sayesinde ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Doctorvox, Maskvox, Ses Terapisi, Ses Maskesi, Oral Maske, Ses Eğitim Cihazı

Abstract

Voice Mask is a new device to provide free articulation in addition to semi-occluded vocal tract postures in voice therapy and vocal training. It is intended to assist DoctorVox Voice Therapy Technique for treatment of voice disorders and to serve as a supporting device for habilitative studies for professional vocal performers. In Semi-occluded Vocal Tract exercises applied by a resonance tube and water resistance, one of the most important issues is the restriction of articulatory movements during phonating into the tube. The voice mask is a unique practical solution for this problem.

Keywords: DoctorVox, maskVOX, voice therapy, voice mask, oral mask, vocal training device

Introduction

Voice therapy is any kind of technique that changes voice in a behavioral way. As Aronson mentioned "Voice therapy may be defined as an effort to return the voice to a level of adequacy that can be realistically achieved and that will satisfy the patient's occupational and social needs". The main goal of voice therapy is a target voice which is the best possible voice within the patient's anatomic and physiologic capabilities. Target voice maybe named as 'normal' or 'natural' voice but not everyone, especially not those who have irreversible neurologic or vocal fold lesions, can achieve a normal voice. In such cases, the objective is the best possible voice within the patient's anatomic and physiologic capabilities.

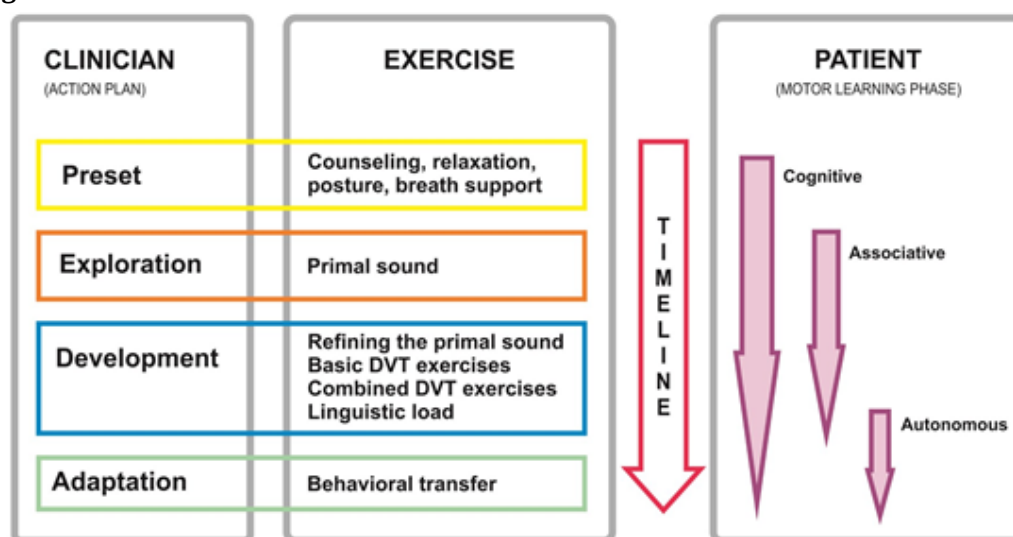
Semi occluded vocal tract exercises (SOVT) are very well known since centuries in singing pedagogy. The backpressure is the result of semi occlusion whether it is consistent and/or oscillatory. SOVT exercises may be applied with or without devices. The devices vary from simple drinking straws, glass tubes, silicone tubes (with or without water at the end of the tube) to a more complicated device: doctorVOX® set which includes an oral mask (maskVOX®) and the DC-valve which is used to adjust high backpressure levels through exercise. The SOVT exercises may be applied without devices using trills (i.e. lip-trill, tongue-trill, raspberries) and by several articulatory maneuvers like voiced fricatives ([v], [z], [j]); nasal consonants (i.e. humming), semi vowels ([y] and [w]); or voiced stop consonants such as [b], [d], [g]. The hand-over-mouth exercise also provides resistance against the airflow.



The method of using tubes to extend and constrict the vocal tract has started especially in Finnish voice training and therapy and it has been popular in the general practice for the last two decades. Resonance tubes has been proposed as early as 1899 by Spiess, phonation into resonance tubes one end submerged into water has been known since 1960s with Sovijarvi with glass tubes [2,3,4]. Finnish Voice Pathologist Marketta Sihvo has presented a silicone tube (35 cm long and 9-12 mm diameter) with the LAXVOX Tube Exercise [6]. The exercise was modified and expanded by Denizoglu into DoctorVox Voice Therapy Technique (DVT) (5-8). DoctorVox Therapy is developed for clinical and pedagogical vocology practice combining medical, pedagogical and physical principles. New devices are additionally being devised by Denizoglu (doctorVOX, pocketVOX, maskVOX, DC-valve) for DVT applications.

DVT is a direct technique which changes the vocal mechanism and it is a holistic method that includes all of the subsystems of the voice [7,8]. It is a cognitive approach and the procedure automatically balances the functions included in voice production. It also gives biofeedback and creates holistic cognition of the vocalizing process.

Figure1: Framework of the DVT method.



The framework of DVT is three-dimensional (action plan, exercise and monitorization) and four-level (preset, exploration, development, adaptation) program. (Fig. 1) The muscle configuration for the most effective glottal closure (primal sound) is the critical step. Muscle-specific DVT exercises aim to form a new behavior safely from a vocal skill.

The two main physical/physiological mechanisms of the DVT practice are altering the vocal tract inertance due to positive supraglottal pressure and artificial elongation of the vocal tract. The 'domino effect' goes with lowering the larynx and proper abdominodiaphragmatic respiration. The exercises with tube phonation one end in water comes to a missing step that is hard to proceed. Because in the linguistic load task, primal sound is to be replaced with articulatory movements in order to transfer the new vocal muscle pattern into a new behavior. The articulation cannot be executed well into the tube during phonatory exercise. But the patients are supposed to keep the former vocal skills which are acquired after tonal exercises.

Material And Method

Tube phonation one end in water provides various physiological benefits to the voice system. But it is not possible to articulate freely during phonating into the tube. In DVT, especially between level 3 and level 4, linguistic load increases the complexity of the task. This step is also a critical step for transferring the skill into behaviour. In the beginning, oronasal masks were tried by the author for a solution for this problem (Fig. 2). Mounting a silicone tube to an oro-nasal anesthesia mask provided a free articulation but nasal breathing interfered with continuous speech.

Figure 2: Trials with anesthesia masks combined with silicone tube



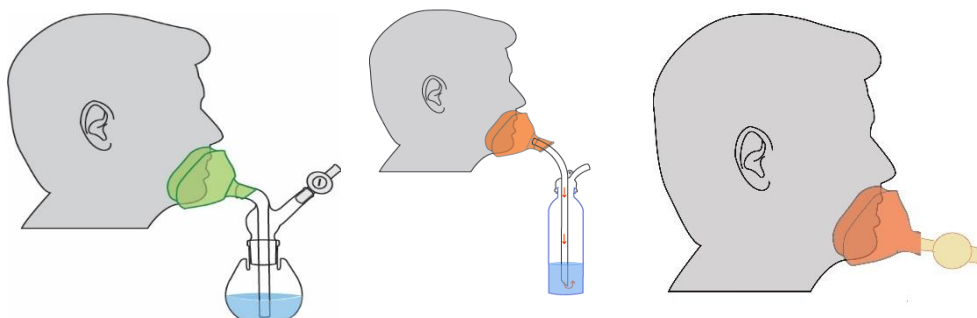
After a preliminary graphic drawing, several unsuccessful prototypes have been produced. With the help of play-dough, a new study was started and reverse-engineering was added. An effective, ready-to-use, fit-for-all oral mask has been developed (Fig. 3), patented and named as maskVOX®. A solution (unidirectional valve) for oronasal mask use came out from a concurrent study (9).

Figure 3: development steps of the maskVOX



Providing artificial elongation and backpressure, the voice mask set including the doctorVOX® apparatus (or pocketVOX®), additionally allows free articulatory movements of the speech organs with the specially designed oral mask. The maskVOX® is made of elastic silicone in order to fit different types of faces and not to irritate the skin. The outlet of the maskVOX® can be mounted to the phonatory inlet of the doctorVOX® and pocketVOX® devices which have been devised for DVT application (Fig. 4 a, b). In addition, the maskVOX can be used with the DC-valve-only, which has been devised in order to increase the back-pressure. (Fig 4c)

Figure 4. a: maskVOX mounted to the doctorVOX apparatus, **b:** maskVOX mounted to the pocketVOX, **c:** maskVOX mounted to the DC-valve



By using the maskVOX® device, it is possible to speak or sing into the mask and benefit the physical and physiological effects of artificial elongation and backpressure. It can also be used as a sound muffler which additionally provides the singer use the full voice without disturbing others in a calm environment.

The voice mask set can be used in a modular fashion. It is easy to carry, easy and safe to be used. It is intended to be a therapy of choice for voice disorders, as well as a supporting device for professional voice users. Treatment success for voice disorders depends on many factors: the disorder being treated, the clinicians treating it and the patient. Patients who are interested in their voices and are motivated to make improvements generally are likely to get the best overall long-term results from treatment. This is partly because such patients tend to follow treatment recommendations. Therapy adherence is a major factor in treatment of voice disorders. The voice mask set is also devised to increase task orientation, motivation and attentional focus of patients through therapy process. Especially for children, a ‘therapeutic toy’ may work as a tool for behavioral intervention. It is intended to facilitate the treatment process; clarify and simplify the exercise both for the patient and the clinician. In addition to its physical effects, it may help motor learning and cognitive processes in voice therapy and vocal training.

Conclusion

The maskVOX is a unique device in the related literature which provides free articulation during SOVT exercise. In addition to its physical/physiological advantages, it also facilitates the motor learning and behavioral transfer of the new vocal muscle pattern acquired in voice therapy. The sound-muffling feature of the device also provides an opportunity to make rehearsals at home or in a hotel room without any social disturbance. Additional research and development for the devices, and further clinical studies for practical effectiveness voice therapy and singing voice therapy are warranted.

References

1. Aronson AE: Clinical Voice Disorders: An Interdisciplinary Approach. Third edition, New York: Thieme-Stratton, 1990.
2. Spiess, G. Methodische Behandlung der nervösen Aphonie und einiger anderer Stimmsthrungen (Methodological treatment of neurologic aphonia and several other voice disorders). Archives of Laryngology and Rhinology 1899, 9,368-376.
3. Simberg S, Laine A. “The resonance tube method in voice therapy: Description and practical Implementations” Logopedics Phoniatrics Vocology. 2007; 32: 165-170
4. Enflo L, Sundberg J, Romedahl C, McAllister A. Effects of vocal fold collision and phonation threshold pressure of resonance tube phonation with tube end in water. J. Speech Hear Res 2013 56 (5):1530-8

6. Denizoglu İ, Sihvo M. Lax Vox Voice Therapy Technique. Current Practice in Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, 2010; 6(2): 284-205
7. Sihvo M. History of the LAX VOX tube exercise. Lambert Academic Publishing Bau Bassin, 2017
8. Denizoglu İ. The Lax Vox Voice Therapy: Method and Applications (Lax Vox Ses Terapi Tekniği'nde Yöntem ve Uygulamalar). Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics 2013; 6(2):32-40
9. Denizoglu I. Klinik Vokoloji. Karaca Basım, Birinci basım, 2020 Ankara
10. Fantini M, Fussi F. The bubble-mask. Presented in: La Voce Artistica 26-29 October Ravenna, Italy

Presentation ID/Sunum No= 291

Oral Presentation / Sözlü Sunum

İmmatür Granülositler: Akut Perikarditin Yeni Bir Biyobelirteci

Uzman Dr. Mustafa Korkut¹,
Uzman Dr. Cihan Bedel¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği

Özet

Giriş: Kardiyak enzimler ve inflamatuvar biyomarkerlar akut perikarditte yükselebilir fakat şu anda, akut perikardit (AP) hastalığına spesifik belirli bir biyobelirteç yoktur. İmmatür granülosit (IG)'in inflmasyonun bir belirteci olarak birçok hastalıkta kullanılmaktadır. Bu nedenle biz bu çalışmamızda IG'nin AP tanısını göstermesindeki klinik yararını araştırmak istedik.

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif çalışma 01.01.2019 - 01.01.2020 tarihleri arasında acil servisimize göğüs ağrısıyla başvuran ve AP tanısı alan hastalardan oluşmaktadır. Tüm hastaların acil servise başvurusunda alınmış hemogram ve biyokimya parametreleri kayıt altına alınmıştır. Parametreler hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan 32 hasta ve benzer demografik özelliklerde 32 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. AP hastalarının ortalama yaşı 32.19±14.63 idi. AP hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek IG değeri (0.47±0.24 vs. 0.26±0.11; p<0.001) vardı. Yeni parametre olarak IG> 0.65 kesme değerinde, AP tahmini için yüksek duyarlılık (% 80) ve özgüllük (% 90.6) elde edilmiştir.

Sonuç: Basit hemogram testinden elde edilebilen IG AP tanısı için bir belirteç olarak kullanılır.

Anahtar Kelimeler: İmmatür granülosit, Akut perikardit, Acil servis

Immature Granulocytes: A Novel Biomarker Of Acute Pericarditis

Abstract

Introduction: Cardiac enzymes and inflammatory biomarkers may be elevated in acute pericarditis; however, there is no current biomarker specific for acute pericarditis (AP). Immature granulocyte (IG) has been used as a marker of inflammation in many diseases. Therefore, in this study, we aimed to investigate the clinical benefit of IG as a marker in the diagnosis of AP.

Materials and Methods: This retrospective study included patients, who presented to our emergency department with chest pain, and were diagnosed with AP between 01 January 2019 and 01 January 2020. The Hemogram and biochemistry parameters of all patients, which were measured at time of admission to the emergency department, were recorded. The parameters were compared between the patient and control groups.

Results: The study included 32 patients, who met the inclusion criteria, and 32 control patients with similar demographic characteristics. The mean age of the patients with AP was 32.19 ± 14.63 years. The patients with AP



had significantly higher IG values compared to the control group (0.47 ± 0.24 vs. 0.26 ± 0.1 ; $p < 0.001$). High sensitivity (80%) and specificity (90.6%) were obtained for the prediction of AP at the cut-off value of $IG > 0.65$ as the new parameter.

Conclusion: IG, which can be obtained from a simple hemogram test, can be used as a marker for AP.

Keywords: Immature granulocyte, Acute pericarditis, Emergency department

Introduction

Acute pericarditis (AP) accounts for approximately 5% of patients admitted to the emergency department for chest pain, and it is the most common form of the pericardial disease.¹ AP varies significantly in terms of clinical symptoms, timing of symptoms and prognosis, and represents the low-risk conditions due to the treatment, compared to mortality-related diseases of chest pain such as aortic dissection and pneumonia.^{2,3} Pericarditis is diagnosed with electrocardiographic findings such as typical pleuritic chest pain, pericardiac friction sound, PR segment depression with widespread ST segment elevation, and pericardial effusion.⁴⁻⁶ In addition, inflammatory markers such as pericardial inflammation and C-reactive protein (CRP and white blood cell count) detected by imaging, and myocardial damage (creatinine kinase, troponin) also support the diagnosis; however, currently there is no specific biomarker for AP.^{7,8}

Immature granulocytes (IG) in peripheral blood are an indicator of increased bone marrow activation and inflammation. They can be easily obtained from simple hemogram testing, especially with technical developments in recent years.⁹ Recent studies have demonstrated that IG, as a marker of inflammation, could be a marker for mortality and the severity of sepsis, cardiovascular and gastrointestinal system diseases.¹⁰⁻¹³ There are no studies in the literature demonstrating the efficacy of IG as a new inflammatory biomarker in the diagnosis of patients with AP. Therefore, in this study, we aimed to investigate the clinical benefit of IG as a marker in the diagnosis of AP.

Methods

This retrospective study included patients, who presented to our emergency department with chest pain, and were diagnosed with acute pericarditis between 01 January 2019 and 01 January 2020. This study was approved by the Ethics Committee of our institution. The diagnosis of AP was made in the emergency medicine clinic with a cardiology consultation based on clinical symptoms, laboratory results and typical radiological findings. The pericarditis that are associated with the myocarditis were considered as myo/pericarditis, and included in the group with AP. The diagnosis of AP was made according to norms accepted by international guidelines due to the findings of retrosternal or precordial chest pain, pericardial auscultation, electrocardiography (ECG), pericardial effusion findings in echocardiography, and the laboratory findings supporting the diagnosis.^{4,5}

Patients under 18 years of age, pregnant patients, patients with malignancy, hematological disorders and insufficient data were excluded from the study. The vital signs, hemogram and biochemistry parameters of all patients, which were measured at time of admission to the emergency department, were recorded. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR) measurements were recorded among the vital signs. In the hemogram, hemoglobin, white blood cell (WBC), platelet, neutrophil, lymphocyte and IG levels were recorded. C-reactive protein (CRP), glucose, which were examined in the emergency room from biochemistry examinations, were recorded as the biochemistry tests, and the High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL) and the triglyceride results were recorded as the biochemistry tests that were performed within the 24

hours of first admission. Among the patients that were screened retrospectively, the patients with similar socio-demographic characteristics, who were admitted to the emergency department with nonspecific chest pain and who were not diagnosed with acute coronary syndrome or acute pericarditis, who did not have a medical history of AP, did not use medication and did not have a specific chronic disease, were randomized in a similar number to create the control group. The parameters were compared between the patient and control groups.

Statistical analysis of all variables were performed using SPSS 21.0. Continuous variables were presented as mean $\pm$ standard deviation, and the categorical data were presented as frequency and percentage (%). Independent t-test and Mann-Whitney U test were used for comparing the parameters according to their distributions. In addition, categorical data were evaluated with the chi-square test. The receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to determine the success of WBC, CRP and IG as the markers for the diagnosis of AP. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

The study included 32 patients, who met the inclusion criteria, and 32 control patients with similar demographic characteristics. The AP group consisted of 29 males (90.6%) and 3 females (9.4%), and the control group consisted of 28 males (87.5%) and 4 females (12.5%). The mean age of the patients with AP was 32.19 ± 14.63 years, and the mean age was 33.06 ± 14.28 in the control group. When the mean ages of the patient and control groups were compared, there was no statistically significant difference ($P=0.444$). The mean SBP value of the patients was 125.33 ± 21.47 mm Hg, the mean DBP value was 78.89 ± 13.68 mm Hg, and the HR value was calculated as 90.39 ± 13.47 bpm. While hypertension, coronary heart disease and hyperlipidemia were the most common risk factors, antiplatelets, statins and antihypertensive drugs were the drugs that were most frequently used by the patients. When the patient and control groups were compared according to laboratory parameters, the patients with AP had significantly higher WBC values (10.46 ± 2.64 vs. 9.21 ± 2.33 ; $P=0.045$), higher neutrophil counts (7.13 ± 2.34 vs. 5.68 ± 2.19 ; $P=0.008$), higher CRP values (67 (94) vs. 2 (4); $p<0.001$); higher troponin values (400.21 ± 87.82 vs. 4.21 ± 2.44 ; $P=0.0$), and higher IG values (0.47 ± 0.24 vs. 0.26 ± 0.11 ; $P=0.0$). The demographic characteristics and laboratory values of the patient and control groups are presented in Tables 1 and 2

Table 1: Demographic Characteristics Of Patients With Acute Pericarditis

Parameter	Acute pericarditis
Age (years)	32.19±14.63
Male gender n(%)	29 (90.6)
Vital signs at ED presentation	
Systolic blood pressure (mm Hg)	125.33±21.47
Diastolic blood pressure (mm Hg)	78.89±13.68
Heart rate (bpm)	90.39±13.47
Clinical history	
Hypertension	3 (9.4)
Diabetes mellitus	1 (3.1)
Hyperlipidemia	4 (12.5)
Coronary artery disease	4 (12.5)
Previous medications	
Antiplatelet agents	4 (12.5)
Oral anticoagulants	0 (0)
Statins	3 (9.4)
Antihypertensive drugs	3 (9.4)

Table 2: Comparison of patient and control groups according to age, gender and laboratory

	Patient	Control	P value
Age (years)	32.19±14.63	33.06±14.28	0.444
Male, n (%)	29 (90.6)	28 (87.5)	0.500
Laboratory findings			
WBC count ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	10.46±2.64	9.21±2.33	0.045
Neutrophil, ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7.13±2.34	5.68±2.19	0.008
Lymphocyte, ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	2.12±0.81	4.48±1.21	0.005
Hemoglobin, mg/dL	14.23±2.41	14.79±1.41	0.078
Glucose (mg/dl)	106.38±23.26	102.28±22.17	0.322
CRP (mg/dL) (IQR)	67 (94)	2 (4)	<0.001
Troponin T (ng/L)	400.21±87.82	4.21±2.44	<0.001
IG%	0.47±0.24	0.26±0.11	<0.001

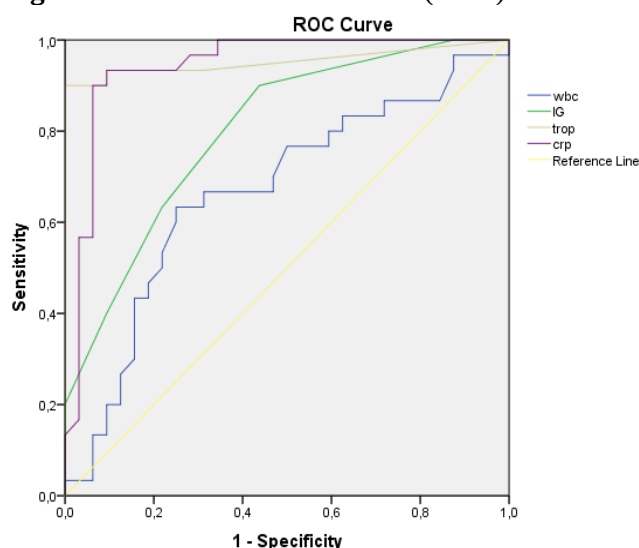
WBC: white blood cell; **CRP:** C-reactive protein; **IG:** Immature granulocytes

We investigated the effectiveness of WBC, troponin, CRP and IG in the prediction of AP using the ROC analysis. The area under the curve (AUC) values of these variables were found to be statistically significant for predicting AP (Figure 1). Troponin had the highest AUC (0.953; $P = 0.0$), followed by CRP, IG and WBC (AUC= 0.943, 0.801 and 0.667). High sensitivity (80%) and specificity (90.6%) were obtained for the prediction of AP at the cut-off value of $\text{IG} > 0.65$ as the new parameter. (Table 3)

Table 3. Effectiveness of the parameters in the diagnosis of acute pericarditis.

AUC: area under the curve; **SEN:** sensitivity; **SPE:** specificity; **WBC:** white blood cell; **CRP:** C-reactive protein; **IG:** Immature granulocytes

	AUC	CUT-OFF	SEN (%)	SPE (%)	p
WBC	0.667	9.75	66.7	60.4	0.024
CRP	0.943	5.25	93.3	90.6	<0.001
Tropon in	0.953	11.5	90	96.9	<0.001
IG	0.801	0.65	80	90.6	<0.001

Figure 1: The area under the curve (AUC) values of these variables for predicting AP

Discussion

AP is a pericardial disease that can occur with a wide range of conditions ranging from an asymptomatic condition to chest pain similar to infarction and life-threatening cardiovascular conduction disorder. Acute complications and recurrence can be prevented with early diagnosis and treatment.¹⁴ Many inflammatory markers such as cardiac-specific troponin I or T, WBC, CRP and sedimentation can be elevated in AP; however, there is no current biomarker specific to the disease.^{15,16} Our results demonstrated that IG is a simple, easily accessible parameter that can be used to predict the diagnosis of AP.

In their study, Maisch et. al demonstrated that viral or bacterial infections were common agents for AP.¹⁷ In addition, the cases of pericarditis due to cardiac surgery, pacemaker implantation, ablation and percutaneous coronary intervention have been reported in recent years.¹⁸ In internationally accepted guidelines, the diagnosis of AP is basically suggested in the presence of at least two of the 4 findings such as chest pain, pericardial friction sound, ECG abnormality and pericardial effusion, which are typically pleuritic and vary according to position.^{4,5} In addition, the elevation of inflammatory markers and cardiac markers such as increased CRP, sedimentation and WBC, and imaging methods can help diagnose and monitor disease activity.¹⁹ In our study, similar to the literature, we found a significant relationship between high WBC, CRP and troponin and AP.

Studies have shown that biomarkers are needed in acute pericarditis due to their fast, simple applicability, easy measurement and affordable cost in clinical practice.²⁰ In the recent years, there have been many studies on IG measuring the number of promyelocytes, myelocytes and metamyelocytes in peripheral blood.²¹ With this parameter, which can be obtained from a simple hemogram examination, immature granulocytes can be measured. Thus, it can be used in the examination and follow-up of many diseases.¹⁰ In a study conducted by Hampson et al. it was reported to be a useful and potential marker in the diagnosis of sepsis in patients with IG and severe burns.²² In a study conducted by Lima et al. $IG\% > 1.35$ was proven to be useful in screening infection in the intensive care patients with 44.6% sensitivity and 64.4% specificity. In a recent study by Huang et al., it was demonstrated that the increased IG values could indicate the severity of disease in patients with acute pancreatitis.²³ In another study, it was reported that there was a significant relationship between increasing IG values and the severity of coronary artery disease.¹² Another study emphasized that the increased IG values were one of the markers of mortality in patients with bleeding in the upper gastrointestinal system.¹⁰

To the best of our knowledge, there are no studies in the literature that examined the relationship between the IG value and AP. In our study, we found that the IG values were significantly higher in patients with AP. $IG > 0.65$ had high levels of sensitivity and specificity as the new parameter for the prediction of AP.

Our study had some limitations. The first is that our study was retrospectively designed and performed with relatively small number of patients. This low number may be due to the rarity of the disease and the short duration of the patient screening since the IG value in the hemogram parameter could not be checked before 2018. Another limitation of ours is that the time from the onset of the symptom to the exact sample collection is not known clearly. In addition, IG values were measured at the time of admission, and could not be measured regularly. Multi-center prospective studies with a larger patient population are needed in order to better analyze the data in our study, and to demonstrate the usability of the IG parameter in the diagnosis of AP.

Conclusions

IG, which can be obtained from a simple hemogram test, can be used as a marker for AP.

References

1. Meireles AC, Oliveira JVMP, Pontes BdSB, Souza AC, Gomes LCOSB, Silva TEA, et al. Development of Diagnostic Score for Acute Pericarditis in Patients Admitted for Chest Pain. medRxiv. 2020.
2. LeWinter MM. Clinical practice. Acute pericarditis. The New England journal of medicine. 2014;371(25):2410-6.
3. Lazaros G, Antonopoulos AS. Age- and sex-based differences in patients with acute pericarditis. Eur J Clin Invest. 2020:e13392.
4. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Baron-Esquivias G, Bogaert J, et al. [2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)]. Giornale italiano di cardiologia (2006). 2015;16(12):702-38.
5. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015;36(42):2921-64.
6. Assayag M, Abbas R, Chanson N, Perozziello A, Ducrocq G, Alexandra JF, et al. Diagnosis of systemic inflammatory diseases among patients admitted for acute pericarditis with pericardial effusion. Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md). 2017;18(11):875-80.

7. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trinchero R, Markel G, Adler Y. Diagnostic issues in the clinical management of pericarditis. *International journal of clinical practice*. 2010;64(10):1384-92.
8. Ismail TF. Acute pericarditis: Update on diagnosis and management. *Clinical medicine (London, England)*. 2020;20(1):48-51.
9. Mare TA, Treacher DF, Shankar-Hari M, Beale R, Lewis SM, Chambers DJ, et al. The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation. *Critical care (London, England)*. 2015;19(1):57.
10. Bedel C, Korkut M, Avcı A, Uzun A. Immature Granulocyte Count and Percentage as New Predictors of Mortality in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(9):794-8.
11. Korkut M, Bedel C, Selvi F. Are immature granulocytes and derivatives early predictors of acute appendicitis and acute complicated appendicitis in adults? *Formosan Journal of Surgery*. 2020;53(4):123.
12. Bedel C, Korkut M, Aksoy F, Kus G. Usefulness of Immature Granulocytes to Predict High Coronary SYNTAX Score in Acute Coronary Syndrome; a Cross-sectional Study: Usefulness of immature granulocytes to predict high coronary syntax score. *Archives of Academic Emergency Medicine*. 2020;8(1):e73.
13. Sinaga RH, Utariani A, Wardhani P, Hardiono H. Immature granulocyte and mean platelet volume as a predictor of 30-day postoperative mortality in patients with sepsis caused by peritonitis. *Bali Journal of Anesthesiology*. 2020;4(4):166.
14. Sinagra G, Anzini M, Pereira NL, Bussani R, Finocchiaro G, Bartunek J, et al. Myocarditis in Clinical Practice. *Mayo Clinic proceedings*. 2016;91(9):1256-66.
15. Imazio M, Brucato A, Barbieri A, Ferroni F, Maestroni S, Ligabue G, et al. Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement: results from a multicenter, prospective cohort study. *Circulation*. 2013;128(1):42-9.
16. Long B, Long DA, Tannenbaum L, Koyfman A. An emergency medicine approach to troponin elevation due to causes other than occlusion myocardial infarction. *The American journal of emergency medicine*. 2020;38(5):998-1006.
17. Maisch B, Rupp H, Ristic A, Pankuweit S. Pericardioscopy and epi- and pericardial biopsy - a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. *Heart failure reviews*. 2013;18(3):317-28.
18. Gouriet F, Levy PY, Casalta JP, Zandotti C, Collart F, Lepidi H, et al. Etiology of Pericarditis in a Prospective Cohort of 1162 Cases. *The American journal of medicine*. 2015;128(7):784.e1-8.
19. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, Wohlford GF, Mauro AG, Jordan JH, et al. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(1):76-92.
20. Ala CK, Banerjee K, Chahine J, Verma B, Kumar A, Furqan M, et al. D-dimer as a novel marker of inflammation in pericarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(9S1):984-.
21. Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, Block DR, Baumann NA, Bryant SC, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clinical biochemistry*. 2017;50(16-17):956-8.
22. Hampson P, Dinsdale RJ, Wearn CM, Bamford AL, Bishop JRB, Hazeldine J, et al. Neutrophil Dysfunction, Immature Granulocytes, and Cell-free DNA are Early Biomarkers of Sepsis in Burn-injured Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *Annals of surgery*. 2017;265(6):1241-9.
23. Huang Y, Xiao J, Cai T, Yang L, Shi F, Wang Y, et al. Immature granulocytes: A novel biomarker of acute respiratory distress syndrome in patients with acute pancreatitis. *J Crit Care*. 2019;50:303-8.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**The Questionable Diverse Effect of Agomelatine On Cisplatin Keratotoxicity****Dr. Öğ. Üyesi Umut Karaca¹**¹ Süleyman Demirel Üniversitesi**Özet**

Amaç: Yüksek kan akışı ve retina ve koroidin hızlı metabolik aktivitesi, gözün sisplatin tedavisi altında toksik etkilere duyarlı olmasının ana nedenleridir. Bu nedenle, toksik etkiyi önlemenin yollarını bulmak için olası mekanizmaları araştırmak ve ortaya çıkarmak gerekir. Bu çalışmada agomelatinin sisplatin kaynaklı keratotoksisite üzerindeki etkilerinin histopatolojik analizlerle araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Hayvanlara cisplatin (7 mg / kg, i.p.) uygulandı ve yedi gün boyunca agomelatin (20 ve 40 mg / kg, p.o) ile tedavi edildi. Kornea dokusundaki yapısal değişiklikleri belirlemek için histopatolojik analiz yapıldı. 40x objektifle yapılan histopatolojik incelemede; kornea epitel düzensizliği ve hiperplazi kornea, stromal inflammatuar infiltrasyon ve stromal ödem başlıkları altında değerlendirildi ve histopatolojik skorlama yapıldı.

Bulgular: Agomelatinin kornea üzerindeki etkilerini gözlemlemek ve değerlendirmek için histopatolojik analiz yapıldı. Kontrol grubuna ait kesitlerde doğal kornea epitel kalınlığı ve kornea stroması gözlemlendi; stromal inflammatuar infiltrasyon veya ödem belirtisi yoktu. Sisplatin grubuna ait kesitlerde kornea epitelinde düzensizlik ve hiperplazi bulguları görüldü. Kornea stromasında bazı bölgelerde inflammatuar hücre infiltrasyonu ve ödem görüldü. Sisplatin + agomelatin 20 mg / kg grubunda sisplatin grubuna göre histopatolojik bulgularda azalma gözlemlendi. Sisplatin + agomelatin 40 mg / kg grubunda, sisplatin grubuna göre stromal ödemde azalma olurken diğer histopatolojik bulgularda anlamlı bir azalma olmadı.

Sonuçlar: Sonuçlarımız, agomelatinin sisplatin tedavisinde olası koruyucu etkisine dair kanıt sağlamaktadır. Ancak düşük dozda görülen koruyucu etkinin yüksek dozda izlenmemiş olması şaşırtıcıdır. Dolayısıyla, bu tutarsızlığın altında yatan sorumlu mekanizma için sonuçlarımızın daha detaylı araştırılması gerektiği açıktır.

Anahtar Kelimeler: Agomelatin, Sisplatin, keratotoksisite, beklenmeyen etki.

Abstract

Objectives: The high blood flow and rapid metabolic activity of the retina and choroid are the main reasons why the eye is susceptible to toxic effects under cisplatin therapy. Therefore, it is necessary to investigate and uncover possible mechanisms to find ways to prevent the toxic effect. The present study aimed to investigate the effects of agomelatine on cisplatin-induced keratotoxicity by histopathological analyzes.

Methods: Animals were administered with cisplatin (7 mg/kg, i.p.) and treated with agomelatine (20 and 40 mg/kg, p.o) for seven days. Histopathological analysis was performed to determined structural changes in corneal tissue. In histopathological examination performed with 40x objective; corneal epithelial irregularity and hyperplasia were evaluated under the headings of corneal, stromal inflammatory infiltration, and stromal edema, and histopathological scoring was performed.



Results: Histopathological analysis was performed to observe and evaluate the effects of agomelatine on cornea. Corneal epithelial thickness was naturally observed in the sections belonging to the control group. Corneal stroma was also observed in natural appearance; there were no signs of stromal inflammatory infiltration or edema. Signs of irregularity and hyperplasia in the corneal epithelium were observed in sections belonging to the cisplatin group. Inflammatory cell infiltration and edema in some areas were observed in the corneal stroma. A decrease in histopathological findings was observed in the cisplatin + agomelatine 20 mg/kg group compared to the cisplatin group. In the cisplatin + agomelatine 40 mg/kg group, there was a decrease in stromal edema compared to the cisplatin group, but no significant reduction in other histopathological findings.

Conclusions: Our results provide evidence for the possible protective action of agomelatine in cisplatin treatment. However, it is surprising that the protective effect seen at low doses was not observed at high doses. Hence, it is clear that our results need to be investigated more detailed for the responsible mechanism underlying this discrepancy.

Keywords: Agomelatine, cisplatin, keratotoxicity, diverse effect

Introduction

Cis-diamminedichloroplatinum (cisplatin) is a platinum-based anti-cancer agent that is the mainstay for the treatment of broad-spectrum malignancies, such as head-neck, bladder, breast, lung, ovarian and testicular cancer. In addition to its positive effects in treatment, intracellular effects on DNA cause the release of reactive oxygen species and oxidative stress.¹ Increasing the dose of cisplatin administered to increase anticancer activity causes not only renal, reproductive, neurological, gastrointestinal toxicity but also blindness due to eye toxicity.²

The high blood flow and rapid metabolic activity of the retina and choroid are the main reasons why the eye is susceptible to toxic effects under cisplatin therapy. Therefore, it is necessary to investigate and uncover possible mechanisms to find ways to prevent the toxic effect.³ Although the pathophysiological mechanism has not been fully elucidated, oxidative stress and oxidant/antioxidant imbalance have come to the fore. Endogenous enzymatic, and non-enzymatic antioxidants play a protective role against the destructive effects of reactive oxygen derivatives. Various studies have shown that free radical scavengers, many antioxidants and natural compounds protect cellular structures against the toxic effects of cisplatin.^{4, 5} The main point is, to eliminate the oxidative side effects without changing the main tumoricidal mechanism of cisplatin.

Within this scope, the use of agomelatine, a potent endogenous antioxidant melatonin analog, may have beneficial effects against cisplatin-induced eye toxicity. To the best of our knowledge, there are no studies in the literature regarding the effects of agomelatine on cisplatin-induced eye toxicity. Therefore, we aimed to investigate the effects of agomelatine on cisplatin-induced keratotoxicity by histopathological analyzes.

2. Materials and method

2.1. Animals

The study was conducted with the permission of the Animals Ethics Committee of Suleyman Demirel University (2019-10/03). Male, forty adult Wistar albino rats were maintained under constant conditions (55% humidity, 22±0.5°C, 12/12 day/night cycle) until the experiments. All experiments were carefully planned and applied to reduce the number and suffering of animals in line with the Declaration of Helsinki's Guide.



2.2. Chemicals

Cisplatin, Agomelatine, Ketamine, and Xylazine (Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO) were used throughout the study. Cisplatin, ketamine, and xylazine were dissolved in saline, and agomelatine was dissolved in DMSO. The toxic effects of DMSO were overcome by over-dilution.

2.3. Experimental design

After weighing, Wistar albino rats were divided into four groups, with ten animals each. The first group was used as the control, and the second group was administered with a single injection of cisplatin (7 mg/kg, i.p). The third and fourth groups were administered with a single dose of cisplatin (7 mg/kg, i.p) and agomelatine at the doses of 20 and 40 mg/kg, respectively, for seven days by oral gavage. At the end of the treatments, animals were anesthetized and decapitated. Eye samples were carefully removed and kept for histopathological analysis.

2.4. Histopathological analysis

Eye samples obtained from animals were taken into 10% neutral formaldehyde solution and fixed. After the fixation was completed, the tissue samples were taken into the washing process. Washed samples were passed through alcohol batches, dehydrated, made transparent with xylol, and embedded in paraffin; respectively. 4-5 μ m sections were taken from the paraffin blocks obtained. Samples belonging to all groups were stained with Hematoxylin-Eosin for histopathological evaluation.

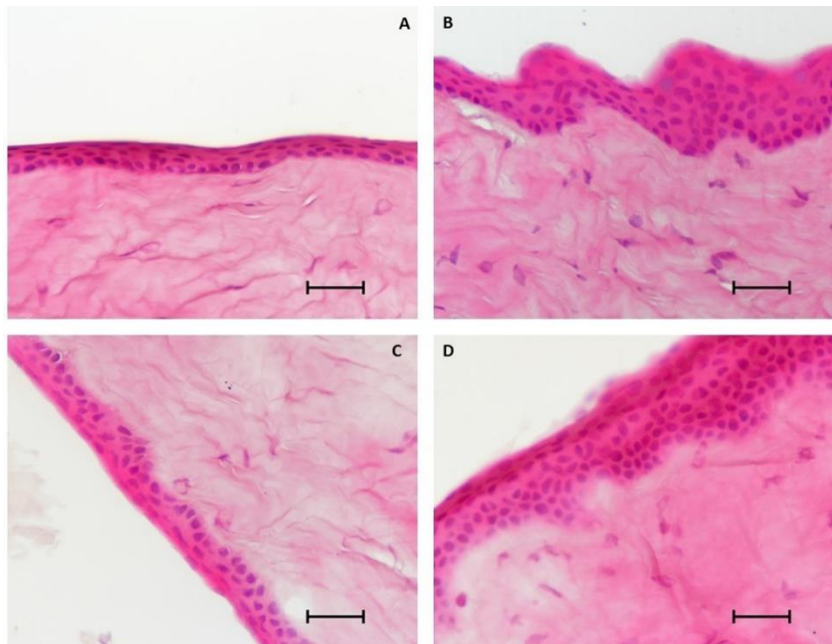
2.4.1 Keratotoxicity: In histopathological examination performed with 40x objective; corneal epithelial irregularity and hyperplasia were evaluated under the headings of corneal, stromal inflammatory infiltration, and stromal edema, and histopathological scoring was performed. According to the degree of the detected findings; it was scored as (-): no finding, (+): low grade, (++) : moderate, (+++) : severe (Table 1).

3. Results

3.1. Effects of agomelatine on corneal tissue

Histopathological analysis was performed to observe and evaluate the effects of agomelatine on cornea. Corneal epithelial thickness was naturally observed in the sections belonging to the control group. No hyperplasia or edema were found in the epithelium. Corneal stroma was also observed in natural appearance; there were no signs of stromal inflammatory infiltration or edema (Figure 1A). Signs of irregularity and hyperplasia in the corneal epithelium were observed in sections belonging to the cisplatin group. Inflammatory cell infiltration and edema in some areas were observed in the corneal stroma (Figure 1B). A decrease in histopathological findings was observed in the cisplatin + agomelatine 20 mg/kg group compared to the cisplatin group (Figure 1C). In the cisplatin + agomelatine 40 mg/kg group, there was a decrease in stromal edema compared to the cisplatin group, but no significant reduction in other histopathological findings (Figure 1D). All findings are summarized in Table 1.

Fig. 1 A; Normal corneal histology in control group sections. B; Irregularity and thickening of the corneal epithelium, inflammatory cell infiltration and stromal edema in the corneal stroma in cisplatin group sections. C; Decrease in histopathological findings in agomelatine 20 group. D; Histopathological findings similar to the cisplatin group with reduction in stromal edema in the agomelatine 40 group.



H-E, Scale bar 50 μ m, 40x

Table-1: Corneal Histopathological Findings

Parameters/Groups	I	II	III	IV
Corneal epithelial irregularity/ hyperplasia	-	+++	+	+++
Stromal inflammatory infiltration	-	+++	+	++
Stromal edema	-	++	+	+

Groups: I: Control, II: Cisplatin, III: Cisplatin + Agomelatine 20 mg/kg, IV: Cisplatin + Agomelatine 40 mg/kg

3.2. Diverse effect of agomelatine

Protective effects were observed at both 20 mg / kg and 40 mg / kg doses in rats given agomelatine after cisplatin. However, while the effect was expected to be dose dependent, it was observed that the protective effect seen histopathologically at a dose of 20 mg / kg was not at a dose of 40 mg / kg.

4. Discussion

In the current study, we demonstrated whether agomelatine can exacerbate or palliate keratotoxicity induced by cisplatin. Reliable therapeutic interventions are urgently needed during aggressive tumor therapy to avoid dose limitation due to the toxic effects of cisplatin. Our study showed the effects of agomelatine on corneal tissue and showed that both doses prevent cisplatin-induced damage and possibly increase antioxidant enzymes. However, agomelatine showed a more protective effect at a dose of 20 mg/kg, but failed to maintain structural integrity at a dose of 40 mg/kg.

Cisplatin is a widely used chemotherapeutic that acts with the formation of DNA adducts, the production of reactive oxygen species, and increased lipid peroxidation.⁶ In addition to its therapeutic properties, ototoxic, neurotoxic, and retinotoxic side effects can be seen when it affects normal tissue metabolism.⁷ Several agents such as pomegranate, mirtazapine, resveratrol, and selenium have been used to prevent cisplatin ear, brain, kidney, and bone marrow toxicity.⁸⁻¹⁰ The most extensively studied toxic effect of cisplatin on the eye, resulting in vision loss, is on the retina. Vision loss is thought to be due to ischemia, pigmentary maculopathy, and cone dysfunction due to toxicity.⁷ However, limited studies have investigated the possible toxic effect of cisplatin on the cornea.

The role of antioxidants, in particular, in preventing cisplatin-induced retinal damage has been investigated in the literature. Hesperidin, selenium, fish oil, and rutin have been reported to be associated with the prevention of cisplatin-induced oxidative stress in different studies. It has also been shown that cisplatin-induced retinal toxicity is regressed at the histopathological level.^{2, 11-14} To the best of our knowledge in literature, this is the first study that has determined agomelatine alleviates the cisplatin-induced oxidative stress and prevents cisplatin-induced corneal toxicity at the histopathological level. In addition, the effect of agomelatine on cisplatin-induced retinotoxicity is also worth investigating.

Studies investigating cisplatin-induced corneal toxicity show that the underlying pathology is oxidative stress. Polat et al. revealed the deterioration in the organization of the epithelium, edema, vocalization in the epithelial layer in the cisplatin group.¹² Baykalır et al. determined similar results,

either. ² Similar to the literature, our results show inflammatory cell migration with edema, especially in the corneal epithelium and stroma. Melatonin and its analogs (agomelatine) have been shown to protect neurons from oxidative stress and are considered a potential candidate for the treatment of neurodegenerative diseases of the central nervous system. Melatonin is also a powerful antioxidant, acting as a scavenger of free radicals through the nitric oxide pathway. ¹⁵ In this study, we observed the protective effect of agomelatine on cisplatin-induced corneal toxicity.

This study has some limitations that should be noted. Lack of biochemical and genetic analyzes due to tissue insufficiency is the most important deficiency. This is an experimental study and results should be evaluated in larger clinical trials. In addition, cisplatin toxicity and the protective effect of agomelatine can be studied together in an experimental model in other tissues such as the retina, kidney, and brain.

5. Conclusions

Our results provide evidence for the possible protective action of agomelatine in cisplatin treatment. However, attention should be paid to agomelatine treatment during cisplatin chemotherapy because of the possible diverse effect. Hence, it is clear that our results need to be investigated in more detail for the responsible mechanism underlying this discrepancy.

6. Acknowledgments

Funding. The author declare that no funding or sponsorship was received.

Medical Writing, Editorial, and Other Assistance. The author would like to thank Assist. Prof. Fatma Nihan CANKARA, from the Department of Pharmacology, and Assoc. Prof. Kanat GULLE, from the Department of Histology and Embryology for the contribution to the study.

Authorship. The author meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this article, take responsibility for the integrity of the work.

Disclosures. The author has no conflicts of interests to disclose.

References

1. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol.* Oct 2014;740:364-78. doi:10.1016/j.ejphar.2014.07.025
2. Gul Baykalir B, Ciftci O, Cetin A, Basak Turkmen N. The protective effect of fish oil against cisplatin induced eye damage in rats. *Cutan Ocul Toxicol.* Jun 2018;37(2):151-156. doi:10.1080/15569527.2017.1361438
3. Chirino YI, Pedraza-Chaverri J. Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Exp Toxicol Pathol.* May 2009;61(3):223-42. doi:10.1016/j.etp.2008.09.003
4. Weijl NI, Elsendoorn TJ, Lentjes EG, et al. Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Cancer.* Jul 2004;40(11):1713-23. doi:10.1016/j.ejca.2004.02.029
5. Hajian S, Rafieian-Kopaei M, Nasri H. Renoprotective effects of antioxidants against cisplatin nephrotoxicity. *J Nephroarmacol.* 2014;3(2):39-42.
6. Amin A, Buratovich MA. New platinum and ruthenium complexes--the latest class of potential chemotherapeutic drugs--a review of recent developments in the field. *Mini Rev Med Chem.* Nov 2009;9(13):1489-503. doi:10.2174/138955709790361566



7. Yazici A, Sogutlu-Sari E, Yay A, et al. The protective effect of selenium in cisplatin-related retinotoxicity. *Cutan Ocul Toxicol.* Dec 2014;33(4):327-32. doi:10.3109/15569527.2013.879877
8. Yazici ZM, Meric A, Midi A, Arinc YV, Kahya V, Hafız G. Reduction of cisplatin ototoxicity in rats by oral administration of pomegranate extract. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* Jan 2012;269(1):45-52. doi:10.1007/s00405-011-1582-2
9. Altuner D, Gulaboglu M, Yapca OE, Cetin N. The effect of mirtazapine on cisplatin-induced oxidative damage and infertility in rat ovaries. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:327240. doi:10.1155/2013/327240
10. Valentovic MA, Ball JG, Brown JM, et al. Resveratrol attenuates cisplatin renal cortical cytotoxicity by modifying oxidative stress. *Toxicol In Vitro.* Mar 2014;28(2):248-57. doi:10.1016/j.tiv.2013.11.001
11. Ciftci O, Cetin A, Aydin M, Kaya K, Oguz F. Fish oil, contained in eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, attenuates testicular and spermatological damage induced by cisplatin in rats. *Andrologia.* Dec 2014;46(10):1161-8. doi:10.1111/and.12209
12. Polat N, Ciftci O, Cetin A, Yılmaz T. Toxic effects of systemic cisplatin on rat eyes and the protective effect of hesperidin against this toxicity. *Cutan Ocul Toxicol.* Mar 2016;35(1):1-7. doi:10.3109/15569527.2014.999080
13. Silici S, Ekmekcioglu O, Kanbur M, Deniz K. The protective effect of royal jelly against cisplatin-induced renal oxidative stress in rats. *World J Urol.* Feb 2011;29(1):127-32. doi:10.1007/s00345-010-0543-5
14. Taşlı NG, Uçak T, Karakurt Y, et al. The effects of rutin on cisplatin induced oxidative retinal and optic nerve injury: an experimental study. *Cutan Ocul Toxicol.* Sep 2018;37(3):252-257. doi:10.1080/15569527.2018.1442842
15. Siu AW, Maldonado M, Sanchez-Hidalgo M, Tan DX, Reiter RJ. Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases. *J Pineal Res.* Mar 2006;40(2):101-9. doi:10.1111/j.1600-079X.2005.00304.x

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Geriatrik Olgularda Paratiroid Adenomunda Yaş, Cinsiyet ve Çap İlişkisi**

**Uzman Dr. Gülşah İnal*¹ , Uzman Dr. Ayşe Arduçoğlu Merter² ,
Doç.Dr. Tangül Bulut Pınarcı¹**

¹SBÜ.Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

²SBÜ.Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Özet

Giriş: Genellikle hiperparatiroidizm şeklinde bulgu veren paratiroid tümörleri genel popülasyonun %0.1-0.3'ünü etkileyen, diabet ve tiroid kanserlerinden sonra 3. sıklıkta izlenen endokrin hastalıktır. Paratiroid tümörlerinin yaklaşık %88'ni paratiroid adenomu oluşturmaktadır. Çalışmamızın amacı geriatrik grupta izlenen paratiroid adenomunda yaş, cinsiyet ve çap arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Materyal ve Metod: 2018-2020 yılları arası arşiv paratiroid adenom tanılı hastalar için retrospektif olarak tarandı. Saptanan hastalar, 65 yaş ve üstü(geriatrik) ve 65 yaş altı iki grup şeklinde ayrılarak yaş,cinsiyet ve çap arasındaki ilişki açısından incelendi.

Bulgular: Geriatrik ve geriatrik dışı gruptaki hastaların yaş, cinsiyet ve çap dağılımları Tablo 1'de özetlendi. Geriatrik grup ile geriatrik dışı grup arasında çap açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Ancak bu iki grup arasında kadın ve erkek oranı açısından anlamlı fark tespit edildi (Tablo-2 ve Tablo-3).

Tartışma/Sonuç: Paratiroid adenomu en sık 50-70 yaş arasında ve kadınlarda görülür. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak olguların çoğunluğu 65 yaş altında izlenmiştir (Tablo-1). Geriatrik ve geriatrik olmayan grupta izlenen paratiroid adenomunun çap ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(Tablo 2). Literatürde kadın/erkek oranı 2-3:1 şeklindedir. Çalışmamızda ise kadın erkek dağılımı geriatrik olmayan grupta 6:1 iken geriatrik grupta bu oran 2:1'e inmektedir ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır(Tablo-2).Geriatrik grup ve geriatrik olmayan gruptaki kadın ve erkek olguların paratiroid adenom çapı ile ilişkisi her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da geriatrik grupta kadınlarda erkeklere göre adenom çapının daha büyük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlılığa yakın olduğu tespit edilmiştir(Tablo-3). Sonuç olarak bu konuda daha fazla vaka sayısı ile birlikte klinik ve biyokimyasal parametreleri de içeren daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Paratiroid, Adenom, Geriatri

Abstract

Introduction: Parathyroid tumors are the third most common endocrine disease after diabetes and thyroid cancers,affecting 0.1-0.3% of the general population.Approximately 88% of parathyroid tumors are parathyroid adenoma.The aim of our study is to examine the relationship between age,gender and diameter in parathyroid adenoma in the geriatric group.

Methods: The archive was retrospectively scanned for patients diagnosed with parathyroid adenoma between the years 2018-2020.The patients identified were divided into two groups; 65 and over 65 (geriatric) and under 65,and were analyzed in terms of the relationship between age,gender and diameter.

Results: The age,gender and diameter distributions of the patients in the geriatric and non-geriatric groups are summarized in Table 1.No statistically significant difference was observed between the geriatric group and the non-geriatric group in terms of diameter. However, a significant difference was found between these two groups in terms of the ratio of women and men (Table-2 and Table-3).



Discussion: Parathyroid adenoma is most common in women between the ages of 50-70. In our study, in accordance with the literature, most of the cases were observed under 65 years of age (Table-1). The relation of parathyroid adenoma observed in the geriatric and non-geriatric groups with the diameter was not found to be statistically significant (Table 2). In the literature, the female / male ratio is 2-3: 1. In our study, while the female-male distribution is 6: 1 in the non-geriatric group, this ratio decreases to 2: 1 in the geriatric group, and this relationship is statistically significant (Table-2). Although the relationship between male and female patients in the geriatric group and non-geriatric group with parathyroid adenoma diameter was not statistically significant, it was found that the diameter of the adenoma was bigger in women in the geriatric group than in men, and this was statistically significant (Table-3). In conclusion, we think that more comprehensive studies, including clinical and biochemical parameters, are needed with a higher number of cases.

Keywords: Parathyroid, Adenoma, Geriatrics

Giriş

Geçtiğimiz yarım yüzyılda primer hiperparatiroidizm, görece belirsiz bir bozukluktan, özellikle postmenopozal kadınlar arasında, tüm endokrin bozuklukların en sık teşhis edilenlerinden biri haline gelmiştir. Bu çarpıcı değişiklik büyük ölçüde 1970'lerin ortalarında tanıtılan, serum kalsiyum tayinlerini içeren çok kanallı biyokimyasal testlerin kullanımının bir sonucudur¹. Kullanılan tespit yöntemlerine ve testin uygulandığı popülasyonun etnik özelliğine bağlı olarak sıklık ve yaygınlık oranları değişebilmektedir^{2, 3}. Biyokimyasal taramalar ile belirlenen prevalans, 1000 kişi için 1 (ABD)-21 (Finlandiya) arasındadır. Gerçek insidansın tahmini zordur ancak Birleşik Krallık, ABD ve İsveç için rakamlar daha tutarlı olup yılda 100.000 kişi için 27-30 vakadır².

Hiperparatiroidizme neden olan paratiroid tümörleri, genel popülasyonun % 0.1-0.3'ünü etkileyen, diabetes ve tiroid kanserlerinden sonra 3. sıklıkta izlenen endokrin bir hastalıktır. Dünya genelinde primer hiperparatiroidizm olgularının %85'inde tek glandı etkileyen paratiroid adenomu mevcuttur⁴. Paratiroid adenomlarının çoğunun etiyolojisi bilinmemektedir. Küçük bir grup hereditör olup Multiple Endokrin Neoplazi 1 (MEN1), Multiple Endokrin Neoplazi 2A (MEN 2A) ve CDC73 bağlantılı hastalıklar (hiperparatiroidizm-çene tümör sendromu ve familiyal izole hiperparatiroidizm) ile ilişkilidir. Baş-boyun bölgesine eksternal iyonize radyasyon verilmesi, özellikle çocukluk çağında bu tümörün gelişimine sebep olabilir⁵. Paratiroid adenomları, normal lokalizasyondaki glandların herhangi birinden gelişebilir. Bununla birlikte inferior glandlarda, süperior glandlara göre biraz daha sık görülmektedir. Ayrıca boyun bölgesinin diğer alanları, retroözofagial alan, mediasten ve timusta da olabilir^{6, 7}. Bunun dışında perikard, vagus ve hipoglossal sinirler ile çene eklemi çevresi yumuşak dokudaki ektopik paratiroid dokusundan da gelişebilir⁸. %15 hastada çift adenom bulunur⁹.

Yeni tedavi olanakları ve tarama modalitelerini içeren gelişen teknolojiye bağlı olarak beklenen insan ömrü artmıştır¹⁰. Ortalama insan ömrünün uzamasıyla birlikte geriatric popülasyon da artmaktadır. Bu artış beraberinde dejeneratif hastalıklar, osteoporoz gibi özellikle bu yaş grubuna özgü hastalıkların artmasına sebep olmaktadır ve bu durum giderek artan toplumsal bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) araştırmasından toplanan bilgiler, 65 yaş ve üstü hastaların tedavi prosedürlerinin, tüm yatarak tedavi prosedürlerinin % 35,3'ünü ve tüm ayakta tedavi prosedürlerinin % 32,2'sini oluşturduğunu bildirmektedir¹⁰. Sonuçta başta kronik hastalıklar olmak üzere tüm diğer hastalıkların bu yaş grubuna has özellikleri ve farklılıkları dikkatle incelenmektedir. Klinik olarak paratiroid adenomu olan hastaların çoğunluğu, ciddi metabolik kemik hastalığı ve renal hastalığı içeren primer hiperparatiroidizmin klasik semptomları ile ortaya çıkar. Ancak geriatric hastalarda endokrin bozukluklar atipik, spesifik olmayan semptomlarla ortaya çıkabilir ve genellikle geç teşhis edilirler¹¹. Çalışmamızın amacı bu bakış açısıyla paratiroid adenomunda yaş, cinsiyet ve çap arasındaki ilişkiyi incelemek ve geriatric hastalarda paratiroid adenomuna dikkat çekmektir.



Materyal ve Metod

2018-2020 yılları arası SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi arşivi paratiroid adenom tanısı almış ve paratiroidektomi uygulanmış hastalar için retrospektif olarak tarandı. Paratiroid adenom tanısı almış hastalar 65 yaş ve üstü (geriatrik) ve 65 yaş altı şeklinde iki gruba ayrılarak yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler ve adenom çapına ait veriler kaydedildi. Yaş, cinsiyet ve çap arasındaki ilişki değerlendirildi. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS Windows 11.5 paket programında yapıldı. Değerlendirmelerde nitel veriler için Ki-Kare testi, nicel veriler için ise bağımsız örneklerde t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

3 yıl süre ile hastanemizde paratiroid adenom tanısı almış 145 hasta mevcut olup, 26'sı (%17.9) geriatrik, 119'u (82.1) geriatrik dışı idi. Olgular 20-85 yaş arasında dağılmaktaydı (ort. 53.53 ± 13.14). Olguların 120'si kadın (%82.8), 25'i (%17.2) erkek idi (Tablo-1)

Tablo 1. Olguların yaş, cinsiyet ve çap düzeyleri.		
	Ort.±SS	Min.-maks.
Yaş	53.53 ± 13.14	20.88-85.23
Yaş grubu >65 <65	26 (%17.9) 119 (82.1)	
Cinsiyet Kadın Erkek	120 (%82.8) 25 (17.2)	
Çap	1.68 ± 0.66	0.50-4.50

Her iki grupta, olguların çoğunluğu kadın olup geriatrik grupta 17'sini (%65.4), geriatrik dışı grupta 103'ünü (%86.6) oluşturmaktaydı. Erkek hasta sayısı sırasıyla 9 hasta (%34.6) ve 16 hasta (%13.4) idi. Tüm olgular dikkate alındığında kadın: erkek oranı 4.8:1 şeklinde idi (Tablo-1). Geriatrik grupta kadın:erkek oranı 1.88:1 şeklinde iken geriatrik olmayan grupta kadın:erkek oranı 6.4:1 idi. Geriatrik ve geriatrik olmayan gruplarda kadın:erkek oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.014$, Tablo-2).

Tablo 2. Yaş gruplarına göre cinsiyet ve çap düzeyleri			
	>65 yaş	<65 yaş	P
Cinsiyet Kadın Erkek	17(%65.4) 9(%34.6)	103(%86.6) 16(%13.4)	0.014
Çap	1.85 ± 0.88	1.65 ± 0.60	0.157

Tüm olgular dikkate alındığında çap 0.5-4.5 cm arasında idi (ort. 1.68 ± 0.66) (Tablo-1). Geriatrik grupta çap 1.85 ± 0.88 ve geriatrik dışı grupta çap 1.65 ± 0.60 idi ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.157$, Tablo-2).



Geriatrik ve geriatrik dışı gruplarda hem cinsiyet hem de çap birlikte değerlendirildiğinde, kadın cinsiyetinde çap ortalaması sırasıyla 1.92 ± 0.86 ve 1.63 ± 0.55 olup geriatrik grupta adenom çapı görece daha büyük olarak tespit edildi. Ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.070$) (Tablo-3). Erkek cinsiyetinde ise ortalama çap geriatrik ve geriatrik dışı gruplarda sırasıyla 1.71 ± 0.94 ve 1.73 ± 0.88 idi ve arada istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi ($p=0.971$) (Tablo-3).

Tablo 3. Yaş grupları ve cinsiyete göre çap düzeyleri			
Cinsiyet	>65 yaş	<65 yaş	P
Kadın	1.92 ± 0.86	1.63 ± 0.55	0.070
Erkek	1.71 ± 0.94	1.73 ± 0.88	0.971
P	0.567	0.581	

Tartışma

Yaşlı hastalarda hiperparatiroidizm, genç ve orta yaşlı hastalardan farklı belirti ve bulgularla karşımıza çıkabilir¹². Klinik tablo genellikle yorgunluk, azalmış zihinsel kapasite, duygusal dengesizlik, iştahsızlık, kabızlık ve nefrolitiazisdir. Primer hiperparatiroidizm geriatrik popülasyonun %2'sini etkilemektedir¹³ ve nedenleri arasında % 80–90 oranında paratiroid adenomları, % 10–20 oranında paratiroid hiperplazisi ve %1 oranında paratiroid malignitesi yer almaktadır¹⁴. Paratiroid adenomu, şef hücreler, onkositler/transizyonel onkositler ya da bu hücrelerin karışımından oluşan benign bir neoplazmdır¹⁵. Herhangi bir yaşta izlenebilmesine karşın paratiroid adenomu en sık 50-70 yaş arasında görülür. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak olguların çoğunluğu 65 yaş altında izlenmiştir.

Paratiroid adenomunda kadın:erkek oranı 2-3:1 şeklindedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada kadın:erkek oranı 4:2 bulunmuş olup bizim çalışmamızda da benzer şekilde bir dağılım tespit edilmiştir¹⁶. Literatürde bazı çalışmalarda kadın:erkek oranı 40 yaş altında 1:1 civarında bildirilirken, 75 yaş üstünde bu oran 5:1 olarak bildirilmiştir². Bizim çalışmamızda geriatrik grupta kadın:erkek oranı 1.8:1 şeklinde, geriatrik olmayan grupta ise kadın:erkek dağılımı 6.4:1 şeklinde bulunmuştur ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır, ancak bizim verilerimiz literatürdeki bazı çalışma verileri ile ters dağılımdadır. Bunun, ülkemizin nüfus dağılımının bu çalışmaların yapıldığı Avrupa ve Amerika nüfusuna göre görece daha genç oluşuna, çalışmamızdaki geriatrik hasta sayısının düşük oluşuna ve etnik özelliklere bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Makroskobik olarak paratiroid adenomları 1-10 cm arasında değişen çaplarda olabilir^{17, 18}. Tümör çapı 0,6 cm'in ya da ağırlığı 100 mg'ın altında olduğu zaman mikroadenom terimi kullanılır¹⁹. Genellikle oval şekilli ve ince kapsül yapısı ile çevrili olup bazen bilobüle ya da multilobüle olabilir. Kesit yüzeyleri yumuşak kıvamda ve pembemsi ten rengindedir. Bazen tümörün periferinde gri-sarı renkte ve rim şeklinde normal gland yapısı görülebilir. Özellikle büyük tümörlerde kistik değişiklikler ve buna bağlı gelişen fibrozis ve kalsifikasyon olabilir²⁰. Tümör çapı, semptomatoloji ve serum kalsiyum ve paratiroid hormon düzeyleri arasında ilişki bulunabilir. ABD'nde Massachusetts Hastanesi'ndeki bir seride, ciddi kemik hastalığı ile ilişkili olan adenomlar ortalama 10g ağırlığa sahipken kemik hastalığı olmayanlarda ortalama ağırlık 1,3 g'dır²¹. Ülkemizde yapılan 29 paratiroid adenomu içeren bir çalışmada ortalama çap 2.9 ± 1.8 cm bulunmuştur ve çap ile cinsiyet arasında bir korelasyon tespit edilmemiştir²². Çalışmamızda geriatrik grup ve geriatrik olmayan gruptaki kadın ve erkek olguların paratiroid adenom çapı ile ilişkisi her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da geriatrik grupta kadınlarda erkeklere göre adenom çapının daha büyük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlıya yakın olduğu tespit edilmiştir.

Paratiroid adenomlarının tedavisindeki optimal yaklaşım anormal gland ya da glandların eksizyonudur. Kür oranı çok iyi olmakla birlikte bazı hastalarda rekürrens ya da persistan hiperparatiroidizm ortaya çıkabilir⁶. Kemik, böbrek, kardiyovasküler ve nörobilişsel komplikasyonları olan paratiroid adenomunun geriatrik gruba özgü komorbid hastalıklar nedeniyle katlanarak artan riskleri mevcuttur. Bu yaş grubuna özgü artan cerrahi riskler nedeniyle giderek minimal invaziv paratiroidektomi tercih edilmektedir^{23, 24}.

Sonuç

Geriatrik hasta grubunda, genç ve orta yaşlı hastalara göre farklı belirti ve bulgularla karşımıza çıkabilen paratiroid adenomu, giderek artan geriatrik popülasyon nedeniyle daha sık göreceğimiz bir klinik durum olmaktadır. Bildiğimiz kadarı ile çalışmamız, geriatrik grupta cinsiyet ve çap arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olup paratiroid hormon düzeyleri ve kronik hastalıklar ile ilişkisini içeren geniş vaka serileri ile incelendiğinde istatistiksel olarak daha anlamlı veriler elde edilebileceği ve bunun klinik yaklaşımı etkileyeceği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Aitken RE, Bartley PC, Bryant SJ, et al. The Effect of Multiphasic Biochemical Screening on the Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism. *Aust N Z J Med*. 1975;5:224-6. doi.org/10.1111/j.1445-5994.1975.tb04572.x.
2. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009 Jul 11;374(9684):145-58. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60507-9.
3. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1122-9. doi: 10.1210/jc.2012-4022. Epub 2013 Feb 15.
4. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2011;365(25):2389-97. doi: 10.1056/NEJMc1106636.
5. Cohen J, Gierlowski TC, Schneider Ab. A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood. *JAMA*. 1990 Aug 1;264(5):581-4.
6. Caron NR, Sturgeon C, Clark OH. Persistent and recurrent hyperparathyroidism. *Current Treatment Options in Oncology* volume 5, pages335–345(2004).
7. Cohn KH, Silen W. Lessons of parathyroid reoperations. *The American Journal of Surgery*. Volume 144, Issue 5, November 1982, Pages 511-517.
8. Karvounaris DC, Symeonidis N, Triantafyllou A, et al. Ectopic parathyroid adenoma located inside the hypoglossal nerve. *Head Neck*. Volume32, Issue9 September 2010 Pages 1273-1276. doi.org/10.1002/hed.21215
9. Milas M, Wagner K, Easley KA, et al. Double adenomas revisited: nonuniform distribution favors enlarged superior parathyroids (fourth pouch disease). *Surgery*. 2003 Dec;134(6):995-1003; discussion 1003-4. doi: 10.1016/j.surg.2003.07.009.
10. Deiner S, Westlake B, Dutton RP. Patterns of Surgical Care and Complications in the Elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(5):829-35.
11. Modawal A, Ansari S, Fazili S. Management of Geriatric endocrine disorders. *Compr. Ther*. 2004;30:10-17.
12. Boonen S, Vanderschueren D, Pelemans W, Bouillon R. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in the older individual. *European Journal of Endocrinology* 2004;151:297-304.
13. Stechman MJ, Weisters M, Gleeson FV, Sadler GP, Mihai R. Parathyroidectomy is safe and improves symptoms in elderly patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). *Clinical Endocrinology* 2009;71:787-99
14. Hopkins CR, Reading CC. Thyroid and parathyroid imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 1995;16:279-95.
15. De Lellis RA, Arnold A, Eng C, Erickson LA, Fransilla KO, HAigh PI, Hendy GN, Hunt JL. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, Page 153-158

16. Mehmet Fatih Ekici, Fatih Kuzu, Sezgin Zeren. Safe Method for the Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Geriatric Patients: Minimally Invasive Parathyroidectomy. *Kafkas J Med Sci* 2020; 10(3):214–220 doi: 10.5505/kjms.2020.48243
17. Rosai J, DeLellis RA, Carcangiu ML, et al. 2015. Tumors of the Thyroid and Parathyroid Glands (AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series IV, Volume 21). Washington DC: American Registry of Pathology press; pp.513-42. ISBN: 9781933477329.
18. Ramas A, Jakubovic-Ciškisic A, Umihanic S, et al. Correlation Between the Parathyroid Glands Size and Parathormones Value in Patients with Hyperparathyroidism. *Med Arch*. 2019 AUG; 73(4): 249-252. doi: 10.5455/medarh.2019.73.249-252.
19. Goasguen N, Chirica M, Roger N, et al. Primary hyperparathyroidism from parathyroid microadenoma: specific features and implications for a surgical strategy in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *J Am Coll Surg*. 2010 Apr;210(4):456-62. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.12.017.
20. Pandya C, Uzilov AV, Bellizzi J, et al. (2015). PgmNr 365: The driver landscape of parathyroid carcinoma (abstract). Paper presented at the 65th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, 6-10 October 2015, Baltimore, USA.
21. Castleman B, Roth SI, 1978. Tumors of the parathyroid gland. In: AFIP atlas of tumor pathology. Series 2, Fascicle 14. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; pp.74-9.
22. Sezgin Zeren, Faik Yaylak, Isa Ozbay et al. Relationship Between the Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Parathyroid Adenoma Size in Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Int Surg* 2015;100:1185–1189. DOI: 10.9738/INTSURG-D-15-00044.1
23. Dobrinja C, Silvestri M, deManzini N. Primary Hyperparathyroidism in Older People: Surgical Treatment with Minimally Invasive Approaches and Outcome. *International Journal of Endocrinology* Volume 2012; Article ID 539542, 6 pages doi:10.1155/2012/539542.
24. Mehmet Fatih Ekici, Fatih Kuzu, Sezgin Zeren. Safe Method for the Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Geriatric Patients: Minimally Invasive Parathyroidectomy. *Kafkas J Med Sci* 2020; 10(3):214–220 doi: 10.5505/kjms.2020.48243.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Primer Spontan Pnömotoraks: Sternum Varyasyonları ve Pectus Excavatum Predispozan midir ?****Dr. Öğretim Üyesi Furkan Ertürk Urfalı¹**¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi**Corresponding author: Furkan Ertürk Urfalı***Özet**

Amaç: Etiyolojisinde enfeksiyöz veya yapısal akciğer bozuklukları gibi herhangi bir neden bulunmayan ve travmatik olmayan pnömotoraks olguları “primer spontan pnömotoraks ” olarak adlandırılmaktadır. Çalışmamızda, acil serviste primer spontan pnömotoraks tanısı alan olgularda sternum varyasyonları ve pectus excavatum ile spontan pnömotoraks ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışmamıza Ocak 2016 ve Ocak 2019 tarihleri arasında Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine başvuran 30 primer spontan pnömotoraks olgusu, 30 kontrol grubu olgusu dahil edildi. Hastaların Toraks bilgisayarlı tomografi tetkikleri, sternum anatomik varyasyonları ve pectus excavatum deformitesi açısından 8 yıl Toraks radyolojisi deneyimi olan bir radyolog tarafından değerlendirildi. Aksiyel Toraks BT kesitlerinde, vertebra cisim anterior ve sternum posterior yüzey arasındaki en kısa mesafeden Haller indeksleri ölçüldü. Haller indeksi 2'nin üzerinde olan olgular pectus excavatum olarak sınıflandırıldı. Tüm veriler SPSS software (version 20.0, SPSS Inc., IL, US) programı ile değerlendirildi.

Bulgular: Haller indeksi <2 ve > 2 olan iki grup arasında spontan pnömotoraks açısından Bağımsız T testinde anlamlı fark izlendi (p:0.009). Sternum anotomik varyasyon sıklığı primer spontan pnömotoraks tanısı alan olguların %50'sinde, kontrol grubu olgularının %23'ünde tanımlandı. Primer spontan pnömotoraks tanısı alan olgularda en sık rastlanan sternum anatomik varyasyonu uzun ksifoid proçes idi (%20).

Sonuç: Pectus excavatum deformitesi ve uzun ksifoid proçes, spontan pnömotoraks etiyolojisinde rol oynamaktadır. Tekrarlayan spontan pnömotoraks olgularında özellikle uzun ksifois proçesin spontan pnömotoraks nedeni olup olmadığı araştırılıp operasyon açısından değerlendirme yapılabileceği düşünülmüştür.

Abstract

Objective: Non-traumatic pneumothorax cases without any cause such as infectious or structural lung disorders in the etiology are called "primary spontaneous pneumothorax". In our study, we aimed to evaluate the sternum variations and the relationship between pectus excavatum and spontaneous pneumothorax in patients diagnosed with primary spontaneous pneumothorax in the emergency department.

Material-Method: Thirty primary spontaneous pneumothorax cases and 30 control group cases who admitted to the emergency service of Kutahya Health Sciences University Evliya Çelebi Training and Research Hospital between January 2016 and January 2019 were included in our study. The patients were evaluated in terms of thorax computed tomography examinations, anatomical variations of the sternum and pectus excavatum deformity by a radiologist with 8 years of thoracic radiology experience. Haller index were measured at the shortest distance between vertebral body anterior and sternum posterior surfaces on axial thorax CT scans. Cases with a Haller index over 2 were classified as pectus excavatum. All data were evaluated with SPSS software (version 20.0, SPSS Inc., IL, US) program.



Results: A significant difference was observed in the Independent T test in terms of spontaneous pneumothorax between the two groups with a Haller index of <2 and > 2 ($p: 0.009$). The frequency of sternum anatomical variation was defined in 50% of the cases diagnosed with primary spontaneous pneumothorax and in 23% of the control group cases. The most common anatomic variation of the sternum in patients diagnosed with primary spontaneous pneumothorax was the long xiphoid process (20%).

Conclusion: Pectus excavatum deformity and long xiphoid process play a role in the etiology of spontaneous pneumothorax. It was thought that operative evaluation could be made especially for the long xiphoid process in recurrent spontaneous pneumothorax cases.

Giriş:

Pnömotoraks, visseral ve parietal plevra yaprakları arasında hava birikmesidir (1). Pnömotoraks etyolojik nedene göre travmatik ve spontan olarak iki sınıfa ayrılır (2). Spontan pnömotoraks (SP) primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır (1). Etiyolojide herhangi bir neden bulunmayanlar primer spontan pnömotoraks (PSP) olarak adlandırılırken sekonder spontan pnömotoraksta altta yatan farklı nedenler tanımlanabilmektedir (3-4). Pulmoner amfizem, interstisiyel pnömoni, pulmoner bülloma, pulmoner fibrozis, akciğer kanseri, enfeksiyöz nedenler, nontüberküloz mikobakteriyel enfeksiyon, pulmoner tüberküloz, Birt-Hogg-Dub sendromu, Marfan sendromu sık rastlanan sekonder spontan pnömotoraks nedenleri arasındadır (1,4-6). Pectus excavatum da spontan pnömotoraks nedeni olarak bildirilmiştir.

Sternum anomalileri sık rastlanan anomalilerdir. Sık rastlanan sternum anatomik varyasyonları episternal (suprasternal) aksesuar kemikler, suprasternal tuberkül, manubriosternal-sternoksifoidal füzyonlar, sternal ve ksifoid foramen, sternal kleft ve bant, sternal defekt veya çentik, ksifoid uç varyasyonları olarak sayılabilir (7-8). Bildiğimiz kadarıyla sternum anatomik varyasyonları ile spontan pnömotoraks arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma yoktur. Pectus excavatum (PE) ve pectus carinatum ise sık rastlanan sternum deformiteleridir (9).

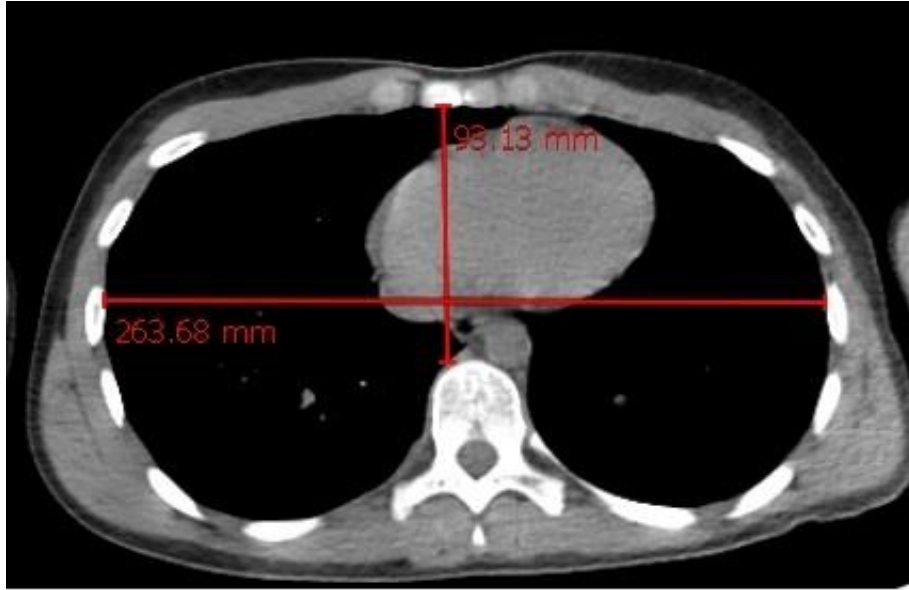
Bizim bu çalışmada amacımız acil serviste primer spontan pnömotoraks tanısı alan olgularda sternum anatomik varyasyonları ve PE ile SP ilişkisini değerlendirmektir.

Materyel metod:

Çalışmamızda, Ocak 2016 ve Ocak 2019 tarihleri hastanemiz acil servisine başvuran, PSP tespit edilen ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekilen, 28'i erkek, 2'si kadın toplam 30 PSP olan ve kontrol grubu olarak hastanemiz acil servise atipik göğüs ağrısı ile başvuran 27'si erkek, 3'ü kadın toplam 30 kontrol grubu olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. PSP olan olguların yaş ortalaması 23.5 yıl (18-37) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 23.5 yıl (18-36) idi. Mevcut retrospektif çalışmamız için tıp fakültemiz etik kurulundan onay alınmıştır. 18 yaşın altında olan, kosta anomalisi, toraks travma öyküsü olan, sekonder spontan pnömotoraks olan, vertebra anomalisi ya da vertebral operasyon hikayesi olan, akciğer operasyon öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Toraks BT'ler 16 dedektörlü BT cihazı (Alexion, Toshiba Medical Systems, Japan.) ile elde olundu. Toraks BT'lerin tümü tek ve aynı radyolog tarafından değerlendirildi. Olguların demografik bilgileri kaydedildi. Toraks BT tetkikleri hastanemiz PACS sisteminden aksiyel, koronal ve sagittal planda kemik penceresinde değerlendirildi. Saptanan sternum anatomik varyasyonları kaydedildi. PE değerlendirmesi için Haller indeksi kullanıldı. Haller indeksi, göğüs kafesinin transvers çapının, torakal vertebra korpus ön yüzeyi ile sternumun arka yüzeyi arasındaki en kısa mesafeyi gösteren aksiyel kesit üzerindeki BT görüntüsünde göğüs kafesinin ön-arka mesafesine bölünerek hesaplanır (Figür 1). Haller indeksi <2 olan olgular normal, > 2 olan olgular PE olarak değerlendirildi.



Figür 1: Aksiyel Toraks BT kesitinde Haller indeksi ölçümü

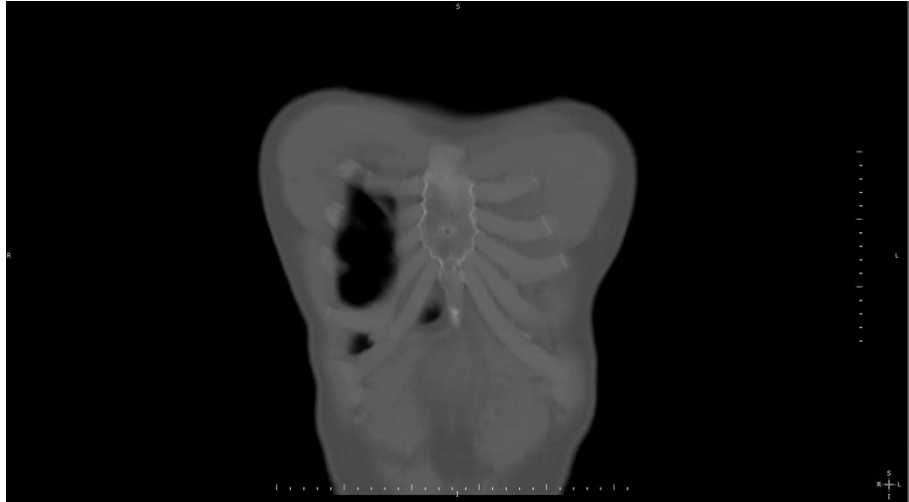


İstatistik:

İstatistiksel analiz, SPSS (version 20.0, SPSS Inc., IL, US) yazılımı programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. $P \leq 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sternum anatomik varyasyonlarının sıklığı yüzde olarak hesaplandı.

Sonuçlar:

30 PSP hastasına ait 30 toraks BT tetkiki değerlendirildi. Verilerimiz normal dağılım göstermekteydi. PSP hastalarının 15'inde (% 50) sternal anatomik varyasyon tespit edildi. Uzun ksifoid proçes (UKP), PSP hastalarında (% 20, n = 6) en sık görülen anatomik varyasyondur ve bunu sternal foramen ve sternal sklerotik bant (% 10; n = 3), ksifoid uç duplikasyonu (% 6.66, n = 2) izliyor.), sternal ksifoid yokluğu, sternal bant, ksifoid foramen ve sternal orta hat yarığı (% 3.33, n = 1) takip ediyordu (Figür 2,3). Kontrol grubunda 7 hastada (% 23.33) göğüs kafesi anatomik varyasyonlar tespit edildi. Kontrol grubunda en sık görülen anatomik varyasyon UKP, sternal foramen ve sternal sklerotik bant idi (% 10, n = 3). Kontrol grubunda sadece bir ksifoid foramen tespit edildi (% 3.33, n = 1)(Tablo 1).

Figür 2: Sagital Toraks BT kesitinde UKP izlenmekte**Figür 3:** Koronal Toraks BT kesitinde sternal foramen izlenmekte**Tablo 1:** Sternum varyasyonlarının PSP ve kontrol grubunda görülme sıklıkları

Sternum varyasyonu	PSP	Kontrol grubu	Toplam
Yok	15 (%50)	23 (%76.6)	38
UKP	6 (20)	3 (%10)	9
Sternal foramen ve sternal sklerotik bant	3 (%10)	3 (%10)	6
Sternal band	1 (%3.33)	0	1
Sternal ksifoid yokluğu	1 (%3.33)	0	1
Ksifoid uç duplikasyonu	2 (%6.66)	0	2
Ksifoid foramen	1 (%3.33)	1 (%3.33)	2
Sternal orta hat yarığı	1 (%3.33)	0	1
Toplam	30	30	60

Toplam sternal anomaliler değerlendirildiğinde Ki-kare testine göre hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark mevcuttu (p: 0.032)(Tablo 2).

Tablo 2: Sternum varyasyonlarının PSP ve kontrol grubunda Pearson Ki-kare testi ile analizi

Sternum varyasyonu	PSP	Kontrol grubu	Toplam	p
Var	15 (%50)	7 (%23.3)	22 (%36.6)	0.032
Yok	15 (%50)	23 (%76.6)	38 (%63.3)	
Toplam	30	30	60	

Haller indeksi spontan pnömotoraks hastalarında ortalama 2.31 (1.69-2.93), kontrol grubunda ise ortalama 2.09 (1.63-2.7) olarak saptandı. Haller indeksi PSP ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi(p:0.009)(Tablo 3). Haller indeksi >2 olan 25 pnömotoraks olgusu saptanırken, kontrol grubunda 17 olgu saptandı. Tüm olgular Haller indeksi 2< ve >2 olarak iki gruba ayrıldığında, PSP ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0.024)(Tablo4).

Tablo 3: Haller indeksinin PSP ve kontrol grubunda Bağımsız T testi ile analizi

	Haller indeksi	p
PSP	2.31±0.34	0.009
Kontrol grubu	2.09±0.26	

Tablo 4: PE'un PSP ve kontrol grubunda Pearson Ki-kare testi ile analizi

PE	PSP	Kontrol grubu	Toplam	p
Var	25 (%83.3)	17 (%56.6)	42 (%70)	0.024
Yok	5 (%16.6)	13 (%43.3)	18 (%30)	
Toplam	30	30	60	

Tartışma:

Sternum; manubrium, korpus ve ksifoid proçes olmak üzere üç parçadan oluşur ve anatomik varyasyonlarına sık rastlanmaktadır (7). Sternum varyasyon ve deformitelerini değerlendirmede BT yararlı bir görüntüleme yöntemidir (8). SP etyolojisi açısından PE ile ilgili çalışmalar yapılmış olmakla birlikte sternum anatomik varyasyonları ile ilgili çalışma literatürde bulunamamıştır. Biz bu çalışmada sternum varyasyon sıklığını PSP hastalarında kontrol grubu ile kıyasladığımızda anlamlı yüksek olarak bulduk. En sık rastlanan anatomik varyasyon UKP idi. Gelecekteki çalışmalarda UKP'in tekrarlayan pnömotoraks nedeni olup olmadığı araştırılıp gerekirse cerrahi tedavi endikasyonu kararı tartışılabilir.

PE en sık rastlanan göğüs kafesi deformitesidir (9). PE tanısında ve operasyon planlanmasında Haller indeksi kullanılır. Haller indeksi 1987de tanımlanmış olup göğüs duvarı genişliğinin ölçülmesidir (10). Haller indexi <2 ise normaldir. PE tanısı için Haller indexi >2 olmalıdır. Haller indexi > 3.25 ise operasyon endikasyonu mevcuttur (11,12). Operasyon sıklıkla sağ kalp boşluklarına bağlı bası nedeniyle oluşan göğüs ağrısını engellemek için yapılır (9). Ayrıca tekrarlayan pnömotoraksı olan PE hastalarında operasyon endikasyonu mevcuttur(13). Kılıçgün ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Haller indeksi PSP hastalarında 2.41

iken kontrol grubunda 2.09 saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (12). Bizim çalışmamızda ise Haller indeksi PSP hastalarında 2.31, kontrol grubunda 2.09 saptandı ve Kılıçgün ve ark.'nın çalışması ile benzer olarak aradaki fark anlamlı idi (12). Çalışmamızda ayrıca hasta ve kontrol grupları arasında, Haller indeksinin <2 ve >2 olduğu vakalar karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen olguların PSP gelişmeden önce toraks BT'lerinin olmaması, hasta sayısının kısıtlı olması ve retrospektif olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç:

PE deformitesi ve UKP, SP etyolojisinde rol oynamaktadır. İleriki çalışmalarda özellikler UKP tekrarlayan spontan pnömotoraks nedeni olup olmadığı araştırılıp operasyon yapılması değerlendirilebilir.

References:

1. Sajadi-Ernazarova KR, Gupta N. Acute Pneumothorax Evaluation and Treatment. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-2019 Feb 27.
2. Costumbrado J, Ghassemzadeh S. Pneumothorax, Spontaneous. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-2018 Nov 18.
3. Noppen M, De Keukeleire T. Pneumothorax. Respiration. 2008;76:121-7.
4. Conway FM, Garner JL, Orton CM, Srikanthan K, Kemp SV, Shah PL. Contemporary Concise Review 2018: Lung cancer and pleural disease. Respirology. 2019 May;24:475-83.
5. Liu CJ, Lee TF, Ruan SY, Yu CJ, Chien JY, Hsueh PR. Clinical characteristics, treatment outcomes, and prognostic factors of Pneumocystis pneumonia in non-HIV-infected patients. Infect Drug Resist. 2019 May 30;12:1457-67.
6. Karpman C, Aughenbaugh GL, Ryu JH. Pneumothorax and bullae in Marfan syndrome. Respiration. 2011;82:219-24.
7. Duraikannu C, Noronha OV, Sundarrajan P. MDCT evaluation of sternal variations: Pictorial essay. Indian J Radiol Imaging. 2016 ;26:185-94.
8. Restrepo CS, Martinez S, Lemos DF, Washington L, McAdams HP, Vargas D, Lemos JA, Carrillo JA, Diethelm L. Imaging appearances of the sternum and sternoclavicular joints. Radiographics. 2009;29:839-59.
9. Gokhale J, Selbst SM. Chest pain and chest wall deformity. Pediatr Clin North Am. 2009;56:49-65.
10. Archer JE, Gardner A, Berryman F, Pynsent P. The measurement of the normal thorax using the Haller index methodology at multiple vertebral levels. J Anat. 2016;229:577-81.
11. Daunt SW, Cohen JH, Miller SF. Age-related normal ranges for the Haller index in children. Pediatric radiology. 2004; 34 (4): 326-30.
12. Kılıçgün A, Yakşi O, Ünal M. Is Pectus Excavatum a Risk Factor for Spontaneous Pneumothorax? "Haller Index Measurements in Patients with Primary Spontaneous Pneumothorax". Can Respir J. 2019;2019:3291628.
13. Bostanci K, Evman S, Yuksel M. Simultaneous minimally invasive surgery for pectus excavatum and recurrent pneumothorax. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012;15:781-2.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Laparoskopik Kolesistektomiden Açık Cerrahiye Geçişte Prediktif Faktörler****Uzman Dr. Sinan Ömeroğlu,****Uzman Dr. Mert Tanal***Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği***Amaç**

Laparoskopik kolesistektomi (LC) kolelitiazisin tedavisinde altın standart yöntemdir. LC sıklıkla uygulanan bir prosedür olmasına rağmen, halen yüksek komplikasyon oranları bildirilmektedir. Hastayla ilişkili faktörler veya teknik zorluklar nedeniyle güvenli kritik görüş elde edilemediğinde LC sırasında açık cerrahiye geçiş (COS) gerekebilir. Büyük popülasyonlu çalışmalarda % 2,7-14 arasında COS oranı bildirilmiştir. Çalışmamızda kolelitiazis nedeni ile ameliyat edilen hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin LC sırasında COS potansiyellerini belirlemeyi ve COS komplikasyonları en aza indirmeyi amaçladık.

Materyal-Metod

2017-2019 yılları arasında semptomatik kolelitiazis tanısıyla LC uygulanan hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Ortak safra kanalı patolojisi, hepatopankreatikobiliyer malignite ve eksik verileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 18-80 yaş arasında 691 ardışık hastanın verileri kaydedildi , 79 hasta çalışma dışında bırakıldı, 612 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tıbbi geçmişi (komorbiditeler, önceki karın ameliyatları, kolelitiazis ilişkili yatış öyküsü, ercp öyküsü), semptomların süresi, laboratuvar değerleri (wbc, total bilirubin, alt, alp, nötrofil/lenfosit oranı, rdw), usg bulguları (perikolesistik sıvı, safra kesesi duvar kalınlığı ,safra kesesi kontraksiyonu), asa skorları, cerrahi prosedür verileri (prosedür tipi, açık cerrahiye geçiş nedeni), hastanede kalış süresi ve patoloji raporları kaydedildi. Kolesistektomi öğrenme eğrisini tamamlamış kıdemli cerrahlar tarafından laparoskopik veya açık cerrahi teknik kullanılarak yapıldı. Türk Hepatopankreatobiliyer Cerrahi Derneği çalışma grubunun güvenli kolesistektomi ile ilgili yaklaşımı dikkate alınarak standart dört portlu laparoskopik kolesistektomi yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 612 hastanın ortalama yaşı 50,4±13,6 yıl ve kadın erkek oranı 398/214 idi. COS oranı % 7,84 (48 hasta) olarak bulundu. COS grubundaki 34 hasta 50 yaş üzerinde idi. COS grubundaki hastaların %60.4 ü (29 hasta) erkekti. 26 hasta akut kolesistit nedeniyle acil, 586 hasta kolelitiazis tanısıyla elektif ameliyat edildi. 26 acil vakanın 8'si COS grubunda yer aldı. 232 hasta asa 1, 333 hasta asa 2, 47 hasta asa 3 olarak sınıflandırıldı. Hem LC (307 hasta, % 54.3) grubunda hem de COS (26 hasta, %55.3) grubunda asa 2 hastalar çoğunlukta iken, LC grupta asa 1 (228 hasta) COS grupta asa 3 (18 hasta) hastalar



ikinci sırada yer aldı. 24 hastada ercp öyküsü mevcuttu , bunların 8'i COS grubunda idi. 4 hastada kanama, 43 hastada adezyon, 1 hastada injury nedeni ile açık cerrahiye geçildi. 18'i COS grubunda toplam 70 hastada geçirilmiş batın cerrahisi vardı. Tüm vakaların 364'ünde komorbidite yok iken , benzer şekilde açık cerrahiye geçilen vakaların da % 68'inde komorbidite saptanmadı. COS grubunun %75'inde perikolesistik sıvı yoktu, %40'ında safra kesesi kontraksiyonu mevcuttu.

Tartışma-Sonuç

Laparoskopik kolesistektominin altın standart olarak kabul edildiği 1992 yılından bu yana, COS azalan oranlarda rapor edilmesine rağmen klinik uygulamada hala önemli bir sorundur. Literatürde COS'a neden olabilecek başlıca tanımlanmış risk faktörleri sıklık sırasına göre; acil cerrahi, akut kolesistit nedeniyle hastaneye yatış öyküsü, geçirilmiş abdominal operasyon, cinsiyet, semptomların başlangıcından itibaren geçen süre, usg özellikleri, laboratuvar değerleri ve asa skoru olarak sıralanabilir. Günümüzde, randomize kontrollü çalışmalar akut kolesistitli hastalar için ilk başvuru anında laparoskopik kolesistektomiye önermektedir. Semptomların başlangıcından itibaren geçen süre akut kolesistit hastalarında COS riskini belirlemek için önemlidir. Hadad ve arkadaşları akut kolesistitli hastalarda semptomların başlangıcından itibaren geçen süre arttıkça COS olasılığının arttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da semptomların başlangıcından itibaren geçen sürenin akut kolesistit nedeniyle ameliyat edilen hastalarda COS riskini artırdığı görüldü. LC ve COS grupları incelendiğinde geçirilmiş kolesistit atakları, geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü COS grubunda anlamlı idi. Yüksek asa skoru , usg de safra kesesi kontraksiyonu, yaş ve erkek cinsiyet çok değişkenli analizde COS ile ilişkili bulundu. Bulgularımız literatür ile uyumlu değerlendirildi. Laparoskopik kolesistektomi sırasında COS ciddi bir problem olmaya devam etmektedir. COS'un öngörülebilmesiyle ameliyat öncesi tedavi planlamasında girişimsel prosedürler ön plana çıkabilir ve cerrahi morbiditeler önlenir. Bu konuda risk skorlaması oluşturmak için daha fazla hasta içeren çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Rigler Triadı: Safra Taşı İleusunun Klasik Radyolojik Bulguları**

**Arş.Gör.Dr. Abdullah Enes Ataş¹, Arş.Gör.Dr. Şeyma Babaoğlu¹,
Doç.Dr. Necdet Poyraz¹**

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı

*Corresponding author: Abdullah Enes Ataş

Özet

Safra taşı ileusu, kolelityazisin nadir bir komplikasyonu ve intestinal obstrüksiyonun olağandışı sebeplerinden biridir ve genellikle yaşlı popülasyonda görülür. Bu durum, kolesistoduodenal fistül oluşması ile birlikte safra taşının barsak lümenine geçerek intestinal sistemde mekanik obstrüksiyona neden olması olarak tanımlanır. Safra taşı ileusunun tanısında görüntülemenin yeri oldukça önemlidir. Direkt grafiler tanı için fayda sağlasa da bu tanı için en önemli görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir. Rigler triadı olarak da bilinen safra taşı ileusunun klasik radyolojik bulguları; pnömobiya, intestinal obstrüksiyon ve aberran yerleşimli safra taşıdır. İlerlemiş hasta yaşı, komorbiditeler ve tanıda gecikme gibi faktörler nedeniyle safra taşı ileusunun mortalite ve morbidite oranı yüksektir. Bu olgularda genellikle acilen cerrahi tedavi yapılması gerekir. Safra taşı ileusunun radyolojik tanısı bazen zor veya karmaşık olabilir, ancak tespitinde Rigler triadı radyologlar için rehberlik etmektedir.

Abstract

Gallstone ileus, which is generally seen in the elderly population, is a rare complication of cholelithiasis and an unusual cause of intestinal obstruction. This condition is defined as the formation of a cholecystoduodenal fistula and the passage of the gallstone into the intestinal lumen causing mechanical obstruction in the intestinal system. Diagnostic imaging is very important in the diagnosis of gallstone ileus. Although direct radiographs are useful for diagnosis, the most important imaging method for this diagnosis is computed tomography. Classical radiological findings of gallstone ileus, also known as the Rigler's triad; pneumobilia, intestinal obstruction and aberrant localized gallstones. The mortality and morbidity rate of gallstone ileus is high due to factors such as advanced patient age, comorbidities and delay in diagnosis. Surgical treatment is usually required urgently in these cases. Radiological diagnosis of gallstone ileus can sometimes be difficult or complicated, but the Rigler's triad guides radiologists in its detection.

Giriş

İntestinal trakt içine lümeni parsiyel veya komplet tıkayacak boyutta safra taşının geçmesi ile safra taşı ileusu tablosu ortaya çıkar. Bu durum oldukça nadir bir intestinal obstrüksiyon sebebi olduğundan tanısı geç konabilir. Hastalar açıklanamayan ileus ile başvurabileceği gibi, tam obstrüksiyon olmaksızın da semptomatik hale gelebilir¹.

Safra taşı ileusu genel olarak yaşlılarda daha çok görülür. Bununla birlikte, hastanın komorbid durumları ve gecikmiş tanı da eklendiğinde mortalitesi oldukça yüksek bir klinik durumdur.



Hastaların yaklaşık yarısının daha önceden kolelityazis öyküsü vardır. Ancak klinik başvuruda kolanjit veya sarılık tablosunun eşlik etmesi beklenmez. Hastaların yaklaşık %25’inde karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma eşlik etmektedir ².

Görüntülemeye ilk olarak ayakta direkt batın grafilerinden faydalanılır. Bu grafilerde pnömobilya, intestinal obstrüksiyon ve ektopik yerleşimli safra taşı görüldüğünde, safra taşı ileusu için patognomoniktir. Bu üç bulguya birden Rigler triadı adı verilmiştir. Her ne kadar bu üç bulgu patognomonik olsa da hastaların ancak %30’unda üçü de birlikte görülmektedir. Bu nedenle üç bulgudan ikisinin görülmesi dahi safra taşı ileusu açısından uyarıcı olmalıdır.

İntestinal lümenine geçen safra taşı, sıklıkla distal ileal segmentlerde obstrüksiyona neden olur. Kalsifiye taşlar direkt grafide belirgin olarak görülmüş olsa dahi kalsifiye olmayan taşlar ancak bilgisayarlı tomografide görülebilir. Direkt grafi sonrası ayırıcı tanı için mutlaka bilgisayarlı tomografi çekilmelidir ³. Aynı zamanda biliyoenterik fistül gelişimini göstermek açısından oral kontrastlı grafiler de barsak lümeninden safra yollarına kontrast kaçışımı göstererek fayda sağlayabilir.

Morbidite ve mortalitesi yüksek olan safra taşı ileusunda acil görüntülemenin önemi vardır. Hastalar tanı aldıktan sonra acil cerrahiye yönlendirilmelidir. Cerrahi tedavi olarak ektopik safra taşının çıkarılması (enterolitotomi), kolesistoenterik fistülün onarılması ve kolesistektomi yapılması endikedir ⁴.

Olgu 1

71 yaş erkek hasta

Bulantı, kusma ve karında şişlik ile hastaneye başvuruyor.

Laboratuvar testlerinde CRP=50 mg/L dışında anlamlı bir bulgu yok. KCFT normal sınırlarda.

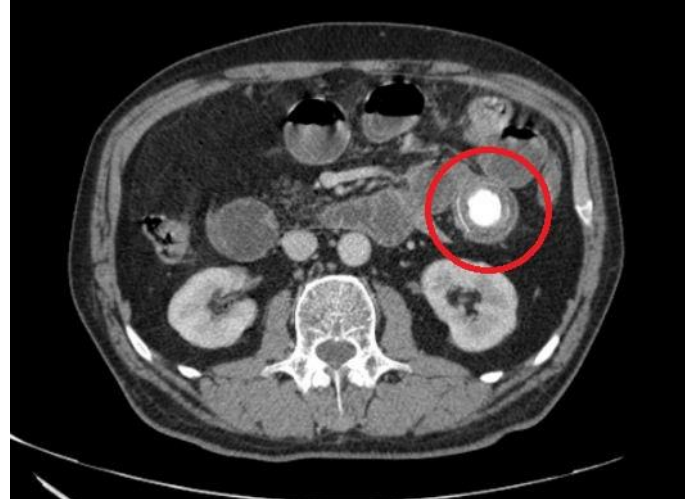
Resim 1.1. Olgu 1’e ait çekilen ayakta direkt batın grafisinde ince barsak anslarında yer yer hava sıvı seviyeleri gözlenmektedir.



Resim 1.2. Çekilen IV kontrastlı abdomen BT’de kolesistoduodenal fistül izlenmektedir.

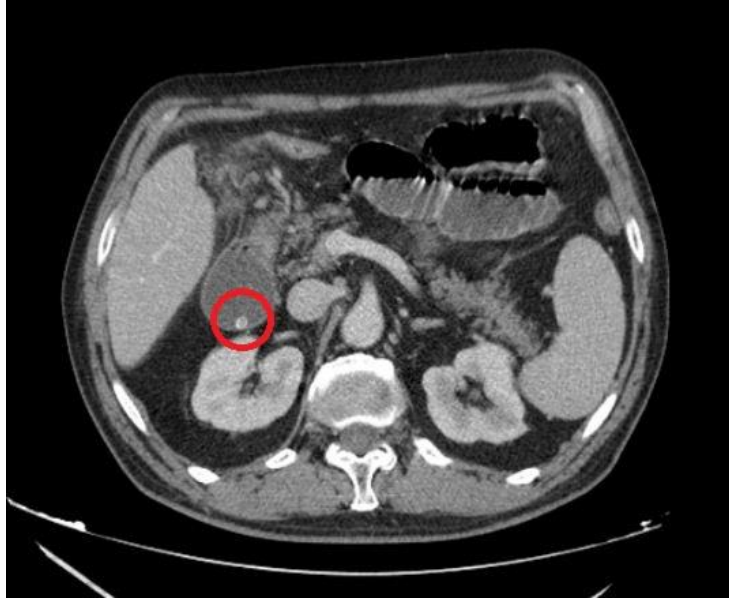


Resim 1.3. Aynı hastaya ait BT’de ince barsak lümeninde kalsifiye safra taşı görülüyor.



Resim 1.4. Duodenum lümeninde obstrüksiyona neden olmayan milimetrik boyutlu bir başka safra taşı görülmektedir.

Hasta BT tetkiki sonrası acil laparotomiye alındı. Laparotomide kolesistoduodenal fistül görülerek onarıldı, enterolitotomi ile safra taşı lümeninden çıkarıldı.



Olgu 2

74 yaş erkek hasta

Karın ağrısı, gaz-gaita çıkaramama şikayeti ile başvuruyor.

Laboratuvar testlerinde CRP=255 mg/L dışında anlamlı bulgu yok. KCFT normal sınırlarda.

Resim 2.1. Hastanın ayakta direkt batın grafisinde bazı ince barsak anslarında hava sıvı seviyeleri görülmekte.



Resim 2.2. Çekilen kontrastsız abdomen BT'de kolesistoduodenal fistüle ait görünüm mevcut.



Resim 2.3. Aynı BT’de distal ileal segment içinde anormal yerleşimli safra taşı gözlenmektedir.



Hasta daha sonra acil laparotomiye alınarak enterolitotomi yapıldı. Kolesistoduodenal fistülü onarıldı.

Sonuç

Safra taşı ileusu, koleylitiazisin nadir bir komplikasyonu olarak genellikle yaşlı hastalarda görülür. Klinik tabloda biliyoenterik fistül rol oynamaktadır. Bu hastalarda klasik radyolojik bulgu olarak pnömobilya, ileus ve ektopik safra taşı görülür. Hastaların uygun tedaviye yönlendirilmesinde Rigler triadı radyologlar için yol gösterici olmaktadır.

Kaynaklar

1. Key A, Dawkins A, DiSantis D. Rigler's Triad. *Abdom Imaging*. 2015;40(1):229-230. doi:10.1007/s00261-014-0252-4
2. Corvera CU, Reza JA. *Chapter 42 - Biliary Fistulae and Strictures*. Vol 1-2. Sixth Edit. Elsevier Inc.; 2016. doi:10.1016/B978-0-323-34062-5.00042-X
3. Chang L, Chang M, Chang HM, Chang AI, Chang F. Clinical and radiological diagnosis of gallstone ileus: a mini review. *Emerg Radiol*. 2018;25(2):189-196. doi:10.1007/s10140-017-1568-5
4. Jakubauskas M, Luksaite R, Sileikis A, Strupas K, Poskus T. Gallstone ileus: Management and clinical outcomes. *Med*. 2019;55(9). doi:10.3390/medicina55090598

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Genel Anestezi Sonrası Nadir Görülen Bir Komplikasyon: Pnömomediastinum****Dr. Öğretim Üyesi Gülçin Hacıbeyoğlu¹**¹Necmettin Erbakan Üniversitesi**Özet**

Pnömomediastinum; spontan,iyatrojenik veya travmatik nedenlerle mediastene hava kaçağının olmasıdır.Pnömomediastinum mediastene uzantısı olan yapılardan veya havayolundan oluşan bir kaçak sonucu gelişebilir. Havayolundan kaynaklanan kaçağın fizyopatolojik nedeni alveol içi basıncın ani artışı sonucu alveolün yırtılmasıdır. Travmatik pnömomediastinumda ise larengeal veya farengeal duvarda oluşmuş bir hasardan havanın mediastene yayılması söz konusu olabilir. Bu bildiride supraglottik havayolu aracı kullanılarak genel anestezi uygulaması yapılan bir hastada postoperatif ani gelişen göğüs ağrısı,taşikardi ve nefes darlığı ile prezente olan pnömomediastinum olgusu sunulmaktadır. ASA 1, 18 yaşında, 2 hafta önce ÜSYE geçiren kadın hastaya memede kistik lezyon eksizyonu nedeni ile cerrahi planlandı. Hastaya genel anestezi altında laringeal mask airway takılarak havayolu sağlandı. İntraoperatif ve PACU da herhangi bir komplikasyon gelişmeyen, servis takibinde öksürük şikayeti başlayan ve şiddeti giderek artan hastada postoperatif 4.saatte ani göğüs ağrısı, taşikardi (120 atım/dk) ve solunum sıkıntısı oluştu. Hasta yoğunbakıma alınarak monitörize edildi ve 2 lt/dk O2 tedavisi başlandı. Satürasyonu % 96, EKG’ de sinüs taşikardisi olan ve şikayetleri geçmeyen hastaya toraks CT çekildi ve pnömomediastinum tespit edildi. Hastanın oral alımı durduruldu. Hastaya antitussif, bronkodilatör,analjezik ve antibiyotik tedavisi başlandı. 24 saatlik yoğunbakım takibi sonrası şikayetleri gerileyen hasta günlük PA grafler ile takip edildi. PA grafide pnömomediastinum bulgusu görülmeyen ve kliniği tamamen düzelen hasta postoperatif 5. günde şifa ile taburcu edildi. Pnömomediastinum mediastene hava varlığı olarak tanımlanır ve nadir görülen bir durumdur. Spontan,iyatrojenik veya travmatik nedeni olabilir. Hastada gelişen pnömomediastinum yerleştirilen supraglottik havayolu aracının oluşturduğu travmaya ve/veya postoperatif gelişen şiddetli öksürüğe bağlı olabilir. Pnömomediastinum çok hafif klinik semptomlara veya hayatı tehdit eden bulgulara neden olabilir. En sık görülen bulgu göğüs ağrısıdır. Tanıda PA grafi kullanılsa da çok az miktarda pnömomediastinum gösterbilmesi ve ayırıcı tanıda yardımcı olması açısından bilgisayarlı tomografi çok kıymetlidir. Yatak istirahati,antibiyotik ve bronkodilatör tedavi ile valsava manevrasını engelleyecek önlemlerle spontan rezolüsyonu beklemek tedavide en sık tercih edilen yoldur.

Anahtar Kelimeler: Pnömomediastinum, Genel anestezi, Öksürük, Supraglottik havayolu aracı**Abstract:**

Pneumomediastinum; air leak into the mediastinum due to spontaneous, iatrogenic or traumatic reasons. Pneumomediastinum may develop as a result of a leak from structures extending to the mediastinum or from the airway. The physiopathological cause of leakage from the airway is the rupture of the alveolus as a result of the sudden increase in pressure within the alveoli. In traumatic pneumomediastinum, air may spread to the mediastinum due to damage to the laryngeal or pharyngeal wall. In this report, a case of pneumomediastinum presented with postoperative sudden chest pain, tachycardia and shortness of breath in a patient undergoing general anesthesia using a supraglottic airway device is presented. ASA 1, an 18-year-old female patient who had an upper respiratory tract infection 2 weeks ago was scheduled for surgery due to excision of cystic lesions in the breast. Airway was provided by wearing a laryngeal mask airway under general anesthesia. In the patient who did not develop any complications in intraoperative and PACU, coughing started in the ward, and whose severity gradually increased, sudden chest pain,



tachycardia (120 beats / min) and respiratory distress occurred in the postoperative 4th hour. The patient was taken to the intensive care unit and monitored, and 2 lt / min O₂ treatment was started. Thoracic CT was performed and pneumomediastinum was detected in the patient with a saturation of 96%, sinus tachycardia on ECG and whose complaints did not disappear. Oral intake of the patient was stopped. Antitussive, bronchodilator, analgesic and antibiotic treatment was started for the patient. The patient whose complaints regressed after 24 hours of intensive care follow-up was followed up with daily PA radiographs. The patient, who had no signs of pneumomediastinum on PA X-ray and whose clinical condition completely recovered, was discharged on the 5th postoperative day with recovery. Pneumomediastinum is defined as the presence of air in the mediastinum and is a rare condition. It may be spontaneous, iatrogenic or traumatic. The patient developed pneumomediastinum may be due to the trauma caused by the supraglottic airway and / or postoperative severe cough. Pneumomediastinum may cause very mild clinical symptoms or life-threatening findings. The most common finding is chest pain. Although PA radiography is used for diagnosis, computed tomography is very valuable in that it can show a very small amount of pneumomediastinum and help in differential diagnosis. Waiting for spontaneous resolution with bed rest, antibiotics and bronchodilator therapy and precautions to prevent Valsalva maneuver is the most preferred method of treatment.

Key Words: Pneumomediastinum, General anesthesia, Cough, Supraglottic airway device

Giriş

Pnömomediastinum; spontan, iatrojenik veya travmatik nedenlerle mediastene hava kaçağının olmasıdır. 1 Pnömomediastinum mediastene uzantısı olan yapılardan veya havayolundan oluşan bir kaçak sonucu gelişebilir. Havayolundan kaynaklanan kaçağın fizyopatolojik nedeni alveol içi basıncın ani artışı sonucu alveolün yırtılmasıdır. Travmatik pnömomediastinumda ise larengeal veya farengeal duvarda oluşmuş bir hasardan hava mediastene yayılmaktadır. 2 Bu bildiride supraglottik havayolu aracı kullanılarak genel anestezi uygulaması yapılan bir hastada postoperatif ani gelişen göğüs ağrısı, taşikardi ve nefes darlığı ile prezente olan pnömomediastinum olgusu sunulmaktadır.

Olgu

Bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, iki hafta öne geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan, 18 yaşında, beden kitle indeksi 22 olan kadın hastaya sağ memede kistik oluşum eksizyonu nedeniyle operasyon planlandı. Hastanın preoperatif fizik muayenesinde aktif enfeksiyon bulgusu yoktu ve bilateral solunum sesleri doğaldı. Daha önce genel anestezi almayan hastanın bilinen bir ilaç alerjisi yoktu. Rutin laboratuvar değerlendirmeleri de normal olan hasta ASA I riskle operasyona alındı. Genel anestezi verilmesi planlanan hastaya aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Hastaya ameliyathanede rutin monitörizasyon yapıldı. Hastanın elektrokardiyogramı sinüs ritminde 96 atım/dk, noninaziv kan basıncı ölçümü 128/82 mmHg, oksijen saturasyonu ise %98 idi. Hastaya 20 gauge intraket kullanılarak periferik damar yolu açıldı ve dengeli kristaloid çözeltisi infüzyonuna başlandı. Hasta indüksiyon öncesi %100 oksijen ile preoksijenize edildi ve intravenöz (iv) 0.01 mg/kg midazolam (Midolam®, Mefar, İstanbul, Türkiye) uygulandı. 0.2 mcg/kg/dk dozda remifentanil (Rentanil®, VEM, Ankara, Türkiye) infüzyonu başlanarak 2 mg/kg dozda propofol (Propofol %1 Fresenius®, Fresenius Kabi AB, Uppsala, İsveç) titre edilerek yapıldı. Kirpik refleksi kaybolan hastaya 3.0 numara laringeal mask airway (LMA) takılarak anestezi idamesi 0.5-1 minimum alveolar konsantrasyonda sevoflurane (Sevorane®, Aesica Queenborough Ltd. Oueenborough Kent ME11 5EL, İngiltere) ve %30-50 FiO₂ karışımı ile analjezik olarak da remifentanil infüzyonu ile sağlandı. 1 saat süren operasyon boyunca hastaya 800 ml kristaloid verildi ve hemodinamik parametreleri normal sınırlarda seyretti. Postoperatif analjezi amacı ile 2 mg/kg tramadol (Tradolox®, Mefar İlaç, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg parasetamol (Parol® 10 mg/ml 100 ml flakon, Atabay Kimya San. ve Tic. A.Ş., Türkiye), antiemetik olarak 0.1 mg/kg ondansetron (Zofran®, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, İngiltere) iv yavaş puşe ile yapıldı. Operasyon sonunda uyandırılan hastanın vizüel analog skala (VAS) skoru 2 idi. 30 dakika süre ile anestezi sonrası bakım ünitesinde izlenen hastanın hemodinamik parametrelerinde ve saturasyon değerlerinde bir sorun olmaması üzerine servise devredildi. Servis takibinde



öksürük şikayeti olan ve şiddeti giderek artan hastada postoperatif 4. saatte ani göğüs ağrısı, taşikardi (120 atım/dk) ve solunum sıkıntısı gelişti. Hasta yoğunbakıma alınarak monitörize edildi ve 2 lt/dk O2 tedavisi başlandı. Satürasyonu % 96, EKG' de sinüs taşikardisi olan ve şikayetleri geçmeyen hastaya toraks CT çekildi ve kalp konturu çevresinde lineer dansite artışı ve mediastende serbest hava tespit edildi (Resim1). Pnömomediastinum tanısı alan hastanın oral alımı durduruldu. Hastaya antitussif, bronkodilatator, analjezik ve antibiyotik tedavisi başlandı. 24 saatlik yoğunbakım takibi sonrası şikayetleri gerileyen hasta günlük PA grafi ile takip edildi. PA grafide pnömomediastinum bulgusu görülmeyen ve kliniği tamamen düzelen hasta postoperatif 5. günde şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Mediasten; üstte torasik çıkış, altta diyafram, anteriorda sternum ve posteriorda torasik vertebral kolonla sınırlı merkezi toraks boşluğudur. Kalp, trakea, bronşiyal yapılar ve özofagus gibi önemli iç organlar mediastende bulunur. Pnömomediastinum mediastende hava varlığı olarak tanımlanır ve nadir görülen bir durumdur.³ Etiyolojisi multifaktöriyeldir. Astım, KOAH gibi kronik akciğer hastalıkları, mekanik ventilasyon, baş-boyun travmaları, laringeal-faringeal girişimler, toraks travmaları, özofagus perforasyonu, aşırı öksürük, kusma, ıkınma, vajinal doğum, kokain kullanımı ve epileptik nöbetin pnömomediastinuma neden olduğu bildirilmiştir.⁴ Sunulan olguda etyolojik faktör olabilecek iki durum mevcuttur. Bunlardan ilki şiddetli öksürüktür. Şiddetli öksürük, intraalveolar ani basınç artışına neden olarak alveol yırtılmasına ve hava kaçmasına neden olmuş olabilir. İkinci neden ise genel anestezi sırasında kullanılan supraglottik havayolu aracının yol açtığı faringeal laserasyon olabilir. Pnömomediastinum çok hafif klinik semptomlara veya hayatı tehdit eden bulgulara neden olabilir. En sık görülen bulgu göğüs ağrısıdır. Nefes darlığı, sternumda hassasiyet, öksürük, cilt altı amfizem diğer sık görülen semptomlardır. Ayrıca etyolojik nedene bağlı olarak örneğin özofagus perforasyonunda olduğu gibi disfaji görülebilir.⁵ Olguda iki farklı etyolojik neden üzerinde düşünüldüğünde klinik semptom olarak ani göğüs ağrısı, taşikardi ve nefes darlığı haricinde bulgu yoktu. Ayrıca supraglottik havayolu aracının yerleştirilmesinde ve çıkarılmasında herhangi bir güçlükle karşılaşmadı. Boğaz ağrısı, yutkunmada güçlük, kanama gibi mukozal hasarı düşündürecek bir bulgu da yoktu. Tüm bu bulgular ışığında şiddetli öksürüğe bağlı alveolar rüptürün en olası neden olduğu düşünüldü.

Pnömomediastinumun spesifik fizik muayene bulgusu kalp tepe atımı ile senkron göğüs ön yüzünde çıtırtı sesinin duyulması yani Hamman belirtisidir.⁶ Hamman belirtisinin olmaması pnömomediastinum varlığını ekarte ettirmez. Tanıda PA grafi kullanılsa da çok az miktarda pnömomediastinum gösterebilmesi ve ayırıcı tanıda yardımcı olması açısından bilgisayarlı tomografi çok kıymetlidir.⁷ Hastada diseksiyon, pulmoner emboli gibi hayatı tehdit eden ve erken tanı ve tedavinin hayat kurtaracağı tablolarda da görülebilen ani göğüs ağrısı, taşikardi, nefes darlığı şeklinde nonspesifik bulgular ortaya çıkmıştır. Bu nedenle ilk tanı aracı olarak PA grafi değil bilgisayarlı tomografi tercih edilmiştir. Kalp konturu çevresinde lineer dansite artışı ve mediastende serbest hava imajı görülerek pnömomediastinum tanısı konmuştur.

Pnömomediastinum sıklıkla cerrahi müdahale gerektirmeyen kendi kendini sınırlayan bir klinik durumdur.⁸ Yatak istirahati, antibiyotik ve bronkodilatator tedavi ile Valsalva manevrasını engelleyecek önlemlerle spontan rezolüsyonu beklemek tedavide en sık tercih edilen yoldur. Hasta takibinin en az 24-36 saat olması önerilmektedir.⁹ Komplikasyonlar arasında pnömotoraks, yaygın subkutanöz amfizem, mediastinit, malign pnömomediastinum ve pnömooperikardium yer alır.¹⁰ Cilt altı amfizemi artış eğilimi gösteren hastalarda cilt altı katater uygulaması hızlı hava dekompresyonu sağlaması açısından önerilmektedir. Mekanik ventilasyona bağlı gelişen ciddi olgularda ise mediastinel dekompresyon sağlayacağı için trakeostomi önerilmektedir.¹¹ Olguda tedavi protokolü olarak Valsalva manevrasını engellemek için antitussif, bronkodilatator, göğüs ağrısı için analjezik, mediastinit profilaksisi için intravenöz antibiyotik kullanımı, oral alımın stoplanması ve yatak istirahati gibi konservatif tedaviler



kullanıldı. Cerrahi müdahaleyi gerektirecek bir komplikasyon gelişmeyen hastanın semptomları 24 saatlik yoğunbakım takibi sonrası geriledi ve 5. günün sonunda hasta şifa ile taburcu edildi.

Modern anestezi pratiğinde geçirilmiş enfeksiyon nedeni ile elektif cerrahinin ertelenmesi rutin değildir ve herhangi bir görüş birliği bulunmamaktadır.¹² Ancak solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda artmış mediyatör salınımına bağlı havayolunun hiperreaktif olabileceği gözardı edilmemelidir. Ciddi semptomların varlığında ve özellikle altta yatan belirgin astım, kalp hastalığı, immün supresyon gibi durumlar varsa cerrahi 4 hafta ertelenebilir. Enfeksiyon hafif ve komplike değilse erteleme ve operasyon riskleri kıyaslanarak bireysel bazda karar verilir. ¹³ Hastada ek sistemik hastalık bulunmadığından ve aktif enfeksiyon bulgusu da olmadığından cerrahinin ertelenmesine gerek olmadığı düşünüldü. Ancak olguda da tecrübe edildiği gibi preoperatif herhangi bir semptomu olmasa bile yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda genel anestezi ve havayolu enstrümantasyonu sonrası ciddi solunumsal komplikasyonlar gelişebileceği göz ardı edilmemeli ve hastalar özellikle postoperatif ilk 24 saat yakın takip edilmelidir.

Supraglottik havayolu araçları genel anestezi uygulanan hastalarda havayolu sağlamada endotrakeal entübasyon tüplerinden sonra en sık kullanılan araçlardır.¹⁴ Bu uygulamada amaç; trakeal entübasyonun bir takım olumsuzluklarından kaçınarak daha kolay ve güvenilir bir havayolu sağlamaktır. Uygulamada en önemli noktalardan birisi aracı yerleştirme esnasında havayolu reflekslerini tam baskılayan bir anestezi derinliğinin sağlanmasının gerekliliğidir. Bu araçların kullanımı başta mide içeriğinin aspirasyonu olmak üzere vasküler yapıların hasarı, sinir hasarı ve yumuşak doku travması gibi komplikasyonlara neden olabilir. Komplikasyon sıklığı çok düşük olsa da faringeal rüptür, aritenoid dislokasyonu, pnömomediastinum ve mediastinit gibi komplikasyonlar hayatı tehdit edici olabilir.¹⁵ Supraglottik havayolu aracı yardımı ile trakeal tüpün kör yerleştirildiği yaşlı bir hastada muhtemelen özofagus divertikülünün perforasyonuna bağlı pnömomediastinum geliştiği bildirilmiştir. Hasta dokuz hafta sonra multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir.¹⁶ Yine klasik laringeal maske yerleştirilmesinin neden olduğu faringeal perforasyonu takiben derin boyun apsesi ve mediastinit gelişen başka bir hasta cerrahi müdahale ile hayatta kalmış ancak uzun süre ventilatör desteği ile takip edilmiştir.¹⁷ Literatürde orofaringeal ve faringeal duvarın posterolateral lezyonu sonucu pnömomediastinum, pnömoperitoneum ve subkutan amfizem geliştiği bildirilmiştir.¹⁸ Olguda hastanın anatomik yapısına uygun büyüklükte bir havayolu aracı kullanılmıştır. Yerleştirirken ve çıkarırken herhangi bir zorlukla karşılaşılma. Cerrahinin süresi mukozal beslenme bozukluğuna neden olmayacak uzunluktadır. Ayrıca havayolu aracının kafi şişirilirken volüm olarak tavsiye edilen limitin üzerine çıkılmadı. Klinik olarak hastada kanama, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, ağırlı yutmanın olmaması pnömomediastinumun havayolu enstrümantasyonuna bağlı olmadığını düşündürmektedir. Ancak bu araçların kurallara uygun şekilde ve özenli kullanılmamasının pnömomediastinum da dahil olmak üzere ciddi komplikasyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç

Pnömomediastinum genel anestezi sonrası nadir de olsa görülen bir komplikasyondur. Gerek havayolu enstrümantasyonu gerekse postoperatif şiddetli öksürük etyolojik neden olabilir. Özellikle şiddetli öksürüğe neden olabilecek hiperreaktif havayolu olan hastalarda pnömomediastinum gelişebileceği unutulmamalı ve bu hastalar postoperatif solunumsal komplikasyonlar açısından yakın takip edilmelidir.

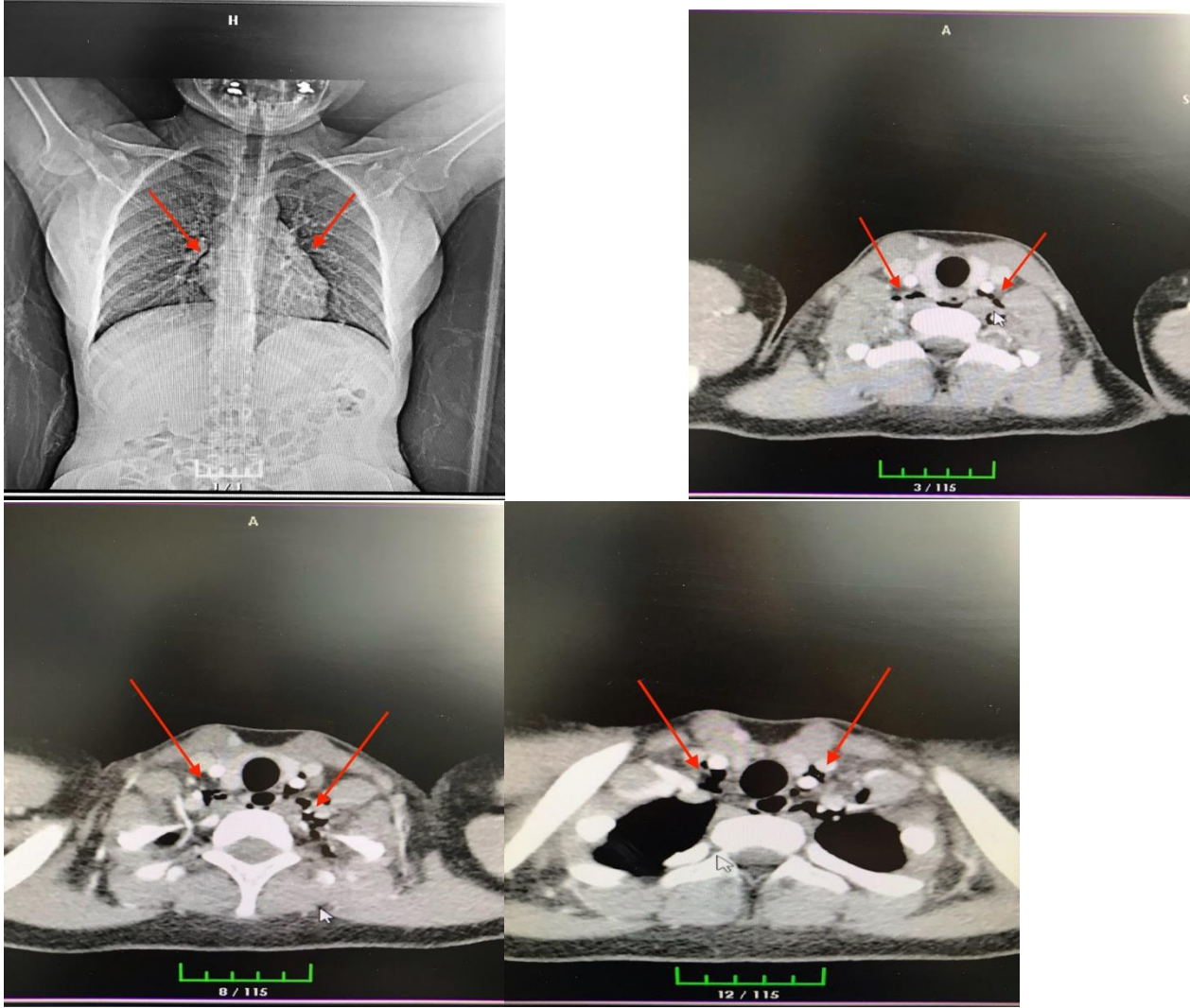
Kaynaklar

1. Banki F, Estrera AL, Harrison RG, et al. Pneumomediastinum: etiology and a guide to diagnosis and treatment. Am J Surg. 2013; 206(6):1001-6.
2. Ekiz M, Akdemir HU, Keskin Ö, Özcan H, Çapraz M. Nadir Bir Göğüs Ağrısı Nedeni: Primer Pnömomediastinum. J Clin Anal Med 2013;4(3):249-51.



3. Caceres M, Ali SZ, Braud R, et al. Spontaneous pneumomediastinum; A comparative study and review of the literature. *Ann Thorac Surg* 2008;86:962-6.
- 4.Çobanoğlu U, Melek M, Edirne Y. Toraks Travması Dışı Nedenlerle Meydana Gelen Pnömomediastinum Olguları .*Solunum* 2009; 11(2): 66-74.
- 5.Koullias GJ, Korkolis DP, Wang XJ, Hammond GL. Current assessment and management of spontaneous pneumomediastinum: experience in 24 adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25(5):852-5.
6. Hamman L. Spontaneous mediastinal emphysema. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1939;64:1-21.
- 7.Kaneki T, Kubo K, Kawashima A, Koizumi T, Sekiguchi M, Sone S. Spontaneous peumomediastinum in 33 patients: yield of chest computed tomography for the diagnosis of the mild type. *Respiration* 2000; 67:408-11.
- 8.Sahni S, Verma S, Grullon J, et al. Spontaneous pneumomediastinum: Time for consessus. *N Am J Med Sci* 2013;5(8):460-4.
- 9.Freixinet J, García F, Rodríguez PM, Santana NB, Quintero CO, Hussein M. Spontaneous pneumomediastinum long-term follow-up. *Respir Med* 2005; 99: 1160-63.
- 10.Reha J, Davis P. Occult Pneumomediastinum in the Deployed Setting: Evaluation and Management. *Mil Med.* 2016 Aug;181(8):e959-61.
- 11.Okada M, Adachi H, Shibuya Y, Ishikawa S, Hamabe Y. Diagnosis and treatment of patients with spontaneous pneumomediastinum. *Respir Investig.* 2014;52(1):36-40.
- 12.Tait AR, Malviya S. Anesthesia for the child with an upper respiratory tract infection: still a dilemma? *Anesth Analg* 2005;100(1):59-65.
- 13.Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği, Anestezi Uygulama Kılavuzları, Preoperatif Değerlendirme,2015;TARD-Hasta Güvenliği Bilimsel Komitesi.
- 14.Michalek P and Miller DM. Airway management evolution in a search for an ideal extraglottic airway device. *Prague Medical Report.* 2014; 115(3-4):87-103.
- 15.Cook TM, Woodall N, Frerk C, and Fourth National Audit Project. Major complications of airway management in the UK: Results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society. Part 1: Anaesthesia,” *British Journal of Anaesthesia.* 2011; 106 (5): 617-31.
- 16.Branthwaite MA. An unexpected complication of the intubating laryngeal mask. *Anaesthesia*, vol.1999; 54(2): 166-67.
- 17.Paciuc M. Deep neck abscess and mediastinitis after laryngeal mask anesthesia. *Anesthesia and Analgesia.* 2009; 108(4);1356-57.
- 18.Atalay YO, Kaya C, Aktas S, and Toker K. A complication of the laryngeal mask airway: pharyngolaryngeal rupture and pneumomediastinum. *European Journal of Anaesthesiology.* 2015; 32(6): 439-40.

Resim 1. Kalp konturu çevresinde lineer dansite artışı ve mediastende serbest hava imajı



Oral Presentation / Sözlü Sunum**Pediyatrik Kranial Ateşli Silah Yaralanması: Olgu Analizi****Dr. Öğretim Üyesi Boran Urfalı¹,****Dr. Öğretim Üyesi Senem Urfalı¹**¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi

Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi

Özet

Giriş: Ateşli silah yaralanmaları ülkemizde erişkin ve pediyatrik yaş grubunda en sık ölüm ve sakatlık nedenlerinden birisi olmaya devam etmektedir. Travmatik akut subdural hematom kafa travmasının hayatı tehdit eden bir komplikasyonu olup önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Bu olgu sunumunda pediyatrik ateşli silah yaralanmasına multidisipliner yaklaşım anlatılmaktadır.

Olgu: 6 yaşında erkek hasta ateşli silah yaralanması sonucunda 112 aracılığı ile üniversitemiz acil servisine getirildi. Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. 'na danışılan hasta kabul anında konfüze ve uykuya meyilli idi. Yapılan beyin tomografisi incelemesinde sağ parietalde komplike çökme fraktürü ve beyin parankimi içinde multiple kemik ve yabancı cisim fragmanları tespit edilmesi nedeniyle preoperatif hazırlıkları yapılarak, antiepileptik, antibiyotik ve antiödem tedavisi başlanılarak acil cerrahiye alındı. Genel anestezi altında hastanın beyin parankimindeki yabancı cisimler temizlendi, dura onarımı yapıldı, defektif kemik bölgesinde kemik rekonstrüksiyonu yapıldı. Hasta peroperatif dönemde kan gazı ve rutin tetkikler ile yakın takip edildi. Hasta operasyon bitiminde ekstübe edilerek yoğun bakıma alındı. Postoperatif 3. günde G.K.S.:15 olan hasta servise alınarak gerekli takip ve tedavisi yapıldıktan sonra şifa ile taburcu edildi.

Sonuç: Sonuç olarak multidisipliner yaklaşım gerektiren pediyatrik kranial ateşli silah yaralanmalarının mortalitesi oldukça yüksektir acil müdahale gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pediyatrik, Ateşli Silah Yaralanması, Kranial, Beyin

Abstract

Introduction: Gunshot wounds continue to be one of the most common causes of death and disability in adult and pediatric age groups in our country. Traumatic acute subdural hematoma is a life-threatening complication of head trauma and is an important cause of morbidity and mortality. This case report describes a multidisciplinary approach to pediatric gunshot injury.

Case: A 6-year-old male patient was brought to the emergency service by 112, after a gunshot injury. The patient, who was consulted with the Department of Neurosurgery, was confused and prone to sleep at the time of admission. In the CT examination, complicated fracture in the right parietal bone; multiple bone, foreign body fragments in the brain parenchyma were detected. Preoperative preparations were made, and was taken to emergency surgery. Under general anesthesia, foreign bodies in the brain parenchyma were removed, dura repair was performed, bone reconstruction was performed in the defective bone area. The patient was closely followed up with blood gas and routine tests during the peroperative period. The patient was extubated at the end of the surgery and was taken to the intensive care unit. At the end of his follow-up and treatment, the patient was discharged as G.C.S.:15.

Conclusion: In conclusion, the mortality of pediatric cranial gunshot injuries, which requires a multidisciplinary approach, is quite high, requiring immediate intervention.



Keywords: Pediatric, Gunshot Wound, Cranial, Brain

Giriş

Ateşli silah yaralanmaları ülkemizde erişkin ve pediatrik yaş grubunda en sık ölüm ve sakatlık nedenlerinden birisi olmaya devam etmektedir. Travmatik akut subdural hematom kafa travmasının hayatı tehdit eden bir komplikasyonu olup önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Özellikle pediatrik yaş grubu kranial ateşli silah yaralanmalarında olgunun beyin ve kranium yaralanmasının tedavisi yanında peroperatif ve gerek olması halinde postoperatif dönemde uygun mekanik ventilasyon ve reanimasyon desteğinin sağlanması; yaşa uyumlu sıvı-elektrolit dengesinin, asit-baz dengesinin ve antibiyoterapi desteğinin sağlanması hastanın morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu olgu sunumunda pediatrik ateşli silah yaralanmasına multidisipliner yaklaşım anlatılmaktadır.

Olgu

6 yaşında erkek hasta ateşli silah yaralanması sonucunda 112 aracılığı ile üniversitemiz acil servisine getirildi. Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D.'na danışılan hasta kabul anında konfüze ve uykuya meyilliydi ve sol alt ekstremitesinde sağa göre güçsüzlük var idi. Yapılan beyin tomografisi incelemesinde sağ parietel kemikte komplike çökme fraktürü ve beyin parankimi içinde multiple kemik ve yabancı cisim fragmanları tespit edilmesi nedeniyle preoperatif hazırlıkları yapılarak, antiepileptik, antibiyotik ve antiödem tedavisi başlanılarak acil cerrahiye alındı. Genel anestezi altında yapılan kranyotomi sonrasında duramaterin penetre olan kemik fragmentler nedeniyle yırtık olduğu, beyin parenkimi içerisinde kemik fragmentler ve yabancı cisimler olduğu gözlemlendi. Hastanın beyin parankimindeki yabancı cisimler temizlendi, duramaterin galea ile onarımı yapıldı, defektif kemik bölgesinde kemik rekonstrüksiyonu yapıldı. Hasta peroperatif dönemde kan gazı ve rutin tetkikler ile yakın takip edildi. Operasyon başında alınan arteriyel kan gazında pH:7.49, PCO₂:29, PO₂:227, HCO₃: 24.2, Hb:7.1, Glu:181, Lac:1.6 olarak ölçüldü. İntraoperatif olarak uygun dozda eritrosit süspansiyonu tranfüzyonu yapıldı. Operasyon sonunda alınan kan gazı örneğinde pH:7.41, PCO₂:33, PO₂:248, HCO₃:22.7, Hb:12.7, Glu:103, Lac:1.1 olarak ölçüldü ve hasta operasyon bitiminde ekstübe edilerek yoğun bakıma alındı. Postoperatif dönemde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ve Pediatri Anabilim Dalı önerileri doğrultusunda asit-baz, sıvı elektrolit, antibiyoterapi düzenlemeleri yapıldı. Antiödem tedavi azaltılmaya başlandı. Hastanın oral alımı açıldı. Postoperatif 3. günde G.K.S.: 15 olan hasta servise alındı. Takip ve tedavi süresinin bitiminde G.K.S.:15 olarak F.T.R. Anabilim Dalı başvurusu önerisi ile taburcu edildi. Postoperatif 1. aydaki poliklinik kontrolünde hastanın ek nörolojik defisiti yoktu, sol alt ekstremitesindeki defisitinde düzelme gözlemlendi, destekli olarak yürüyebiliyordu.

Tartışma

Penetran beyin yaralanmaları travmatik beyin yaralanmalarının bir çeşididir. Penetran beyin yaralanmaları yüksek hızlı cisimler (mermi, şarapnel vb.) veya düşük hızlı keskin nesneler (bıçak vb.) ile meydana gelebilmektedir ¹. Penetran beyin yaralanmaları daha yüksek oranda askeri personelde görülmektedir. Ateşli silah yaralanmalarında yüksek hızlı yaralanmalara, düşük hızlı yaralanmalara, blast-etkili yaralanmalara bağlı penetran beyin yaralanmalarının (PBI) mekanizmaları birbirlerinden farklıdır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde pediatrik travmatik beyin yaralanmaları (TBI) pediatrik yaş grubunda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir ¹. 0-14 Yaş grubunda en sık görülen yaralanma tipi düşmeler iken ilk 2 yaşta yaralanmaların en sık nedeni kaza eseri olmayan travmalardır ¹. Pediatrik yaş grubu hastaların kranial yaralanmalarının yönetimi bu yaş grubu hastaların farklı fizyolojik özelliklerinden dolayı yetişkin yaş grubundan oldukça farklıdır.

Kafa yaralanmaları hafif, orta ve ağır yaralanmalar olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır. Hafif yaralanmalar G.K.S.:13-15 arasında, orta yaralanmalar G.K.S.:9-12 arasında ve ciddi yaralanmalar G.K.S.:3-8 arasında olanlar şeklinde sınıflandırılmaktadır. Orta tip yaralanmalar en sık görülen alt grup olarak değerlendirilmektedirler. Kafa yaralanmalarında kişilerde bilinç kaybı, oryantasyon bozukluğu, baş



ağrısı vb. bulgular gözlenebilmektedir. Orta TBI olan hastaların yaklaşık %5’inde beyin BT’sinde kraniumda kırık veya intrakranial patolojiler bulunduğu gözlenmektedir. Konküzyon ve BT bulguları olan hastalar “komplike orta TBI” olarak sınıflandırılmaktadırlar ². Nörolojik yaralanmanın tipinin ve ciddiyetinin doğru değerlendirilmesi uygun tedavinin uygulanması, morbidite ve mortalite risklerinin azaltılabilmesi açısından oldukça önemlidir.

Değerlendirme

Acil servise başvuru anında tüm hastalık gruplarında olduğu gibi detaylı ve konu ile ilgili öykü alınmalıdır. Özgeçmişinde özellik varsa mutlaka değerlendirilmelidir. İzole kranial ateşli silah yaralanmalarından farklı olarak patlamalar gibi “blast etkisi” ile zarar verebilen travmalarda eşlik eden çoklu organ patolojileri ve travmalarına karşı dikkatli olunmalı ve mutlaka ekarte edilmelidir¹. Hasta kabul anında hızla ABC açısından değerlendirilmeli ve gereken müdahaleler yapılmalıdır. Pediatrik yaş grubunda havayolu ve solunum yetişkin yaş grubu ile benzerlik göstermesine rağmen dolaşım yetişkinlerden farklıdır. Çocuklar yetişkinlerden daha az kan volümüne sahip olmalarına rağmen daha yüksek miktarda oksijene ihtiyaç duyarlar. Çocukların yüksek fizyolojik rezervleri hipovolemi bulgularını maskeleyebilir. Bunlardan dolayı hipovoleminin bulgularından olan hipotansiyon saptandığında yüksek morbidite ve mortalite ile giden kardiyovasküler kollaps fenomenin gerçekleşmesi olasılığının çok yakın olduğu unutulmamalıdır ^{3,4}. Bu nedenlerle pediatrik yaş grubundaki travmatik ölümlerin %39’u kan kaybına bağlı olarak gerçekleşmektedir ⁵. Ciddi TBI’si olan pediatrik hastaların yaklaşık %40’ında koagülopati gelişmektedir ⁶. Hastaların ABC’si ile ilgili gerekli işlemlerin yapılmasının ardından gerekli X-ray ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri ile patoloji ortaya konulmalıdır. Günümüzde BT kullanımı parankimal hasarı da göstermesi ve operasyon planlamasının yapılması açısından X-ray’in önüne geçmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) hem uzun sürmesi, hem acil servislere yapılmasının zorluğu hem de travmatik beyin yaralanmalarında penetre olan parçaların ferromagnetik olabilmeleri nedeniyle sıklıkla tercih edilmemektedir. Pediatrik yaş grubu izole kranial ateşli silah yaralanmalarında parçanın kafaya uygulayabileceği momentumdan dolayı servikal yaralanmalar olabileceği de göz önünde bulundurularak servikal BT tetkikinin de yapılması gerekebileceği akılda tutulmalıdır. İzole kranial ateşli silah yaralanması dışında sistemik travma (patlama, blast etkisi vb.) olması durumunda pediatrik cerrahi, ortopedi, kardiyovasküler cerrahi departmanları ile hasta konsülte edilmeli ve gerek görülen radyolojik görüntüleme yöntemleri ile hasta evaluate edilmelidir.

Yönetim

Penetran kafa travmalarında literatürde takip ve medikal tedaviden cerrahi girişim yapılmasına kadar geniş spektrumda birçok farklı görüş bulunmaktadır. Hafif kafa travmalarında eşlik eden intrakranial hemoraji veya hematoma bulunmaması durumunda hastanın takip edilmesi ve klinik duruma göre tedavinin yönlendirilmesi seçeneği ön plana çıkmaktadır. Orta ve şiddetli TBI’lerde ise özellikle penetran kafa travmalarında cerrahi tedavi daha kuvvetli bir seçenek olarak görülmektedir. Penetran kafa travmalarında duramaterin yırtılması ve beyin parankiminin dış ortamla hem direkt hem de indirekt olarak etkileşime girmesi nedeniyle kan beyin bariyerini geçebilen geniş spektrumlu uygun antibiyoterapinin hızla başlanması önem kazanmaktadır. Çocuklarda kranial sinüslerin gelişiminin tamamlanmadığı göz önünde bulundurulmalı bununla beraber gelişimini tamamlamış sinüsleri penetre eden yaralanma durumunda sinüs florasından bulaşabilecek patojenlere karşı antibiyoterapi spektrumu genişletilmelidir. Preoperatif dönemde antibiyoterapi tedavisi ile birlikte gerek travmaya gerekse cerrahi girişim sırasındaki manipülasyonlara bağlı meydana gelmesi olası ödeme karşı antiödem tedavi ve antiepileptik tedavi başlanması önerilmektedir. Preoperatif hazırlıkların ardından penetran kafa travması olan hastalar fizyolojik olarak hızla stabilize edilerek opere edilmelidir. Operasyon sırasında yüzeysel kanamalar hızla durdurulmalı, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.’ları tarafından uygun sıvı replasmanı, beyin perfüzyonunu bozmayacak kan basıncı sağlanmalı, venöz yapıların yaralanmasına bağlı meydana gelebilecek hava embolilerine karşı dikkatli olunmalı, mümkünse preoperatif hazırlık sırasında santral venöz katater takılmalıdır. Beyin ve Sinir



Cerrahisi A.D. tarafından da cilt flebinin vitalitesinin korunması morbidite riskini azaltmak açısından önemlidir. Penetre olan yabancı cisim/cisimler ulaşılabilir bir pozisyonda ise çıkarılmalı; hassas bölgelerdeki, cerrahi loja uzak yerleşimli, büyük damarları manipüle etmiş penetran cisimler çıkarılmaya çalışılmamalı, hematoma ve nekrotik beyin dokusu temizlenerek duramater primer veya duraplasti ile onarılmalı, kemik flep ve cilt uygun şekilde onarıldıktan sonra cerrahi girişim sonlandırılmalıdır. Cerrahi girişim sırasında malign beyin ödemi gerçekleşmesi olasılığı akılda tutulmalıdır. İntraoperatif olarak beyin ödemi gelişmesi durumunda Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. tarafından medikal manevralarla (antiödem, hiperventilasyon vb.) kontrol altına alınamıyorsa veya postoperatif dönemde beyin şişmesi meydana gelmesi bekleniyorsa dekompresif kranyektomi seçeneği akılda tutulmalı ve uygulanmalıdır. Postoperatif dönemde gerek görülmesi halinde hasta entübe olarak yoğun bakıma alınmalı; sedasyon ve paralizisi, barbiturat koması, hipotermi gibi ventilasyon-perfüzyon oranı, nöbet kontrolü, eksitotoksisite, metabolik aktiviteyi azaltma üzerine etkili seçenekler akılda tutulmalıdır. Entübe olarak takip edilen hastalar bu süre içerisinde kan gazı, CBC ve kan biyokimyası değerleri ile yakın takip edilmeli, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ve Pediatri Anabilim Dalları ile hasta konsülte edilmelidir. Hastanın mümkün olan en erken zamanda i.v. ve ardından oral beslenmesine, solunum egzersizleri de dahil olmak üzere pasif ve aktif egzersizlerine başlanmalıdır. Hasta Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı takipleri sırasında ve taburculuğu sonrasında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ile konsülte edilmeli, rehabilitasyon programına mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır.

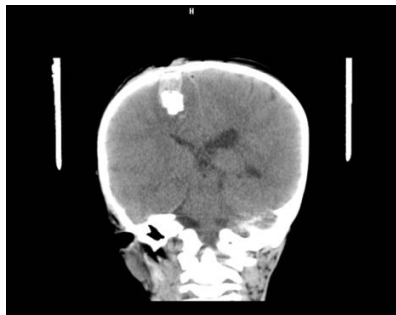
Sonuç

Pediyatrik penetran kafa travmaları, özellikle de ateşli silah yaralanmasına bağlı olan alt grubu pediyatrik yaş grubunun kendine özgü anatomik ve fizyolojik özellikleri nedeniyle özellik göstermektedir. Rölatif olarak az görülmesi nedeniyle literatürde takip ve tedavisi ile ilgili mutlak bir görüş birliği olmayan bu travma grubunun ilgili departmanların işbirliği ile yakın takip ve tedavi edilmesinin morbidite ve mortaliteyi azaltması açısından önemli olacağı düşünülmektedir.

Şekil 1. Preoperatif Aksiyal Beyin BT Görüntüsü



Şekil 2. Preoperatif Koronal Beyin BT Görüntüsü



Şekil 3. Preoperatif Sagital Beyin BT Görüntüsü



Şekil 4. Postoperatif 1. Ay Axial Beyin BT Görüntüsü



Şekil 5. Postoperatif 1. Ay Coronal Beyin BT Görüntüsü



Şekil 6. Postoperatif 1. Ay Sagital Beyin BT Görüntüsü



Kaynaklar

1. Winn HR. *Youmans & Winn Neurological Surgery, 7th Edition, Elsevier, 2017: Youmans & Winn Neurological Surgery*. Elsevier; 2017.
2. Williams DH, Levin HS, Eisenberg HM. Mild head injury classification. *Neurosurgery*. Sep 1990;27(3):422-8. doi:10.1097/00006123-199009000-00014
3. Kokoska ER, Smith GS, Pittman T, Weber TR. Early hypotension worsens neurological outcome in pediatric patients with moderately severe head trauma. *J Pediatr Surg*. Feb 1998;33(2):333-8. doi:10.1016/s0022-3468(98)90457-2
4. Pigula FA, Wald SL, Shackford SR, Vane DW. The effect of hypotension and hypoxia on children with severe head injuries. *J Pediatr Surg*. Mar 1993;28(3):310-4; discussion 315-6. doi:10.1016/0022-3468(93)90223-8
5. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma*. Feb 1995;38(2):185-93. doi:10.1097/00005373-199502000-00006
6. Talving P, Lustenberger T, Lam L, et al. Coagulopathy after isolated severe traumatic brain injury in children. *J Trauma*. Nov 2011;71(5):1205-10. doi:10.1097/TA.0b013e31820d151d

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Schwannomanın Nadir Yerleşimi : Lumbosakral Bölge****Doç. Dr. Turgut Anuk***Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD***Özet**

Schwannoma myelin kılıfdan kaynaklanan, nadir görülen benign ve iyi prognozlu neoplazmdır. Tanısı genellikle tümörün komplikasyonu veya başka nedenlerle yapılan bir operasyon sonrasında rastlantısal olarak konur. Bizim olgumuzda, lomber bölgede ağrı, şişlik ve hassasiyet nedeniyle polikliniğimize başvuran, kitle eksizyonunun histopatolojik incelenmesinin sonucu schwannoma rapor edilen bir hastayı takdim etmeyi amaçladık.

Olgu: *Sırttaki kitlenin uzun zamandan beri olduğu ve son aylarda ağrı yapması sebebiyle başvuran hastanın yapılan fizik muayenesinde, sağ lomber alt bölgede deri yüzeyinin yaklaşık 2 cm aşağıda yerleşen, semi mobil olan yaklaşık 2x2x3 cm ebatlarında bir kitle tespit edildi. Muayenede başka bir patolojiye rastlanmadı. Özgeçmişinde ve aile hikayesinde özellik saptanmadı. Hastanın sağ lomber bölgesine yapılan yüzeysel USG incelenmesinde; subkutan yağ planları içerisinde 32x15x19 mm boyutlarında hipoeoik iç yapıda lobule konturlu, doppler incelemede yer yer vasküler artış kodlanan solid lezyon izlenmiştir. Cerrahi operasyonla kitlenin total eksizyonu yapılan ve histopatolojik değerlendirme sonucu schwannoma rapor edilmiştir.*

Sonuç: *Vücudun farklı yerlerinde kitle nedeniyle başvuran hastalarda, kitlelerin ayırıcı tanısında nadirden olsa da schwannoma mutlaka akılda tutulmalıdır.*

Anahtar Kelimeler: *Schwannoma, lumbosakral, benign tümör, rezeksiyon.*

Lumbosacral Region Rare Case Schwannoma

Abstract: *Schwannoma is a rare benign neoplasm with good prognosis arising from myelin sheath. The diagnosis is usually made incidentally after an operation performed for complication of the tumor or other reasons. In our case, we aimed to present a patient who was admitted to our outpatient clinic with pain, swelling and tenderness in the lumbar region, and a schwannoma was reported as a result of histopathological examination of the mass excision.*

Case: *In the physical examination of the patient, who was admitted because the mass on the back had been present for a long time and caused pain in the last months, a semimobile mass approximately 2x2x3 cm in size was detected in the right lumbar lower region, which was located approximately 2 cm below the skin surface. No other pathology was found during the examination. There were no features in her medical history and family history. In the superficial USG examination of the patient's right lumbar region, a 32x15x19 mm hypoechoic internal structure with lobule contours was observed in the subcutaneous fat planes, and in the doppler examination, a solid lesion with a vascular increase was observed. A schwannoma was reported as a result of the surgical operation and histopathological evaluation of the mass.*

Result: *Although rare, schwannoma must be kept in mind in the differential diagnosis of masses in patients presenting with masses in different parts of the body.*

Keywords: *Schwannoma, lumbosacral, benign tumor, resection*



Giriş

Schwannomalar, yalnızca noral krestten türetilen Schwann hücrelerinin iyi huylu, iyi kapsüllenmiş, yavaş büyüyen sinir kılıfı tümörleridir¹. Schwannomalar genellikle 50 ila 60 yaşları arasındaki kişileri etkiler. Cinsiyet veya ırksal tercih ayrımı yoktur. Tek olabileceği gibi Van Recklinghausen gibi hastalığın bir komponenti olarak karşımıza çıkabilir. Orjin noktası schwann hücresi olduğundan vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilir. Tümörün büyüklüğü çoğunlukla 2 -20 cm arsında olup, genellikle alt ekstremitelerde 10 cm'i geçmemektedir². Bu çalışmada lumbosakral bölgede kitle nedeni ile başvuran hastanın histopatolojik değerlendirilmesinde schwannoma olgusu sunulmuştur.

Olgu

Kırk dokuz yaşında erkek hasta sağ lomber bölgede ağrı, şişlik ve hassasiyet yakınması nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Sırttaki kitlenin uzun zamandan beri olduğu ve son aylarda ağrı yapması sebebiyle doktora başvurmuş. Hastanın yapılan fizik muayenesinde sağ lomber alt bölgede deri yüzeyinin yaklaşık 2 cm aşağıda yerleşen semimobil yaklaşık 2x2x3 cm ebatlarında kitle tespit edildi. Muayenede başka bir patolojiye rastlanmadı. Özgeçmişinde ve aile hikayesinde özellik saptanmadı. Hastanın Sağ lomber bölgesine yapılan yüzeysel USG incelenmesinde; subkutan yağ planları içerisinde 32x15x19 mm boyutlarında hipoekoik iç yapıda lobule konturlu, doppler incelemede yer yer vasküler artış kodlanan solid lezyon izlenmiştir. Belirtilen lezyonun histopatolojik verifikasyon değerlendirme önerildi. Ameliyat öncesi yapılan preoperatif biyokimyasında patolojiye rastlanılmamıştır. Lokal anestezi altında lumbo sakral bölgedeki kitle çevresindeki kapsülle beraber total eksizyon yapılmıştır(Resim 1). Çıkarılan materyalin incelenmesi neticesinde Schwannoma rapor edilmiştir.

Tartışma

Schwannomlar sinir kılıfından köken alan , benign, yavaş büyüyen ve kapsüllü tümörlerdir. Tümör Schwann hücreli herhangi bir miyelinli merkezi veya periferik sinirden kaynaklanabilir. Dünya Sağlık Örgütü Schwannomayı 1.derece iyi huylu bir tümör olarak sınıflandırır. Schwannomalar vakaların %90'ında soliterdir. Soliter benign schwannomalar % 40-50 baş boyun bölgesinin kutanöz sinirleri tutar. Santral sisteminde yerleşen schwannomalar daha çok akustik siniri ve optik siniri tutarlar. Aynı hastadaki birden fazla tümör, nörofibromatozis gibi sendromlar'la birlikte olabilir³.

Tümörler genellikle üst ekstremitelerde, ardından alt ekstremitelerin baş, gövde ve fleksör yüzeylerinde bulunur. Diğer yerler arasında posterior mediasten, retroperitoneum, omurga kökleri, kemik, gastrointestinal sistem, pankreas, karaciğer, tiroid, adrenal bezler ve lenf düğümleri bulunur. Schwannomalar yavaş büyür ve herhangi bir belirti göstermeden yıllarca var olabilir. Schwannomaların, klinik sunumlardaki farklılıkları açıklayan çeşitli yerlerde ortaya çıkabilir. Kitle palpe edilirken hassasiyet hissedilir. Tümör büyükse nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir. Belirtiler ile tanı arasında yaklaşık 5 yıllık bir gecikme vardır.

Nadir olmakla birlikte, histolojileri schwannomlardan farklı olduğu için bu hücre tipinin primer malign tümörlerinin varlığını kabul etmek önemlidir. Kötü huylu dönüşüm, nörofibromatozis olmadan da ortaya çıkan kötü huylu epitelooid hücreleri gösterebilir⁴. Tipi var⁴. 1.Klasik schwannoma, 2.Hücre sel schwannoma, 3.Pleksiform schwannoma, 4.Melanotik schwannoma.

Ekstremitelerdeki schwannomalar, asemptomatik bir kitle, bölgede hafif ağrı veya ana sinir üzerindeki baskı nedeniyle parestezi şeklinde ortaya çıkabilir. Nadir de olsa gastrointestinal sistemde görülebilir. Mide de obstrüksiyona neden olan vaka literatürde bildirilmiştir⁵. Kapsüllü ile total eksizyon sonrası prognozu



mükemmeldir. Total rezeksiyon sonrası rekürrens nadirdir. Uzun süreli schwannomlarda malign değişiklikler meydana gelebilir, ancak bu nadiren rapor edilir. Kötü huylu değişiklikler çoğunlukla altta yatan bir nörofibromatozisi olan hastalarda ortaya çıkar. Prognoz ayrıca tümörün büyüklüğüne, konumuna ve altta yatan koşullara da bağlıdır⁶.

Sonuç

Schwannomalar çok nadir görülen tümörlerden biri olup, lumbosakral bölgede kitle nedeniyle başvuran hastaların ayırıcı tanısında mutlaka akılda tutulmalıdır. Kesin tanı histopatolojik inceleme sonrası konulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Joshi R. Eponimlerden öğrenme: Jose Verocay ve Verocay cisimleri, Antoni A ve B alanları, Nils
2. Antoni ve Schwannomas. Indian Dermatol Online J. 2012 Eylül; 3 (3): 215-9
3. Maleux G, Brys P, Samson I, Sicot R, Baert AL, Giant Schwannoma of lower leg. Eur Radiol 1997;7(7):1031-4.
4. Lee SU, Bae YJ, Kim HJ, Choi JY, Song JJ, Choi BY, Choi BS, Koo JW, Kim JS. Intralabyrinthine
5. Schwannoma: Ayırıcı Tanı için Ayırt Edici Özellikler. Ön Neurol. 2019; 10 : 750
- Yousem SA, Colby TV, Urich H. Benign schwannomada ortaya çıkan malign epiteloid schwannoma.
6. Bir vaka raporu. Kanser. 1985 Haziran 15; 55 (12): 2799-803.
7. Anuk T, Kahramanca Ş , Yağmurdur. M ,Obstrüksiyona sebep olan nadir mide tümörü: Schwannoma
8. Causapedia hakemli olgu dergisi, e-ISSN:2147-2181. CausaPedia 2019; 8(1): 6-9
9. Kano H, Kondziolka D, Khan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Akustik nöroma için stereotaktik radyocerrahiden sonra işitme korumasının belirleyicileri. J Neurosurg. 2009 Ekim; 111 (4): 863-73.

Resim 1: Schwannomanın Makroskopik Görünümü



Oral Presentation / Sözlü Sunum**Pandemi Döneminde Sağlık Çalışanlarında Anksiyete Durumu**

**Zeynep Ataş¹, Uzman Dr. Erkan Ataş²,
İlknur Temel²**

¹Mutlu Psikolojik Danışmanlık ve Eğitim

² Dr.Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

*Corresponding author: Zeynep Ataş

Özet

Doğal afetler tarih boyunca büyük sayıda ölümlere ve acılara neden olmuştur. Bu nedenle afet sonrası yönetimin iyi yapılması zararların hafifletilmesi önemlidir. Anksiyete, şiddetli bir korku ve panik duygusu hissidir. Çoğu kişi yaşamdaki önemli olaylar öncesinde kendisini korkmuş, telaşlı hissedebilir. Konya Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde COVID-19 pandemisi esnasında sağlık çalışanların anksiyete seviyesini ölçmek amacıyla yapılan araştırma, hastanesinde çalışan doktor, hemşire, sekreter, güvenlik personeli, temizlik personeli ve idari personel arasında 18-30 Mayıs 2020 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya 435 kişi katılmıştır. Her çalışandan onam alınmıştır. Çalışma için Beck Anksiyete ölçeği kullanılmıştır. Normal dağılan verilerde, T testi ile önce değişkenler arası ilişkiler değerlendirilmiş, ardından tek yönlü varyans analizi ve ANOVA- Post Hoc- Games howell çoklu karşılaştırma testi yapılarak sonuca ulaşılmıştır. Personel türü ve cinsiyete göre anksiyete düzeylerinin anlamlı bir şekilde farklılaştığı ancak medeni durum, yaş ve personelin çalıştığı servise göre anksiyete düzeyinin anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görülmüştür. Bu veriler doğrultusunda, tabii afetlere engel olunamasa da fiziksel ve psikolojik hasarı en aza indirebilmek için afet sonrası yönetimin iyi yapılması, önceden planların hazırlanması, kurtarma ve sağlık ekiplerinin bu konuda özel eğitim almaları, sosyal ve tıbbi ihtiyaçlarının yanı sıra psikolojik olarak da desteklenmelerinin öncelikli olduğuna dikkat edilmesi gerektiği söylenecektir.

Anahtar Kelimeler: Pandemi, COVID-19, Anksiyete.

Abstract

Natural disasters have caused great numbers of deaths and suffering throughout history. For this reason, appropriate post-disaster recovery planning is crucial to mitigate damages. Anxiety is an intense feeling of fear and panic. Most people may feel frightened and disconcerted before major events in life. The study was conducted in Konya Dr. Ali Kemal Belviranlı Gynecology and Children's Hospital to measure the anxiety level of healthcare workers during the COVID-19 pandemic. It was held between the doctors, nurses, secretary, security personnel, cleaning staff and administrative staff working at the hospital between 18-30 May 2020. 435 people participated in the study. Each employee was given a consent form indicating their willingness to participate in the study. Beck Anxiety Scale was used for the study. In normally distributed data, primarily, the relationships between variables were evaluated with the T-test, then, one-way analysis of variance and ANOVA with Games-Howell Post-Hoc test was performed to reach the result. It was observed that anxiety levels varied significantly according to the type of staff and gender, however, the anxiety level did not make a significant difference according to marital status, age, and the service where the staff worked. In line with these data, it should be pointed out that although natural disasters cannot be prevented, it will be



said that attention should be paid to the priority of making appropriate post-disaster recovery planning in order to minimize physical and psychological damage, to prepare plans in advance, to receive special training for rescue crews and health teams, and to support psychologically as well as social and medical needs.

Key words: Pandemic, COVID-19, Anxiety.

Anksiyete, şiddetli bir korku ve panik duygusu hissidir. Organizmanın bedensel ve ruhsal sınırlarına yönelik herhangi bir tehditte, kendini korumaya almasını sağlayacak bir dizi tepki zincirini harekete geçirir. Böylece otonom sinir sistemi, kan basıncının yükselmesi, kalp ritim sayısının ve şiddetinin artması, solunumun derinleşmesi, mide asitinin çoğalması gibi farklı belirtilerle bir nevi alarm verir. Böylece organizma tehlikeyle savaşılabılır yahut kaçabilir. Korku beklenen bir olay öncesinde yaşanan doğal bir duygu durumudur (Avcı, 1995). Beklenen olay sona erdiğinde korkunun da sona ereceği düşünülür. Ancak kişi, yaşadığının ne olduğunu tanımlayamadığı/adlandıramadığı beklenmedik bir durum sonrasında yani travma sonrasında, korku ve panik duygusundan bir türlü sıyrılmaz, kendini güvende hissedemez. Kişinin yaşam kalitesini bozacak düzeydeki bu durum bir anksiyete bozukluğudur.

COVID-19 Pandemisi pek çok doğal afet gibi; hastalık, bilinmezlikler ve olası ölümcül sonuçlarıyla insanın yaşamını tehdit eden travmatik bir yaşantı oldu (Çetin ve Yıldırım, 2020) Zaten ağır iş yükü, yoğun çalışma saatleri, çalışma ortamıyla ilişkili çeşitli stres faktörleri altında olan sağlık çalışanları ise bu yaşantıyla birlikte hastalığa maruz kalma, artan iş yükü, başkalarını enfekte etmeden kaçınma yükümlülüğü, kişisel koruyucu donanıma erişim zorlukları, hastaları tedavi etme görevi ve zorunlu sosyal kısıtlama ile (Pala, 2020)(Ergün, Ergün ve Ergen, 2016) en az hastalık kadar psikolojik problemler konusunda da risk grubunda oldular (Tükel, 2020)

Biz de bu çalışmamızda Konya Dr.Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde COVID-19 pandemisi esnasında sağlık çalışanlarındaki anksiyete seviyesini ölçmeyi amaçladık.

Yöntem

Çalışma Dr.Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde çalışan doktor, yardımcı personel, idari personel, sekreter, güvenlik personeli, temizlik personeli ve teknik servis personeli arasında 18-30 Mayıs 2020 tarihlerinde katılımcıların onamları alınarak yapılmıştır. Çalışmaya 282 kadın 153 erkek sağlık çalışanı katılmıştır. Katılımcıların anksiyete düzeyleri Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması 1998 yılında Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılan, 21 maddeden oluşan, likert tipi Beck Anksiyete Ölçeği ile ölçülmüştür.

Örneklem

Frekanslar- tablo 1’de gösterildiği gibi

Tablo 1. Örneklem Ait Demografik Özellikler

Değişkenler	F	%
Personel Türü		
Doktor	56	12,9
Yardımcı Sağlık Personeli	147	33,8



İdari Personel	34	7,8
Sekreter	66	15,2
Teknik Servis Personeli	15	3,4
Temizlik Personeli	85	19,5
Yemekhane Personeli	13	3,0
Güvenlik Çalışanı	19	4,4
Yaş		
18-25	59	13,6
26-40	209	48,0
41+	167	38,4
Medeni Durum		
Evli	316	72,6
Bekar	116	26,7
Boşanmış	3	7
Cinsiyet		
Kadın	282	64,8
Erkek	153	35,2
Servis		
Covid	98	22,5
Acil	64	14,7
Diğer	273	62,8
Toplam	435	100

Verilerin Analizi

Yapılan normallik analizinde Tabachnick ve Fidell(2013)'e göre verilerin normal dağıldığı tespit edilmiş, ardından değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesi T Testi, tek yönlü varyans analizi ve ANOVA- Post Hoc- Games Howell çoklu karşılaştırma testi uygulanarak yapılmıştır. Yapılan istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır. Veriler SPSS (26.0) programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular

Tablo 2'ye ait alt tablolar aşağıda verilmiştir.

Tablo 2.1. Doktor

ANKSİYETE PUAN	TÜR	DOKTOR SAYISI	%
0-9	<i>Normal Anksiyete</i>	35	63,6
10-18	<i>Hafif Anksiyete</i>	4	7,2
19-29	<i>Orta Derece Anksiyete</i>	10	18,1
30-63	<i>Şiddetli Anksiyete</i>	6	10,9
TOPLAM		55	100

Tablo 2.2. Yardımcı Sağlık Personeli

ANKSİYETE PUAN	TÜR	YARDIMCI SAĞLIK PERSONELİ SAYISI	%
0-9	<i>Normal Anksiyete</i>	82	56,9
10-18	<i>Hafif Anksiyete</i>	21	14,5
19-29	<i>Orta Derece Anksiyete</i>	25	17,3
30-63	<i>Şiddetli Anksiyete</i>	16	11,1
TOPLAM		144	100

Tablo 2.3. İdari Personel

ANKSİYETE PUAN	TÜR	İDARİ PERSONEL SAYISI	%
0-9	<i>Normal Anksiyete</i>	24	70,5
10-18	<i>Hafif Anksiyete</i>	5	14,7
19-29	<i>Orta Derece Anksiyete</i>	4	11,6
30-63	<i>Şiddetli Anksiyete</i>	1	2,9
TOPLAM		34	100

Tablo 2.4. Sekreter

ANKSİYETE PUAN	TÜR	SEKRETER SAYISI	%
0-9	<i>Normal Anksiyete</i>	52	78,7
10-18	<i>Hafif Anksiyete</i>	2	3
19-29	<i>Orta Derece Anksiyete</i>	2	3
30-63	<i>Şiddetli Anksiyete</i>	10	15,1
TOPLAM		66	100

Tablo 2.5. Teknik Servis Personeli

ANKSİYETE PUAN	TÜR	TEKNİK SERVİS PERSONELİ SAYISI	%



0-9	<i>Normal Anksiyete</i>	14	93,3
10-18	<i>Hafif Anksiyete</i>	-	
19-29	<i>Orta Derece Anksiyete</i>	1	6,6
30-63	<i>Şiddetli Anksiyete</i>	-	-
TOPLAM		15	100

Tablo 2.6. Temizlik Personeli

ANKSİYETE PUAN	TÜR	TEMİZLİK PERSONELİ SAYISI	%
0-9	<i>Normal Anksiyete</i>	61	73,4
10-18	<i>Hafif Anksiyete</i>	3	3,6
19-29	<i>Orta Derece Anksiyete</i>	17	20,4
30-63	<i>Şiddetli Anksiyete</i>	2	2,4
TOPLAM		83	100

Tablo 2.7. Yemekhane Personeli

ANKSİYETE PUAN	TÜR	YEMEKHANE PERSONELİ SAYISI	%
0-9	<i>Normal Anksiyete</i>	11	84,6
10-18	<i>Hafif Anksiyete</i>	2	15,3

19-29	<i>Orta Derece Anksiyete</i>	-	-
30-63	<i>Şiddetli Anksiyete</i>	-	-
TOPLAM		13	100

Tablo 2.8. Güvenlik personeli

ANKSİYETE PUAN	TÜR	GÜVENLİK PERSONELİ SAYISI	%
0-9	<i>Normal Anksiyete</i>	17	89,4
10-18	<i>Hafif Anksiyete</i>	2	10,5
19-29	<i>Orta Derece Anksiyete</i>	-	-
30-63	<i>Şiddetli Anksiyete</i>	-	-
TOPLAM		19	100

Tablo 3. Cinsiyet

	Cinsiyet	N	X	SS	F	P
Anksiyete Düzeyi	<i>Kadın</i>	276	1,71	1,070	25,930	0,003
	<i>Erkek</i>	153	1,43	0,841		

P<0,05

Personelin anksiyete düzeyinin cinsiyetlere göre farklılaşıp farklılaşmadığı, bağımsız iki grup arasında yapılan t testi analiziyle ölçülmüştür. Analiz sonucunda, personelin cinsiyet durumuna göre anksiyete düzeyleri karşılaştırıldığında, kadın sağlık personeli için (x: 1,71), erkek sağlık personeli için(x: 1,43) olduğu görülmüştür. Kadın sağlık personeline anksiyete düzeyi, erkek personele göre anlamlı şekilde farklıdır.

Tablo 4. Medeni durum

MEDENİ DURUM	N	X	SS	F	P
<i>Evli</i>	311	1,65	1,036	1,379	0,253



Anksiyete düzeyi	<i>Bekar</i>	115	1,51	0,92
	<i>Boşanmış</i>	3	1,00	0,00

Medeni duruma göre personelin anksiyete düzeyinin anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığını ölçmek için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Varyans analizi sonucunda F:1,379, ($p>0,05$) anksiyete düzeylerinde medeni duruma göre istatistiksel gruplar arasında ortalama bakımından farklılık olmadığı görülmüştür.

Tablo 5. Personel Türü

	PERSONEL TÜRÜ	N	X	SS	F	P
Anksiyete düzeyi	<i>Doktor</i>	55	1,76	1,105	3,031	0,004
	<i>Hemşire</i>	144	1,83	1,080		
	<i>İdari Personel</i>	66	1,55	1,112		
	<i>Sekreter</i>	34	1,47	0,825		
	<i>Teknik Servis</i>	15	1,13	0,516		
	<i>Temizlik Personeli</i>	13	1,15	0,376		
	<i>Yemekhane Personeli</i>	19	1,11	0,315		
	<i>Güvenlik Personeli</i>	83	1,52	0,902		

$p<0,05$

Personelin anksiyete düzeyinin personel türüne göre anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığını ölçmek için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Varyans analizi sonucunda F:3,031 ($p<0,05$) personelin anksiyete düzeylerinde istatistik olarak farklılıklar görülmüştür.

Personel türüne göre anksiyete düzeyleri karşılaştırıldığında en yüksek ortalamaların yardımcı sağlık personeli (x:1,83) ve doktorlara(x:1,76) ait olduğu görülmüştür. Bunları sırasıyla idari personel(x:1,55), güvenlik personeli (x:1,52) ve sekreterler(x:1,47) takip etmektedir. Temizlik personeli (x:1,15), teknik servis(x:1,13) ve yemekhane personelinin(x:1,11) anksiyete düzeyleri özellikle hemşire, doktor ve idari personele göre anlamlı derecede düşüktür.

Tablo 6. Yaş

	YAŞ	N	X	SS	F	P
Anksiyete Düzeyi	<i>18-25</i>	59	1,54	0,897	0,709	0,493
	<i>26-40</i>	206	1,57	1,008		
	<i>41+</i>	164	1,68	1,032		

Yaşa göre personelin anksiyete düzeyinin anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığını ölçmek için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Varyans analizi sonucunda F:0,709 ($p>0,05$) anksiyete düzeylerinde yaşa göre istatistiksel gruplar arasında ortalama bakımından farklılık olmadığı görülmüştür.

Tablo 7. Servis



	SERVİS	N	X	SS	F	P
Anksiyete Düzeyi	<i>Covid</i>	97	1,57	0,999	1,150	0,317
	<i>Acil</i>	63	1,46	0,858		
	<i>Diğer</i>	269	1,66	1,033		

Çalışılan servise göre personelin anksiyete düzeyinin anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığını ölçmek için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Varyans analizi sonucunda $F:1,150$, ($p>0,05$) anksiyete düzeylerinde çalışılan servise göre gruplar arasında ortalama bakımından istatistiksel olarak farklılık olmadığı görülmüştür.

Tartışma

Konuya dair ülkemizde ve yurtdışında daha önce yapılan çalışmalarda yardımcı personel olarak görev yapanların ve kadın çalışanların anlamlı düzeyde riskli grupta olduğu gözlemlenmiş (Ergün ve Ark., 2016) (Lai ve Ark., 2019) (Polat ve Coşkun, 2020). Bu çalışmalar da elde ettiğimiz bulguları doğrular niteliktedir.

SARS sonrası yapılan bir boylamsal çalışmalarda bu süreçte görev alan sağlık personelinin salgından uzun süre geçmesine rağmen anksiyete ve travma sonrası stres semptomlarının devam ettiği görülmüştür (Aşkın, Bozkurt ve Zeybek, 2020). Bu da bize halen etkisi devam eden bu zorlayıcı süreçte sağlık çalışanları için koruyucu ve önleyici psikososyal destek müdahalelerinin planlanması, geliştirilmesi ve uygulanması noktasındaki zaruriyeti göstermektedir.

Ayrıca sağlık çalışanlarına profesyonel manada sağlanan psikososyal desteğin, aile ve sosyal çevre desteğiyle birlikte ruh sağlığı ve psikolojik iyi oluş için koruyucu bir işlev gördüğü bilinmektedir (Tükel, 2020). Belki de bu alanda ülkemizde yapılan ve yabancı literatüre geçen tek örnek olarak EMDR Travma İyileştirme Grubu'nun, ülkemizde ilk vakalar açıklandıktan hemen sonra sağlık çalışanlarına verdiği gönüllü terapi desteği yerinde ve zamanında uygulanabilmiş bir müdahale yöntemi olarak zikredilebilir (Luber, 2020). Bu tarz işlevsel müdahaleler, artan sağlık hizmeti ihtiyacına karşı kaliteli ve sürekli bir sağlık hizmeti sağlayacak aynı zamanda toplum sağlığının korunması ve sürdürülmesi noktasında katkıda bulunacaktır.

Çalışmamızın sadece pandemi sonrasında salgınla mücadele konusunda en önde yer alan sağlık çalışanlarına yönelik psikolojik destek müdahalelerine katkı bulunmasını değil aynı zamanda yaşanabilecek herhangi bir travmatik olay sonrasında da sağlık çalışanlarının anksiyetesini düşürebilecek destek stratejilerinin geliştirilebilmesi, önleme çalışmalarının yapılması için katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Sonuç

Fiziksel sağlığı ve güvenliğini tehdit eden COVID-19 pandemisi ruh sağlığı için de örseleyici bir süreç olmuştur. Artan iş yükü, hastalığa maruz kalma, başkalarını enfekte etmeden kaçınma yükümlülüğü, kişisel koruyucu donanıma erişim zorlukları, hastaları tedavi etme görevi ve zorunlu sosyal kısıtlama ile birlikte sağlık çalışanları ruh sağlığı açısından riskli grupların başında gelmektedir. Çalışmamız sağlık çalışanlarında personel türü ve cinsiyete göre anksiyete düzeylerinin anlamlı bir şekilde farklılaştığı ancak medeni durum, yaş ve personelin çalıştığı servise göre anksiyete düzeyinin bir farklılık oluşturmadığını göstermiştir. Bu veriler doğrultusunda, salgın sonrasında özellikle sağlık çalışanları için psikolojik müdahale programlarının kritik önem taşıdığı görülmektedir.



Kaynakça

- 1.Avcı, M. (1995). *Üniversite Beck Anksiyete Ölçeğinin geçerlik ve Güvenirlik Çalışması*. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Bozkurt, Y., Zeybek, Z., Aşkın, R. (2020). Covid-19 Pandemisi: Psikolojik Etkileri Ve Terapötik Müdahaleler. İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 19 (37), 304-318. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/iticusbe/issue/55168/753233>
- 2.Çalışkan, Pala, S., Metintas S. (2020) Covid-19 Pandemisinde Sağlık Çalışanları. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 156-168.
- 3.Çetin, M., Yıldırım, M. (2020). Bir Salgın Örneği Olarak Covid-19 Salgını ve Bunun Riskli Popülasyonda Yer Alan Sağlık Çalışanları Üzerine Etkileri. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi. 9: 121-126
- 4.Ergan, B., Ergün, D., Ergün, R.(2016).Yoğun Bakım Ünitesi Çalışanlarında Anksiyete ve Depresyon. *Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Dergisi*
- 5.Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. **JAMA Netw Open**. 2020;3(3):e203976. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3976
- 6.Luber, M. (Ed.). (2020). EMDR Resources In The Era Of COVID-19.
- 7.Polat, Ö., Coşkun, F.. (2020). COVID-19 Salgınında Sağlık Çalışanlarının Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımları ile Depresyon, Anksiyete, Stres Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi*, 4 (2), 51-58. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/pub/baktipd/issue/56627/776834>
- 8.Tükel, R. (2020). COVID-19 Pandemi Sürecinde Ruh Sağlığı. Türk Tabipleri Birliği 6.Ay Değerlendirme Raporu. Retrieved from https://www.ttb.org.tr/kutuphane/covid19-rapor_6/covid19-rapor_6_Part71.pdf
- 9.Ulusoy, M., Şahin, N.H., Erkmén, H. (1998) Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *J Cogn Psychother*, 12:163-172.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Deri Hastalıklarının Tanısında İmmünfloresan Mikroskopik Yönteminin Önemi**

**Dr. Öğretim Üyesi Gülname Fındık Güvendi¹ ,
Prof.Dr. Kadriye Yıldız²**

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

*Corresponding author: Gülname Fındık Güvendi

Özet

İmmünfloresan yöntem; vücut sıvılarındaki veya dokulardaki antijenlere bağlanmış bulunan antikorların varlığını göstermek için kullanılan bir laboratuvar boyama tekniğidir. Bu teknik immün mekanizma ile gelişen hastalıkların tanısında rutin histopatolojik ve klinik bulgulara ek olarak kullanılır. Direkt immünfloresan (DİF) mikroskopi yöntemi; otoimmün büllöz hastalıklarının tanısında halen altın standart özelliğini korumaktadır ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden bu grup hastalıklarda, hastaların erken tanısı, tedavisi ve hastalıkların aktivitesini izlemek mümkün olabilmektedir. Ancak doğru tanıya ulaşmak için klinik, histopatolojik ve immünfloresan mikroskopi bulgularının akılcı bir şekilde birlikte değerlendirilmesi gereklidir.

İmmünfloresan yöntemin incelendiği bu çalışmaya, 1995-2010 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji laboratuvarında değerlendirilen deri biyopsileri dahil edildi. Olguların genel tanı gruplarında sınıflandırılması; rutin ışık mikroskopisi için biyopsisi olan olgularda; klinik, histopatolojik ve DİF bulguları göz önüne alınarak, bu üç parametreden en az ikisinin uyumlu olması esasına dayanılarak yapılmıştır. Işık mikroskopisi için biyopsi örnekleme bulunmayan olgularda ise klinik ön tanılardan herhangi birisi ile uyumlu DİF sonucu bulunanlar uyumlu gruba dahil edilmiştir.

Vezikülobüllöz hastalık ve vaskülit gruplarında 35'er olgu, kollajen doku hastalıkları grubunda 19 olgu, diğer hastalıklar grubunda ise 15 olgu olmak üzere toplam 104 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Her hastalık grubunda ışık ve DİF mikroskopinin tanıya katkısı ayrı ayrı ve kıyaslı olarak tanımlayıcı yüzde değerleri ile ifade edilmiştir. Katkı sağlayan gruba, ışık mikroskopide; tanı ile uyumlu olanlar, direkt immünfloresan mikroskopide ise; tanı ile uyumlu olanlar yanı sıra immün bileşik birikimleri ile olguyu farklı tanıya yönlendirenler dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil olan immünobüllöz hastalık olguları için ışık mikroskopinin tanıya katkısı %54, DİF mikroskopinin %63 olarak belirlenmiştir. Ancak bu iki yöntem birlikte değerlendirildiğinde doğru tanıya ulaşma oranı %81 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak DİF yönteminin kullanılması ve hassas bir yöntem olması nedeniyle uygun alt yapının yalnızca üçüncü basamak değil, ikinci basamak sağlık kuruluşlarında da hızla oluşturulması gerektiği önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Direkt immünfloresan; vezikülobüllöz hastalık, deri hastalıkları; sistemik lupus eritematosus, vaskülit

Abstract

The aim of this study is to evaluate the importance of DIF especially on immunobullous disease diagnosis, to review fifteen years experience of in DIF microscopy in Karadeniz Technical University, Department of pathology laboratory to compare the clinical and routine microscopic data and also to try to understand the reasons of the discordance if exists.



104 cases of immunobullous disorders were evaluated in this study. Immunobullous disorders were including; 19 connective tissue disorders (CTD), 35 vesiculobullous disorders, 35 vasculitis, and 15 other type of cases. Statistical analysis was used to evaluate the importance of DIF microscopy technique in the diagnosis of immunobullous disorders.

When the diagnostic values were compared, for cases of vesiculobullous disorders the percentage was 45 % for light microscopy (LM) and 71 % for DiF (DiF was extremely valuable in vesiculobullous disorders). For cases of vasculitis, the percentage was %75 for light LM and 63 % for DIF. The percentage was similar (42 %) in CDT.

When the diagnostic techniques for all immunobullous disorders were evaluated alone, the diagnostic value was 54 % for LM and 63 % for DIF. The percentage reached the level of 81% after evaluation by LM and DIF, together

For the correct diagnosis in the area of immunobullous diseases, LM and DIF findings should be evaluated together, but in some cases DIF by itself support clinical diagnosis or may point out disorders that are not included in the clinical differential diagnosis.

The diagnostic value of DIF depends on the quality of immunofluorescence kit, the biopsy site and detailed clinical information.

Keywords: Direct immunofluorescence, vesiculobullous lesions; skin disorders; systemic lupus erythematosus; vasculitis;

Giriş

Direkt İmmünfloresan (DİF) doku antijenlerine bağlanmış in vivo antikorları saptamak için kullanılan histolojik boyama yöntemidir (1). Bu yöntemde kullanılan basamaklar aşağıda sıralanmaktadır;

1-Biyopsi 4-5 mm boyutunda deri punch veya cerrahi yöntemlerle alınır. Pemfigoid, pemfigus gibi otoimmün büllöz hastalık grubunda bül içermeyen perilezyonel alan ideal biyopsi alınma yeridir. Bu hastalıklarda büllü lezyondan alınan örnekleme yanlış negatifliğe neden olan en sık sebeptir (1). Mukozal lezyonlarda perilezyonel biyopsi alınması klinisyen açısından zor bir durumdur. Bu nedenle yüksek sıklıkta yanlış pozitiflikler ve negatiflikler görülebilmektedir (2).

2-Doku alındıktan sonra hızla dondurulmalıdır. Dondurma işlemi gecikecekse materyal nemli tutulmalıdır. Doku 24 saat içinde nemli tuzlu ortamlarda korunabilir. Doku daha uzun bir süre işleme alınamayacaksa Michell'in transport solusyonuna konulmalıdır. %5 amonyum sulfat, potasyum inhibitör N etilmaleimid ve sitratla tamponlanmış magnezyum sulfatı içeren bir solüsyondur. (2).

3-Kriostat ile 4-6 mikronluk kesitler elde edilerek lam üzerine alındıktan sonra 15 dakika havada kurutulur (1).

4-Fosfat tamponlu salin (PBS) (PH:7.2) de çalkalandıktan sonra kesitler nemli bir ortamda FITC konjuge belirteçler (anti IgG, anti IgM, anti IgA, anti C3 ve antifibrin) ile inkübe edilir. Her belirteç için ayrı lam uygulanır (1).

5- Tekrar PBS uygulanan kesitler tamponlu gliserin ile örtülür ve floresan mikroskop altında incelenir (1).

Direkt immünfloresan yöntemi en çok otoimmün vezikülobüllöz deri hastalıklarda ve otoimmün veya idiyopatik sebeplerle oluşan böbrek hastalıklarında tanıyı spesifik hale getirmek ve tedaviyi yönlendirmek için kullanılan yardımcı tanı yöntemlerinden biridir.

Doğru tanıya ulaşmak için klinik, histopatolojik ve immünfloresan mikroskopi bulgularının akılcı bir şekilde birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Konu başlığından da anlaşılacağı üzere DIF' in deri hastalıklarının tanısında ne kadar etkin bir yöntem olduğunu araştırmak için ilk önce en çok kullanıldığı deri



hastalıklarını yakından tanımamız gerekmektedir. DIF yönteminde İmmünfloresan maddenin birikim yerine göre hastalıkları sınıfladık.

2. Pemfigus Grubu Hastalıklar

Otoimmün büllöz bir hastalık olan Pemfigus; desmozom ve desmogleinlerde (Dsg) bulunan hücre-hücre adezyon moleküllerine karşı IgG otoantikorlarının oluşması sonucu ortaya çıkan, deri ve müköz membranları etkileyen bir hastalıktır (3). Hastalığın sıklığı, klinik özellikleri, tipi, başlangıç yaşı, dünyanın çeşitli yerlerinde ve ırklar arasında değişkenlik göstermektedir (4).

Pemfigus vulgaris, nadir görülen bir hastalık olup genelde 40 ve 60 yaş arasındakileri etkiler. Pemfigus vulgaris kortikosteroidler tedavide kullanılmadan önce ölüme sebebiyet veren hastalıklardan biri olmuştur (5).

Histopatolojisinde pemfigus vulgaris lezyonlarında suprabazal ayrılma sonucu epidermis, papiller dermis ve bazal hücre tabakasından ayrılır. Bunun sonucunda vezikül tabanı bazal hücrelerle döşeli papiller dermisten oluşur. Vezikül lümeni tabakalar ve dağınık şekilde akantolitik keratinositler ve ayrıca nötrofil ve eozinofiller içerir. Eski lezyonlarda vezikül çatısı inceler. Hastalığın ilk dönemlerinde histolojik görünüm spesifik değildir. Eozinofilden zengin subakut dermatit gibi görülebilir. Küçük alanlarda akantolitik görünüm tanıda ipucudur. Papiller dermis ödemlidir. İnflamatuvar hücreler genel olarak orta şiddettedir. Eozinofil çok sayıdadır. Oral kavite lezyonlarında ve eski lezyonlarda tanı daha zordur. (5).

DIF testi pemfigus vulgaris için sensitif diagnostik testtir. %95 vakada epidermiste interselüler alanda IgG gösterilebilir. Aktif hastalıklı vakalarda bu oran %100'e yükselir. Klinik hastalık yıllar içerisinde remisyona uğrasa bile IgG hala pozitif olarak görülmektedir (6). Negatif DIF bulguları hasta remisyonda iken iyi bir prognoz göstergesidir (7).

3. Pemfigoid Hastalıklar (Subepidermal Büllöz Hastalıklar)

Pemfigoid hastalıklarda dermoepidermal birleşim yerinde ayrılma görülür. Histopatolojik incelemede; subepidermal büller yanı sıra yaygın inflamatuvar infiltrat izlenir. DIF mikroskopide; dermoepidermal birleşim yeri ve bazal membran zonunda immünreaktanların lineer birikimi görülür. Klinik, immunopatolojik özelliklerine göre pemfigoid hastalıkların farklı tipleri vardır (8).

Büllöz pemfigoid, Sikatrisyel Pemfigoid (Müköz Membran Pemfigoidi), Gestasyonel Pemfigoid, Akkiz Epidermolizis Büllöza (EBA), Büllöz Sistemik Lupus Eritematozus, Porfiria Kutanea Tarda, Dermatitis Herpetiformis, Lineer IgA Büllöz Dermatozu en sık subepidermal büllöz hastalık grubundan görülen hastalıklardandır.

Bu hastalıklardan sık görülenleri aşağıda anlatılmaktadır.

3.1. Büllöz Pemfigoid

Histopatolojik olarak normal görünümdeki epidermis altında fokal subepidermal bül oluşumu, dermiste eozinofil, mast hücreleri, nötrofil ve lenfositlerden oluşan inflamasyon görülür. Eozinofilik spongiozis görülebilir. (9,10).

Büllöz pemfigoid özellikle yaşlıları etkileyen Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık görülen otoimmün büllöz hastalıktır. Klinik olarak büllöz pemfigoid'de normal veya eritematöz deride büyük gergin büllerin oluşumu gözlenir. Uyluk iç kısmı, alt karın ve kıvrım yerleri en sık görüldüğü yerlerdir (8).



Büllöz pemfigoidli hastaların histopatolojik değerlendirilmesinde subepidermal bül içinde nötrofil ve eozinofillerden zengin inflamatuvar infiltrat görülür. DiF mikroskopide bazal membran zonunda lineer C3 ve/veya Ig G birikimi görülür. Bazal membran zonuna bağlanan antikorlar lamina lusidada lineer bir şekilde yerleşirler. Lineer birikim büllöz pemfigoid için spesifik olmakla birlikte diagnostik değildir. Olguların %65-95' inde lineer IgG, %80-100' ünde lineer C3 birikimi saptanır. IgG'nin alt gruplarından IgG1 ve IgG4 bu antikorların büyük kısmını oluşturur (8,9).

3.2.Sikatriyel Pemfigoid (Müköz Membran Pemfigoidi)

Sikatriyel pemfigoid; kronik, skar oluşturan ve mukozal yüzey tutulumu gösteren büllöz hastalıklardandır. Hastaların çoğu erkek ve yaşlıdır. Oral büller tüm olguların tamama yakınında bulunur. Göz tutulumu %75, deri tutulumu %33 civarındadır. Oral lezyonlar genellikle küçük büllerdir ve zamanla erozyon, ülserasyon gelişir. Larinks, özofagus, burun, vulva ve anüs gibi diğer mukozal yüzeyler de tutulabilir (6).

Dermatopatolojik incelemede büller subepidermal yerleşim gösterir. Dermiste lenfosit, plazmosit ve eozinofil infiltrasyonu vardır. Geç dönemde fibroblastik aktivitenin artmasıyla fibrozis saptanır. Subepidermal bülün kıl follikülleri çevresine kadar uzanması diğer subepidermal büllöz hastalıklardan ayırıcı tanısında önemlidir. DİF teknik kullanılarak yapılan bir çalışmada 46 olgunun 35'inde, IgG ve C3 ve daha seyrek olarak da IgA, IgM nin lineer depolanması saptanmıştır (9,11).

3.3Gestasyonel Pemfigoid

Gestasyonel pemfigoid, daha önce gestasyonel herpes olarak adlandırılmış olup, en sık gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestırda veya hemen doğum sonrası dönemde oluşan bir hastalıktır. Deri lezyonları olarak eritematöz papüller yanı sıra, egzematöz ürtikeryal ve eritema multiforme benzeri lezyonlar sayılabilir (8,12). İlk defa 1973 yılında gestasyonel herpesin immünopatolojik özellikleri tanımlanmıştır. Olguların serumlarında gestasyonel herpes faktör adını alan, termostabil, dermoepidermal bölgeye bağlanan ve kompleman bağlayan bir faktör tanımlanmıştır (9).

Dermatopatolojik incelemede, subepidermal bül, dermiste monosit, nötrofil, eozinofillerden oluşan infiltratla birlikte bazen bazal keratinositlerde nekroz izlenir. İntakt ve lezyonel deride yapılan DİF“de bazal membran zonunda %100 C3 ve %27 oranında IgG depolanması görülür (9).

3.4 Akkiz Epidermolizis Büllöza (EBA)

Akkiz epidermolizis büllöza deri ve müköz membranların subepidermal büller ve dermo-epidermal bileşkeye karşı gelişmiş otoantikorların oluşumuyameydana gelen büllöz hastalıktır. Bu hastalıkta bağlayıcı fibrillerin ana bileşeni olan Tip VII kollajene karşı gelişen otoantijen olarak tespit edilmiştir (8). Büller akral alanlarda yerleşme eğilimindedir. İnflamatuvar zemin içermezler. Karakteristik tırnak distrofisi ve alopesi olabilmektedir. Hastalık malign lenfoma, amiloidoz, kolit ve enteritlerle birlikte görülebilir. EBA lı bazı hastalarda konjunktiva ve oral mukoza tutulabilir. (6).

Dermatopatolojik incelemede, subepidermal büller ve mikst inflamatuvar hücrelere rastlanır. DİF incelemede bazal membran zonunda lineer IgG ve C3 depolanması görülür. Daha nadir olarak IgA ve IgM depolanması da görülebilir. DİF yöntemiyle büllöz pemfigoid ve EBA ayırımı oldukça güçtür (9).

3.5 Dermatitis Herpetiformis

Dermatitis herpetiformis (Duhring Hastalığı) erkeklerde daha sık görülen çok kaşıntılı, kronik tekrarlayan bir hastalıktır. Lezyon genellikle genç ve orta yaşlıları etkiler. Lezyonlar simetrik olup papülovezikül, vezikül şeklinde, bazen de eritematöz alanlardaki kabuklanmalarla karakterizedir. Dirsek, diz, kalça ve skapula derisi en sık tutulur. Oral lezyon görülmez. Bu hastalarda glutene duyarlı enteropati ve yüksek oranda artmış lenfoma riski vardır. Ayrıca SLE ile ilişkisi rapor edilmiştir (6).



Dermatopatolojik incelemede, henüz vezikül oluşmamış eritemli lezyonlardan veya taze veziküllerin kenarından alınan biopside, subepidermal vezikül ve nötrofil ve eozinofillerden oluşmuş mikroabseler görülür. Özellikle IgA1 antikorları dermal papillalara yerleşerek alternatif yol üzerinden kompleman aktivasyonu yaparak bazal membran zonunun bütünlüğünün bozulmasına neden olur.

DİF testle perilezyonel ve yeni başlayan eritemli lezyonlarda dermal papillaların uçlarında granüler IgA ve C3 birikimleri gösterilmiştir (9).

3.6 Lineer IgA Büllöz Dermatozu

Linner IgA büllöz dermatozu nadir otoimmün bir hastalıktır. Önceleri dermatitis herpetiformis'in bir varyantı olarak kabul edilse de şu anda klinik yönden ayrı bir antite olduğu düşünülmektedir. Oral lezyonlar sıktır ve bazen konjunktival lezyonlarından dolayı sikatriyel pemfigoide benzeyebilir (5). Dermatopatolojik incelemede subepidermal bül ve papiller dermiste nötrofillerden yoğun inflamasyon görülür (9).

DİF testle perilezyonel deride, olguların %100 ünde IgA antikoru, daha düşük oranda ise IgG, M, C3 depolanması saptanır (6).

4. Vaskülitler

Normal deri dokularında dermiste genel olarak postkapiller venüller çevresinde az sayıda lenfosit bulunur. Nötrofil ve eozinofil bulunmaz. Vaskülit diyebilmek için perivasküler hücre infiltrasyonuna ek olarak, ışık mikroskopik incelemede damarlarda hasar bulgusu olarak cidarda fibrinoid nekroz ve/veya trombüs olmalıdır. Fibrin trombüsleri ve duvar nekrozu akut vasküler injüri veya akut vaskülit gösteren erken lezyonlardır. Damar dışı alanda eozinofilik fibrinöz eksuda birikimi ve eritrosit ekstravazasyonu da mevcuttur. Bu bazal membran dahil damar duvarının nekrozu sonucunda gerçekleşir (5).

Vaskülitlerin immün bileşik birikimi izlenen tipleri ile olgu serimizde klinik ön tanılarda yer alan vaskülit tiplerinin bazıları aşağıda anlatılmaktadır.

4.1 Tromboanjitis Obliterans (Buerger Hastalığı)

Buerger hastalığı orta ve küçük çaplı arterleri ve bazen venleri etkileyen trombotik inflamatuvar kendine özgü bir hastalıktır. Üst ve alt ekstremité damarlarını tutar. Bu durum özellikle sigara içenleri etkiler. Kutanöz bulgular iskemik hasarın sonucudur.

Histopatoloji: Aktive lezyonlar luminal trombotik oklüzyon ve damar duvarında mikst inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve mikroabselerle kendini gösterir. Daha sonra trombüs organize olur ve lümen rekanalize olabilir. Ayrıca granümatöz reaksiyon görülebilir (13).

4.2 Poliarteritis Nodosa (PAN)

PAN 20-60 yaşları arasında erkeklerde kadınlardan daha sık görülen bir hastalıktır. Klinik bulgular dramatik ve değişkendir. Ateş, kırılganlık, kilo kaybı, zayıflık, miyalji ve artralji en sık semptomlar olup hastalığın sistemik doğasını gösterir. Diğer bulgular ise spesifik organ infarktüsleri ile ilişkilidir.

Kutanöz bulgular ülsere, pulsatil, ekimotik ve subkutanöz nodüller ve el ve ayak parmaklarının gangrenini içerir. Bazı hastalarda bül, papül, skarlatiniform lezyonlar ve ürtiker görülür. Visseral tutulumun izlenmediği sınırlı PAN formu olabilir fakat bu konsept tartışmalıdır. Kutanöz poliarteritis nodoza olarak adlandırılan antite deride sınırlı olmayabilir, aynı zamanda kasları, periferik sinirleri, ve eklemleri tutabilir. Hastalığın seyri benign olarak tanımlanmıştır ancak steroid bağımlı bir hastalık olabilir

Histopatoloji: Klasik PAN'ın karakteristik lezyonu orta ve küçük boyutlu arterleri tutan panarterittir. Klasik PAN da birçok visseral yerleşimde arterlerde karakteristik değişiklikler izlenmekle birlikte tutulan deride sıklıkla yalnızca küçük damar hastalığı izlenir ve arteriyal tutulum tipik olarak fokaldır. Kutanöz



damarları tutan değişiklikler genellikle nekrotizan lökositoklastik vaskülitir. Klasik PAN'da lezyonlar tipik olarak gelişimin farklı evrelerindedir (taze ve eski olabilir) (13).

4.3 Lökositoklastik Vaskülit

Bu grup Henoch-Schönlein purpura, ürtikeryal vaskülit, derinin infantil akut hemorajik ödemi, rekürren kutanöz nekrotizan eozinofilik vaskülit içerir (5).

4.4 Henoch-Schönlein Purpura (HSP)

Henoch-Schönlein purpura hastalığı genelde 2-4 yaş arası çocukları etkileyen bir hastalıktır. Ancak daha büyük yaşta çocukları ve erişkinleri de etkileyebilir. Deri bulguları alt ekstremiteler ve kalçalarda daha belirgin olup artrit ve gastrointestinal semptomlar ve bazen nefrit bulguları eşlik edebilir (5).

En sık saptanan tetikleyici faktörler ilaç kullanımı ve infeksiyonlardır. Analjezik ve antibiyotik grubu ilaçların erişkin ve çocuk olgularda etyolojiyle benzer oranlarda etkili olduğu ancak üst solunum yolu infeksiyonlarının çocuklarda daha sık tetikleyici rol oynadığı saptanmıştır. A grubu streptokoklar, mikoplazma, Epstein-Barr virüs ve varisella virüs, daha sık olmak üzere Parvovirüs B19 ve Campylobacter enteritis HSP'ye neden olabilecek diğer infeksiyöz ajanlardır (14).

Histopatoloji: Histolojik olarak HSP diğer LCV tiplerinden ayırt edilemeyebilir. Vasküler hasarın derecesi tipik LCV'de gözlenenden fazla değildir. İmmünfloresan çalışmalar tipik olarak kapillerlerde IgA birikimini gösterir. Ürtikeryal vaskülitte de damar duvar hasarı az olduğundan ayırıcı tanıda klinik verilere gereksinim olabilir (13).

4.5 Ürtikeryal Vaskülit

Ürtikeryal vaskülitin tipik klinik bulguları iki günden uzun süren persistan kabarıklıklar ve papurayla karakterizedir. Ürtikeryal lezyonlar geriledikten sonra rezidüel purpura sıklıkla görülebilir. Ürtikeryal vaskülit spesifik bir hastalık değildir daha ziyade vasküler permeabilite artışı ile ilişkili bir vaskülit klinik tablosudur. Ürtikeryal vaskülit seyri genellikle benign ve epizodik olup birkaç ay sürebilir. Ancak ürtikeryal vaskülit bazen lupus eritematozus içinde de oluşabilir ve bu hastalığın başlangıç klinik tablosunu oluşturabilir. Ürtikeryal vaskülitli hastaların yaklaşık üçte birinde kompleman düzeyleri düşüktür (hipokomplementemik vaskülit). Bu hastalarda artralji ve adenopati gibi sistemik bulgular izlenebilir ve bunlar muhtemelen altta yatan SLE'ye bağlı olabilir.

Histopatolojik incelemede hafif-tam gelişmiş LCV bulguları izlenir.

Küçük damar vaskülitleri özellikle Henoch-Schönlein purpura'da direkt immünfloresan değerlendirme çok önemli tanısal bir araçtır. Henoch-Schönlein purpura'da immünfloresan tanıda en doğru zaman; biyopsinin 1-2 günlük lezyondan alınmasıdır. Daha geç lezyonlarda IgA depozitleri görülemeyebilir. Değerlendirme sırasında hastaların çoğunda lezyonlar eskimiş olduğu için en üst süperfisyal papiller dermiste minimal düzeydeki granüler IgA birikimlerinin dikkatle araştırılması HSP tanısını ekarte etmeden önce zorunludur.

Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit DİF'in tanısal rol oynadığı diğer bir küçük damar vaskülitidir. Bu tip kutanöz vaskülitte küçük dermal damarların civarında ve üzerinde bazal membran zonu boyunca granüler IgG ve C3 birikimleri görülür (13).

5. Kollajen Doku Hastalıkları

5.1 Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) hücre nükleus elemanlarına karşı antikor yapımı ile çeşitli organların kapillerlerinde immün komplekslerin ve patojen otoantikorların çökmesiyle ortaya çıkan nedeni henüz tam olarak anlaşılamamış otoimmün, kronik, inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır. Çok hafif



formlarından, major organ tutulumu ile seyreden, önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilen sistemik tutulumuna kadar giden geniş bir klinik spektrumu vardır. Alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreder (15).

SLE her yaşta ve her iki cinsten de görülebilmeye rağmen 20-40 yaşları arasında kadınlarda daha sıktır. SLE özellikle doğurganlık çağındaki kadınların hastalığıdır. Tanı konduğunda ortalama yaş 30 dur.

Histopatolojik olarak bazal tabakada vakuoler değişiklik görülür. Civat cisimcikleri sık görülen bir özellik değildir. Üst dermiste ödem, küçük hemoraji alanları ve genel olarak lenfositlerden oluşan hafif inflamatuvar infiltrat mevcuttur. İlaç ilişkili vakalarda ve ürtikeryal lezyonlarda eozinofiller görülebilir. Fibrinoid materyal dermiste kapiller damarlar çevresinde, kollajen üzeri ve interstisyum içerisinde birikir. Bu durum bazen bazal membran kalınlaşmasına katkıda bulunur. Kalınlaşmış zonun temel bileşeni tip IV ve tip VII kollajendir. Müsin özel boyalarla görülebilir. Kutanoz lupus müsinozis terimi fazla miktarda dermal müsin içeren vakalar için kullanılır. Özellikle lökositoklastik vaskülit bulgusu bazen görülebilir (16).

Pozitif lupus bant testi insidansı biyopsi alanı ve lezyon yaşına göre değişir. Lezyonlar 2-3 aylık olmalıdır. Lezyonlu deride hemen hemen %100 vakada pozitifken, güneşe maruz kalan lezyonsuz deride %90 vakada pozitifdir. Lezyonsuz güneşten korunan alanlara ait biyopsilerde ise yalnızca 1/3 vakada pozitiflik mevcuttur. Normal kontrollerin 1/3 veya daha fazlasında güneş gören derisinde saptanan pozitif testler genellikle zayıf boyanma paternine sahiptir. Ig M ve C3 dominansı görülür. IgG3, Ig G birikimlerinin baskın subtipidir (16).

5.2 Diskoid Lupus Eritematozus

Diskoid lupus eritematozus(DLE)"nin tipik lezyonları foliküler tıkaçlar içeren pullu yama tarzı eritematöz ve keskin sınırlıdır. Genellikle yüz derisini tutarak yanak ve burun köprüsü üzerinde kelebek tarzı dağılım gösterir. Boyun, skalp ve göz kapağı, dudaklar, oral mukoza ve tırnaklar dahil olmak üzere eller de bazen tutulabilir. Periorbital lokalizasyon rapor edilmiştir. Kadınlarda daha sık görülür. Lezyonlar atrofi ve skarlar sonuçlanır. Akneiform oyuklu skarlar DLE de nadir bir bulgudur. Skalp tutulumu sonucu sikatrissel alopesi gelişebilir. DLE çocuklarda nadirdir. DLE li hastaların %2 sinde başlangıç yaşı 10'dan küçüktür. Özellikle çocuklarda sistemik hastalığa geçiş daha sıktır. Diskoid lupus eritematozus histopatolojisinde pilosebace foliküller çevresinde yoğunlaşma eğilimi gösteren süperfisyel ve derin dermal iltihabi hücre infiltrasyonu ve likenoid reaksiyon paterni görülür. Skarlı alopesili saçlı deri lezyonlarında sebaceöz glandların boyutunda belirgin küçülme ve çevresinde yoğunlaşan lenfositik infiltrasyon mevcuttur. Likenoid reaksiyon, vakuoler değişiklikler, Civat cisimleri (apoptotik keratinositler) mevcuttur. Yüz dışındaki lezyonlarda Civat cisimlerinin sayısı daima fazladır ve papiller dermiste az sayıda kolloid cisimcik bulunabilir. Diğer epidermal değişiklikler; hiperkeratoz, keratotik foliküler tıkaçlar ve malpigi tabakasında atrofiyi içerir. Dermal infiltrat az sayıda makrofaj da içeren lenfosit baskın niteliktedir (16).

Materyal ve Metod

Direkt immunfloresan yöntemin incelendiği bu çalışmaya, 1995-2010 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji laboratuvarında değerlendirilen deri biyopsileri dahil edildi. Olguların genel tanı gruplarında sınıflandırılması; rutin ışık mikroskopisi için biyopsisi olan olgularda; klinik, histopatolojik ve DİF bulguları göz önüne alınarak, bu üç parametreden en az ikisinin uyumlu olması esasına dayanılarak yapılmıştır. Işık mikroskopi için biyopsi örnekleme bulunmayan olgularda ise klinik ön tanılarından herhangi birisi ile uyumlu DİF sonucu bulunanlar uyumlu gruba dahil edilmiştir.

Vezikülobüllöz hastalık ve vaskülit gruplarında 35'er olgu, kollajen doku hastalıkları grubunda 19 olgu, diğer hastalıklar grubunda ise 15 olgu olmak üzere toplam 104 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Her hastalık grubunda ışık ve DİF mikroskopinin tanıya katkısı ayrı ayrı ve kıyaslı olarak tanımlayıcı yüzde değerleri ile ifade edilmiştir. Katkı sağlayan gruba, ışık mikroskopide; tanı ile uyumlu olanlar, direkt



immünfloresan mikroskopide ise; tanı ile uyumlu olanlar yanı sıra immün bileşik birikimleri ile olguyu farklı tanıya yönlendirenler dahil edilmiştir.

Çalışmamızda klinik, rutin ışık mikroskopi ve DİF mikroskopi verileri hastalık gruplarında kıyaslı değerlendirilmiş olup olgu gruplarına göre DİF ve ışık mikroskopisinin tanıdaki katkılarını belirlemek amacı ile sayı ve yüzdelere tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır.

Tablo:1 Çalışmaya Dahil Edilen Olgu Grupları

OLGU GRUPLARI	(n:104)	(%)
VBH/Pemfigus Grubu	9 olgu	9
VBH/Subepidermal Büllöz Hastalık Grubu	26 olgu	25
Vaskülit Grubu	35 olgu	34
KDH Grubu	19 olgu	18
Diğer Olgular	15 olgu	14

Tablo:2 Tüm olgularda IM ve DİF Mikroskopi bulgularının tanıya katkısı

OLGU GRUPLARI	IM Tanıya Katkı			DİF Tanıya Katkı		
	Uyumlu	NS	BY	Uyumlu	FTY	YN
VBH/P (9 olgu)	6	2	1	5	2	2
VBH/SBH (26 olgu)	9	16	1	14	4	7
VASKÜLİT (35 olgu)	24	8	3	17	1	8
KDH (19 olgu)	8	11	0	6	2	4
DİĞER (15 olgu)	6	7	2	12	2	1
n: 104	53	44	7	54	11	22

%	54	45	6	52	11	21

FTY: Farklı tanıya yönlendirici

BY:Rutin biyopsisi yok

YN:Yalancı negatif

Bulgular ve Sonuçlar

Vezikülobüllöz hastalık (VBH), Vaskülit ve Kollajen Doku Hastalığı (KDH) deri biyopsilerinde DİF mikroskopi yöntemi kullanımı en çok tercih edilen yoldur. Genel olarak Vezikülobüllöz hastalıklarda ışık mikroskopinin (IM) tanıya katkısının %45, DİF mikroskopinin ise %71 düzeyinde olduğu görülmüştür. VBH ların pemfigus grubunda dokuz olgu bulunmakta olup; IM nin tanıya katkısı %75, DİF mikroskopisinin ise %77 düzeyindedir. VBH ların Subepidermal büllöz hastalık grubunda sıklık sırasıyla Dermatitis Herpetiformis(DH), Büllöz Pemfigoid (BP), Akkiz Epidermolizis Bülloza(EBA), Subkorneal püstüler Dermatoz(SPD) , Gestasyonel Herpes(GH)ve diğerleri olmak üzere toplam 26 olgu mevcuttur.

DH ve SPD de DİF mikroskopi; Büllöz Pemfigoid (BP) de IM değerlendirmesi daha fazla yarar sağlamıştır. Üç olguluk EBA grubunda ise her iki yöntem eşit düzeyde tanıya katkı sağlamıştır. VBH'ların her iki grubu birlikte değerlendirildiğinde; tek tek tanıya katkıları IM'nin %45, DİF mikroskopinin %71 dir.

Vaskülit grubunda; HSPde hem IM hem de DİF' in tanıya katkısı %100, LCV de IM nin%91, DİF in %45, Ürtikeryal vaskülit (ÜV) de IM nin tanıya katkısı %100 olmuş, DİF in ise katkısı olmamıştır. Tüm olgular (35 olgu) birlikte değerlendirildiğinde ise IM nin tanıya katkısının %75, DİF mikroskopinin ise %63 düzeyinde olduğu görülmüştür.

KDH grubunda yer alan 19 olgunun 14 ü DLE/SLE dur. Genel olarak KDH grubunda hem IM nin hem de DİF mikroskopinin eşit düzeyde (%42) katkı sağladığı görülmüştür. DLE/SLE grubunda IM de bu oran %43, DİF mikroskopide ise %29 düzeyindedir. Bu grupta; çalışmaya dahil ettiğimiz olgular yanı sıra, yeterli kriteri sağlayamadığı için çalışmaya dahil edemediğimiz Lupus bant testi negatif olan 18 olgu da hatırlanacak olursa bu grupta pozitiflik oranının düşük düzeyde kaldığı ve/veya yalancı negatiflik oranının yüksek olduğu anlaşılmaktadır.

Tüm immünobüllöz hastalık grubu olgular için özetle söylemek gerekirse; tanıya katkı, IM de %54, DİF mikroskopide ise %63 düzeyinde olmuştur.

IM ve DİF mikroskopi birlikte değerlendirildiğinde, olgularımızda patolojinin tanıya katkı oranı %81'e yükselmiştir.

Tartışma

DİF mikroskopi klasik klinik tablolarda klinik tanıyı destekleyen bir yöntemdir. Blisterli ya da blistersiz şekilde klinik tabloyla karşımıza çıkan Büllöz Pemfigoid, Müköz Membran Pemfigoidi veya Akkiz Epidermolizis Bülloza gibi benzer tablolarda subtipi belirlemede temel tanı yöntemi (17)

DİF yönteminin, gerek tespit-takip, gerekse değerlendirme sürecinin çok hassas ve deneyim gerektirdiği bilinmektedir. Tüm bu zorluklarına karşın uygun olgularda kullanıldığında ışık mikroskopinin çok daha üzerinde yarar sağlayabildiği bu çalışma ile de ortaya konmuş bulunmaktadır. İmmünobüllöz hastalıklarda tanı için klinik, IM ve DİF bulgularının birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak olgularımızda da gördüğümüz gibi DİF mikroskopi yöntemi bazen tek başına da kliniğin ön tanısını destekleyerek, düşündüğü olası tanılardan bazılarını ya da tümünü eleyerek, farklı ve beklenmedik spesifik



immün birikimler görüldüğünde kliniği hiç düşünmediği bir tanı ya da tanı grubuna yönlendirerek katkı sağlayabilmektedir.

DİF yönteminin kullanılması ve hassas bir yöntem olması nedeniyle uygun alt yapının yalnızca üçüncü basamak değil, ikinci basamak sağlık kuruluşlarında da hızla oluşturulması gerektiği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Mohan KH, Pai S, Rao R, et al. Techniques of immunofluorescence and their significance. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008, Jul-Aug;74(4):415-9.
2. Elenitsas R, Nousari CH, Ayli E, Seykora JT. Laboratory Methods. In Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Xu X. *Lever's Histopathology of the Skin.* 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2008: p67-75.
3. Yoshida K, Takae Y, Saito H, et al. Cutaneous type pemphigus vulgaris: a rare clinical phenotype of pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2005 May;52(5):839-45.
4. Turgutalp SÇ, Harman M. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine Başvuran Pemfiguslu Hastaların Klinik Özellikleri. *Dicle Tıp Dergisi,* 2007,34(2): 116-19
5. Andersson EB. *Dermatopathology.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006. Chapter 25, p176-97.
6. Wu H, Bennett HAB, Harist TJ. Noninfectious Vesiculobullous and Vesiculopustular Diseases. In Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Xu X. *Lever's Histopathology of the Skin.* 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2008: p235-67.
7. Ratnam KV, Pang BK. Pemphigus in remission: value of negative direct Immunofluorescence in management. *J Am Acad Dermatol* 1994 Apr;30(4):547-50.
8. Mihai S, Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med.* 2007 May-Jun;11(3):462-81.
9. Oskay T, Anadolu R, Erdem C. Subepidermal Büllöz Hastalıklarda Bazal Membran bölgesi. *Türkiye Klinikleri Dermatol* 2000, 10:275-82
10. Baz K, Gkizoğlu G. Otoimmün Büllöz Deri Hastalıklarının Tanısal Laboratuvar Özellikleri. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003, 23:255-60.
11. Lin MS, Mascaro JM Jr, Liu Z, et al. The desmosome and hemidesmosome in cutaneous autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 1997 Jan;107 Suppl 1:9-15.
12. Shimanovich I, Bröcker EB, Zillikens D. Pemphigoid gestationis: new insights into the pathogenesis lead to novel diagnostic tools. *BJOG.* 2002 Sep; 109(9):970-6.
13. Barnhill RL, Nousari CH, Xu X, Barksdale SK. Vascular Diseases. In Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, Xu X. *Lever's Histopathology of the Skin.* 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2008: p205-221.
14. Akay BN, Ünlü E, ganlı H, ve ark. Erişkinlerde Henoch-Schönlein purpurasının klinik özellikleri ve takip sonuçları. *Asthma Allergy Immunol* 2010; 8:38-45.
15. Karadeniz C. Sistemik Lupus Eritematozusta Serumda Solubl Fas, Solubl Faslı Düzeyleri ve Fas, Faslı Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2008, s.14.
16. Weedon D. *Weedons Skin Pathology,* Elsevier, 2010, Third Edition p57-66.
17. Pohla-Gubo G, Hintner H. Direct and indirect immunofluorescence for the diagnosis of bullous autoimmune diseases. *Dermatol Clin.* 2011 Jul;29(3):365-72.

Presentation ID/Sunum No= 344

Oral Presentation / Sözlü Sunum

**Belirli Aralıklarla Değişik Dozlarda Verilen Eksojen Human Koryonik Gonadotropinin
Korpus Luteum Fazına Etkisi**

Uzman Dr. Sıdıka Sibel Gülova¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Şişli Hamidiye Etfal Hastanesi

Özet

Klomifen sitrat ve hCG ile ovülasyon indüksiyonundan sonra korpus luteum (CL) döneminde aralıklı olarak (3'er gün arayla 4 defa) farklı dozlarda verilen hCG'nin luteal dönem uzunluğu ile CL'un gestajen salgılama üzerindeki etkisini araştırdık. Toplam 8 infertilite olgusunda 3 siklus boyunca CL döneminde değişik dozlarda verilen hCG'nin CL fonksiyonu üstündeki etkisini inceledik. Siklusun 5.9. günleri arasında folikül gelişimi için verilen 100 mg CC ve 10000 IU hCG ile ovülasyon indüksiyonundan sonra 2. siklusta 1.500 İÜ ve 3. siklusta 2.500 İÜ hCG, ovülasyon indüksiyonundan sonraki 5,8,11 ve 14. günlerde verildi. 1. siklus kontrol siklusu olarak belirlendi ve CL döneminde hCG verilmedi. Değişik dozlardaki hCG uygulanan her 2 siklusta luteal faz, CL stimülasyonu uygulanmayan siklusa göre anlamlı şekilde uzamıştı. 2. ve 3. siklus karşılaştırıldığında, 1.500 İÜ veya 2.500 İÜ hCG ile stimülasyonun anlamlı farklılık göstermediği saptandı. CL stimüle edilen her siklusta 11. ve 14. günlerde bu hormonların düzeyinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Değişik dozlarda hCG ile stimüle edilen siklularda hormon değerleri arasında doza bağlı olarak anlamlı farklılık görülmemektedir. Ovülasyon indüksiyonundan sonraki 8. günden itibaren artma eğilimi gösteren serum Progesteron ve 17a Hidroksiprogesteron değerleri, endometriumun daha iyi sekretuar transformasyonunu ve dolayısıyla nidasyona daha uygun bir hale gelmesini sağlar. CL üzer gün arayla 1.500 İÜ hCG ile stimülasyonu CL yetersizliğinin etkin şekilde tedavisini sağlayabilir

Anahtar Kelimeler: Infertilite, Corpus Luteum, Human Koryonik Gonadotropin

The Effect Of Exogen Human Chorionic Gonadotropin On Corpus Luteum Phase Given At Various Doses With Specific Ranges

Abstract

After ovulation induction with (CC) and hCG, we investigated the effect of hCG given in different doses intermittently in the luteal period on the gestagen secretion of the corpus luteum(CL) .. After ovulation induction with 100 mg CC on 5.-9. cd and 10000 IU hCG ,1500 IU hCG in the second cycle and 2500 IU in the third cycle, on days 5,8,11 and 14 after ovulation induction. The first cycle was determined as control, hCG was not given during the luteal period. Hormone levels were investigated in serum on days 2,5,8,11 and 14 after ovulation induction. The CL phase was significantly prolonged in 2 cycles in which hCG was applied compared to the cycle without CL stimulation. When the 2nd and 3rd cycles were compared, it was found that stimulation with 1500IU or 2500IU hCG did not show a significant difference.. There is no significant difference between hormones in cycles where CL are stimulated with



different doses .hCG provide a better secretory transformation of the endometrium and thus become suitable for nidation. Stimulation of the CL with 1500 IU hCG every 3 days can provide the treatment of CL insufficiency.

Keywords: Infertility, Corpus Luteum, Human Chorionic Gonadotropin

Giriş

Korpus luteumun (CL) progesteron salgılamasındaki ya da hormon stimülasyonuna endometriumun cevabındaki bir aksaklık olarak ortaya çıkan korpus luteum yetmezliği, ilk defa Dr.Georgeanna Jones tarafından 1949 yılında tanımlanmış olup, primer infertilite olgularının % 3-7'sinin, sekonder infertilite olgularının ise % 35'inin etyolojisinden sorumlu tutulmaktadır.ⁱ Ovülasyonu takiben foliküldeki granuloza hücrelerinin lüteinize olmasıyla meydana geldiğinden anormal bir folikül gelişimini, olgunlaşmasını ve ovülasyonu hazırlayan çeşitli faktörler,korpus luteum yetmezliği etyolojisini de multifaktöryel hale getirir.ⁱⁱ Böyle çeşitli etkenler sonucu ortaya çıkan korpus luteum yetmezliğinin tanısında da değişik kriterler ortaya konmaktadır. örneğin bazal vücut ısı (BVI) eğrisinde 10 günden daha kısa süren hipertermik dönem, korpus luteum yetersizliği şüphesini uyandırmalıdır¹ Endometrium biopsisiyle ortaya konabilen endometriumdaki sekretuar transformasyon yokluğu ya da bozukluğu ve serumdaki progesteron değerlerinin izlenmesi, korpus luteum fonksiyonu hakkında ayrıntılı bilgi verebilir.^{iii ivv}

Korpus luteumun normal fonksiyon gösterebilmesi, öncelikle optimal bir folikül gelişimini gerektirdiğinden korpus luteum yetersizliğinin tedavisinde çoğu yazarlar, sağlıklı folikül gelişimini ön planda tutmuşlardır^{viii} Başka bir tedavi yöntemini de intramüsküler, oral ya da vajinal progesteron sübstütüsyonu oluşturur^{viii,ix,x} Korpus luteum fazında human koryonik gonadotropin (hCG) verilmesi, endojen progesteron biosentezini uyaracağından son zamanlarda başarıyla uygulanan diğer bir tedavi şeklidir^{xi,xii}

Biz, prospektif bir çalışmada klomifen sitrat ve tek dozluk hCG ile ovülasyon indüksiyonundan sonra korpus luteum döneminde aralıklı olarak (3'er gün arayla 4 defa) düşük dozda intramüsküler verilen hCG'nin korpus luteum dönemi uzunluğu ile korpus luteumun gestajen salgılama aktivitesi üzerindeki etkisini araştırdık ve 2 ayrı dozun etkinliği arasında karşılaştırma yaptık.

Materyal Ve Metod

Korpus luteum döneminde aralıklı olarak verilen human koryonik gonadotropinin, korpus luteum fonksiyonu üzerindeki etkisini ve değişik 2 doz arasındaki etki farkını araştırmak üzere gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada, 1984 yılının Ağustos ve Aralık ayları arasında Giessen Justus Liebig Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine ait infertilite polikliniğine başvuran hastalardan 15 primer infertilite olgusu ele alındı. Ardarda 3 siklus boyunca izlenen bu hastaların yaşları 25 ile 36 arasında değişmekteydi. Bu hastalardan birinin de histerosalpingografi sonucu uterus bicollis-bicornis saptanmıştı.Yapılan kontrollerde prolaktin düzeyleri normal bulunmuştu.

Hastalarda folikül gelişimini sağlamak amacıyla, birbirini izleyen 3 siklus boyunca her siklusun 5. gününden 9. gününe kadar 5 gün süreyle günde 100 mg. klomifen sitrat (Pergo time®, Serono) oral yoldan verildi. Siklusun 10. gününden itibaren bir taraftan ultrasonla (ADR-Kranzbühler Sector Scanner, 3,5 mHz) folikül gelişimi gözlenirken^{xiii} (13) diğer taraftan da serviks skoru (Insler'in tanımladığı kriterlere göre)^{xiv} Şekil 2 izlendi.



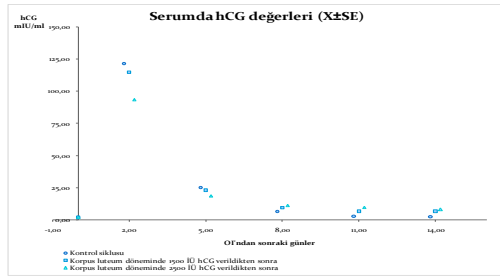
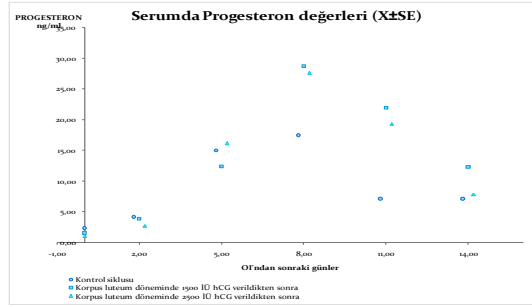
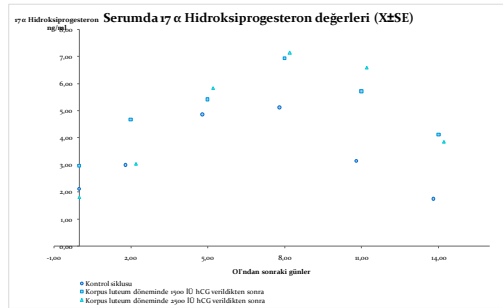
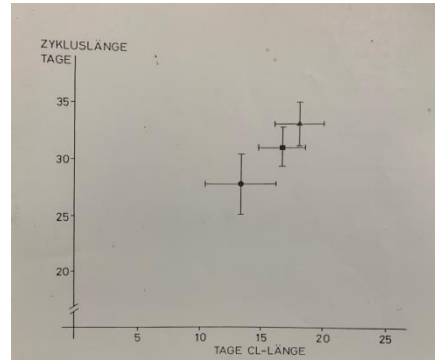
Ultrasonda dominant follikülün 18 mm.'nin üstünde bir büyüklüğe erişmesinin saptanması ve serviks skorunun da 9'un üstünde olması halinde ovulasyon indüksiyonu amacıyla 10.000 İÜ human koryonik gonadotropin (hCG) (Pregnesin®, Serono) intramüsküler yoldan verildi.

1. siklusta hastalara korpus luteum döneminde başka birşey verilmezken, ovülasyon indüksiyonundan (OI) sonraki 5., 8., 11. ve 14. günlerde 2. siklusta her seferinde 1.500 İÜ ve 3. siklusta da her seferinde 2.500 İÜ hCG (Pregnesin®, Serono) intramüsküler uygulandı. OI'ndan sonraki 2., 5., 8., 11. ve 14. günlerde hastalardan kan alınarak Progesteron, 17 a hidroksiprogesteron ve human koryonik gonadotropin hormonlarının serum düzeyleri radioimmünassay yöntemiyle ölçüldü. 10.000 İÜ hCG ile OI'ndan önce meydana gelmiş olabilecek endojen LH sivrisini araştırmak amacıyla OI'ndan önce hastalardan alınan kan örneklerinde radioimmünassay yöntemiyle serum LH düzeyleri saptandı. Korpus luteum döneminin süresi hesaplanırken, endojen LH sivrisi gösterenlerde yükselmenin ertesi günü, LH artışı olmayanlarda hCG ile OI'ndan sonraki 2. gün başlangıç olarak alındı^{xv}

İstatistikî hesaplarda, küçük örneklerden ($n < 30$) elde edilen ortalamaların arasındaki farklılığın anlamlı olup olmadığını ortaya koyan Student ve Fischer'in "t-testi" kullanıldı. Ayrıca örnekten elde edilen ortalamanın doğruluğunu, yani toplum ortalamasına olan yakınlığını araştıran standart yanılğıdan (Standard Error-SE) ve bir çalışma grubundaki her ölçümün ortalama çevresindeki dağılımını gösteren standart sapmadan (Standard Deviation-SD) faydalanıldı^{xvi}

Bulgular

Araştırmamıza katılan 15 primer sterilitte olgusundan ikisi başka şehre taşındığından, üçü 2. siklus sonunda gebe kaldığı, iki tanesi de düzenli kan aldirmaya gelmediği için değerlendirme dışında bırakıldı. Böylece sonuç olarak 24 siklus (3x8) istatistiki olarak değerlendirilebildi. Ovülasyon indüksiyonu (OI) amacıyla her 3 siklusta 10.000 İÜ hCG ve ayrıca korpus luteum (KL) stimülasyonu için 2. siklusda 1500 İÜ, 3. siklusta da 2500 iü aralıklı hCG i.m. verilışinden sonra alınan kan örneklerinde saptanan hCG' nin serum konsantrasyonları şekil 1 de görölmektedir. 1. siklusta KL döneminde hCG verilmemiştir. Serumda hCG düzeyi, KL döneminde OI'ndan sonraki 5. gün günden itibaren üçer gün arayla 4 defa 1500 İÜ hCG i.m. verilen 2. siklusun 11. ve 14. günlerinde, aynı günlerde aralıklı 2500 İÜ hCG verilen 3. siklusun ise 8., 11. ve 14. günlerinde, KL stimülasyonu olmayan (•) 1. siklustaki hCG değerlerinden anlamlı derecede yüksektir ($p < 0.05$). Şekil 2' de KL stimülasyonu uygulanmayan 1. siklustaki Progesteron değerleriyle, KL stimülasyonu için 2. siklusta OI'ndan sonraki 5. günden itibaren üçer gün arayla dört defa 1500 İÜ, 3. siklusta ise aynı günlerde aralıklı 2500 İÜ hCG i.m. verilışinden sonraki serum Progesteron düzeyleri görölmektedir. Her üç siklus grubunda da OI'ndan sonraki 8. güne kadar serum Progesteron değerleri farklılık göstermemektedir. 11. ve 14. günlerde ise aralıklı hCG verilerek KL stimülasyonu sağlanan her iki siklusta da serum Progesteron değerleri, KL stimülasyonsuz siklustaki (•) Progesteron değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Değişik dozlarda (1500 İÜ = 2500 İÜ) hCG ile KL stimülasyonu uygulanan her iki siklusda serum Progesteron konsantrasyonları kendi aralarında anlamlı bir farklılık göstermemektedirler (Şekil 2).

ŞEKİL 1 Serumda hCG değerleri**ŞEKİL 2** Serumda Progesteron değerleri**ŞEKİL 3** Serumda 17 a HO-P değerleri**ŞEKİL 4** Korpus Luteum dönemiyle siklus uzunluklarının karşılaştırılması

Şekil 3'te KL stimülasyonsuz 1. siklus ile KL stimülasyonu için OI'ndan sonra aralıklı 1500 İÜ hCG i.m. verilen 2. siklus ve aralıklı 2500 İÜ hCG i.m. verilen 3. siklustaki 17 a Hidroksi progesteron serum düzeylerini göstermektedir. Açıkça görüldüğü gibi her üç siklus grubunda da OI'ndan sonraki 8. güne kadar 17 a Hidroksiprogesteron değerlerinde farklılık bulunmamaktadır. 11. ve 14. günlerde ise gerek OI'ndan sonraki 5. günden itibaren üçer gün ara ile 4 defa i.m. verilen 1500 İÜ hCG gerekse aynı günlerde i.m. verilen 2500 İÜ hCG ile KL stimülasyonu sağlanan siklularda serum 17 a Hidroksiprogesteron düzeyleri, KL stimülasyonsuz (•) 1. siklustaki serum 17 a Hidroksiprogesteron değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Farklı dozlarda KL stimüle edilen her iki siklusta ise 17 a Hidroksiprogesteron konsantrasyonları kendi aralarında anlamlı bir farklılık göstermemektedirler.

Şekil 4'te, 10.000 İÜ hCG ile ovülasyon indüksiyonundan sonraki 5., 8., 11. ve 14. günlerde KL stimülasyonu için i.m. hCG verilen (1500 İÜ - 2500 İÜ) menstrüasyon siklullarıyla KL stimülasyonu uygulanmayan siklularda siklus uzunlukları ve KL döneminde farklı iki dozda aralıklı hCG verilerek stimüle edilen siklulardaki KL dönemi, stimüle edil meylen siklularda göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p < 0,05$). KL stimülasyonu için gerek 1500 İÜ hCG i.m. gerekse 2500 İÜ hCG i.m. verilen siklularda siklus uzunluk ve KL dönemi süresi bakımından kendi aralarında anlamlı farklılık göstermemektedir.

Tartışma

Ovülasyon ve ardından korpus luteum gelişimi, insanlarda üreme fonksiyonunun temel şartlarını oluşturduğundan, bunlardaki bir bozukluk, üreme fonksiyonunu önemli ölçüde etkiler. Literatürde korpus luteum yetmezliği, % 3,5-35 oranında sterilite nedeni olarak kabul edilmektedir (40). Buna sebep olan pek çok faktöre rağmen ana problemin overden çok hipotalamo-hipofizer kaynaklı olduğu kabul edilmektedir^{xvii}. FSH ya da LH salgılanmasındaki bir anormallik, tonik LH salgılanmasındaki aksaklık ya

da prolaktinin aşırı salgılanması, korpus luteumun zamanından önce gerileyip düşük düzeyde progesteron salgılayarak, endometriumun tam olgunlaşmasını engeller^{17,xviii}. Korpus luteum yetmezliği tedavisinde progesteron süstitüsüyonu dışında Tamoksifen, Klomifen sitrat veya hMG/hCG ile ovülasyon indüksiyonundan da yararlanılmaktadır^{xix}. Oysa bazı araştırmacılar, Klomifen sitrat veya hMG/hCG ile stimüle edilen siklularda iatrojenik korpus luteum yetmezliği oluştuğunu savunmaktadır^{xx,xxi,xxii}. Garcia ve arkadaşları, Klomifen sitrat ile tedavi edilen hastaların % 49'unda korpus luteum yetmezliği görmüşlerdir⁹ Olson ve arkadaşları da hMG/hCG tedavisi gören hastaların % 14'ünde korpus luteum fazının kısaldığını gözlemişlerdir²². Bu da, Klomifen sitrat veya hMG'nin düşük dozlarda verilmesi halinde folikül stimülasyonunun yetersiz kalışına ya da preovulatar LH/hCG stimülasyonunun zamanlamasının doğru yapılmayışına bağlı olarak ortaya çıkar. HCG zamanından önce verildiğinde folikül atrezisine yol açmaktadır. Bunları önleyebilmek amacıyla HMG dozunun serumdaki östradiol düzeyine göre ayarlanması gerekmektedir. Preovulatar östradiol düzeyinin 200 pg/ml ile 2000 pg/ml arasında olması gerektiği kabul edilmektedir²² Ultrason yöntemiyle, stimüle edilen folikülün boyutları ölçülebilmekte, yeterli olgunluğa eriştiğinde hCG verilebilmektedir (10.000)^{14,19,xxiii}. Runnebaum ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, hCG enjeksiyonundan sadece 3 saat sonra tüm hastalarda hCG konsantrasyonlarında anlamlı bir artış saptamışlardır²⁵ Ovülasyonu sağlamak amacıyla tek dozda verilen eksojen hCG, endojen gonadotropinlerden daha fazla miktarda folikül hücresinin lüteinizasyonunu sağlamaktadır. Böylece bir hiperluteinizasyon ortaya çıkmakta ve yüksek miktarlarda progesteron kana verilmektedir. HCG'nin korpus luteum üzerindeki etki potansiyeli çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Değişik yazarlar 1.000 İÜ'den 80.000 İÜ'ye kadar değişen dozlarda i.m veya i.v verilen hCG enjeksiyonlarıyla serum progesteron düzeyinde bir artış saptamışlardır⁸ Brown ve Bradbury (1947) ile Stock ve arkadaşları (1971), 5.000 İÜ'den 10.000 İÜ'ye kadarki hCG i.m enjeksiyonlarının idrarla pregnandiol atılımını arttırabileceğini kanıtlamışlardır. İn vitro deneylerde izole edilmiş teka hücreleri en az 24 saat süreyle hCG ile daha ileri stimülasyona cevap vermemektedir¹⁶. Luteal dönemde birkaç gün aralıkla düşük dozlarda (1.500 İÜ) i.n verilen hCG ile luteal fonksiyonun ve dolayısıyla konsepsiyon şansının artacağı, böylece hMG/hCG tedavisinin daha başarılı olacağı ortaya atılmıştır²².

Prostaglandinlerle ilgili olarak yapılan çalışmalar sonucunda, korpus luteumdaki PGF,*a*/PGE oranının korpus luteumun yaşıyla birlikte değiştiği ortaya konmuştur. Erken post ovulatar dönemde 0,2 olan bu oran, gitgide artarak geç luteal dönemde 3,8'e ulaşmaktadır. PGF,*a*'nın yükselmesi lüteolizle sonuçlanmaktadır. Oysa Asch ve arkadaşları, luteal dönemde hCG verildiği takdirde PGF, *a*/PGE oranının yükselmesine, dolayısıyla lüteolize engel olunabileceğini göstermişlerdir^{xxiv}.

Korpus luteum, fonksiyonunun en üst düzeyine hipertermik dönemin 6. ila 10. günü arasında ulaşır ki, bu da kendini plato şeklinde yükselen periferik progesteron konsantrasyonlarıyla gösterir^{xxv}. Genellikle LH sıvrisinden 8 gün sonra düzgün bir korpus luteum cevabı beklenmelidir. McNeilly ve arkadaşları da in vitro deneylerde hCG'nin korpus luteumdaki hCG reseptörlerine bağlanma kapasitesinin en yüksek olduğu dönemin, luteal fazın ortasına rastladığını göstermişlerdir. Bu günlerde kanda progesteron da maksimum düzeye ulaşmaktadır²⁵. Jones, luteal dönemin 4.-8. günleri arasında hCG verildiği takdirde korpus luteumun kurtarılabilceğini, böylece progesteron salgılanmasında artış meydana geleceğini ve siklusun uzatılabilceğini söylemiştir^{xxvi}.

Biz çalışmamızda siklusun 5.-9. günleri arasında 2 x 50 mg Klomifen sitrat verdik. Stimüle edilen folikülü ultrasonla izleyerek, boyutları 10 mm'nin üstüne çıkması halinde ovülasyon indüksiyonu amacıyla 10.000 İÜ hCG verdik. Araştırmamızda korpus luteum döneminde 3'er gün arayla 4 defa i.m verilen 1.500 İÜ ile 2.500 İÜ hCG'nin progesteron ve 17a hidroksipro gesteron yapımı ve korpus luteum dönemi üzerinde anlamlı etkisi görülmektedir. 2.500 İÜ hCG ile stimüle edilen siklularda korpus luteum dönemi ortalama süresi, 1.500 İÜ hCG ile stimüle edilen siklulardakinden anlamlı farklılık göstermemekle birlikte incelenen



8 siklusta 2.500 fÜ hCG ile stimölasyon sonunda korpus luteum döneminin 1-8 gün arasında uzadığı görölmekte dir. 1.500 İÜ hCG ile stimölasyon sonunda da 8 siklustan 7'sinde korpus luteum döneminde 1-8 günlük uzama meydana gelmiştir. Özellikle sikluslar tek tek analize edildiğinde, yüksek doz hCG verilenlerde korpus luteum döneminin, düşük doz hCG verilenlerdekinden 1-3 gün daha fazla sürdüğu görölmüştür. Her 2 aplikasyon şeklinde hCG'nin serum konsantrasyonlarında fark görölmemekle birlikte, bu sonuç yine de doza bağlı bir etkinin varolduğunu göstermektedir. Özellikle korpus lueum fazı 9 gün olan 2 hastada en belirgin etki görölerek tedaviyle korpus luteum dönemi 7-8 gün uzayarak 16-17 güne varmıştır. Progesteron ve 17 a hidroksiprogesteron serum konsantrasyonları, ovölasyon indüksiyonundan sonraki 11. günde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Daha ovölasyon indüksiyonundan sonraki 8. günde konsantrasyonların artma eğilimi gözlenmektedir. Bu dönemde hCG'nin korpus luteumdaki reseptörlere bağlanma kapasitesi de maksimuma ulaşmış olmaktadır. Ovölasyondan sonraki 5.-8. günlerde endometriumun sekretuar transformasyonu stimöle edilmekte ve böylece nidasyona daha uygun hale gelmesi beklenmektedir.

Sonuç

Aralıklı olarak intramüsküler verilen hCG'nin korpus luteum üzerindeki etkisinin araştırıldığı bu çalışmada ince lenen olgu sayısı az olduğundan, bu metodun korpus luteum yetersizliğinin tedavisindeki en ideal yöntemlerden biri olduğu, ancak hipotetik olarak ortaya konabilir.

Elde edilen sonuçlarda 1.500 İÜ ile 2.500 İÜ arasında etki bakımından istatistikî yönden anlamlı farklılık saptanmadığından,maliyeti göz önünde tutularak düşük doz tercih edilmelidir.

Jones'un 1976'da, Runnebaum'un 1982'de belirttiği gibi bazı durumlarda hCG'ye cevap alınamamaktadır(59). Bu tür hastalarda over içi faktörlerin varlığını da düşünmek gerekir. Granulosa hücrelerindeki hCG reseptörlerinde bir bozukluk ve ya steroid yapan hücrelerdeki enzimlerin iyi görev yapmayışı sonucu korpus luteum hCG'ye cevap veremeyecektir.

Böyle durumlarda en uygun tedavi, progesteron süstitüsyonu olmalıdır. Ayrıca hCG yükleme testi, korpus luteum yetmezliğine bağlı sterilite olgularının tedavisinde seçilecek yöntemin saptanması bakımından faydalı olacaktır.

Kaynakça

1. Jones,G.S.: Disordered funktion of the corpus luteum. Endocrine causes of menstrual disorders. 237-248, 1978.
2. Bohnet,H.G.: Prolaktin und seine Bedeutung für die Frau. Grosse Verlag, Berlin, 1981.
3. Hull,M.G.R., Savage,P.E., Bromham , D.R., Ismail, A.A.A., Morris, A.F.: The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle ("ovulation") derived from treated and untreated conception cycles. Fertility and Sterility 37, 355-360, 1982.
4. Vielh,J.P., de Brux,J., Nahoul,K., Gautray,J.P.: The diagnostic value of the endometrial biopsy. The inadequate luteal phase, 1983.
5. Wentz, A.C.: Diagnosing of luteal phase inadequacy. Fertility and Sterility, 37, 334-335, 1982.
6. Huber,H., Schneider,W.U.F.: Additive Therapie bei Ovula tionsinduktion mit Clomiphen. Geburtshilfe und Frauenheil kunde 4, 233-235, 1984.
7. Insler,v., Holeberg, G., Goldstein, D., Levy,J., Potaschnik, G.: Treatment of luteal insufficiency by induction of ovulation. The inadequate luteal phase. 175-182, 1983.



8. Wentz, A.C.: Progesterone supplementation for treatment of luteal phase inadequacy. The luteal phase inadequacy, 1983.
9. Wentz, A.C., Herbert, C.M., Maxson, W.S., Garner, C.H.: Outcome of Progesterone treatment of luteal phase inadequacy. *Fertility and Sterility* 41, 856-862, 1984.
10. Balasch, J., Vanrell, Juan A., Rivers, F., Gonzalez-Merlo, J.: The effect of postovulatory administration of Dehydrogesterone on plasma progesterone levels. *Fertility and Sterility* 34, 21-23, 1980.
11. Dennefors, Bo L., Hamberger, L., Nilsson, L.: Influence of human chorionic gonadotropin in vivo on steroid formation and gonadotropin responsiveness of isolated human pre ovulatory follicular cells. *Fertility and Sterility*, 39, 56-61, 1983.
12. Zimmerman, R., Soor, B., Braendle, W., Lehmann, F., Weise,
13. Serviks skorv (Insler et al.: *Int. J. Gynec. Obstet.* 10, 223-228 (1972))
14. Buttery, B., Trounson, A., McMaster, R., Wood, C.: Evaluation of diagnostic ultrasound as a parameter of follicular development in in vitro fertilisation program. *Fertility and Sterility* 39, 458-463, 1983.
15. McIntosh, J.E., Matthews, C.D., Crocker, J.M., Broom, T.J., Cox, L.W.: Predicting the luteinizing hormone surge: relationship between the duration of the follicular and luteal phases and the length of the human menstrual cycle. *Fertility and Sterility* 34, 125-130, 1980.
16. Walter, E.: *Biomathematik für Mediziner*. Teubner Studienbücher, 1980.
17. Goldstein, D., Zuckerman, H., Harpaz, S., Barkal, J., Geva, A., Gordon, S., Shaler, E., Schwartz, M.: Correlation between estradiol and progesterone in cycles with luteal phase deficiency. *Fertility and Sterility* 37, 348-354, 1982.
18. Diedrich, K., Lehmann, F., Krebs, D.: In-vitro-Fertilization menschlicher Eizellen und Embryonaltransfer. *Geburtshilfe*
19. *und Frauenheilkunde* 7. 530-532, 1982.
20. Trotnow, S., Kaiewald, T., Al Hasani, S., Becker, H.: Follikelpunktion, in-vitro-Fertilisierung, Embryotransfer und eingetretene Schwangerschaften in 'Dyneric/hcg stimulierten Zyklen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 12, 835-836, 1981.
21. Diedrich, K., Hasani, S., van der Ven, H., Lehmann, F., Krebs, D.: Ovarielle Stimulation in einem In-vitro-Fertilisationsprogramm. *Geburts und Frauenh.* 8, 486-489, 1983.
22. Lehmann, F., Diedrich, K., van der Ven, H., Al Hasani, S.,
23. Krebs, D.: Die Lutealphase nach Follikelpunktion. *Geburts. und Frauen.* 306-312, 1983.
24. Olson, J.L., Rebar, R.W., Schreiber, J.R., Vaitukaitis, J.L.: Shortened luteal phase after ovulation induction with human menopausal gonadotropins and human chorionic gonadotropin. *Fertility and Sterility* 39, 284-291, 1983.
25. Lauritzen, G.: Behandlung der hormonell bedingten Unfruchtbarkeit der Frau. *Med. Klin.* 79, 254-260, 1984.
26. Asch, R.H.: Current concepts in the regulation of the corpus luteum function. *Studies on luteotropic and luteolytic mechanisms. VII. ESCO, Abstracts* 049, 1984.
27. Runnebaum, B., Gerhard, I.: The hCG test: An Approach to luteal insufficiency. *Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biolog.* 14, 101-114, 1982.
28. Jones, G.S., Aksel, S., Wentz, A.C.: Serum progesterone values in the luteal phase defects. Effect of chorionic gonadotropin. *Obstetr. Gynec.* 44, 26, 1974.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Hiperoksi Beyin Enerjisi Metabolizmasında Glikoliz Yolağından Pentoz Fosfat Yolağına Yönelmeye Neden Olabilir Mi?****Serap Cilaker Mıçılı¹, Defne Engür², Kemal Uğur Tüfekci³,
Bora Baysal⁴, Bedir İrem Eltutan⁵,
Şermin Genç⁶, Abdullah Kumral⁷**¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı, Balçova, İzmir, Türkiye;²İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Balçova, İzmir, Türkiye;³İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye;⁴Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Bilim Dalı, Uşak, Türkiye;⁵İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Balçova, İzmir, Türkiye;⁶İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Balçova, İzmir, Türkiye;⁷İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Balçova, İzmir, Türkiye;**Özet**

Amaç: Glukoz, hücrede oksidatif fosforilasyon ile yıkılıp enerji elde edilebilir ya da pentoz fosfat yolağına (PPY) yönlendirilerek, biyosentez için gerekli olan nükleotidlerin üretimi sağlanabilir. Hiperoksi, yenidoğanlarda PPY enzimlerini aktive ederek beyin enerji metabolizmasında değişikliğe yol açabilir. Bu çalışma ile hiperoksinin beyin dokusunda glukoza, oksidatif fosforilasyon yolağından PPY'ye yönlendirip yönlendirmediği ve PPY enzimlerinin induksiyonuna etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinde bünyesinde "26/2018" protokol numaralı Etik Kurul onayı ile "2018.KB.SAG.077" Nolu BAP (DEU) projesi ile desteklendi. Çalışmada C57BL/6 fareler kullanılarak Hiperoksi ve Kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturuldu. Hiperoksi için, inkübatördeki oksijen konsantrasyonu %90±2 olacak olacak şekilde ayarlandı ve yenidoğan fareler doğumdan itibaren yedi gün boyunca inkübatörde tutuldu. Yedinci günde yavrular sakrifiye edildi ve beyin dokuları metabolomik analizler için değerlendirildi. MetaSysX ile primer metabolit analizlerini takiben, Leco Pegasus HT kütle spektrometresine birleştirilmiş Agilent Technologies gaz kromatografisi ile metabolit ekstraksiyonu ve ölçümü yapıldı.

Bulgular: PPY, glikoliz ve TCA siklusuna ait analiz edilen 68 metabolitin 28'inde anlamlı değişiklik saptandı. En fazla değişiklik gösteren metabolitler D-fruktoz 1-fosfat, Metil fosfat, Normetanefrin, Erithritol ve 6-Fosfoglukanik asitti. Hiperoksi ile PPY yolağına ait altı (D-Ribuloz 5-fosfat, D-Riboz 5-fosfat, 6-fosfoglukanik asit, D-Riboz adanitol, Dihidroksiaseton fosfat, 3-fosfo D-gliserik asit), glikoliz yolağına ait dört (Dihidroksiaseton fosfat, 3-fosfo D-gliserik asit, D-fruktoz 1,6 bifosfat, Pirüvik asit), TCA siklusuna ait dört (Sitrik asit, Fumarik asit, Süksinik asit, cis- Asetonik asit) metabolitin arttığı saptandı.

Sonuç: Sonuçlarımız hiperoksinin beyinde PPY daha belirgin olmak üzere, hem PPY hem de oksidatif fosforilasyon yollarını aktifleştirdiğini göstermektedir. Hiperoksinin etkilerini hangi enzimler üzerinden gerçekleştirdiğini belirlemek ve bu etkilerin geri dönüşümlü olup olmadığını anlamak için çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Pentoz fosfat yolağı, Glikoliz yolağı, Hiperoksi, Metabolomik analiz



Does Hyperoxia Cause A Shift In Brain Energy Metabolism From Glycolysis To Pentose Phosphate Pathway?

Abstract

Aim: Glucose can be destroyed by oxidative phosphorylation in the cell and energy can be obtained, or it can be shifted to the pentose phosphate pathway (PPP) to produce nucleotides necessary for biosynthesis. Hyperoxia may cause changes in brain energy metabolism by activating PPP enzymes in newborns. This study aimed to investigate whether hyperoxia shifts glucose in brain tissue to PPP through the oxidative phosphorylation pathway and its effect on the induction of PPP enzymes.

Material-Methods: Our study was funded by BAP (DEÜ) project no "2018.KB.SAG.077" with the Ethics Committee's approval within Dokuz Eylül University. In the study, two groups as Hyperoxia and Control groups, were formed by using C57BL/6 mice. For hyperoxia, the incubator's oxygen concentration was set to 90±2%, and newborn mice were kept in the incubator for seven days from birth. On the seventh day, the pups were sacrificed, and their brain tissues were evaluated for metabolomic analysis. Following primary metabolite analysis with MetaSysX, metabolite extraction and measurement were performed by Agilent Technologies gas chromatography coupled to Leco Pegasus HT mass spectrometer.

Results: Significant difference was found in 28 of 68 metabolites analyzed belonging to PPP, glycolysis, and TCA cycle. The most varied metabolites were D-fructose 1-phosphate, Methyl phosphate, Normetanephine, Erythritol, and 6-Phosphogluconic acid. Six of the hyperoxia and PPP pathway (D-Ribulose-5-phosphate, D-Ribose-5-phosphate, 6-phosphogluconic acid, D-Ribose adonitol, Dihydroxyacetone phosphate, 3-phospho-D-glyceric acid), four of the glycolysis pathway (Dihydroxyacetone phosphate, 3-phospho-D-glyceric acid, D-fructose-1,6 biphosphate, Pyruvic acid), and four (Citric acid, Fumaric acid, Succinic acid, cis-Acetic acid) metabolites belonging to the TCA cycle were found to be increased.

Conclusion: Our results show that hyperoxia activates both PPP and oxidative phosphorylation pathways in the brain, with PPP being more prominent. It was concluded that further studies are needed to determine which enzymes hyperoxia effects and whether these effects are reversible.

Keywords: Pentose phosphate pathway, Glycolysis pathway, Hyperoxia, Metabolomics analysis

1. Giriş

Glukoz, hücrede oksidatif fosforilasyon ile karbondioksit kadar yıkılıp bunun karşılığında enerji elde edilebilir¹. Ya da pentoz fosfat yoluna yönlendirilerek, biyosentez için gerekli olan NADPH, asetil Co-A ve beş karbonlu şeker üretimi sağlanabilir². Pentoz fosfat yolu hücrenin sitozolünde bulunur³. Geri dönüşümsüz üç reaksiyondan oluşur ve bunu bir seri geri dönüşümlü şeker-fosfat dönüşümleri izler². Döngüde direkt olarak ATP tüketilmez ve üretilmez. Glukoz 6-fosfatın ilk karbonu CO₂ olarak salınır ve yolun oksidatif bölümüne giren her glukoz 6-fosfattan iki NADPH oluşur. Pentoz fosfat yolundaki geri reaksiyonların hızı ve yönü, siklus ara ürünleri için olan gereksinime ve bunların miktarına bağlıdır. Bu yol, biyokimyasal bir redüktan olarak görev yapan NADPH'nı başlıca ürettiği yerdir. Hızlı bölünen hücrelerde pentoz fosfat yolu aktivitesinde glikolize oranla relatif bir artış görülür. Kanser hücrelerinde ilk kez Otto Warburg tarafından tanımlanan bu süreçte ortamda oksijen olmasına karşın aerobik glikoliz yapıldığı gözlenmiştir². Ayrıca erişkin tümör hücrelerinde hiperoksinin pentoz fosfat yolu enzimlerini indüklediği ve glukozun pentoz fosfat yoluna yönlendirilmesine yol açtığı bildirilmiştir^{4,5}. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, neonatal hipoksik iskemik beyin zedelenmesi sonrası pentoz fosfat yolu metabolitleri 1H ve 13C NMR (nükleer manyetik rezonans) ve HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) yöntemleri ile araştırılmış, pentoz fosfat yolu aktivitesinde azalma gözlenmiştir⁶. Kronik hipoksi varlığında, PC12 (phaeochromocytoma cell) hücrelerinde, pentoz fosfat yolundaki ilk enzim olan glukoz 6 fosfat dehidrogenazın (G6PD) ekspresyonunun arttığı görülmüş, bu etkinin de HIF-1 üzerinden sağlandığı ortaya koyulmuştur⁷. Normoksik koşullarda, HIF-1a molekülünün prolin rezidülerindeki hidroksilasyon, molekülün ubiquitinasyonuna neden olarak proteozomal yıkımına yol açtığı gözlenmiştir. Buna karşın hipoksi varlığında, bu degradasyon yolunun baskılandığı, HIF-1a'nın stabilize olarak çekirdeğe transloke



olduğu ve HIF bağımlı genlerin ekspresyonuna neden olduğu bildirilmiştir⁷. G6PD enzimi pentoz fosfat yolağındaki hız kısıtlayıcı enzimdir ve beş karbonlu şekerlerin yanı sıra NADPH üretimini sağlayarak vücudun antioksidan savunma sistemine dahil olur. Hücre içi ana reduktan moleküllerden biri olan NADPH, glutation reduktaz enzimi ile antioksidan GSH sentezini sağlar ve ayrıca diğer bir antioksidan olan katalazin da aktif formda kalmasından sorumludur⁷. G6PD gen ekspresyonu hücre içi redoks durumundan etkilenir, ancak, konuyla ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur. Anoksi, balıklarda beyin dokusunda G6PD aktivitesini artırırken^{7,8}, intermitten hipoksinin sıçanlarda sol ventrikülde G6PD aktivitesini artırmadığı gözlenmiştir⁷.⁹. Diğer yandan farelerde akciğer ve ince barsak dokusunda kronik hipoksi, G6PD aktivitesini değiştirmezken, sıçan karaciğer dokusunda azalmaya neden olmuştur^{7,10}.

Hiperoksinin beyin dokusunda G6PD aktivitesi üzerindeki etkilerini inceleyen az sayıda çalışma vardır¹¹⁻¹⁴. Bir çalışmada, deneysel hiperoksi modelinde ile japon balıklarında beyin, karaciğer, böbrek ve iskelet kasındaki metabolik enzimlerin aktiviteleri incelenmiş, çoğu dokularda G6PD aktivitesi değişmezken, normoksik iyileşme döneminde aktivitenin arttığı ortaya koyulmuştur¹³. Başka bir çalışmada ise, sıçan beyin kültüründe 12 saatlik hiperoksi sonrası G6PD enzim aktivitesinde artma gözlenmiştir¹². Onaltı dakika boyunca 610kPa 100% oksijen uygulanan farelerde serebral korteks G6PD enzim aktivitesinde değişiklik gözlenmezken hiperoksiye bağlı nöbet geçiren farelerde enzim aktivitesinde azalma saptanmıştır¹⁵. Enzim aktivitesinde değişiklik oluşturacak oksijenin dozu ve süresi de bilinmemektedir. Erişkinlerde yara iyileşmesinde kullanılan hiperbarik oksijen tedavisinin yara dokusunda glikoz metabolizması üzerinde etkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir⁸. Oksijen solunu desteği doğan yoğun bakım ünitelerinde izlenmekte olan bebeklerde sıklıkla kullanılan bir terapötik yöntem olmasına rağmen, hiperoksinin yenidoğan beyin dokusunda pentoz fosfat yolağı üzerindeki etkileri ve bu etkinin süresi henüz netlik kazanmamıştır.

Metabolitler canlılarda çeşitli tepkimeler sırasında ortaya çıkan ve vücutta birikmeyerek başka bileşiklere dönüşen kimyasal bileşiklerdir. Molekül ağırlıkları 1.500 Da'un altında olan bu küçük moleküller; amino asitler, peptitler, şekerler, nükleozidler, aldehitler, organik asitler, aminler, oligonükleotidler, lipidler, steroidler, ketonlar, alkaloidler, ilaçlar, insan-bakteri ürünleridir. Biyokimyasal reaksiyonların ara ürünleri olan metabolitler, canlı hücre içerisinde gerçekleşen çok sayıda farklı yolağın oluşumunda rol alır. Organizmadaki tüm metabolit topluluğuna metabolom denir. Metabolomik ise metabolitlerin yüksek verimli teknolojiler kullanılarak saptanması, tanımlanması ve miktarlarının belirlenmesidir. Proteomiks (bir organizma, doku veya hücrede herhangi bir anda bulunan proteinlerin tümünün, geniş çaplı protein ayırma ve tanımlama teknikleri kullanılarak analiz edilmesi yöntemi) çalışmalarından elde edilen veriler ile insan dokularında klinik fenotipler tamamen açıklanamamıştır. Çünkü klinik fenotipi belirleyen bilgi hücrede oluşan metabolitlerde saklıdır. Genomik ve proteomik ne olabileceğinin metabolomik ise gerçekte ne olduğunun bilgisini verir. Bu nedenle metabolomik, tüm metabolitlerin ayrıntılı ve kantitatif ölçümü ile hastalık teşhisi veya toksik ajanların fenotip üzerindeki etkilerini araştırmada en ideal yöntemdir¹⁵⁻¹⁹.

Metabolomik, kromatografi, moleküler spektroskopik ve kütle spektrometrisi gibi analitik tekniklerin çok değişkenli veri analiz yöntemleriyle birleştirilmesiyle iç içe işleyen multidisipliner bir bilimdir. Metabolomik çalışmalar metabolitlerin ayrımını sağlayan metabolit ayırım teknikleri (gaz kromatografisi, sıvı kromatografisi ve kapiler elektroforez), metabolitlerin saptanmasını sağlayan teknikler (Kütle spektroskopisi ve nükleer manyetik rezonans spektroskopisi) ve istatistiksel değerlendirmeden oluşmaktadır¹⁵⁻¹⁹. Metabolomik çalışmaları ile pentoz fosfat yolağı aktivitesinin incelenmesi mümkündür. Bu sayede pentoz fosfat yolağı metabolitleri ayrıntılı olarak belirlenebilir ve glikoliz yolağı metabolitleri ile karşılaştırılması sağlanabilmektedir^{3,20}. Yapılan güncel bir çalışmada, sıçanlarda postnatal yedinci günde Vannucci modeli ile hipoksik iskemik beyin zedelenmesi oluşturulmuş, pentoz fosfat yolağı metabolitleri 1H ve 13C NMR ve HPLC yöntemleri ile araştırılmıştır. Hipoksik iskemik beyin zedelenmesi sonrası pentoz fosfat yolağı metabolitlerinde azalma olduğu gözlenmiştir⁶.



Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenmekte olan bebeklerde, solunum desteği için uygulanan oksijen destek tedavisi, yeni doğanlarda pentoz fosfat yolağındaki enzimlerin aktive olmasına neden olabilir ve bu yolla beyin enerji metabolizmasında değişikliğe yol açabilir. Bu değişikliklerin geri dönüşlü olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Bu soruların cevaplanması için bu proje planlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Projemiz için Dokuz Eylül Üniversitesi Multidisiplin Laboratuvarı Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 26/2018 protokol nolu etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi tarafından “2018.KB.SAG.077” Nolu BAP (DEÜ) projesi ile desteklendi.

2.1. Anne sıçanların seçimi ve deney gruplarının oluşturulması

Deneylerimizde, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisiplin Laboratuvarında yetiştirilen bir suş olması ve literatürde yenidoğan farelerde benzer bir model üzerinde çalışılmış olmasından dolayı C57BL/6 türü fareler kullanıldı. Çalışmaya toplam her grupta 10 adet olacak şekilde toplam 20 adet yenidoğan C57BL/6 türü fare alındı. Maruz kalınan oksijen konsantrasyonları dışında hayvanlar eşit çevresel koşullarda takip edildi. Hayvanlar 12 saat karanlık-12 saat gün ışığı siklusunda bırakıldı, 20-25°C ısı, %50 nem koşullarında standart besin ile beslendi. Deney modelinde iki grup oluşturuldu:

Hiperoksi grubu: Yavrular doğumdan itibaren yedinci güne kadar Deney Hayvanları Laboratuvarında mevcut olan bir inkübatörde anneleriyle birlikte hiperoksiye maruz bırakıldı. Hiperoksik akım, inkübatör içindeki oksijen konsantrasyonu 90 ± 2 , akım hızı 5 L/saat olacak şekilde ayarlandı. Veriliş süresince oksijen konsantrasyonu günde en az iki kere ölçülerek, aynı oranda sabit kalması sağlandı.

Kontrol grubu: Yenidoğan yavrular doğumdan itibaren yedinci güne kadar Deney Hayvanları Laboratuvarında normoksik ortamda, oda havasında takip edildiler.

Her iki grupta da 7.günün sonunda sakrifikasyon yapıldı ve beyin dokuları çıkarıldı. Elde edilen beyin dokuları metabolemik hizmet alımı yapılmaya kadar -80 C’de saklandı.

2.2. Metabolomiks Analizi

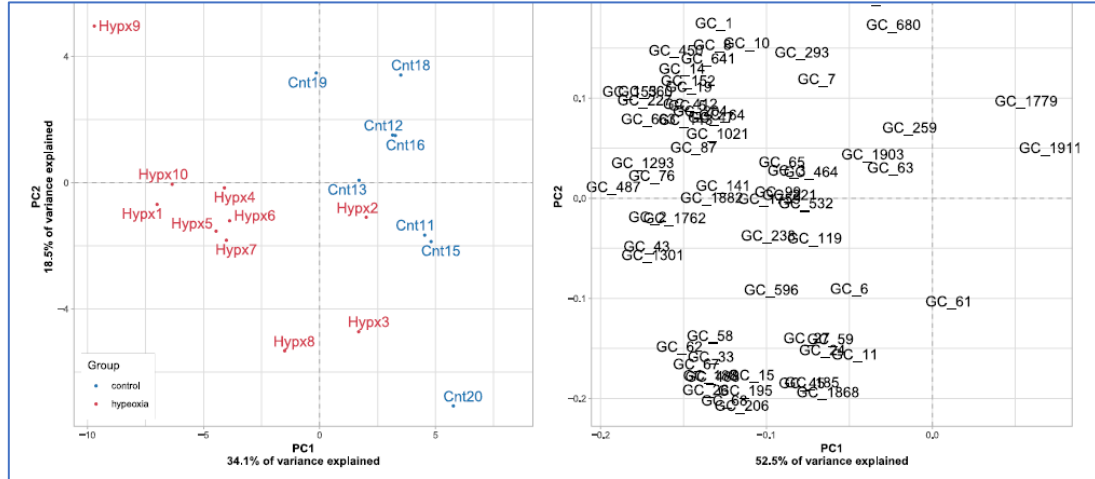
Bu analizin gerçekleşmesi için beyin dokuları ekstrakte edildi. Analizler Giavalisco ve arkadaşlarının modifiye edilmiş bir protokolü olan metaSysX standart prosedürüne göre yapıldı²¹. Primer metabolit analizlerini takiben, doku örnekleri analizlere izin veren bir Elektron Darbeli iyonizasyon kaynağından (EI) ve Time of Flight (TOF) kütle analiz cihazından (GC-MS) oluşan bir Leco Pegasus HT kütle spektrometresine birleştirilmiş Agilent Technologies Gaz Kromatografisi (GC) ile ölçümler yapıldı.

3. Bulgular

Deneysel faktörlerin metabolik verilerdeki varyansa katkısını kontrol etmek için, tüm bileşenlerin biyolojik kopyalarında Temel Bileşen Analizi (PCA) yapıldı (Şekil 1). Gruplar arası farklılığı en çok açıklayan metabolitler D-Fruktoz olarak gözlemlendi.

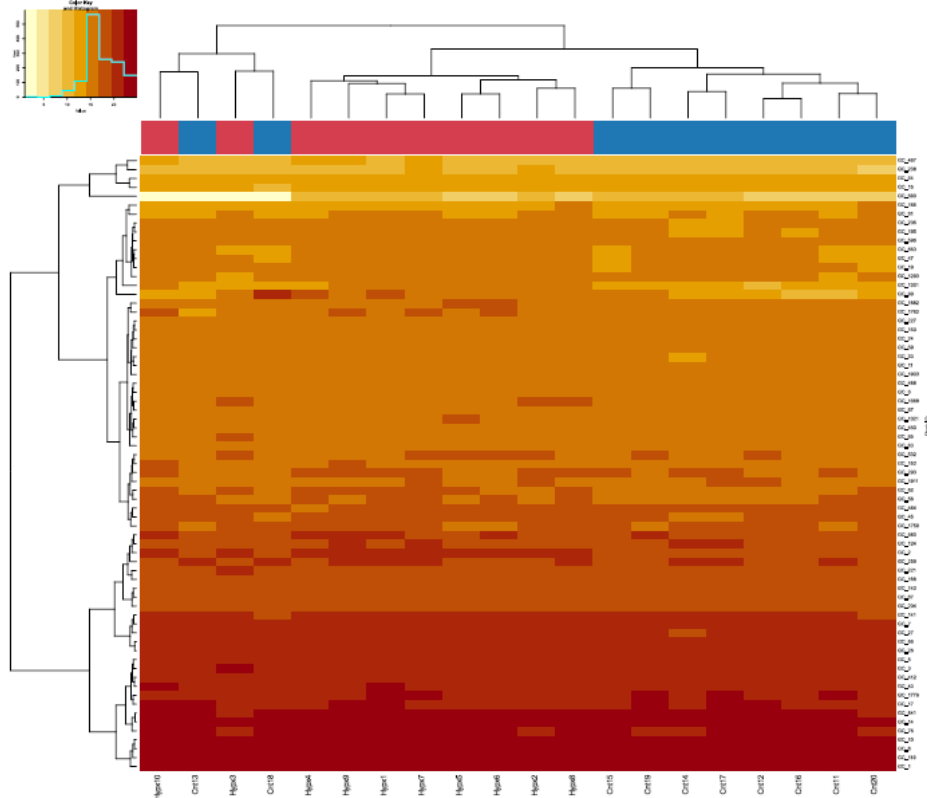


Şekil 1. Grupların PCA analizi. Hiperoksi grubu kırmızı, Kontrol grubu mavi ile gösterilmiştir.



Daha ayrıntılı bir genel bakış elde etmek için, örnekler arasındaki metabolit seviyelerinin benzerliğini görselleştirmek için tüm örnekler üzerinde Hiyerarşik Küme Analizi yapıldı (Şekil 2).

Şekil 2. Hiyerarşik Kümeleme Analizi: İki örnek grubunun tüm örneklerinde (log2 ölçeğinde) tüm metabolitlerin içeriğinin Öklid mesafesi (Ortalama bağlantı kümelenmesi) ile hiyerarşik kümeleme yapıldı. Yüksek metabolit içeriği kırmızı renk ile, düşük seviyeler ise sarı renkte gösterildi. Isı haritasının üstündeki renkler farklı örneklem gruplarına atıfta bulunur: Hiperoksi (kırmızı) ve Kontrol (mavi).



Metabolit seviyelerindeki farklılıkları göstermek için, eşit olmayan varyanslı iki taraflı t-testleri (Benjamini Hochberg yöntemiyle p değeri ayarlaması²²) hesaplandı ve sonuçta 28 özellikte anlamlı değişim gözlemlendi ($p < 0.05$). Pentoz Fosfat Yolu (PPP), Glikoliz, TCA döngüsü ve amino asit metabolizması gibi merkezi metabolizma değişikliklerini ortaya koyan özellikler gözlemlendi (Tablo 1). Hiperoksi grubunda dikkat

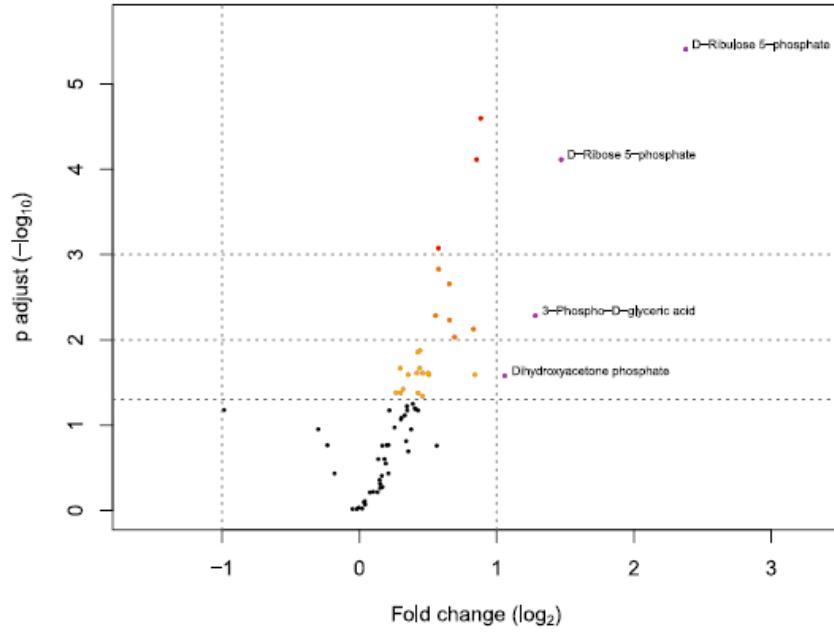
çekici şekilde metabolit seviyelerinde artış gözlemlendi. Tüm metabolitlerin katlanma değişim değerleri (log2 ölçeği) ve p değerleri (p adj) Şekil 3'te gösterilmektedir.

Glikoliz ve TCA döngü yollarındaki her iki grup için metabolitlerin içeriğini görselleştirmek için yol haritalaması kullanıldı (Şekil 4). Glikoliz kaynaklı tespit edilen yedi metabolitin dördü, hiperoksi grubunda belirgin şekilde artmıştı. Benzer şekilde, TCA döngüsündeki altı metabolitten dördü ve PPP'den dokuz metabolitten dördü zenginleşmişti (PPP için yol gösterilmemiştir). Her iki grubun metabolit yoğunluğu ise Şekil 5'te gösterildi (Şekil 5).

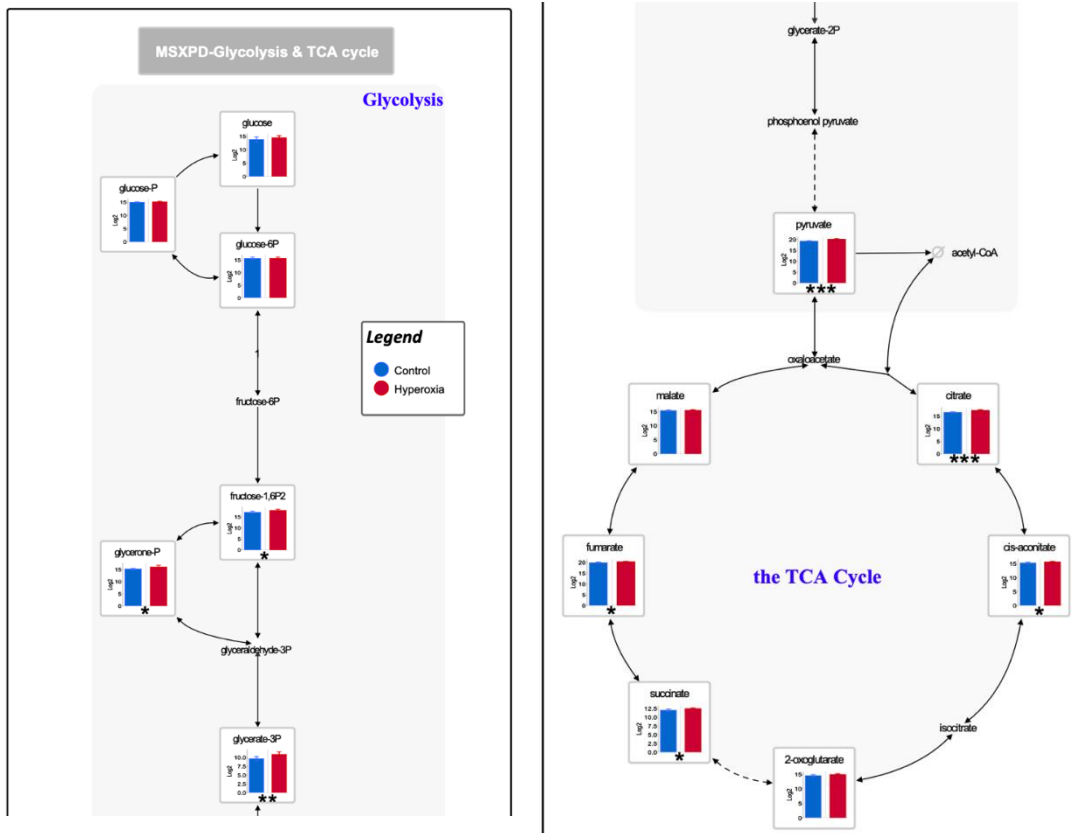
Tablo 1: Hiperoksi ve kontrol grubu arasında değişmiş bileşikler. Ortalama değerler, kat değişiklikleri (log2 ölçeği ve doğrusal ölçek) ve p değerleri Tablo 1 de gözlenmektedir.

Peak_ID	Compound_Name	Pathway	mean treatment	mean control	p value (adjust)	Foldchange (log2)	Foldchange (linear)
GC_1301	D-Ribulose 5-phosphate	PPP	31985	6132	3.89E-06	2.38	5.22
GC_1762	D-Ribose 5-phosphate	PPP	107694	38745	7.59E-05	1.47	2.78
GC_238	3-Phospho-D-glyceric acid	Glycolysis	2069	848	5.14E-03	1.29	2.44
GC_1882	Dihydroxyacetone phosphate	Glycolysis	74837	35820	2.61E-02	1.06	2.09
GC_2	Pyruvic acid	Glycolysis	1091841	589668	2.49E-05	0.89	1.85
GC_62	Citric acid	TCA Cycle	159491	87909	7.59E-05	0.86	1.81
GC_1759	D-Fructose 1,6-bisphosphate	Glycolysis	247138	137369	2.53E-02	0.85	1.80
GC_1293	6-Phosphogluconic acid	PPP	44928	25157	7.38E-03	0.84	1.79
GC_58	sn-Glycerol 3-phosphate	NA	150032	92417	9.14E-03	0.70	1.62
GC_487	Normetanephrine	NA	3030	1914	5.77E-03	0.66	1.58
GC_206	L-Phenylalanine	Amino Acid Metabolism	35958	22774	2.18E-03	0.66	1.58
GC_26	4-Aminobutanoic acid	NA	2182333	1457272	1.46E-03	0.58	1.50
GC_67	L-Lysine	Amino Acid Metabolism	98995	66189	8.31E-04	0.58	1.50
GC_195	D-Ribose Xylitol Adonitol	PPP	34550	23431	5.14E-03	0.56	1.47
GC_488	Creatine	NA	87037	61075	2.53E-02	0.51	1.43
GC_188	Creatinine	NA	503550	354934	2.43E-02	0.50	1.42
GC_1868	dis-4-Hydroxy-D-proline	NA	104877	75870	2.43E-02	0.47	1.38
GC_59	D-Fructose	NA	56545	40931	4.49E-02	0.47	1.38
GC_141	Fumaric acid	TCA Cycle	1283600	942046	1.32E-02	0.45	1.36
GC_68	L-Dehydroascorbic acid	NA	1959933	1439228	2.13E-02	0.45	1.36
GC_33	L-Methionine	Amino Acid Metabolism	55305	40954	4.13E-02	0.43	1.35
GC_15	Succinic acid	TCA Cycle	5447	4042	1.38E-02	0.43	1.35
GC_87	Spermidine	Polyamine	277494	206911	2.43E-02	0.42	1.34
GC_227	dis-Aconitic acid	TCA Cycle	49035	38246	2.53E-02	0.36	1.28
GC_43	L-Glutamic acid	Amino Acid Metabolism	4175158	3340165	3.74E-02	0.32	1.25
GC_532	Allantoin Allantoic acid	NA	125368	101482	4.13E-02	0.30	1.24
GC_153	Erythritol	NA	55197	44755	2.13E-02	0.30	1.23
GC_152	L-Homoserine	Amino Acid Metabolism	115294	95463	4.09E-02	0.27	1.21

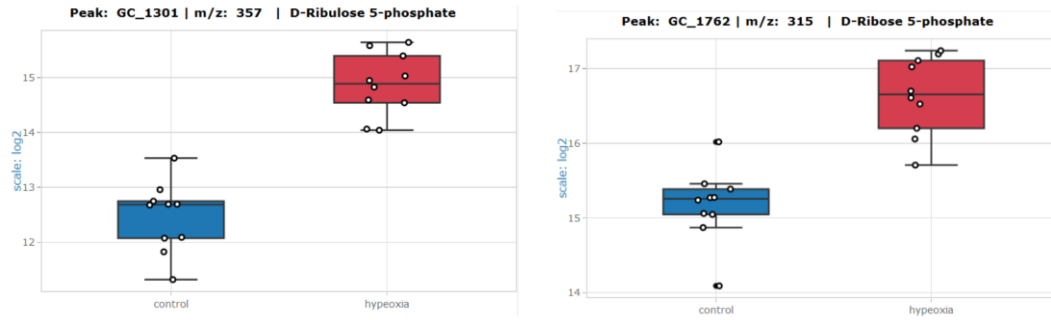
Şekil 3: Gruplara ait tüm metabolitlerin p-adj değerlerini gösteren volkan grafiği. Değer eşiklerini ayırt etmek için renk kodlaması yapıldı: $p \text{ adj} > 0.05$ (siyah), $p \text{ adj} \leq 0.05$ (sarı), $p \text{ adj} \leq 0.01$ (turuncu), $p \text{ adj} \leq 0.001$ (kırmızı), $p \text{ adj} \leq 0.05$ ve kat değişimi > 1 (mor).



Şekil 4. Glikoliz ve TCA döngüsüne ait tüm kopyaların metabolit seviyeleri (log₂ ölçeği).



Şekil 5. Örnek grupları kontrol (mavi) ve hiperoksi (kırmızı) için PPP'den D-Ribuloz 5-fosfat ve D-Riboz 5-fosfatın metabolit seviyelerinin (log2 ölçeğinde) dağılımını gösteren örnek kutu grafikleri. Her iki bileşik, sağlanan tüm metabolitler arasında hiperoksi ortalamaları ve kontrol numuneleri arasında $p_{adj} < 0.05$ için en yüksek kat değişim değerlerini sergilemiştir.



4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışma, hiperoksiye maruz bırakılan fare beyinlerindeki primer metabolitlerin kontrol grubuna göre içeriğindeki farklılıkları ortaya koymaktadır. Yolaklara bakıldığında hiperoksi ile glikoliz yolağına ait olan 7 metabolitin 4'ü (Fruktoz 1,6 fosfat, Gliseron fosfat, Gliserat 3 fosfat ve Gliserat 3 fosfat), TCA siklusuna ait olan 6 metabolitin 4'ü (Sitrat, Fumarat, Cis asonitat ve Suksinat), Pentoz fosfat yolağına ait 9 metabolitin 4'ü (D-ribuloz 5 fosfat, D-riboz 5 fosfat, 6 fosfoglukonik asit ve D-riboz ksilitol adenitol) arttığı gözlemlendi. Ayrıca hiperoksi grubunda dihidroksi aseton fosfat (Glikoliz), 3 fosfo-D-gliserik asit (Glikoliz), D-riboz-5-fosfat (PPP) ve D-ribuloz 5 fosfat (PPP) düzeylerinde anlamlı artış saptandı. Metabolik olarak gözlenen bu değişimler sonucunda hiperoksinin yenidoğan beyninde oluşturduğu metabolik değişimlere ilk olarak ışık tutulmuş oldu.

Bu çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenmekte olan bebeklerde, solunum desteği için uygulanan oksijen destek tedavisinin pentoz fosfat yolağındaki enzimlerin aktivasyonuna yol açtığını gösterdik. Bu sonuç da hiperoksinin beynin enerji metabolizmasında değişikliğe yol açabileceğini desteklemektedir. Ancak oluşan metabolik değişikliklerin geri dönüşümlü olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Bu çalışma literatürde öncül niteliktedir ve bu konudaki bilgi açığına ışık tutmuştur. Hiperoksi ile aktive olan pentoz fosfat yolağına ait ana enzimler üzerine ileri çalışmalar ile bu araştırmamızın ileriye taşınması planlanmıştır.

Referanslar

- 1.Barcia-Vieitez R, Ramos-Martinez JI. The regulation of the oxidative phase of the pentose phosphate pathway: new answers to old problems. *IUBMB Life*. Nov 2014;66(11):775-9. doi:10.1002/iub.1329
- 2.Jiang P, Du W, Wu M. Regulation of the pentose phosphate pathway in cancer. *Protein Cell*. 2014;5(8):592-602. doi:10.1007/s13238-014-0082-8
- 3.Stincone A, Prigione A, Cramer T, et al. The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway. *Biol Rev Camb Philos Soc*. Aug 2015;90(3):927-63. doi:10.1111/brv.12140
- 4.Stanton RC. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, and cell survival. *IUBMB Life*. May 2012;64(5):362-9. doi:10.1002/iub.1017
- 5.Kathagen A, Schulte A, Balcke G, et al. Hypoxia and oxygenation induce a metabolic switch between pentose phosphate pathway and glycolysis in glioma stem-like cells. *Acta Neuropathol*. Nov 2013;126(5):763-80. doi:10.1007/s00401-013-1173-y



6. Brekke EM, Morken TS, Wideroe M, Haberg AK, Brubakk AM, Sonnewald U. The pentose phosphate pathway and pyruvate carboxylation after neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* Apr 2014;34(4):724-34. doi:10.1038/jcbfm.2014.8
7. Gao L, Mejias R, Echevarria M, Lopez-Barneo J. Induction of the glucose-6-phosphate dehydrogenase gene expression by chronic hypoxia in PC12 cells. *FEBS Lett.* Jul 2 2004;569(1-3):256-60. doi:10.1016/j.febslet.2004.06.004
8. Lushchak VI, Lushchak LP, Mota AA, Hermes-Lima M. Oxidative stress and antioxidant defenses in goldfish *Carassius auratus* during anoxia and reoxygenation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* Jan 2001;280(1):R100-7. doi:10.1152/ajpregu.2001.280.1.R100
9. Irlbeck M, Iwai T, Lerner T, Zimmer HG. Effects of angiotensin II receptor blockade on hypoxia-induced right ventricular hypertrophy in rats. *J Mol Cell Cardiol.* Nov 1997;29(11):2931-9. doi:10.1006/jmcc.1997.0528
10. Shan X, Aw TY, Smith ER, et al. Effect of chronic hypoxia on detoxication enzymes in rat liver. *Biochem Pharmacol.* Jun 9 1992;43(11):2421-6. doi:10.1016/0006-2952(92)90322-a
11. Lushchak VI, Bagnyukova TV, Husak VV, Luzhna LI, Lushchak OV, Storey KB. Hyperoxia results in transient oxidative stress and an adaptive response by antioxidant enzymes in goldfish tissues. *Int J Biochem Cell Biol.* Aug 2005;37(8):1670-80. doi:10.1016/j.biocel.2005.02.024
12. Aspberg A, Tottmar O. Oxidative stress decreases antioxidant enzyme activities in reaggregation cultures of rat brain cells. *Free Radic Biol Med.* Dec 1994;17(6):511-6. doi:10.1016/0891-5849(94)90090-6
13. Borowicz B, Sagan M, Dec-Szlichtyng M, Teter M. The influence of normobaric hyperoxia on antioxidant enzyme activities and peroxidation products levels in rat brain. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med.* 2000;55:207-12.
14. Dodd DE, Faiman MD. Cerebral oxidized and reduced nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate and glucose 6-phosphate dehydrogenase in mice during exposure to high oxygen pressure. *Biochem J.* Sep 15 1978;174(3):769-75. doi:10.1042/bj1740769
15. Weckwerth W, Morgenthal K. Metabolomics: from pattern recognition to biological interpretation. *Drug Discov Today.* Nov 15 2005;10(22):1551-8. doi:10.1016/S1359-6446(05)03609-3
16. Jansen JJ, Szymanska E, Hoefsloot HC, Smilde AK. Individual differences in metabolomics: individualised responses and between-metabolite relationships. *Metabolomics.* Jun 2012;8(Suppl 1):94-104. doi:10.1007/s11306-012-0414-8
17. Lucarelli G, Galleggiante V, Rutigliano M, et al. Metabolomic profile of glycolysis and the pentose phosphate pathway identifies the central role of glucose-6-phosphate dehydrogenase in clear cell-renal cell carcinoma. *Oncotarget.* May 30 2015;6(15):13371-86. doi:10.18632/oncotarget.3823
18. McNamara LE, Sjostrom T, Meek RM, et al. Metabolomics: a valuable tool for stem cell monitoring in regenerative medicine. *J R Soc Interface.* Aug 7 2012;9(73):1713-24. doi:10.1098/rsif.2012.0169
19. Patti GJ, Yanes O, Siuzdak G. Innovation: Metabolomics: the apogee of the omics trilogy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* Mar 22 2012;13(4):263-9. doi:10.1038/nrm3314
20. Cox AM, Gao Y, Perl AT, Tepper RS, Ahlfeld SK. Cumulative effects of neonatal hyperoxia on murine alveolar structure and function. *Pediatr Pulmonol.* May 2017;52(5):616-624. doi:10.1002/ppul.23654
21. Giavalisco P, Kohl K, Hummel J, Seiwert B, Willmitzer L. ¹³C isotope-labeled metabolomes allowing for improved compound annotation and relative quantification in liquid chromatography-mass spectrometry-based metabolomic research. *Anal Chem.* Aug 1 2009;81(15):6546-51. doi:10.1021/ac900979e
22. Hochberg Y, Benjamini Y. More powerful procedures for multiple significance testing. *Stat Med.* Jul 1990;9(7):811-8. doi:10.1002/sim.4780090710



Presentation ID/Sunum No= 350

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Endovenöz Siyanoakrilat Glue Ablasyonu İle Varis Tedavisi

Yüksel Dereli

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi AD.

Özet

Amaç: Bu çalışmada, varis tedavisinde endovenöz siyanoakrilat ablasyon yönteminin etkinliği araştırıldı.

Materyal – Metod: Kliniğimizde 2018 Ocak ile 2019 Nisan arasında opere edilen 126 (41 erkek, 85 kadın ve ortalama yaş 47.68) hasta retrospektif olarak analiz edildi. Semptomatik olan ve doppler ultrasonografide en az 0.5 sn geri akım tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara lokal anestezi altında siyanoakrilat ile endovenöz ablasyon uygulandı. Takipte herhangi bir komplikasyon (kızarıklık, tromboflebit vb) gözlenmedi ve hastalar genellikle aynı gün eksterne edildi.

Bulgular: İşlem sonrasında doppler ultrasonografide tüm hastalarda venöz oklüzyon saptandı ve primer işlem başarı oranı %100 idi. Hastalara 1, 6 ve 12. ayda kontrol doppler ultrasonografi tetkiki yapıldı. Bir yıl sonunda toplam 6 hastada safen vende rekanalizasyon saptandı ve 1 yıllık başarı oranı %95.23 idi.

Sonuç: Varis tedavisinde son dönemde endovenöz ablasyon teknikleri (lazer, radyofrekans vb.) popüler hale gelmiştir. Siyanoakrilat ile endovenöz ablasyon ise mekano-kimyasal bir ablasyon yöntemidir. Etkinliği diğer ablasyon teknikleri ile benzer olup, tümesean anestezi gereksinimi olmayan, iyi tolere edilebilen, hızlı ve kolay uygulanabilen bir işlemdir.

Anahtar Kelimeler: Siyanoakrilat, variköz ven, endovenöz ablasyon.

Treatment Of Varicose Veins With Endovenous Cyanoacrylate Glue Ablation

Abstract

Objective: In this study, the effectiveness of the endovenous cyanoacrylate ablation method in the treatment of varicose veins was investigated.

Methods: 126 patients (41 males, 85 females and mean age 47.68) who were operated in our clinic between January 2018 and April 2019 were analyzed retrospectively. Patients who were symptomatic and had reflux for at least 0.5 seconds on Doppler ultrasonography were included in the study. All patients underwent endovenous ablation with cyanoacrylate under local anesthesia. No complications (redness, thrombophlebitis, etc.) were observed during the follow-up and the patients were usually exhibited on the same day.

Results: Venous occlusion was detected in all patients on doppler ultrasonography after the procedure and the primary procedure success rate was 100%. Control doppler ultrasonography was performed on the patients at 1, 6 and 12 months. Recanalization of the saphenous vein was detected in 6 patients at the end of one year and the 1-year success rate was 95.23%.

Conclusion: Recently, endovenous ablation techniques (laser, radiofrequency, etc.) have become popular in the treatment of varicose veins. Endovenous ablation with cyanoacrylate is a mechanochemical ablation method. Its effectiveness is similar to other ablation techniques and it is a procedure that does not require tumescent anesthesia, is well tolerated, and can be applied quickly and easily.



Key Words: Cyanoacrylate, varicose vein, endovenous ablation.

Giriş

Kronik venöz yetersizlik (KVY) bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilen önemli bir klinik tablodur. Yüksek prevalansı, tanı ve tedavi maliyeti, belirgin işgücü kaybı ve hastanın yaşam kalitesi üzerinde yaptığı etkilerle önem kazanır. Asemptomatik hastalık ile staz ülseri yelpazesinde değişen klinik görünümü CEAP (Clinical Etiological Anatomical Pathophysiological) sınıflaması (Tablo 1) ile ortaya konulmuştur. Telenjektazi (C1 hastalık) toplumda %80, varisler (C2 hastalık) %20-64, ileri düzeyde venöz yetersizlik (C3-6 hastalık) %5 oranında görülmektedir. Venöz yetersizliğin son evreleri olan aktif ve iyileşmiş ülserin (C5-6 hastalık) görülme sıklığı ise %1-2 civarındadır.^{1,2} Tedavi seçenekleri arasında klinik evreye göre değişmek üzere yaşam tarzı değişikliği, kompresyon (varis çorabı) tedavisi, ilaç tedavisi, endovenöz tedaviler ve cerrahi tedavi yer almaktadır. Lazer, radyofrekans, glue ve köpük gibi mekanik ve/veya kimyasal ajanlarla uygulanan endovenöz tedaviler son dönemde oldukça popüler hale gelmiş ve klasik cerrahiye alternatif olmuştur. Bu çalışmada varis tedavisinde endovenöz siyanoakrilat ablasyon yönteminin etkinliği araştırıldı.

Tablo 1: CEAP sınıflaması

Klinik sınıflama (C0- C6)	5. Safen ven bölgeleri dışında
C0: Venöz hastalık açısından görülebilen veya palpe edilebilen bulgu yok	Ad: Derin venöz sistem tutulumu
C1: Telenjektazi veya retiküler venler	6. İnferior vena kava
C2: Variköz venler	7. Ana iliak ven
C3: Ödem	8. İnternal iliak ven
C4: Venöz hastalığa bağlı cilt değişiklikleri	9. Eksternal iliak ven
C4a: Pigmentasyon, egzema	10. Pelvik venler: gonadal ven ve diğerleri
C4b: Lipodermatosklerozis, beyaz atrofi	11. Ana femoral ven
C5: Deri değişiklikleriyle birlikte iyileşmiş ülser	12. Derin femoral ven
C6: Deri değişiklikleriyle birlikte aktif ülser	13. Yüzeysel femoral ven
a- asemptomatik; s- semptomatik	14. Popliteal ven
Etyolojik sınıflama (Ec, Ep, Es, En)	15. Bacak venleri: posterior tibial, anterior tibial, peroneal
Ec: Konjenital	16. Musküler venler: gastroknemikus, soleus ve diğerleri
Ep: Primer (nedeni belirlenemeyen)	Ap: Perforan ven tutulumu
Es: Sekonder (posttrombotik, posttravmatik gibi nedenlere bağlı)	17. Uyluk
En: Venöz neden tespit edilememiş	18. Bacak
Anatomik sınıflama (As, Ad, Ap, An)	An: Venöz yerleşim yeri tespit edilememiş
As: Süperfisyal venöz sistem tutulumu	Patofizyolojik sınıflama (Pr, Po, Pr+o, Pn)
1. Telenjektazi, retiküler ven	Pr: Reflü
2. Diz üstü büyük safen ven	Pr+o: Her ikisi
3. Diz altı büyük safen ven	Pn: Venöz patofizyoloji tespit edilememiş
4. Küçük safen ven	

CEAP: Clinical Etiological Anatomical Pathophysiological Classification.



Materyal Metod

Kliniğimizde Ocak 2018 ile Nisan 2019 tarihleri arasında 126 (41 erkek, 85 kadın ve ortalama yaş 47.68 ± 13.25 ; range 24-78 yıl) hastaya siyanoakrilat (n-butyl cyanoacrylate (NBCA); VariClose Vein Sealing System [VVSS]; Biolas, Ankara, Turkey) ile endovenöz ablasyon uygulandı. Fizik muayenede varis şikayet ve bulguları olan ve doppler ultrasonografi (DUSG) tetkikinde safen ven dilatasyonu ve 0.5 saniyeden uzun reflüsü tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Derin ven trombozu öyküsü ve DUSG’de derin venöz yetmezlik bulguları olan hastalara işlem uygulanmadı ve çalışmaya dahil edilmedi. Rutin tetkik ve konsültasyonlar sonrası hastaların operasyonu planlandı. İşlem çoğunlukla lokal anestezi altında yapıldı, ancak diz altı multiple pake eksizyonu yapılacak bazı hastalarda ise genel anestezi uygulandı. İşlemden önce DUSG klavuzluğunda safen vene diz seviyesinde ponksiyon yapılarak kateter yerleştirildi. Klavuz tel eşliğinde glue taşıyıcı sistem safenofemoral bileşke seviyesinden yaklaşık 3cm distale park edildi. Hasta ters trendelenburg pozisyona getirilerek safen ven boşaltıldı. Safenofemoral bileşkeye DUSG probu ile kompresyon eşliğinde otomatik boşaltıcı sistem ile siyanoakrilat enjeksiyonu uygulanarak distale doğru çekilirken, yapıştırıcı enjekte edilen safen ven kısmına da proksimalden distale doğru cilt üzerinden eksternal kompresyon uygulandı. İşlem sonrasında tüm hastalarda DUSG kontrolü ile safen venin endovenöz ablasyonu teyit edildi. Ek işlem olarak diz altı pake eksizyonu da yapılan hastalara postoperatif elastik bandaj kompresyonu uygulandı. İşlem sonrası erken dönemde herhangi bir komplikasyon görülmedi ve hastalar genellikle aynı gün eksterne edildi. Hastalara ait özellikler Tablo 2’de verildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi bilgisayarlı tekniklerle (SPSS) yapıldı. Çalışmadaki sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SD) olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak verildi.

Bulgular

Operasyonda 48 hastada sağ, 57 hastada sol ve 21 hastada ise bilateral safen ven ablasyonu uygulandı. Vena safena magna proksimal çapı ortalama 7.45 ± 3.45 cm, ablasyon uygulanan segment uzunluğu ortalama 38.56 ± 2.71 cm ve kullanılan siyanoakrilat miktarı ortalama 1.74 ± 0.54 ml idi. Total işlem süresi ortalama 51.37 ± 6.74 dk, glue enjeksiyon süresi ise ortalama 11.17 ± 2.25 dk idi. İşlem sonrasında DUSG’de tüm hastalarda venöz oklüzyon saptandı ve primer işlem başarı oranı %100 idi. Erken dönem takipte herhangi bir komplikasyon (kızarıklık, tromboflebit vb) gözlenmedi. Hastaların postoperatif 1, 6 ve 12. ayda kontrolleri incelendi. İlk ay kontrollerde 1, 6.ay kontrollerinde 3 ve 12.ay kontrollerinde ise 2 hastada olmak üzere toplam 6 hastada safen vende kısmi rekanalizasyon ve reflü akım tespit edildi ve 1 yıllık başarı oranı %95.23 idi. Hastalara ait sonuçlar Tablo 2’de verildi.

Tablo 2: Hastalara ait demografik ve klinik veriler

	Ortalama ± SD	Frekans (n)	Yüzde (%)
Kadın cinsiyet		85	67.46
Yaş (yıl)	47.68 ± 13.25 ; range 24-78)		
Safen ven çapı (cm)	7.45 ± 3.45		
Ablasyon segmenti (cm)	38.56 ± 2.71		
Kullanılan glue miktarı (ml)	1.74 ± 0.54		
İşlem süresi (dk)	11.17 ± 2.25		
Oklüde safen ven		120	95.23

Tartışma

Endovenöz ablasyon yöntemleri yüksek başarı oranı, uygulama kolaylığı, daha az komplikasyon, erken mobilizasyon, daha kısa hastanede kalış süresi ve günlük hayata daha kısa sürede dönüş gibi avantajlar ile



popülerite kazanmış ve klasik cerrahi tedaviye alternatif hale gelmiştir.³ Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, 64 çalışma ile 12320 işlem incelenmiş ve varis tedavisi uygulanan hastalarda 3 yıllık başarı oranının cerrahi tedavide (stripping) %78, köpük skleroterapide %77, radyofrekans ablasyonda % 84 ve lazer ablasyonda % 94 olduğu ve endovenöz tekniklerin en az cerrahi tedavi kadar etkili olduğu bildirilmiştir.⁴

Termal endovenöz ablasyon tekniklerinde subkutan koraziv hasara engel olmak için tümesan anestezi uygulanması gerekmektedir. Ancak tümesan anestezi uygulanması esnasında multiple cilt ponksiyonu yapılmakta ve buna bağlı olarak da subkutan ekimoz, tromboz ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir.⁵ Bu bağlamda, endovenöz glue ablasyon yöntemi tümesan anestezi gereksinimi olmadığı için daha konforlu prosedür olarak ön plana çıkmaktadır.

Siyanoakrilat intravasküler embolizan ajan olarak kullanılan bir maddedir. Etki mekanizması olarak kan ile temas ettiğinde plazma ve kan polimerizasyonunu uyarır, yaklaşık 2-3 dakikada maksimum bağlanma gücü elde edilir ve vasküler yapının oklüzyonu sağlanır.⁶ Uzun süredir intrakraniyal arteriovenöz malformasyonlar, varikozel, gastrointestinal varikozite ve ülser kanamalarının tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır.⁷⁻¹⁰ Kronik venöz yetmezlikte kullanım için 2011 yılında FDA onayı alınmış ve pilot çalışmasının sonuçları yayımlanmıştır.¹¹

Yapılan bir çalışmada, siyanoakrilat ile endovenöz ablasyon tedavisiyle 36 aylık takipte %20-95 başarı oranı sağlandığı, kısa işlem süresi ve işlem konforu ile cerrahi tedaviye alternatif olduğu belirtilmiştir.¹² Başka bir çalışmada, 116 hastaya ait 24 aylık sonuçlar incelenmiş ve siyanoakrilat ile varis tedavisinde %2.7 rekanalizasyon saptandığı ve güvenli bir işlem olduğu vurgulanmıştır.¹³ Bizim çalışmamızda da 1 yıllık takipte %95.23 başarı oranı ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Siyanoakrilat ile lazer ve/veya radyofrekans ablasyon yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, tümesan anestezi uygulaması ile ilişkili komplikasyonların (hematom, kızarıklık, flebit, nöropatik ağrı vb) olmaması, işlemin daha kısa süreli ve konforlu olması ve elastik bandaj kompresyonu gereksinimi olmaması gibi avantajları ön plana çıkmaktadır. Endovenöz lazer ve radyofrekans ablasyon ile glue ablasyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, üç yöntem arasında venöz oklüzyon açısından farklılık görülmediği, ancak günlük hayata erken dönüş, periprosedürel ağrı ve venöz klinik şiddet skoru açısından siyanoakrilat embolizasyon tedavisinin daha üstün olduğu belirtilmiştir.¹⁴ Biz de çalışmamızda işlem süresi ve kolaylığı ile periprosedürel konfor açısından benzer sonuçlar elde ettik.

Sonuç olarak, endovenöz siyanoakrilat embolizasyonu ile varis tedavisi için yüksek başarı oranı, işlem kolaylığı, tümesan anestezi gereksinimi olmaması ve perioperatif konfor bakımından etkili ve diğer prosedürlere tercih edilebilecek bir yöntemdir.

Kaynaklar

1. Wittens C, Davies AH, Baekgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, et al. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg 2015;49:678-737.
2. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. Int Angiol 2012;31:105-15.
3. Carroll C, Hummel S, Leaviss J, et al. Systematic review, network meta-analysis and exploratory cost-effectiveness model of randomized trials of minimally invasive techniques versus surgery for varicose veins. Br J Surg 2014; 101: 1040-52.
4. Van den Bos R, Arends L, Kockaert M, Neumann M, Nijsten T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. J Vasc Surg. 2009;49:230.
5. Chan YC, Ting AC, Yiu WK, et al. Cyanoacrylate superglue to treat varicose veins: Truly office based and inimally invasive? Eur J Vasc Endovasc Surg 2013; 45:176-177.



6. Brothers MF, Kaufmann JC, Fox AJ, et al. N-butyl-2cyanoacrilate substitute for IBCA in interventional neuroradiology: Histopathology and polymerization time studies. *Am J Neuroradiol* 1989; 10: 777-786.
7. Heit JJ, Faisal AG, Telischak NA, Choudhri O, Do HM. Headway Duo microcatheter for cerebral arteriovenous malformation embolization with n-BCA. *J Neurointerv Surg*. 2016;8:1181-5.
8. Bilreiro C, Donato P, Costa JF, Agostinho A, Carvalheiro V, Caseiro-Alves F. Varicocele embolization with glue and coils: A single center experience. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98:529-34.
9. Labenz J, Börsch G. Bleeding gastric and duodenal varicose veins: Endoscopic embolisation using tissue adhesives. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117: 1274-1277.
10. Kobilica N, Flis V, Sojar V. Major complication after histoacryl injection for endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer. *Endoscopy* 2012; 44: E204-205.
11. Almeida JJ. Nonthermal ablation for the treatment of varicose veins: The evolving minimally invasivemethods for saphenousvein ablation. *Endovascular Today* 2011:34-38.
12. Parsi K, Roberts S, Kang M, Benson S, Baker L, Berman I, et al. Cyanoacrylate closure for peripheral veins: Consensus document of the Australasian College of Phlebology. *Phlebology*. 2020 Apr;35(3):153-175. doi: 10.1177/0268355519864755. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31368408.
13. Düzgün AC, İlkeli E, Katırcıoğlu F. Efficiency of the endovenous cyanoacrylate for the treatment of varicose veins using the VenablockTM system: a 24-month follow-up study of 116 patients. *Eur Res J* 2021. DOI: 10.18621/eurj.738334.
14. Eroglu E, Yasim A. A Randomised Clinical Trial Comparing N-Butyl Cyanoacrylate, Radiofrequency Ablation and Endovenous Laser Ablation for the Treatment of Superficial Venous Incompetence: Two Year Follow up Results. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018 Oct;56(4):553-560. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.05.028. Epub 2018 Jul 2. PMID: 30042039.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Eklampsi İle Gelen Hastada İntrakraniyal Kitle; Ayırıcı Tanının Önemi****Uzman Dr. Fethi Gültop¹,****Esra Aktaş Tekin¹**¹Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi

*Corresponding author: Fethi Gültop

Özet

Preeklampsi genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan, hipertansiyon ve çoğunlukla proteinürinin eşlik ettiği durumdur. Eklampsi, tabloya konvülsiyonların eşlik etmesidir. Ancak, olgumuzda da olduğu gibi konvülsiyon görülen her gebe hasta sadece eklampsi olarak düşünülmeyp ayırıcı tanıda olası diğer konvülsiyon nedenleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanemize generalize tonik-klonik tarzda nöbet geçirmesi nedeniyle başvuran otuziki yaşında, bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan 32 haftalık gebe solunum arresti gelişmesi üzerine hasta acil şartlarda orotrakeal entübe edilmiş. Acil sezeryan yapılan hasta postoperatif dönemde nöbetleri devam etmesi üzerine çekilen bilgisayarlı tomografide beyin tümörü tanısı konulmuştur. Olgumuzda eklampsi tanısıyla gelen ancak seksio sonrası konvülsiyonu devam eden hastada BT ile frontal kitle saptanması nedeniyle ayırıcı tanının önemini vurgulamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Gebe, Nöbet, Ayırıcı Tanı**Abstract**

Preeclampsia is a condition that appears after the 20th week of pregnancy which hypertension and mostly proteinuria accompanies by. Eclampsia is a situation accompanied by convulsions. However, every pregnant who shows convulsions should be considered in other reasons of convulsions in differential diagnosis instead of thinking as eclampsia. Thirty-two-year-old woman with no known chronic disease history who was in her 32nd week of pregnancy was presented to our hospital with generalized tonic-clonic seizures, she was orotracheally intubated under emergency circumstances after developing respiratory arrest. The patient underwent an emergency C-section. The patient's seizures did not seize despite a routine therapy with Magnesium postoperatively. A computed tomography scan due to continuing seizure activity revealed a frontal mass in her brain. In this case, we aimed to emphasize the diagnostic importance of considering unusual causes of seizure activity in a pregnant patient with refractory postpartum seizures.

Key Words: Pregnant, Convulsion, Differential Diagnosis**Giriş**

Preeklampsi, normotansif bir kadında 20. haftadan sonra gelişen hipertansiyona, proteinüri veya end-organ hasarının eşlik etmesi olarak tanımlanır¹. Bu tanıma göre proteinüri tanımlamadan çıkarılmamış olup mutlak gerekli kriter olmaktan çıkarılmıştır. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar, tromboembolik hastalıklardan sonra anne ölümlerinde ikinci sıradadır². Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra proteinüri ile birlikte hipertansiyon (HT) gelişmesi olarak tanımlanır^{3,4} ve tüm gebeliklerin % 2-3'ünde (nulliparlarda %5-7) görülür ve bunların %2 kadarında eklampsi gelişir⁵. Ölüm genellikle kontrol altında tutulamamış HT (SBP≥160 mmHg) nedeniyle oluşan serebral kanama sonucu oluşur. 2. trimesterde görülen preeklampsi vakaları, 34. haftadan sonra görülene göre daha kötü prognoza sahiptir. Doğumdan sonraki 48 saat içinde semptomlar genellikle düzelme gösterir⁶. Eklampsi, Preeklampsik bir hastada başka bir nedenle açıklanamayan, yaygın tonik-klonik konvülsiyonların oluşmasıdır. Genellikle 60 saniye içinde spontan çözülür. Nadiren 3-4 dakikayı geçer⁷. Ancak eklampsinin kesin ve tek tedavisi doğumdur⁸.

Eklampsi tanısıyla gelen ancak seksio sonrası konvülsiyonu devam eden hastada kraniyal bilgisayarlı tomografide (BT) frontal kitle saptanan olguyu sunarak, ayırıcı tanının önemini vurgulamayı amaçladık.

Olgu

Otuziki yaşında, bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan 32 haftalık gebe, acil servise generalize tonik-klonik tarzda nöbet geçirmesi nedeniyle getirilmiş. Hastaya Magnezyum Sülfat ($MgSO_4$) 5 gr i.v. 20 dakikada infüzyon başlanmış. Ancak solunum arresti gelişmesi üzerine hasta acil şartlarda orotrakeal entübe edilmiş. Alınan kan gazında: pH 6.95, PaO_2 64mmHg, $PaCO_2$ 90mmHg, HCO_3 19mmol/L olduğu gözlenmiş. Kadın doğum tarafından yapılan incelemede *fetal distress* tespit edilmesi üzerine eklampsi tanısı ile acil seksio yapılarak doğum gerçekleştirildi. Kan testleri normaldi (AST:20, ALT: 10, Hb: 12.6, Plt: 235000). Operasyon masasına alınırken alınan kan gazı pH 6.87, $PaCO_2$ 81.1mmHg, PaO_2 48.7mmHg, HCO_3 14.5mmol/L olup 10 dakika sonraki alınan kan gazında: pH 7.4, $PaCO_2$ 36mmHg, PaO_2 405.8mmHg, HCO_3 21.6 mmol/L olduğu gözlemlendi. Sağlıklı bir bebek doğuran hasta operasyon masasında ekstübe edilerek ileri takip amaçlı yoğun bakım ünitesine alındı. Postoperatif 2. saatte maske ile oksijenize edilen hastada kan tetkikleri normal olmasına rağmen kooperasyon ve oryantasyonun zayıf olması üzerine genel durum orta olarak değerlendirilen hastaya nöroloji konsültasyonu istendi. Nöroloji önerileri ile 150 cc mediflex içinde 1 ampul diazepam, 500 cc %0.9 NaCl içinde 3 ampul fenitoin 45 dakikada uygulanması planlandı. Tedavinin başlamasından sonra bilinç düzeyi açılmaya başlayan hasta tedavi esnasında tekrar nöbet geçirdi. Solunumunun kötüleşmesi ve SpO_2 düşmesi nedeniyle hasta orotrakeal entübe edilerek nörolojiye tekrar danışıldı. Nöroloji tarafından hastaya Kranial MR ve EEG önerildi. Aynı gün şuuru açılan ve kooperasyon kurulan hasta ekstübe edilerek nöroloji önerileri ile Levetirasetam (Keppra® 500 mg) 2x1tb başlandı. Şuur açık, koopere, oryante olan hastanın TA: 113/65 mmHg, N:87/dk, SpO_2 : 99%, diürez açık olarak takip edildi. Postoperatif 5. saatte alınan idrar tetkikinde protein ve keton eser miktarda, kan ++, eritrosit 17, lökosit 0 olarak gözlemlendi. Ertesi gün hastanın yoğun bakım ihtiyacının ortadan kalktığı görülerek hasta Kadın Doğum servisine nakledildi. Hastanın Kranial MRI değerlendirmesinde; Sağ frontal lob parankiminde geniş parankimal ödem alanı içinde ödemden sınırları net olarak ayırt edilemeyen kitlesel lezyon tespit edildi. Frontal Glial tümör olarak değerlendirilen hasta beyin cerrahiye yönlendirildi. Elektif şartlarda opere edilen hasta sekelsiz bir şekilde taburcu edilerek beyin cerrahi takiplerine alındı.

Tartışma

Olgumuzda eklampsi tanısıyla gelen ancak seksio sonrası konvülsiyonu devam eden hastada BT ile frontal kitle saptanması nedeniyle ayırıcı tanının önemini vurgulamayı amaçladık.



Eklampsi olduğu düşünölen hastada kriz ve koma tablosunun gerilemesi ve hastanın hemodinamik yönden stabilize olması durumunda doğum için girişimlere başlanır. Kriz ve koma anında fetal distress bulguları izlenir ancak bunlar çoğu kez geçicidir.

Kontrol altına alınamayan preeklampsinin tek tedavisi gebelik haftasına bakılmaksızın gebeliğin sonlandırılmasıdır⁹. Ayırıcı tanıda konvülsiyon yapan diğer nedenler de düşünölmelidir (Tablo 1). Ancak bizim olgumuzda fetal kalp seslerinde azalma, fetal distress gözlenmesi, annede solunum arresti gelişmesi ve eklampside kesin tedavinin doğum olması üzerine acil sezeryana gidildi⁸.

Beyin BT ve MRI, travma geçirenlerde, MgSO₄ tedavisine direnç olgularında ve postpartum 24. saatten sonra gelişen kriz durumunda yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda önemlidir. Normalde Eklampsi hastalarında nöbetler 60 saniyede kendini sınırlayıp nadiren 3-4 dakikaya ulaştığı bilinmesine rağmen olgumuzda acil serviste bu sürenin uzun olması, hastada solunum arresti gelişmesi ayırıcı tanı yönünden düşünörmelidir. Hastamızın postoperatif yapılan görüntölemelerinde intrakranial kitle tespit edilmiş olup konvülsiyonlarını açıklar niteliktedir.

Olgumuzun aciliyeti ve genel durumunun hızla kötüleşmesi üzerine hemen operasyona alındı ancak bu kadar kötü olmayan olgularda konvülsiyon yapan diğer nedenler ekarte edilmelidir. Tedavi edilebilecek nedenler varsa fetusun gelişimini daha iyi sağlaması için zaman tanınmalıdır.

Biz bu olgu ile nöbet geçiren bir gebede ilk akla gelen tanı eklampsi olmakla beraber konvülsiyonlara neden olabilecek diğer nedenlerin de her zaman göz önünde bulundurulması gerektiğini bir kez daha gördük.

Kaynaklar

1. ACOG Tasc Force on Hypereansion in Pregnancy 2003.
2. Fisher T.Schneider M. Vasculer reactivity in patients with preeclampsia and eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2000;183(6):1490-4.
3. Haddad B, Barton JR. Risk factors for advers maternal outcomes among women with HELLP syndrome. Am. J. Obstet Gynecol 2000; 183 (2):444- 8.
4. Sibai BM, Hauth J. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations USA 2000; 182(4): 938-42.
5. RCOG Consensus, 2003, Guideline 2006.
6. Morgan E. Obstetric Anesth In: Lange Clinical Anesthesiology, Stanford 1996;717-720.
7. http://file.atuder.org.tr/_atuder.org/fileUpload/OFm2hVDnkceN.pdf (Son erişim tarihi: 5 Nisan 2021).
8. Madazlı R, Şen C, Ocak V. Eklampsi'de Klinik Yönetim. Perinatoloji Dergisi 1993,1:45-49
9. Turgut A, HELLP Sendromu ve Ağır Preeklampsi Olgularında Maternal ve Fetal Sonuçların Karşılaştırılması, Tez Çalışması, 2008
10. <http://www.clouds.com.tr/web/uploads/dosya/7582.pdf> (Son erişim tarihi: 5 Nisan 2021).

Tablo 1. Konvülsiyon Nedenleri ¹⁰

A. Primer (idiyopatik)

B. Sekonder (semptomatik)

- 1.Travma
- 2.Tümörler



3. Vasküler olaylar

- a) Subaraknoid kanama, intraparaknoidal kanama
- b) Subdural, Epidural kanama
- c) Stroke
- d) Vaskülit

4. Enfeksiyonlar

- a) Menenjit
- b) Ensefalit
- c) Abse

5. Metabolik

- a) Hipoglisemi
- b) Hiponatremi, hipokalsemi
- c) Hipomagnezemi
- d) Hepatik yetmezlik, üremi

6. Toksik

- a) Kokain, sempatomimetikler
- b) Trisiklik antidepresanlar
- c) Antikolinergik
- d) İsoniyazid

7. Eklampsi

8. Hipertansif ensefalopati

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Skabies Olgularında Histopatolojik Bulguların İncelenmesi: Beş Yıllık Deneyimin Retrospektif Analizi****Dr. Öğretim Üyesi Havva
Hande Keser Şahin¹**¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji
Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye**Corresponding author: Havva Hande Keser Şahin***Özet**

Skabies, Sarcoptes scabiei ektoparazitinin neden olduğu, yüz yıllardır bilinen bir deri enfestasyonudur. Skabies her yaş grubunda, ırkta, cinsiyette, sosyoekonomik grupta ve bütün toplumlarda görülebilen bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışma skabies olgularında, öne çıkan histopatolojik bulguları tespit etmeyi ve klinik yaklaşımı yönlendirmeyi amaçlamıştır. Hastanemizde Ocak 2016 - Aralık 2020 tarihleri arasında klinik olarak teşhis edilen skabies vakaları retrospektif olarak tarandı ve 3027 olgu saptandı. Tarama sonucunda, sadece 62 olguda deri punch biopsi-histopatolojik inceleme yapıldığı tespit edildi ve bu olgular çalışmaya dahil edildi. Punch biyopsisi olmayan vakalar çalışma dışı bırakıldı. Olgular histopatolojik değerlendirme sonrası skabies tanısı alan (n=9) ve skabies tanısı almayan (n=53) olarak iki gruba ayrıldı. Grupların patolojik bulguları istatistiksel olarak Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Mikroskopik inceleme sonrası, vakaların %100'ünde yüzeysel ve derin inflammatuar reaksiyon ve lenfosit varlığı, %55'inde spongioz ve eozinofil varlığı tespit edildi. İki grubun histomorfolojik bulguları istatistiksel olarak incelendi ve spongioz ve eozinofil bulgularında anlamlı fark bulundu (p=0.019, p=0.025). Diğer histopatolojik bulgularda (parakeratoz, vezikül, bül, intraepidermal püstül, vaskülit, dermal ödem, yüzeysel ve derin inflammatuar reaksiyon, nötrofil, plazma hücresi) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla, p=0.259, p=0.266, p=0.083, p=0.683, p=0.557, p=0.066, p=0.980, p=0.290, p=0.083). Skabies biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde spongioz ve eozinofil bulguları ayırıcı tanıda kullanışlı olabilir. Özellikle okul, yurt, mülteci kampları gibi kalabalık ortamlarda salgın potansiyeli olan skabies hastalığının kontrol altına alınması için patolojik tanı belirleyici bir aşama olabilir. Patoloji biliminin skabies tanısında etkin rol alabilmesi için, vakalardan daha fazla punch biyopsi alınmasına ihtiyaç vardır. Histopatolojik bulguların ve hastalığın şiddetinin karşılaştırıldığı büyük örneklemli prospektif klinik çalışmalar literatüre katkı sunabilir.

Anahtar Kelimeler: Skabies, Enfestasyon, Patoloji.**Abstract**

Scabies is a skin infestation that has been known for hundreds of years, caused by the ectoparasitis of Sarcoptes scabiei. Scabies is a public health problem that can be seen in all age groups, races, genders, socioeconomic groups and all societies. The aim of this study was to identify the prominent histopathological findings in scabies cases and to guide the clinical approach. Scabies cases, which is clinically diagnosed between January 2016- December 2020 in our hospital, was retrospectively screened and detected 3027 cases. As a result of the screening, it was found that a skin punch biopsy-histopathological examination was performed in only 62 cases and these cases were included in the study. Cases without punch biopsy were excluded from the study. After histopathological evaluation, the cases were divided into two groups: these are: diagnosed with scabies (n=9) and diagnosed with non-scabies (n=53). Pathological findings of the groups were statistically compared using Fisher's exact chi-square test. After microscopic examination, superficial and deep inflammatory reactions and the presence of lymphocyte was detected in 100% of cases, and the presence of eosinophils and spongiosis in 55% of cases. Histomorphological findings of the two groups



were statistically examined and significant differences were found in spongiosis and eosinophil findings ($p=0.019$, $p=0.025$). No statistically significant differences were found on the other histopathological findings (parakeratosis, vesicle, bullae, intraepidermal pustule, vasculitis, dermal edema, superficial and deep inflammatory reaction, neutrophil, plasma cell) (respectively, $p=0.259$, $p=0.266$, $p=0.083$, $p=0.683$, $p=0.557$, $p=0.066$, $p=0.980$, $p=0.290$, $p=0.083$). In histopathological examination of scabies biopsies, spongiosis and eosinophil findings may be useful in differential diagnosis. Pathological diagnosis can be a decisive stage for controlling the disease of scabies, which has epidemic potential, especially in crowded environments such as schools, dormitories, refugee camps. In order for pathology science to play an active role in the diagnosis of scabies, more punch biopsies are needed from cases. Large-sample prospective clinical studies comparing histopathological findings and the severity of the disease may contribute to the literature.

Keywords: Scabies, Infestation, Pathology.

Giriş

Skabies, *Sarcoptes scabiei* ektoparazitinin neden olduğu, daha çok kaşıntı ve eritemli lezyonlar ile karakterize bir deri enfestasyonudur¹. Her popülasyonda görülebilen bir halk sağlığı sorunudur. Hijyen koşullarının iyi kontrol edilemediği kalabalık ortamlarda hastalık temas yoluyla hızlıca yayılıp, salgınlara sebep olabilir². Küresel kontrolüne ihtiyaç duyulması üzerine skabies Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2017’de İhmal Edilen Tropikal Hastalıklar (NTD) listesine eklenmiştir.^{3,4} Skabies hastalığının klinik ve patolojik tanısında yer alan bulguların ve ayırıcı tanı kriterlerinin bilinmesi hastalığın kontrol altına alınması ve sınırlandırılması açısından önemlidir.^{5,6}

Uluslararası Skabies Kontrol Birliği (International Alliance for the Control of Scabies, IACS) skabies tanısı için kriterler belirlemiştir. Bu kriterlere göre hastalığın tanısı kesin, klinik ve şüpheli olmak üzere üç kategoriye ayrılmıştır. Kesin skabies tanısı için akar, yumurta veya feçes örneklerinin ışık mikroskobu, radyolojik tetkikler veya dermatoskopi ile görülmesi gerekmektedir. Klinik skabies tanısı için klinik muayenede derinin stratum korneum tabakasında tipik lezyonların (sillion, tünel, vezikül) görülmesi ve iki anamnez bilgisi gereklidir. Şüpheli skabies tanısı vücutta skabiese spesifik tipik lezyonların bulunması ve bir anamnez bilgisi ile konulmaktadır. Skabieste anamnez parametreleri kaşıntı ve skabies hastası ile yakın temas öyküsüdür.⁴ Histopatolojik bulguların tespit edilmesi klinik olarak şüpheli olguların kesin tanısında önemli rol alır. Işık mikroskobu altında akar, yumurta ve feçes tespiti skabiesin kesin tanısını koydurur.

Çorum’daki skabies olgularının klinik ve histomorfolojik özelliklerini incelediğimiz bu çalışmada hastalığın tanısına katkı sunabilecek karakteristik histopatolojik bulguları değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Ocak 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesinde skabies tanısı alan hastalar retrospektif olarak tarandı. Klinik olarak ‘skabies’ tanısı konulan 3027 olgu tespit edildi ve bu hastaların demografik, klinik ve patoloji verileri kaydedildi. Bu 3027 olguda, deri punch biyopsi alınan ve histolojik bir tanı konulan olguların sayısı 62 (%2)’ydi. 2965 (%98) olgu ise sadece klinik olarak skabies tanısı almıştı. Biyopsi alınan 62 olgunun klinik muayene bulguları ve ön tanıları incelendi. Klinik muayanelerinde tespit edilen lezyonların tipleri ve lokalizasyonları belirlendi ve histomorfolojik tanıları yeni kesitler alınıp bir patolog tarafından incelendi. Bu olgular skabies tanısı alan ($n=9$) ve skabies tanısı almayan ($n=53$) olarak iki gruba ayrıldı. Reaksiyonun en yoğun olduğu alanlar seçildi. Bu alanlarda parakeratoz, vezikül, bül, intraepidermal püstül, yüzeysel ve derin iltihabi hücre reaksiyonu, dermal ödem, vaskülit varlığı ve spongioz⁷ “var” veya “yok” olarak, eozinofil (50’den çok, 5-50, 5’ten az, 0), lenfosit (300’den çok, 100-300, 100’den az, 0), nötrofil (50’den çok, 5-50, 5’ten az, 0), plazma hücreleri (10’dan çok, 5-10, 5’ten az, 0) varlığı ise yüksek derecede şiddetli (skor 3), orta derecede şiddetli (skor 2), hafif derecede şiddetli (skor 1) ve yok (skor 0) olarak skorlanarak⁷ analiz edildi. Skabies tanısı alan ve skabies tanısı almayan bu iki grup arasındaki histopatolojik farklılıklar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.



İstatistiksel Analiz

Çalışmanın tüm istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA) kullanılarak yapıldı. Grupların homojen dağılıp dağılmadığını tespit etmek için normalite testi yapıldı. Homojen dağılım gösteren gruplarda değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde ifade edildi ve Student t-testi yapıldı. Homojen dağılım göstermeyen gruplarda ise bağımsız kategorik değişkenler Fisher'in kesin ki-kare testi ile karşılaştırıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların 1664'ü (%55) kadın, 1363'ü (%45) erkek idi ve yaş ortalaması 38.81 ± 23.08 idi. Kadın ve erkek hastaların yaşları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,659$).

Klinik muayenede lezyonların dağılımı incelendiğinde; olguların 25 (%40.3)'ünde tüm vücutta, 15 (%24.1)'inde gövdede, 12 (%19.3)'sinde ekstremitelerde, 10 (%16.1)'unda gövde, ekstremitelerde ve parmaklarda lezyon bulunduğu görüldü. Olguların 51 (%82.2)'de eritemli ekskoriye papüller, 5 (%8.0)'inde plaklar, 4 (%6.4)'ünde ülser lezyonlar, 2 (%3.2)'sinde maküler lezyonlar tespit edildi. Bu lezyonlara ait görüntüler Resim 1'de sunuldu.

Resim 1: Dermatoloji kliniğine başvuran skabies tanılı hastaların kaşıntılı lezyonları, (A) parmaklarda eritematöz lezyonlar, (B) gövde ön yüzünde papüller lezyonlar, (C) alt ekstremitelerde ülser kurutlu lezyonlar, (D) gövdede yaygın maküller lezyonlar



Skabies tanısı alan ve almayan olguların histomorfolojik bulguları patoloji raporlarından elde edildi ve Tablo 1'de gösterildi. İki grup arasında histomorfolojik bulgular karşılaştırıldığında, spongioz ve eozinofil bulgularında anlamlı fark bulundu ($p = 0.019$, $p = 0.025$). Diğer histopatolojik bulgulara (parakeratoz, vezikül, bül, intraepidermal püstül, vaskülit, dermal ödem, yüzeysel ve derin inflamatuvar reaksiyon, nötrofil, plazma hücresi) istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (sırasıyla, $p = 0.259$, $p = 0.266$, $p = 0.083$, $p = 0.683$, $p = 0.557$, $p = 0.066$, $p = 0.980$, $p = 0.290$, $p = 0.083$).

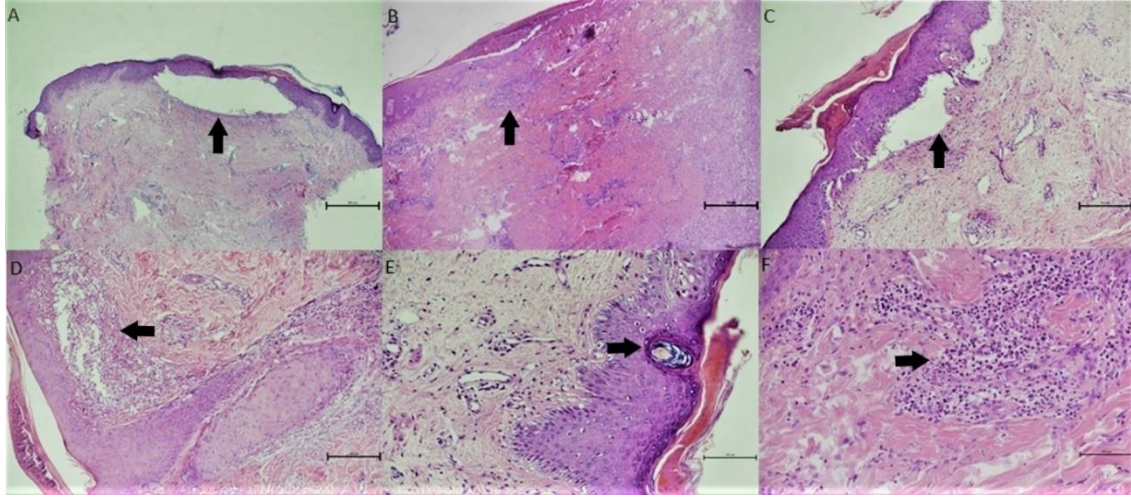
Tablo 1: Patolojik olarak skabies tanısı olan ve olmayan olguların histomorfolojik bulgularının dağılımı

<u>HİSTOMORFOLOJİK BULGULAR</u>	<u>Skabies tanısı almayan olgular</u>		<u>Skabies tanısı alan olgular</u>		<u>P değeri*</u>
	<u>n=53</u>	<u>%</u>	<u>n=9</u>	<u>%</u>	
Parakeratoz	17	32.0	5	55.5	0.259
Vezikül	5	9.4	2	22.2	0.266
Bül	5	9.4	3	33.3	0.083
İntraepidermal püstül	13	24.5	3	33.3	0.683
Vaskülit	4	7.5	1	11.1	0.557
Dermal ödem	17	32.0	6	66.6	0.066
Spongioz	13	24.5	6	66.6	0.019
Yüzeyel ve derin inflamatuvar reaksiyon	53	100	9	100	-
Yüzeyel	33	62.2	6	66.6	0.980
Derin	20	37.7	3	33.3	0.980
Lenfosit	53	100	9	100	-
Hafif	25	47.2	1	11.1	
Orta	12	22.6	4	44.4	
Şiddetli	16	30.2	4	44.4	
Eozinofil	14	26.4	6	66.6	0.025
Hafif	5	9.4	0	0	
Orta	7	13.2	3	33.3	
Şiddetli	2	3.7	3	33.3	
Nötrofil	19	35.8	5	55.5	0.290
Hafif	3	5.7	0		
Orta	8	15.1	3	33.3	
Şiddetli	8	15.1	2	22.2	
Plazma hücresi	5	9.4	3	33.3	0.083
Hafif	1	1.9	0	0	
Orta	2	3.8	1	11.1	
Şiddetli	2	3.8	2	22.2	

* Fisher'in kesin ki-kare testi

Çalışmadaki olguların histomorfolojik bulgularına ait mikroskopik görüntüler Resim 2’te sunuldu.

Resim 2: Skabies olgularının HE boyalı histomorfolojik görüntüleri, (A) Subepidermal bül, spongioz, x40 (B) İntraepidermal vezikül, yoğun infiltrasyon, x40 (C) Kurut tabakası, spongioz, subepidermal yarık, x100 (D) Spongioz, nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu, ekzositozu x100 (E) Skuamlı kurut, akar yuvası, x200 (F) Süperfizyal ve derin dermiste yoğun şiddette eozinofillerin de eşlik ettiği yoğun infiltrasyon, x400, (HHKS



Arşivi).

Tartışma

Skabies, dünyada yılda yaklaşık 300 milyon kişiyi, herhangi bir zaman diliminde ise yaklaşık 130 milyondan fazla insanı etkilemektedir.^{5,8} Dünyada ve Türkiye’de son dekadda literatürler incelendiğinde skabies ile ilgili çalışmaların arttığı görülmektedir.^{3,9-10} Özellikle ülkemize 2010 yılından sonra yapılan mülteci göçü olgu sayılarında artışın bir sebebi olabilir. Türkiye gibi oldukça yüksek mülteci akınına uğrayan bir ülke olan Almanya’da skabiesin tanı ve tedavisinin düzenlenmesi, skabies salgınlarında koordineli bir metot geliştirilmesi ve mülteci akınlarında olası bir skabies salgını için kapsamlı bir rehber yayınladı. Bu rehberde mültecilerde skabies olgularının Almanya’daki genel topluma göre daha sık olduğu belirtildi.¹¹

Özden ve ark.nın Türkiye’de yaptıkları çok merkezli bir çalışmada skabiesin yıllara göre insidansın ciddi oranlarda arttığı belirtilmiş olup bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmesi önerilmiştir.¹⁰ Çetinkaya ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada olguların sıklıkla 24-45 yaş aralığında ve hastalığın kadın popülasyonda daha sık görüldüğü bildirilmiştir.⁶ Türkiye’de ve dünyada yapılan diğer makalelerde ise skabies olgularında cinsiyet, yaş aralığı ve insidans açısından farklılıklar mevcuttur.¹²⁻¹⁴ Çalışmamızda hem klinik hem de histopatolojik olarak kadınlarda skabies tanısı daha sıkı ve olguların yaş ortalaması birbirine yakın olup literatür ile uyumlu bulundu.

Bizim çalışmamızda son beş yıla ait klinik ön tanısı skabies olan hastaların her geçen yıl arttığı görülmektedir. Çalışmamızdaki olgu sayısındaki artış literatür ile uyumlu bulundu. Ancak 2020 yılındaki skabies olgu sayımızdaki azalış, bu yılda yaşanan COVID-19 pandemisi sebebiyle hastaların sağlık kuruluşuna başvuramaması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda deri punch biyopsisi alınan olgu sayıları incelediğimizde, hastanemizdeki bu olgulara ait %2’lik biyopsi alınma oranının yetersiz olduğu belirtilebilir. Literatürdeki birçok olgu sunumunda skabies tanısının atlandığı, doğru tanı konulmadığı, hastaların farklı klinik branşlara başvurduğu, yanlış tedavi protokolleri uygulandığı görülmektedir.¹⁵⁻¹⁶ Literatürdeki birçok olgu sunumunda hastaların birden fazla klinik branşa başvurduğu, farklı tanı ve tedaviler aldığı ve teşhisin geciktiği görülmüştür.¹⁵ Hastane kayıtları tarandığında klinik olarak skabies tanısı almış 455 hastanın hastanemize rekürren başvurduğu tespit edilmiştir. Histopatolojik olarak skabies tanısı olan 9 olgudan 5’i de rekürren başvuran hastalar arasındadır.

Bu durum klinik olarak skabies tanısını koymada zorlanılan veya arada kalınan olgularda deri punch biyopsi alma seçeneğine yönelmenin daha etkin olacağını göstermekte ve patolojinin kesin tanıya ulaşmadaki önemli rolünü ortaya koymaktadır. Skabies ön tanısı olmayan ancak histomorfolojik inceleme sırasında skabies tanısı konulan vakaların varlığı daha fazla deri punch biyopsi materyalinin alınması gerektiği hipotezini desteklemektedir. Doğru tanı konulmadığı takdirde skabies salgını yayılmaya devam edebilir ve toplum sağlığını tehdit edebilir.

Skabies tanılı olguların kliniğinde plak, eritemli ekskoriye papül, vezikül, bül, abse, ülser, kurutlu lezyonlar izlenir.17-19 Çalışmamızda ortalama birkaç aydır şikayeti olup dermatoloğa başvuran hastaların lezyonları sıklıkla eritemli ekskoriye papüller, bir kısmı kurutlu lezyonlar şeklinde olup bu bulgular literatür ile uyumludur.

Skabies akarları, epidermisin cansız stratum corneum'unda yaptıkları yuvalarda yaşamakla beraber stratum lucidum ve stratum granulosumda da bulunduğu gösterilmiştir.18 Stratum korneumda yumurta, larva, akar ve feçes görülmesi skabiesin histopatolojik kesin tanı kriterleri arasında olmakla beraber, klinisyenin zorlandığı ve biyopsi aldığı olguların yaklaşık %80'i bu kriterleri içermeyen biyopsi materyallerinden oluşmaktadır.20,21 Çalışmamızda sadece 1 vakada skabiese ait yuva tespit edildi, yumurta, larva, akar ve feçes saptanmadı. Akarın salgıladığı antijenik ve farmakolojik aktivitelere sebep olan tükürük, enzimler, hormonlar ve dışkı materyalleri epidermis ve dermisteki hücreler arası sıvıya yayılır. Bu maddeler, damar geçirgenliğini de artırarak inflamasyonun oluşmasını sağlar.22 Bu sebeple olguların çoğunda histomorfolojik olarak lenfositlerin, histiyositlerin, plazma hücrelerinin, mast hücrelerinin, langerhans hücrelerinin ve eozinofillerin yüzeysel ve derin infiltrasyonu, spongiotik odaklar ve spongiotik veziküller, büller, değişken sayıda eozinofil ve bazen de nötrofillerin ekzositozu, nadiren atipik mononükleer hücreler ve vaskülit tablosu saptanır.7,20,23 Çalışmamızda 62 biyopsi materyalinden, yumurta, larva, akar ve feçes görülmeyen ancak bu kriterlere uyan 9 (%14.5) olgu histomorfolojik olarak skabies tanısı aldı. Bu olgularda en sık görülen histomorfolojik bulgular sırası ile yüzeysel ve derin inflamatuvar reaksiyon, lenfositler, spongiyoz, eozinofiller, nötrofiller, parakeratoz varlığıdır. Skabies tanısı alan ve almayan gruplar histomorfolojik bulgular açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu bulgular spongiyoz ve eozinofil varlığıdır. Spongiotik doku paterni ve eozinofil varlığı skabies olgularında sık rastlanmakta olup7,20 başka birçok hastalığın da bulgusudur ve skabiese spesifik histopatolojik bir bulgu değildir. Bu sebeple patoloğların spongiotik doku paternindeki ve eozinofillerin eşlik ettiği olgulara skabies açısından daha dikkatli yaklaşımları gerekmektedir. Literatürde skabies histomorfolojisi açısından çok fazla olgu sunumu olmasına rağmen, histomorfolojik olgu-kontrol çalışmaları yetersizdir. Bu sebeple skabies hastalığının histomorfolojik özelliklerinden herhangi birini istatistiksel olarak öne çıkarmak güçtür. Elwood ve ark. nın 25 skabies hastasının biyopsilerini incelediği bir çalışmada olguların %88'inde eozinofil, %76'sında spongiyoz bulguları rapor edildi. Ancak histomorfolojik bulguların istatistiksel karşılaştırılmasının yapılmadığı görüldü.7 Çalışmamızda, lenfositler, spongiyoz ve eozinofil en sık görülen histomorfolojik bulgularıdır. Histomorfolojik olarak her iki çalışma benzer bulgular sunmuştur. Literatürdeki skabies olgu sunumlarında araştırmacıların en çok belirttiği histopatolojik değişiklikler dermal eozinofil ve epidermal spongiyoz olarak görülmektedir.24,25

Sonuç

Skabies tedavisi hem hastaya hem de hasta ile yakın temasta olan kişilere verilir. Skabiesin kesin tanısının konulması gereksiz tedavi masraflarının önlenmesi, olası salgınlara önüne geçilmesi açısından önemlidir. Patoloji, kesin tanıya kolayca ulaşarak salgını önlemede kilit rol üstlenir. Bu sebeple dermatoloji ve patoloji branşlarının ortak yapacağı prospektif olgu-kontrol çalışmaları, skabies tanısının daha kolay konmasında ve tedaviye eş zamanlı geçilmesinde katkı sağlayabilir. Skabies olgularından daha fazla deri biyopsisi alınması ve patolojiye gönderilmesi ve histomorfolojik değişikliklerin patofizyolojisinin tespiti ile ilgili literatürün zenginleşmesine ve patoloğların daha fazla tecrübe kazanmasına katkı sunabilir.



Kaynakça

1. Ciftci IH, Karaca S, Dogru O, Cetinkaya Z, Kulac M. Prevalence of pediculosis and scabies in preschool nursery children of Afyon, Turkey. *Korean J Parasitol*. 2006;44(1):95-98.
2. Engelman D, Cantey PT, Marks M, et al. The public health control of scabies: priorities for research and action. *Lancet*. 2019;394(10192):81-92.
3. Kim DH, Yun SY, Park YC, Kang SA, Yu HS. Prevalence of scabies in long-term care hospitals in South Korea. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(8):e0008554.
4. Osti MH, Sokana O, Gorae C, Whitfield MJ, Steer AC, Engelman D. The diagnosis of scabies by non-expert examiners: A study of diagnostic accuracy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(8):e0007635.
5. Ozdamar M, Turkoglu S. A nosocomial scabies outbreak originating from immunocompromised transplant patients in Turkey: Upholstery as a possible cause. *Transpl Infect Dis*. 2020;22(4):e13284.
6. Çetinkaya Ü, Şahin S, Ulutabanca RÖ. The Epidemiology of Scabies and Pediculosis in Kayseri. *Turkiye Parazitoloj Derg*. 2018;42(2):134-137.
7. Elwood H, Berry RS, Gardner JM, Shalin SC. Superficial fibrin thrombi ... and other findings: a review of the histopathology of human scabietic infections. *J Cutan Pathol*. 2015;42(5):346-352.
8. van der Linden N, van Gool K, Gardner K, et al. A systematic review of scabies transmission models and data to evaluate the cost-effectiveness of scabies interventions. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(3):e0007182.
9. Thomas C, Coates SJ, Engelman D, Chosidow O, Chang AY. Ectoparasites: Scabies. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar;82(3):533-548.
10. Özden M, Ertürk K, Kartal S, et al. An extraordinary outbreak of scabies in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereo*. 2020 l.
11. Sunderkötter C, Feldmeier H, Fölster-Holst R, et al. S1 guidelines on the diagnosis and treatment of scabies - short version. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(11):1155-1167.
12. Tüzün Y, Kotoğyan A, Cenesizoğlu E, et al. The epidemiology of scabies in Turkey. *Int J Dermatol*. 1980;19(1):41-44.
13. Azene AG, Aragaw AM, Wassie GT. Prevalence and associated factors of scabies in Ethiopia: systematic review and Meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):380.
14. Lugović-Mihić L, Aždajić MD, Filipović SK, et al. An Increasing Scabies Incidence in Croatia: A Call for Coordinated Action Among Dermatologists, Physicians and Epidemiologists. *Zdr Varst*. 2020;59(4):264-272.
15. Koyuncu MA, Özdemir A, Uzun S. Skabies ve dermoskopi: Tanı artık daha kolay! *Turk Dermatoloji Derg*. 2017;11(4):196-197.
16. Şimşek E, Keskin A, Dağcıoğlu BF. Common and Frequently Overlooked Disease Scabies: Case Report. *Ankara Med J*. 2019;19(1).
17. Cohen PR. Classic and Non-classic (Surreptitious) Scabies: Diagnostic and Treatment Considerations [published correction appears in *Cureus*. 2020 May 2;12(5):c30]. *Cureus*. 2020;12(3):e7419.
18. Arlian LG, Morgan MS. A review of *Sarcoptes scabiei*: past, present and future. *Parasit Vectors*. 2017;10(1):297.
19. Heukelbach J, Feldmeier H. Scabies. *Lancet*. 2006;367(9524):1767-1774.
20. Weedon D. Infections and Infestations. Editor: David Weedon, Weedon's Skin Pathology, Third Edition. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2010:543-666.
21. Liu HN, Sheu WJ, Chu TL. Scabietic nodules: a dermatopathologic and immunofluorescent study. *J Cutan Pathol*. 1992;19(2):124-127.
22. Arlian LG, Morgan MS, Neal JS. Modulation of cytokine expression in human keratinocytes and fibroblasts by extracts of scabies mites. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69(6):652-6.
23. Chang TT, Golitz LE. Psoriasiform Dermatitis. In: Barnhill RL, Crowson AN, Magro CM, Piepkorn MW, eds. *Dermatopathology*. 3rd ed. San Francisco, USA: McGraw-Hill Companies; 2010:64-83.
24. Luo DQ, Huang MX, Liu JH, Tang W, Zhao YK, Sarkar R. Bullous Scabies. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(3):689-693.
25. Cemil B, Su AT, Gökce A, Gönül M. CASES OF NODULAR SCABIES. *Ankara Eğt Arş Hast Derg*. 2016;49(2):138-140.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Baş ve Boyun Kanserlerinde Enos T786c Polimorfizminin Olası Rolünün Araştırılması**

**Uzman Duygu Can¹ , Dr. Şenay Balcı¹ ,
Prof.Dr. Cengiz Özcan² ,
Prof.Dr. Lülüfer Tamer¹**

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Hastalıkları AD.

*Corresponding author: Senay BALCI

Özet

Baş boyun kanserleri, tüm kanserlerin %6'sını oluşturmaktadır ve sıklık sırasına göre tüm kanserler arasında altıncı sırada yer almaktadır. Nitrik oksit (NO), kanser oluşumu ve ilerlemesinde önemli bir etmen olarak rol oynadığını gösteren kanıtlar artmaktadır. NO ve diğer bir son ürün olan sitrüllin, argininden NO sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla sentezlenir. NOS'un genetik olarak farklı üç izoformundan biri olan Endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS), karsinogenezi ve progresyonu modüle ettiği bildirilmiştir. eNOS genindeki genetik polimorfizm transkripsiyonunu düzenleyebilir ve NO üretimine aracılık edebilir. Bu nedenle, bu çalışmada eNOS T786C polimorfizmi ile baş boyun kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı hedefleyerek hastalığın genetik alt yapısının aydınlatılmasına katkı sağlamayı ve Mersin bölgesinde eNOS T786C polimorfizminin baş ve boyun kanseri hastalığı olan hastalarda olası rolünün belirlenmesi, ayrıca kontrol grubu sonuçları değerlendirilerek sağlıklı kişilerde eNOS T786C polimorfizminin allel sıklığı bulunarak toplumda görülme sıklığının belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmaya, Mersin Üniversitesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine baş ve boyun kanseri tanısı alan 45 birey (Hasta grubu) ve yine aynı polikliniğe başvuranlar arasından herhangi bir sistemik hastalığı olmadığı tespit edilen 44 birey (Kontrol grubu) olmak üzere toplam 89 birey dahil edildi. Kontrol ve hasta grubuna ait genomik DNA'lar tam kandan izole edildi. eNOS T786C polimorfizmleri, mutasyon belirleme kitleri kullanılarak gerçek-zamanlı PCR cihazı (LightCycler480 II, Roche) ile saptandı. eNOS T786C polimorfizminin, hasta grubunda TT, TC ve CC genotipi sıklığı sırasıyla %20,0, 35,6 ve 44,4, kontrol grubunda ise %2,3, 56,8 ve 40,9 olarak saptandı. TT genotipiyle karşılaştırıldığında, TC genotipine sahip olanların 0,071 kat ($p=0,016$), CC genotipine sahip olanların ise 0,123 kat ($p=0,058$), ayrıca C alleli taşıyan bireylerde hastalık oluşturma riskinin T alleli taşıyan bireylere göre 0,729 kat ($p=0,319$) daha az baş boyun kanserleri oluşturma riskine sahip olduğu belirlendi.

Sonuç olarak, eNOS T786C varyantlarının baş boyun kanserleri gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Baş boyun kanserleri, Polimorfizm, eNOS, T786C, Nitrik oksit.

Investigation Of The Possible Role Of The Enos T786c Polymorphism In Head And Neck Cancers**Abstract**

Head and neck cancers constitute 6% of all cancers and rank sixth among all cancers in order of frequency. There is increasing evidence that nitric oxide (NO) plays a role as an important factor in cancer formation and progression. NO and citrulline, another end product, is synthesized from arginine via the NO synthase (NOS) enzyme. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS), one of three genetically different isoforms of NOS, has been reported to modulate carcinogenesis and progression. Genetic polymorphism in the eNOS gene can regulate its transcription and mediate NO production.

Therefore, in this study, it was aimed to reveal the relationship between eNOS T786C polymorphism and head and neck cancer, and contribute to the elucidation of the genetic background of the disease. And it was aimed to determine the possible role of eNOS T786C polymorphism in patients with head and neck cancer in Mersin region,



and also to determine the prevalence of eNOS T786C polymorphism in the population by finding the allele frequency of eNOS T786C polymorphism in healthy individuals by evaluating the results of the control group. A total of 89 individuals, 45 individuals diagnosed with head and neck cancer (Patient group) and 44 individuals who were found to have no systemic disease (Control group), were included in the study. Genomic DNAs belonging to control and patient groups were isolated from whole blood. eNOS T786C polymorphisms were detected with a real-time PCR instrument (LightCycler480 II, Roche) using mutation detection kits.

The frequency of TT, TC and CC genotype in the patient group of eNOS T786C polymorphism was 20.0, 35.6 and 44.4%, respectively, and 2.3, 56.8 and 40.9% in the control group. When compared to the TT genotype, those with the TC genotype were 0.071 times ($p = 0.016$), those with the CC genotype were 0.123 times ($p = 0.058$), in addition, it was determined that individuals carrying the C allele had a 0.729 times ($p = 0.319$) lower risk of developing head and neck cancers compared to individuals carrying the T allele.

As a result, it was thought that eNOS T786C variants could be considered as a risk factor for the development of head and neck cancers.

Keywords: Head and neck cancers, polymorphism, eNOS, T786C, Nitric oxide.

Giriş

Baş ve boyun kanserleri, dünyada en sık görülen 6. kanser türüdür ve risk faktörlerine daha fazla maruz kalınmasından kaynaklı erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan daha fazladır [1,2]. Baş ve boyun kanserlerinin etiyolojisinde sık karşılaşılan çeşitli faktörler bulunmaktadır. Tütün kullanımı, sigara ya da pipo kullanımı ile veya çiğneme ile olsun üst solunum- sindirim yolu tümörlerine (larenks, hipofarenks ve orofarenks kanserleri) yatkınlığı arttırmaktadır [3,4]. Anamnezinde primer bir baş ve boyun kanseri olan hastada ise, beş yıl içerisinde ikinci bir primer baş ve boyun kanseri görülme olasılığı oldukça yüksektir [5]. Bölge kanserleşmesi baş ve boyun kanserlerinin anlaşılmasında ve tanı tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemli bir kavramdır [6]. Bu kavram baş ve boyun bölgesinde ağız boşluğu, orofarenks, larenks ve özofagus kanserlerinde tanımlanmıştır. Çok basamaklı karsinogenezis (multistep carcinogenesis), normal hücreden kanser hücresine geçişte çeşitli genetik değişikliklerin biriktiği süreçtir. Bir veya birkaç genetik değişiklik sonucu kök hücrelerden biri, normal büyüme kontrolünü kaybeder ve komşu hücrelere göre daha fazla büyüme avantajı elde eder. Bunun sonucunda da bir klon haline dönüşür. Bu klon genişleyerek çevresindeki normal mukoza hücrelerinin yerini alır ve bir “bölge” haline gelir [7]. Bu bölgenin lokalizasyonu ve yayılımını belirlemede diagnostik laboratuvar verileri oldukça önemlidir. Boyun bölgesinde bulunan bir kitlenin kaynağının belirlenmesinde, özellikle de tümör üst solunum sindirim sistemi kaynaklı ise endoskopik muayene yapılmaktadır. Ancak kesin tanı için histopatolojik inceleme şarttır. Özellikle nedeni belirlenemeyen boyun kitlelerinde ince iğne aspirasyon biyopsisi tanı yolunda ilk seçenek olarak görülmektedir. Orijini tespit edilen boyun kitlelerinde ise, punch biyopsi veya insizyonel biyopsi tanısal yöntem olarak kullanılmaktadır [8].

Laboratuvar çalışmalarının baş ve boyun kanserlerinin tanısındaki yeri kısıtlı olmakla birlikte, kişiselleştirilmiş tıp ile ilgili ilişkilendirme çalışmaları için genomda en sık rastlanan DNA dizisi varyasyonu tipi olan tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), birçok hastalık için önemli belirteçler haline gelmiştir [9,10]. SNP'lerin, promoterler, eksonlar, intronlar ve 3'- 5'translasyonu yapılmamış bölgeler de dahil olmak üzere farklı gen bölgelerinde yer aldığı bildirilmektedir. Bu nedenle, gen ekspresyonlarındaki değişiklikler, bunların kanser duyarlılığı ve ilerlemesi üzerindeki etkilerinin belirlenmesinde, SNP'lerin konumu da oldukça önemlidir [10].

Nitrik oksit (NO) kanser oluşumunu ve ilerlemesini modüle etmede önemli bir rol oynadığını gösteren kanıtlar artmaktadır [11]. NO, pek çok hücrede nitrik oksit sentaz (NOS) enzim ailesi tarafından katalizlenen reaksiyon ile sentezlenmekte ve bu enzim L-arginin ile oksijen (O₂) molekülleri, NO ve sitrüllin moleküllerine dönüştürmektedir. NOS enziminin üç izoformu tanımlanmış olup, ikisi yapısal, üçüncüsü ise sitokin ve diğer bileşikler tarafından uyarılabilen formdur. Bu izoformların, farklı hücre tiplerinde bulunduğu, farklı yerlerde lokalize olduğu, regülasyonları, katalitik özellikleri ve inhibitör duyarlılıklarının farklı olduğu bildirilmiştir. [12]. Endotelial NOS (eNOSveya NOS3), endotel hücreleri ve baş ve boyun ve mide kanserleri gibi belirli kanser hücreleri tarafından temel olarak ifade edilen üç fonksiyonel izoformdan biridir [13-15]. eNOS geninde meydana gelecek bir varyasyon fonksiyon



değişikliğine yol açar ve koroner arter hastalığı, miyokard enfaktüsü gibi vasküler bozuklukla ilişkili hastalıklar başta olmak üzere kanser tiplerinin de dahil olduğu birçok hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmektedir [12]. Yapılan araştırmalarda ırklar arasında değişiklik olduğundan spesifik genetik varyantların sadece belli ırklara özgü olduğu düşünülebilir. eNOS geninin, fonksiyonel olarak polimorfik olduğu gösterilmiş olup, eNOS sentezinde ve salınımında düzensizliğe yol açan çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır [12]. Bu polimorfizmler arasında farklı etnik gruplarda birçok kanser türüyle ilişkisi araştırılan ve promotor bölgesinde bulunan eNOS T786C(rs2070744) polimorfizmi ile ilgili çalışmalar hız kazanmaktadır [15,16].

Bu bilgilerin ışığı altında çalışmamızda baş ve boyun kanserlerinde eNOS T786C gen polimorfizminin olası rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Yöntem

Çalışma Grubu ve Örnek Alımı

Çalışmaya, 7'si kadın, 38'si erkek 45 baş ve boyun kanseri tanısı alan birey (hasta grubu) ve yine aynı polikliniğe başvuranlar arasından herhangi bir hastalığı olmadığı tespit edilen 8'i kadın, 36'sı erkek 44 birey (Kontrol grubu) olmak üzere toplam 89 birey dahil edildi ve EDTA'lı tüplere alınan kanlar +4 °C'de saklandı.

Çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulun 07.11.2018 ve 2018/453 no'lu kararınca onaylandı ve çalışmaya katılan tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alındı.

eNOS T786C analizi

Çalışma günü, DNA izolasyonunda High Pure PCR Template Preparation Kit kullanıldı. eNOS T786C analizinde kullanılan primer ve prob dizileri tablo 1'de, PCR koşulları Tablo 2'de verildi.

Tablo 1;eNOS T786C PCR analizi için kullanılan primer ve prob dizileri

Primer ve Problar	Primer ve Prob Dizileri
Forward Primer	5'-CCACCAGGGCATCAAGCT- 3'
Reverse Primer	5'-CGCAGGTCAGCAGAGAGACTA- 3'
Vic Probu	5'-yakima yellow-CTGGCTGGCTGAC- 3'
Fam Prob	5'-Fam-TCCCTGGCCGGCT- 3'

Tablo 2. eNOS T786C gen polimorfizm analizi için PCR koşulları

PCR aşamaları		Hedef ısı (°C)	Bekleme süresi (sn)
Denatürasyon		95	600
Amplifikasyon (40 Döngü)	Denatürasyon	95	15
	Anneal/extend	60	60
Soğuma		40	30

İstatistiksel Yöntemler

Cinsiyet, genotipler, hasta- kontrol grubu gibi kategorik türdeki değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler sayı (n) ve yüzdelik (%) biçiminde verilmiş olup, sürekli türdeki yaş değişkeni için tanımlayıcı istatistikler min-max ve mean±SD cinsinden verildi. Allelerin genotiplere dağılımı ve bu dağılıma ait beklenen değerlerle olan uyumu (Hardy Weinberg dengesi) cinsiyet ve hasta- kontrol grupları için ayrı ayrı Ki-Kare testi ile test edildi. Cinsiyet ve hasta-kontrol grupları arasında yaş ortalamalarında student t test kullanıldı. Kontrol ve hasta, kadın ve erkek grupları arasındaki genotip ve allellerin oluşturduğu riskler binary lojistik



regresyon analizi ile yapılmış olup ve/veya %95 güven aralıkları verildi. $p < 0.05$ olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma Grubunu Oluşturan Bireylerin Tanımlayıcı Bilgilerine Ait Bulgular

Çalışmaya dahil edilen, baş ve boyun kanseri tanısı alan 45 hastanın, baş ve boyun kanser türlerine ait sayı ve yüzdeleri: Dudak malign neoplazmları 4 hasta (%4,5) saptanırken sırasıyla, dil malign neoplazmları, diğer ve tanımlanmamış türler 3 hasta (%3,4), ağız tabanı malign neoplazmları 2 hasta (%2,2), parotis bezi malign neoplazmı 1 hasta (%1,1), majör tükrük bezlerinin malign neoplazmları, diğer ve tanımlanmamış 1 hasta (%1,1), orofarinks malign neoplazmı 1 hasta (%1,1), nazofarinks malign neoplazmı 1 hasta (%1,1), sinüslerin malign neoplazmı 1 hasta (%1,1), hipofarinks malign neoplazmı 1 hasta (%1,1), dudak, oral kavite ve farinksin malign neoplazmları, diğer ve 1 hasta (%1,1), larinks malign neoplazmı 23 hasta (%25,8), derinin diğer malign neoplazmları 6 hasta (%6,7), tiroid bez malign neoplazmı 4 hasta (%4,5) olarak saptandı.

Çalışmaya dahil edilen yaşları minimum 33, maksimum 89 arasında olan 89 bireyin yaş ortalamaları $61,63 \pm 12,43$ yaş olarak bulundu. Baş ve boyun kanseri olan 45 hastanın yaş ortalaması $61,40 \pm 12,00$ olup, 44 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması $61,86 \pm 13,00$ olarak belirlendi. Gruplar arası yaş ortalamasının anlamlı olmadığı bulundu ($p = 0,862$). Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerin %16,9'unun kadın ve %83,1'inin erkek olduğu saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin cinsiyet gruplarındaki yaş ortalamasına ait bulgular

		Cinsiyet	n	Mean	Std. Deviation	p
Kontrol	Yaş	Kadın	8 (%18,2)	66,38	7,891	0.283
		Erkek	36 (%81,8)	60,86	13,764	
Hasta	Yaş	Kadın	7 (%15,6)	64,29	16,879	0.622
		Erkek	38 (%84,4)	60,87	11,092	

n: Örnek sayısı p: Gruplar arası anlamlılık derecesi

Baş ve boyun kanseri ve kontrol gruplarında eNOS T786C genotiplerinin dağılımına ilişkin veriler

Baş ve boyun kanseri ve kontrol grupları arasındaki genotip ve allellerin oluşturduğu riskler binary logistik regresyon analizi ile yapılmış olup, eNOS T786C genotipleri ve allellerin dağılımı ve oluşturdukları riskler Tablo 4'de verildi.

Tablo 4. Baş ve boyun kanseri ve kontrol gruplarında eNOS T786C genotiplerinin dağılımı ve oluşturdukları riskler

Genotip	Hasta (%)	Kontrol (%)	OR	Güven Aralığı (%95)	p
TT	9 (20,0)	1 (2,3)	---		
TC	16 (35,6)	25 (56,8)	0,071	0,008-0,616	0,016
CC	20 (44,4)	18 (40,9)	0,123	0,014-1,073	0,058
TT	9 (20,0)	1 (2,3)	---		
TC+CC	36 (80,0)	43 (97,7)	0,093	0,011-0,770	0,028

Allel sıklığı					
T	34 (37,8)	27 (30,6)	---		
C	56 (62,2)	61 (69,4)	0,729	0,391-1,357	0,319

n: Örnek sayısı; p: Gruplar arası anlamlılık derecesi, OR: odds oranı

Elde edilen verilere göre, TT genotipiyle karşılaştırıldığında, diğer genotiplere sahip olmak baş ve boyun kanseri hastalığının oluşumunu azaltmaktadır. Ayrıca eNOS T786C polimorfizminde C alleli taşıyan bireylerde hastalık oluşturma riskinin T alleli taşıyan bireylere göre 0,729 kat daha az olduğu bulundu.

Baş ve boyun kanseri ve kontrol gruplarında cinsiyete göre eNOS T786C genotip ve allel dağılımına ait bulgulara anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak, hastalık oluşturma riski cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde; erkeklerde, TC ve TC+CC genotipine sahip olanların daha düşük riskli olduğu belirlendi (Tablo 5).

Tablo 5. Cinsiyet gruplarında eNOS T786C genotip ve allel dağılımı

	Genotip	Hasta n(%)	Kontrol n(%)	OR	Güven Aralığı (%95)	P
KADIN	TT	1 (14,3)	0 (0)	---		
	TC	3 (42,9)	5 (62,5)	0,212	0,006-6,816	0,381
	CC	3 (42,9)	3 (37,5)	0,333	0,010-11,340	0,542
	TC+CC	6 (85,7)	8 (100)	0,255	0,009-7,356	0,425
	Allel sıklığı					
	T	5 (35,71)	5 (31,25)	---		
	C	9 (64,29)	11 (68,75)	0,818	0,179-0,744	0,796
ERKEK	TT	8 (21,1)	1 (2,8)	---		
	TC	13 (34,2)	20 (55,6)	0,081	0,009-0,728	0,025
	CC	17 (44,7)	15 (41,7)	0,142	0,015-1,268	0,081
	TC+CC	30 (78,9)	35 (97,2)	0,107	0,012-0,906	0,040
	Allel sıklığı					
	T	29 (38,16)	22 (30,56)	---		
	C	47 (61,84)	50 (69,44)	0,713	0,360-1,410	0,331

p: Gruplar arası anlamlılık derecesi; n: Örnek sayısı, OR: odds oranı

Genotip dağılımı ve yaş arasındaki bulgular değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$, Tablo 6)



Tablo 6. Çalışma grubunda genotip dağılımı ile yaş arasındaki ilişki

	Genotipler	n	Min- Max	Mean±sd	p
Yaş	CC	38 (%42,7)	41-87	62,16±12,30	0.936
	TC	41 (%46,1)	33-89	61,34±13,50	
	TT	10 (%11,2)	50-77	60,80±8,80	
	Toplam	89	33-89	61,63±12,43	

Tartışma

Dünya genelinde baş ve boyun kanserleri arasında, ağız boşluğu, farenks ve gırtlakta ortaya çıkan maligniteler en sık görülenlerdir. 100.000 erkek ve kadın için, yaş standardize edilmiş insidans oranları, sırasıyla 12.7 ve 3.7'dir [17]. Dünya geneline bakıldığında tiroid kanseri insidans oranı %3,1, mortalite oranı %0,43; larenks kanseri insidans oranı %0,98, mortalite oranı %0,99; dudak oral kavite kanseri insidans oranı %2,0, mortalite oranı %1,9; nazofarenks kanseri insidans oranı %0,71, mortalite oranı %0,76 iken, hipofarenks kanserinde insidans %0,45 mortalite oranı %0,37 olarak bildirilmektedir [18,19]. Türkiye'deki tiroid kanseri insidansı %5,9 mortalite oranı %0,63, larenks kanseri insidans oranı %1,8 mortalite oranı %1,2, dudak oral kavite kanseri insidansı %0,90 mortalite oranı %0,47, nazofarenks kanseri insidans oranı %0,47 mortalite oranı %0,49 iken, hipofarenks kanserinde insidans %0,11 mortalite oranı %0,08 olarak bildirilmektedir [18]. Baş ve boyun kanserleri arasında tiroid ve dudak oral kavite kanseri en sık görülen kanserler olurken, ülkemizde de tiroid ve larenks kanseri baş ve boyun kanserleri içinde en sık görülen kanserdir ve erkeklerde baş ve boyun kanserleri daha fazla görülmektedir [18,20]. Ayrıca, hem dünya da hem de ülkemizde tiroid kanserinin kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır [18,21]. Bu çalışmada; larinks malign neoplazmi en fazla görülürken sırası ile onu derinin diğer malign neoplazmları ve aynı oranda tiroid bez malign neoplazmi, dudak malign neoplazmları izledi.

Kanser için erken tanıda kullanabilecek tanı testleri sınırlı sayıdadır. Kanserinin erken tanısını desteklemeye yönelik bazı kanser belirteçleri mevcut olmakla birlikte şu ana kadar bulunan belirteçlerin hem özgüllüğü hem de duyarlılığı istenen seviyelerde değildir [22]. Kanser tanısında kullanılan yöntemler; fizik muayene, görüntüleme teknikleri ve biyopsidir [23]. Bununla birlikte laboratuvar çalışmalarının baş boyun kanserlerinin tanısındaki yeri kısıtlı olmakla birlikte, kişiselleştirilmiş tıp ile ilgili ilişkilendirme çalışmaları için genomda en sık rastlanan DNA dizisi varyasyonu tipi olan tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), kanserleri içeren birçok hastalık için önemli belirteçler haline gelmiştir [9,10]. SNP'lerin, promoterler, eksonlar, intronlar ve 3'-5'translasyonu yapılmamış bölgeler de dahil olmak üzere farklı gen bölgelerinde yer aldığı bildirilmektedir. Bu nedenle, gen ekspresyonlarındaki değişiklikler ve bunların kanser duyarlılığı ve ilerlemesi üzerindeki etkilerinin belirlenmesinde, SNP'lerin konumunda oldukça önemlidir [10].

Bugüne kadar baş boyun kanseri ve SNPler üzerinde yapılan çalışmalarda, NO'nin kanser oluşumu ve ilerlemesini modüle etmede önemli bir rol oynadığını göstermektedir [11]. NO'nin, tümör biyolojisinde hem tümörü oluşumunu destekleyici hem de inhibe edici etkileri olduğu bildirilmiştir [24,25]. Literatürdeki çalışmalar, eNOS'un anjiyogenez, apoptoz, hücre döngüsü, invazyon ve metastaz gibi kanserle ilişkili olayları modüle edebileceğini göstermektedir [24]. Stresin kanser gelişiminde önemli bir faktör olduğu ve eNOS'un kronik stresin neden olduğu tümör oluşumu ve gelişiminde çok önemli bir rol oynadığı gösterilmektedir. Bu bulgular, eNOS'un karsinogenezi teşvik eden anahtar bir faktör olduğunu öne sürmektedir. Ayrıca eNOS geninin polimorfizmlerinin plazma NO konsantrasyonları üzerindeki etkileri de bildirilmiştir. T-786C ve 4a / b polimorfizmleri neticesinde oluşan mutant allellerin eNOS aktivitesini değiştirdiği ve NO sentezi ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. eNOS polimorfizmleri, eNOS ekspresyonunu etkileyerek karsinogenez sürecini etkileyebilir. eNOS T- 786C polimorfizmi ile farklı kanser türleri arasında ilişkinin incelendiği çalışmalar mevcuttur ve bu çalışmalarda eNOS varyantları risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Etnik kökene dayalı çalışmalarda ise Kafkasyalılarda yüksek kanser riski tespit edilirken, Asyalılarda bu yönde bir bulguya rastlanmamıştır [26].



eNOS geninin ve oral kanserin genetik düzenlemesi arasındaki ilişki hakkındaki çalışmada, Tayvanlı bir popülasyonda eNOS T786C ve G894T polimorfizmleri ve skuamöz OSCC, ile etkileri araştırılmış ve oral kansere T786C ve G894T'nin OSCC insidansı ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığını gözlemlemiş ancak betel somun tüketicileri arasında oral kansere karşı artan duyarlılık ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. eNOS T786C polimorfizminin Tayvanlı erkek popülasyonda OSCC gelişme riskini artırdığı göstermişlerdir. [27].

Baş ve boyun skuamöz hücreli ve oral mukoza karsinomlarında yapılan immünohistokimyasal çalışmada, eNOS ve iNOS protein ekspresyon oranları incelenmiş ve sonuçları klinikopatolojik faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Çalışma sonuçları tümör evreleri ile korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Oral mukoza, endotel hücreler ve lenfositlerde bunun tersine, her iki NOS izoformu, HNSCC'de ise tümör sınırlarında eNOS'un eksprese edildiği ve tümör örneklerinin %64'ü pozitif bir eNOS immünoaktivitesi, %55'inin pozitif iNOS immünoaktivitesi gösterdiği bildirilmiştir. HNSCC'lerde her iki NOS protein izoformunda ilgili miktarlarda ifade edebildiği ve sentezlenmiş NO'nun anjiyogenetik modelleri destekleyebileceği ve tümör ilerlemesinde etkili olduğu bildirilmiştir [28].

Neoanjiyogenez ve apoptozun inhibisyonu, tümör oluşumunun başlıca nedenleri olarak kabul edilen iki faktördür. NOS tarafından sentezlenen NO, tümör büyümesinde, yayılmasında ve damarlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada, tonsillit hastalıklarında ifade edilen anjiyojenik ve proapoptotik sitokinlerin lokalizasyonunun karşılaştırmalı değerlendirmesi yapılmıştır. Tonsil kanseri, kronik tonsillit ve sağlıklı grupta eNOS, iNOS ve kaspaz-3'ün immünohistokimyasal analizi reaksiyonu tespit edilmiş olup, kanser grubunda yüksek düzeyde damarlanmış bölgelerin endotel hücrelerinde yüksek eNOS oluşumu, kronik tonsillit iltihabında lamina propria damarlarında değişken eNOS ekspresyonu ve sağlıklı tonsil dokusunda küçük damarların endotel hücrelerinin sitoplazmasında yüksek ekspresyon belirlenmiştir. Araştırma sonuçları, karsinomatöz dokuda yüksek eNOS ekspresyonu göstermiştir. Kronik bademcik iltihabındaki eNOS ekspresyonu, lenfosit dolaşımını düzenlemedeki rolünü doğruladığı ve kanserin kötü huylu epitel hücrelerinde kaspaz-3'ün düşük ekspresyonunun, apoptozun oldukça sık olduğu ve lenfatik foliküllerin germinal merkezlerinde yoğunlaştığı kronik tonsillit dokusuna kıyasla azalmış apoptoz kapasitesi gösterdiği raporlanmıştır. İyi huylu ve kötü huylu süreçler arasındaki eNOS ve kaspaz-3 ekspresyonunun lokalizasyonundaki farklılıklar, kronik inflamasyon ve tümörlerin kesin morfolojik ayrımı için umut verici bir araç olabileceği bildirilmiştir [29].

OSCC'nin genetik faktörünün belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada, 786T / C ve 894 G / T ve intron 4b / a polimorfizminin genotiplendirilmesi analizleri gerçekleştirilmiş -786 T / C ve intron 4b / a VNTR varyant allellerinin homozigot taşıyıcılarında oral kanser riskinde önemli bir artış olduğu gösterilmiştir. eNOS polimorfizmlerinin Sırp popülasyonundaki OSCC risk seviyelerini önemli ölçüde etkilediği bildirilmiştir [30]. Bu çalışmada elde edilen verilere göre, TT genotipiyle karşılaştırıldığında, TC, CC ve TC+CC genotipine sahip olmak baş ve boyun kanseri hastalığının oluşumunu azaltmaktadır.

Globocan verilerine göre Türkiye'de tiroid ve larenks kanseri, baş ve boyun kanserleri içinde en sık görülen kanserlerdir ve erkeklerde daha fazla görülmektedir [18,20]. Bu çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin %16,9 kadın ve %83,1 erkek olduğu saptanırken, Cinsiyetlerde, hastalık oluşturma riski değerlendirildiğinde ise TT genotipine göre, erkeklerde, TC ve CC genotipine sahip olanların daha düşük riskli olduğu ve C alleli taşıyan TC+CC genotipine sahip olanlarında, daha düşük risk taşıdığı bulunurken, C allelinin T'ye göre düşük bulunan riski anlamlı bulunmamıştır.

eNOS ve kanser ile ilişkili olarak yapılan çalışmaların bazılarında, cinsiyet farklılıkları tespit edilmiş ve bu durum östrojen modülasyonu ile açıklanmaya çalışılmıştır. Östrojenin, MAP kinaza bağlı mekanizmalar aracılığıyla eNOS'u aktif hale getirebildiği bulunmuştur [149]. Bu çalışmada, genotip ve allel dağılımının cinsiyet gruplarında eNOS T786C TT, TC ve CC genotipleri sırasıyla kadın hasta bireylerde %14,3, 42,9, 42,9 ve erkek hasta bireylerde ise % 21,1, 34,2, 44,7 olarak bulundu. Ayrıca eNOS T786C C alleli kadın hasta bireylerde %64,29, erkek bireylerde %61,84 sıklıkta bulundu.

Dünya nüfusunun artışına ve nüfustaki yaşlanmaya bağlı olarak 2025 yılında toplam 19,3 milyon yeni kanser vakası olacağı belirtilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen baş ve boyun kanseri olan 45 hastanın yaş ortalaması 61,40±12,00 ve 44 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması 61,86±13,00 olarak bulundu. Genotip dağılımı ve yaş arasındaki bulgular değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir



fark saptanmadı ($p>0.05$). Elde edilen bu sonuçlara göre, eNOS varyantlarının bulunma durumunun yaş ile ilişkili olmadığı düşünülebilir.

eNOS polimorfizmleri ve kanser riski arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Ancak eNOS polimorfizmlerinin kanser ve birçok hastalıkla ilişkili olduğu da kabul gören bir gerçek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmanın verileri de değerlendirildiğinde, homozigot wild tipe göre (TT), heterozigot ve homozigot mutant tipinin hastalığın gelişiminde daha az riskli olduğu bulundu.

Genetik çalışmalarda, başta coğrafik farklılık olmak üzere, örneklem büyüklüğü, kullanılan örnek ve yapılan analize kadar birçok faktör sonucu etkilemektedir. eNOS gen polimorfizmi ile baş ve boyun kanseri arasındaki ilişkiyi daha ayrıntılı ortaya koymak için, baş ve boyun kanseri hastalarının hastalık seyrine ve alt türlerine göre sınıflandırılarak ve hasta sayısı artırılarak bu polimorfizmin araştırılacağı ileri araştırmalar önermekteyiz. Ayrıca bununla birlikte hastalığa katkıda bulunan bitişik fonksiyonel varyantları bulmak için hala genetik belirteçler olarak kullanılabilirler.

Katkı Belirtme ve Teşekkür

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2019-1-TP2-3411

Kaynaklar

1. Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(2), 69-90.
2. Cooper, J. S., Porter, K., Mallin, K., Hoffman, H. T., Weber, R. S., Ang, K. K., ... & Langer, C. J. (2009). National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 31(6), 748-758.
3. Vaughan, C. W., CW, V., & SM, S. (1980). Carcinogenesis in the upper aerodigestive tract.
4. Sellars, S. L. (1979). Epidemiology of oral cancer. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 12(1), 45.
5. Goldsher, M., Bartal, A., Eliachar, I., & Robinson, E. (1977). Laryngeal carcinoma associated with multiple additional primary tumors: Immunologic studies. *Archives of Otolaryngology*, 103(9), 550-552.
6. Polat, B., Hafız, G. (2012). Baş ve Boyun Kanserleri. Kayhan, F.T. (Ed.), Klinik Gelişim (ss.104- 105). İstanbul: İstanbul Tabipler Odası
7. Braakhuis, B. J., Tabor, M. P., Kummer, J. A., Leemans, C. R., & Brakenhoff, R. H. (2003). A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer research*, 63(8), 1727-1730.
8. Nadal, A., & Cardesa, A. (2003). Molecular biology of laryngeal squamous cell carcinoma. *Virchows Archiv*, 442(1), 1-7.
9. Shastri, B. S. (2002). SNP alleles in human disease and evolution. *Journal of human genetics*, 47(11), 0561-0566.
10. Deng, N., Zhou, H., Fan, H., & Yuan, Y. (2017). Single nucleotide polymorphisms and cancer susceptibility. *Oncotarget*, 8(66), 110635.
11. Vahora, H., Khan, M. A., Alalami, U., & Hussain, A. (2016). The potential role of nitric oxide in halting cancer progression through chemoprevention. *Journal of cancer prevention*, 21(1), 1.
12. Balcı, Ş., eNOS T786C VE G894T Polimorfizmlerinin Koroner Arter Hastalığında Risk Olarak Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 2012.
13. Wang, L., Shi, G. G., Yao, J. C., Gong, W., Wei, D., Wu, T. T., ... & Xie, K. (2005). Expression of endothelial nitric oxide synthase correlates with the angiogenic phenotype of and predicts poor prognosis in human gastric cancer. *Gastric Cancer*, 8(1), 18-28.
14. Alderton, W. K., Cooper, C. E., & Knowles, R. G. (2001). Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochemical journal*, 357(3), 593-615.
15. Mozet, C., Marin, D. G., Bertolini, J., Tannapfel, A., Wichmann, G., & Dietz, A. (2009). Nitric oxide synthase (NOS2/3) expression in head and neck squamous cell carcinomas in correlation with clinical patterns.



- Oncology Research and Treatment, 32(11), 655-660.
16. Jang, M. J., Jeon, Y. J., Kim, J. W., Chong, S. Y., Hong, S. P., Oh, D., ... & Kim, N. K. (2013). Association of eNOS polymorphisms (-786T> C, 4a4b, 894G> T) with colorectal cancer susceptibility in the Korean population. *Gene*, 512(2), 275-281.
 17. Lee, Y. C. A., Li, S., Chen, Y., Li, Q., Chen, C. J., Hsu, W. L., ... & Ma, H. (2019). Tobacco smoking, alcohol drinking, betel quid chewing, and the risk of head and neck cancer in an East Asian population. *Head & neck*, 41(1), 92-102.
 18. International agency for research on cancer 2020, World Health Organization, <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf> (26.06.2019).
 19. International agency for research on cancer 2020, World Health Organization <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf> (29.11.2020).
 20. HR, F. J. S., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 127(12), 2893-917.
 21. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136(5), E359-E386.
 22. Malati, T. (2007). Tümör belirteçleri: Genel bir bakış. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 22 (2), 17-31.
 23. Kanser Taraması, Neolife, <https://neolife.com.tr/kanser-taramasi> (23.11.2020).
 24. Fukumura, D., Kashiwagi, S., & Jain, R. K. (2006). The role of nitric oxide in tumour progression. *Nature Reviews Cancer*, 6(7), 521-534.
 25. Lechner, M., Lirk, P., & Rieder, J. (2005, August). Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in tumor biology: the two sides of the same coin. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 15, No. 4, pp. 277-289). Academic Press.
 26. Wu, X., Wang, Z. F., Xu, Y., Ren, R., Heng, B. L., & Su, Z. X. (2014). Association between three eNOS polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(13), 5317-24.
 27. Su, C. W., Chien, M. H., Lin, C. W., Chen, M. K., Chow, J. M., Chuang, C. Y., ... & Yang, S. F. (2018). Associations of genetic variations of the endothelial nitric oxide synthase gene and environmental carcinogens with oral cancer susceptibility and development. *Nitric Oxide*, 79, 1- 7.
 28. Mozet, C., Marin, D. G., Bertolini, J., Tannapfel, A., Wichmann, G., & Dietz, A. (2009). Nitric oxide synthase (NOS2/3) expression in head and neck squamous cell carcinomas in correlation with clinical patterns. *Oncology Research and Treatment*, 32(11), 655-660.
 29. Lukes, P., Pácová, H., Kucera, T., Vesely, D., Martinek, J., & Asti, J. (2008). Expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase and caspase-3 in tonsillar cancer; chronic tonsillitis and healthy tonsils. *Folia Biol*, 5, 141-145.
 30. Carkic, J., Nikolic, N., Nisevic, J., Lazarevic, M., Kuzmanovic-Pficer, J., Jelovac, D., & Milasin, J. (2020). Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms/haplotypes are strong modulators of oral cancer risk in Serbian population. *Journal of Oral Science*, 19-0310.
 31. Chen, Z., Yuhanna, IS, Galcheva-Gargova, Z., Karas, RH, Mendelsohn, ME ve Shaul, PW (1999). Östrojen reseptörü a, östrojen tarafından endotelial nitrik oksit sentazın non-genomik aktivasyonuna aracılık eder. *Klinik araştırma Dergisi*, 103 (3), 401-406.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Erken ve Uzamış Salınlımlı Takrolimusta Hedefte Olma Oranları
Büyük Merkez Deneyimi****Dr. Öğretim Üyesi Murat Sevmiş¹**¹*Yeniyüzyıl Üniversitesi Özel GOP Hastanesi***Corresponding author: Murat Sevmiş***Giriş**

Takrolimus, böbrek nakli sonrası rejeksiyon ataklarının önlenmesinde idame immüsupresif tedavinin en önemli basamağını oluşturmaktadır (1). İlaç kullanımı sırasında hedef değerlerin altında olmak rejeksiyon atakları, üstünde olmak akut ve kronik toksisite ile ilişkilidir (1,2). Dünya'daki transplantasyon merkezlerinde hedefte olma oranları farklılık göstermekle birlikte özellikle erken dönemde (posttransplant ilk 3 ay içinde) hedef aralıklarda kalma oranları %50 civarındadır (3). Merkezimiz ülkemizde en fazla nakil yapan merkezlerden biridir. Takrolimusun erken ve uzamış salınlımlı formları ile hedefte kalma ve klinik sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

2019-2020 yılları arasında merkezimizde nakil yapılan 48 hasta rastgele seçildi. Hastalar erken salınlımlı (Grup 1) ve uzamış salınlımlı (Grup 2) takrolimus grupları olmak üzere iki guruba ayrıldı. Posttransplant ilk 6 ay sonuçları değerlendirildi. Diyabetik kişiler, TBC öyküsü olanlar, diltiazem kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların taburculuk anındaki, 1 3 ve 6. Aydaki takrolimus düzeyleri, hedef oranları, tahmini glomerüler filtrasyon hızları, takrolimus ilişkili metabolik değişiklikler (açlık kan şekeri, serum trigliserit düzeyleri), ilk 6 ay rejeksiyon oranları, enfeksiyon sıklıkları ve diyabet gelişimleri not edildi. Gruplar SPSS istatistik programı ile karşılaştırıldı. P <0.05 anlamlı kabul edildi.

Takrolimus hedefleri; ilk ay 10-12 ng/mL, 1-3 ay; 8-10 ng/mL ve > 6 ay, 5-8 ng/mL olarak planlandı.

Sonuçlar

Toplam 48 hasta (Grup 1; 36 hasta ve Grup 2; 12 hasta) değerlendirildi. Ortalama yaş 47±12,11 idi. Vücut kitle indeksi 26,35± idi. Taburculuk anında ortalama takrolimus düzeyi 10,72 ng/mL idi ve hedef aralıkta idi. Ancak hastalara göre oranlandığında oran sadece %65,5 idi. Aralık ±10 olarak değiştirildiğinde (9-13 ng/mL) hedefte hasta sayısı %84,5 saptandı.

Çalışma cohortu verileri tablo 1 de verilmiştir



Tablo 1: Cohort verileri

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
YAŞ, YIL	48	10,00	67,00	46,8542	11,81775
VKI, kg/m2	48	14,00	48,70	26,4031	6,02398
VERİCİ EGFR	48	72,00	133,00	105,3604	12,61276
1.AY EGFR	48	28,00	140,00	82,5560	24,80490
3.AY EGFR	48	27,00	121,00	69,8585	24,25734
6.AY EGFR	48	22,00	116,00	71,2854	23,02606
TABURCU TAKROLİMUS	48	6,60	15,87	10,7210	2,18100
TABURCU KREATİNİN	48	,64	2,14	1,0972	,35121
TABURCU GLUKOZ	48	83,00	259,00	121,9655	43,38571
1.AY TAKROLİMUS	48	4,33	20,00	13,2521	3,63904
1.AY KREATİNİN	48	,61	2,07	1,1866	,37833
1.AY GLUKOZ	48	80,00	232,00	111,1724	31,59348
3.AY TAKROLİMUS	48	3,11	18,64	10,3815	4,11750
3.AY KREATİNİN	48	,59	2,12	1,1919	,37387
3.AY GLUKOZ	48	83,00	209,00	112,6154	31,37015
6.AY TAKROLİMUS	48	2,89	14,30	8,3904	2,96118
6.AY KREATİNİN	48	,67	3,13	1,2988	,59758
6.AY GLUKOZ	48	81,00	343,00	112,9615	49,70833

Tablo:2 İki gurubun karşılaştırılması

Group Statistics						
	ADV_DENOVO	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	P DEĞER
AGE(yıl)	ADVAGRAF	12	52,2500	9,36264	2,70276	P>0.05
	PROGRAF	36	45,0556	12,11126	2,01854	
BMI(kg/m2)	ADVAGRAF	12	26,5333	3,37163	,97331	P>0.05
	PROGRAF	36	26,3597	6,71934	1,11989	
VERİCİ EGFR(ml/dak)	ADVAGRAF	12	107,0250	15,09125	4,35647	P>0.05
	PROGRAF	36	104,8056	11,86507	1,97751	
1.AY EGFR(ml/dak)	ADVAGRAF	12	81,2208	23,09415	6,66671	P>0.05
	PROGRAF	36	83,0011	25,64764	4,27461	
3.AY EGFR(ml/dak)	ADVAGRAF	12	64,9833	19,64493	5,67100	P>0.05
	PROGRAF	36	71,5791	25,73043	4,41273	
6.AY EGFR(ml/dak)	ADVAGRAF	12	64,3573	23,11059	6,96810	P>0.05
	PROGRAF	36	73,8257	22,85291	4,17235	
TABURCU TAKROLİMUS	ADVAGRAF	12	9,9163	1,71968	,60800	

(ng/ml)	PROGRAF	36	11,0276	2,29492	,50079	P>0.05
TABURCU KREATİNİN	ADVAGRAF	12	1,2113	,43096	,15237	
(mg/dl)	PROGRAF	36	1,0538	,31702	,06918	P>0.05
TABURCU GLUKOZ	ADVAGRAF	12	114,8750	43,31756	15,31507	P>0.05
(ng/dl)	PROGRAF	36	117,0476	43,43325	9,47791	
1. AY TAKROLİMUS	ADVAGRAF	12	11,8600	4,30612	1,52244	P>0.05
(ng/ml)	PROGRAF	36	13,7824	3,31350	,72306	
1. AY KREATİNİN	ADVAGRAF	12	1,2113	,41759	,14764	P>0.05
(mg/dl)	PROGRAF	36	1,1771	,37284	,08136	
1. AY GLUKOZ	ADVAGRAF	12	104,0000	16,35324	5,78174	
(ng/dl)	PROGRAF	36	113,9048	35,71261	7,79313	P>0.05
3.AY TAKROLİMUS	ADVAGRAF	12	8,1429	4,23876	1,60210	
(ng/ml)	PROGRAF	36	11,2063	3,85887	,88529	P>0.05
3.AY KREATİNİN	ADVAGRAF	12	1,3129	,45657	,17257	P>0.05
(mg/dl)	PROGRAF	36	1,1474	,34186	,07843	
3.AY GLUKOZ	ADVAGRAF	12	113,4286	42,20528	15,95210	
(ng/dl)	PROGRAF	36	108,6316	26,66085	6,11642	P>0.05
6.AY TAKROLİMUS	ADVAGRAF	12	9,5386	4,26084	1,61045	
(ng/ml)	PROGRAF	36	7,9674	2,32926	,53437	P>0.05
6.AY KREATİNİN	ADVAGRAF	12	1,2171	,97163	,36724	
(mg/dl)	PROGRAF	36	1,1447	,29695	,06813	P>0.05
6.AY GLUKOZ	ADVAGRAF	12	121,5714	90,89162	34,35380	P>0.05
(ng/dl)	PROGRAF	36	102,4211	15,57175	3,57241	

a. t cannot be computed because at least one of the groups is empty.

Tablo 3: Hedef oranları

	Takrolimus-IR (Prograf)	Takrolimus-ER (Advagraf)	P value
	N=36	N=12	
Post-RTx			
• Taburcluk	%82,4	%91,66	P=0,04
• 1. Ay	%52,7	%75	P=0,01
• 3. Ay	%62,3	%75	P=0,69
• 6. Ay	%83,25	%91,66	P=0,66

Toplam 5 hastada NODAT gelişti (1 hasta takrolimus ER, 4 hasta takrolimus IR; P= 0,05).

Enfeksiyon ve rejeksiyon oranları iki grup arasında benzer; p=0,68.



2 hastada TG > 500 mg/dl saptandı (1 hasta takrolimus IR ve 1 hasta takrolimus ER gurubunda)

Tartışma

Böbrek transplantasyonundan sonra hastaların de novo takrolimus ER ile takrolimus IR ile benzer hedeflere ulaşabildiğini göstermektedir. Gerekli terapötik takrolimus IR kan seviyelerine ulaşmak - toksisiteye neden olacak pikler ve rejeksiyon ile sonuçlanabilecek düşük çukur değerlerde olmamak- erken postoperatif dönemde oldukça önemlidir. Literatür tarandığında özellikle postransplant erken dönemde takrolimus hedef aralıklara ulaşmanın zor olduğunu (genelde %50-60 düzeyinde) göstermektedir (3). Verilerimiz erken dönemde (taburculuk ve postoperatif 1. ayda) takrolimus ER ile hedef değerlere daha kolay ulaşılabilirliğine işaret etmektedir. Ayrıca takrolimusun metabolik etkileri, enfeksiyon gelişimi ve rejeksiyon atakları üzerine olan etkileri gözönüne alındığında iki formülasyon arasında bir fark yoktur. Bu hastalara erken dönemde polifarmasi uygulanmaktadır. Takrolimus ER günlük tek doz kullanım nedeniyle hastaların ilaç uyumuna da katkı sağlayabilir. Literatürde takrolimus ER ile IR arasında klinik sonuçlarımlar arasında bir fark olmadığını göstermektedir (4). Çalışmamız az sayıda hasta ile yapılan kısa izlem süreli bir çalışmadır, verilerimiz erken dönem sonuçların literatür ile benzer olduğunu göstermektedir.

Sonuç

Takrolimus ER böbrek nakillerinde de novo kullanım açısından takrolimus IR'ye benzer klinik sonuçlara sahiptir.

Kaynaklar

1. Scalea JR, Levi ST, Ally W, Brayman KL. Tacrolimus for the prevention and treatment of rejection of solid organ transplants. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(3):333-42.
2. Jouve T, Noble J, Rostaing L, Malvezzi P. An update on the safety of tacrolimus in kidney transplant recipients, with a focus on tacrolimus minimization. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Apr;18(4):285-294.
3. Patel N, Cook A, Greenhalgh E, Rech MA, Rusinak J, Heinrich L. Overview of extended release tacrolimus in solid organ transplantation. *World J Transplant*. 2016 Mar 24;6(1):144-54.
4. Yang SS, Choi JY, Cho WT, Park JB, Kim SJ. A single center, open-label, randomized pilot study to evaluate the safety and efficacy of tacrolimus modified release, Advagraf, versus tacrolimus twice daily, Prograf, in sta

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Sağ Ventrikül Apikal Pacing İle Ortaya Çıkan Ventriküler Aktivasyon Sekansı Değişikliğinin, Her İki Ventrikülün Sistolik ve Diyastolik Fonksiyonları Üzerine Olan Akut Etkisinin Ekokardiyografi ve Radyonüklid Ventrikülografi İle Değerlendirilmesi

**Dr. Öğretim Üyesi Salih Topal¹, Dr. Mesut Başara², Doç.Dr. S. Kadri Açıkgöz³,
Öğr.Gör. Burak Sezenöz¹, Dr. Öğretim Üyesi Yakup Alsancak⁴,
Prof.Dr. Mustafa Ünlü⁵, Prof.Dr. H. Murat Özdemir¹**

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD

²Tarsus Devlet Hastanesi

³Yenimalle Eğitim araştırma hastanesi

⁴Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD

⁵Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı, yapısal kalp hastalığı olmayan olgularda, sağ ventrikül apikal pacing ile ortaya çıkan ventriküler aktivasyon sekansı değişikliğinin, her iki ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine olan akut etkisinin ekokardiyografi ve radyonüklid ventrikülografi (RVG) ile değerlendirilmesidir.

Yöntem: Hasta sinüs sendromu nedeni ile iki odacıklı kalp pili taşıyan 17 hasta çalışmaya alındı. Hastalar normal atriyoventriküler (AV) iletiye sahip, intrinsik ileti sırasında dar QRS izlenen ayrıca ventriküler elektrodun sağ ventrikül apeksinde konumlandırıldığı hastalardı. Hastalara öncelikle AAI modunda (Mod-1) 5 dakika sonra da DDD modunda (Mod-2-mümkün olan en kısa AV interval ile %100 ventriküler pacing sağlayarak) ekokardiyografi ve RVG yapıldı.

Bulgular: Sol atriyum çapı Mod-2'de Mod-1'e kıyasla anlamlı olarak daha büyüktü ($37,1\pm 3,9$ 'a karşılık $35,5\pm 2,4$; $p=0,014$). Ekokardiyografi ve RVG ile ölçülen sol ventrikül diyastol sonu volümü (SVDSV) Mod-2 sırasında Mod-1'e göre daha düşüktü ($96,3\pm 10,9$ 'a karşılık $110,8\pm 18,6$; $p=0,017$ ve 94 ± 11 'e karşılık $104,3\pm 11,6$; $p=0,02$). Benzer şekilde ekokardiyografi ve RVG ile hesaplanan atım volümü ve EF, Mod-2 sırasında Mod-1'e kıyasla daha düşüktü ($53,2\pm 9,4$ 'e karşılık $64,2\pm 11,3$; $p=0,008$, $43,8\pm 6,3$ 'e karşılık $54,9\pm 7,2$; $p=0,004$ ve $\%55,1\pm 5,1$ 'e karşılık $\%59,1\pm 4,5$; $p=0,003$, $\%46,8\pm 7,4$ 'e karşılık $\%52,9\pm 7,3$; $p=0,008$)

Triküspit lateral anulusundan ölçülen MPI değeri iki mod arasında benzerken ($0,46\pm 0,14$ 'e karşılık $0,47\pm 0,12$; $p=0,71$), mitral lateral anulustan Mod-2 için ölçülen MPI değeri, Mod-1'e göre daha yüksek bulundu ($0,51\pm 0,06$ 'ya karşılık $0,42\pm 0,05$; $p=0,001$). Mod-1 ve Mod-2 sırasında ölçülen tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) değerleri benzerdi ($21,8\pm 2,3$ 'e karşılık $20,9\pm 1,1$; $p=0,13$)

Sol ventrikül elektromekanik gecikme değeri, interventriküler elektromekanik gecikme ve interventriküler dissenkroni değeri Mod-2'de Mod-1'e kıyasla daha uzundu ($73,4\pm 28,5$ 'e karşılık $23,4\pm 12$; $p<0,001$ - $49,4\pm 20,3$ ' e karşılık $7,1\pm 12,7$; $p<0,001$ - $38,8\pm 12,1$ 'e karşılık $1,8\pm 3,7$; $p<0,001$)

Sonuç: Sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş ve HSS nedeniyle DDD kalıcı kalp pili taşıyan olgularda, intrinsik AV iletiden kısa AV aralıklı sağ ventriküler apikal pacing'e geçilmesi akut olarak SVDSV, atım volümü ve EF'nin azalmasına, sol atriyum çapı, MPI ve inter-intraventriküler dissenkroni değerlerinin artmasına neden oldu.

Anahtar Kelimeler: sağ ventrikül apikal pacing, intra-interventriküler dissenkroni, sistolik disfonksiyon.



Abstract

Aim: We aimed to evaluate the acute effect of ventricular activation sequence change induced by right ventricular apical pacing on the systolic and diastolic functions of the right and the left ventricle by echocardiography and radionuclide ventriculography (RNV) in patients without structural heart disease.

Methods: Seventeen patients with dual-chamber pacemakers implanted for sick sinus syndrome (SSS) were studied. All had intact atrioventricular (AV) nodal conduction and narrow intrinsic QRS complexes with an apically placed ventricular lead in the right ventricle. They were evaluated by echocardiography and RNV in two pacing modes; first in Mode-1: AAI with intrinsic AV conduction and 5 minutes later in Mode-2(DDD with the longest possible AV interval that resulted in 100% ventricular pacing).

Results: The left atrial diameter was larger in mode-2 compared to mode-1 ($37,1 \pm 3,9$ vs $35,5 \pm 2,4$; $p=0,014$). The LV end-diastolic volume was lower in mode-2 compared to mode-1 both by echocardiography and RNV ($96,3 \pm 10,9$ vs $110,8 \pm 18,6$; $p=0,017$, 94 ± 11 vs $104,3 \pm 11,6$; $p=0,02$). The LV stroke volume and EF were likewise lower with mode 2 compared to mode-1 by echocardiography and RNV ($53,2 \pm 9,4$ vs $64,2 \pm 11,3$; $p=0,008$, $43,8 \pm 6,3$ vs $54,9 \pm 7,2$; $p=0,004$ and $\%55,1 \pm 5,1$ vs $\%59,1 \pm 4,5$; $p=0,003$ and $\%46,8 \pm 7,4$ vs $\%52,9 \pm 7,3$; $p=0,008$).

Myocardial performance index (MPI) value was similar at the lateral tricuspid annulus ($0,46 \pm 0,14$ vs $0,47 \pm 0,12$; $p=0,71$) but was higher at the lateral mitral annulus in mode-2 compared to mode-1 ($0,51 \pm 0,06$ vs $0,42 \pm 0,05$; $p=0,001$). Tricuspid annular plane systolic excursion value was similar in the 2 pacing modes ($21,8 \pm 2,3$ vs $20,9 \pm 1,1$; $p=0,13$).

The LV and interventricular electromechanical delay and interventricular dyssynchrony values were higher in mode-2 compared to mode-1 ($73,4 \pm 28,5$ vs $23,4 \pm 12$; $p<0,001$, $49,4 \pm 20,3$ vs $7,1 \pm 12,7$; $p<0,001$, $38,8 \pm 12,1$ vs $1,8 \pm 3,7$; $p<0,001$).

Conclusion: In patients with structurally normal hearts and dual-chamber pacemakers implanted for SSS, a switch from intrinsic AV conduction to right ventricular apical pacing acutely resulted in a decrease in LV end-diastolic and stroke volumes and EF, an increase in the left atrial diameter, MPI and led to a higher level of intra-interventricular dyssynchrony.

Keywords: right ventricular apical pacing, intra-interventriküler dyssynchrony, systolic dysfunction

Giriş ve Amaç

Kalıcı kalp pili uygulaması, semptomatik bradikardilerin ve taşikardilerin tedavisinde, son kırk yıldır etkin bir şekilde kullanılmaktadır (1). İlaça dirençli kalp yetmezliği gibi yeni kalp pili uygulama endikasyonları tanımlansa da, hasta sinüs sendromu (HSS) ve atriyoventriküler (AV) ileti bozuklukları halen kalp pili uygulama endikasyonlarının başında gelmektedir (2,3).

Sağ ventrikül apeksi, uygulama kolaylığı, uzun dönem elektrot stabilitesi ayrıca iyi pacing ve sensing (algılama) fonksiyonu nedeni ile elektrot yerleştirilmesi için en sık tercih edilen bölgedir. Sağ ventrikül apikal pacing genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte, uzun dönemde sol ventrikül fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olabilmektedir (4). Bu olumsuz etkilerin temelinde, sağ ventrikül apikal pacing ile ortaya çıkan anormal ventriküler aktivasyon ve kontraksiyon yer almaktadır (5).

Son yıllarda, gereksiz sağ ventriküler pacing'i azaltmaya ve normal aktivasyon paternini korumaya yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Böylelikle sağ ventrikül apikal pacing neticesinde ortaya çıkan inter- ve intraventriküler dissenkroni (elektrikel ve mekanik) üzerine olan ilgi artmıştır.

Sağ ventrikül apikal pacing'in uzun dönemde sol ventrikül fonksiyonlarına olan olumsuz etkisi iyi bilinmekle birlikte akut etkileri ile ilgili çalışmalar sınırlıdır (6,7). Ayrıca uzun dönem sonuçları değerlendiren çalışmalar genellikle yapısal kalp hastalığı olan popülasyonda yapılmıştır. Eşlik eden bu yapısal kalp hastalıkları, sağ ventrikül apikal pacing' in, sol ventrikül fonksiyonları üzerine olan olumsuz etkisine katkıda bulunabilir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, yapısal kalp hastalığı olmayan olgularda sağ ventrikül apikal pacing ile ortaya çıkan ventriküler aktivasyon sekansı değişikliğinin, her iki ventrikülün sistolik ve diyastolik



fonksiyonları üzerine olan akut etkisini ekokardiyografi ve radyonüklid ventrikülografi (RVG) ile değerlendirmektedir.

Gereç ve Yöntem

2.1. Hasta Seçimi

Çalışma hastaları, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Anjiyografi ve Elektrofizyoloji polikliniğine kalıcı kalp pili kontrolü için başvuran hastalar arasından seçildi. Hasta sinüs sendromu nedeni ile iki odacıklı kalp pili takılmış olan ve pil kontrolü için başvuran tüm hastalar çalışmaya uygunluk açısından değerlendirildi. Hastalara EKG çekilerek pil kontrolleri yapıldı. Bazal EKG’ de dal bloğu veya geniş QRS kompleksi saptanmayan, ayrıca AV iletisi normal olan hastalar saptandı. Ventriküler elektrodun sağ ventrikül apikaline yerleştirilip yerleştirilmediği, pil takılma işlemi raporundan veya ön-arka ve lateral akciğer grafisinde ventriküler elektrodun konumundan değerlendirildi. Ventriküler elektrodun sağ ventrikül apeksine yerleştirildiği hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesi tüm hastalara yapılacak işlemler ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi ve hastalardan yazılı onamları alındı. Çalışma protokolü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu’ nun 02/06/2010 tarih ve 34 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardı;

- 1- 18-80 yaş arasında olmak
- 2- Hasta Sinüs Sendromu nedeni ile iki odacıklı kalp pili yerleştirilmiş olması
- 3- Bazal EKG’ nin sinüs ritminde olması
- 4- Atriyoventriküler iletinin normal olması
- 5- Ventriküler elektrodun sağ ventrikül apeksinde konumlanmış olması

Çalışmaya almama kriterleri ise şunlardı;

- 1- Pace edilmemiş QRS komplekslerinde dal bloğu veya intraventriküler ileti gecikmesi
- 2- Bazal EKG’ de AF saptanması
- 3- Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ($EF < \% 55$)
- 4- Orta veya ciddi derecede mitral yetmezliği, aort yetmezliği, mitral darlığı ya da aort darlığı olması
- 5- Ciddi Koroner Arter Hastalığı (En az bir koroner arterde $\% 50$ ve üzerinde darlık) mevcudiyeti
- 6- Ekokardiyografik inceleme sırasında hastanın görüntü kalitesinin değerlendirme için yetersiz olması

2.2. Ekokardiyografik İnceleme

Hastaların başlangıç kalp pili ayarları, işlem sonrası eski ayarlarına programlanacağından kayıt altına alındı. Tüm hastalara iki ayrı pil modunda ekokardiyografik inceleme yapıldı. Pil modu değişikliği sonrası 5 dk. beklenildi. Ekokardiyografik inceleme öncelikle Mod 1 daha sonra Mod 2 sırasında yapıldı. İnceleme yapılacak pil modları aşağıda belirtildiği şekilde programlandı.

MOD 1: Alt hız 40 atım/dk olacak şekilde AAI programlama yapıldı. (intrinsik AV iletisi).

MOD 2: Alt hız 40 atım/dk ve $\% 100$ ventriküler pacing yapacak şekilde DDD programlama yapıldı.

İki numaralı pil modu için AV gecikme süresi ayarlanırken, AV aralık aşamalı olarak kısaltıldı. Monitörden ventriküler pacing görüldüğünde, EKG çekilerek ritmin füzyon atımı olmadığı, gerçek pace ritmi olduğu teyit edildi. Atriyoventriküler gecikme süresi, ventriküler pacing sağlanan en uzun AV aralıktan 20 msn daha kısa olarak programlandı. Böylelikle $\%100$ ventriküler pacing için daha güvenli bir AV aralık saptanmış olundu.

Hastaların ekokardiyografik incelemeleri, Vivid 7 (General Electric Company, Indianapolis, Indiana USA) marka ekokardiyografi cihazı ile, 2.5 MHz prob kullanılarak yapıldı. Tüm görüntüler ardışık 3 atımı içerecek şekilde daha sonra değerlendirilmek üzere kaydedildi. (Echopac 6.3, Vingmed-General Electric)

Ekokardiyografik inceleme, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti’ nin önerilerine (8) uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonunda ve EKG eşliğinde yapıldı. İnterventriküler dissenkroni değerini hesaplamak



için, elde edilen aortik ve pulmoner akım velositeleri kullanıldı. Elektrokardiyogramda Q dalgasının başından aortik ejeksiyon jetinin başlangıcına kadar geçen süreden, pulmoner ejeksiyonun başlangıcına kadar geçen sürenin farkı her iki pil modu için hesaplandı.

2.3. Radyonüklid Ventrikülografi

Radyonüklid ventrikülografi işlemi ekokardiyografi tetkiki ile aynı günde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı, Nükleer Kardiyoloji bölümünde yapıldı. İnceleme öncelikle Mod 1 daha sonra Mod 2 sırasında yapıldı. İnceleme sırasındaki pil modu ayarları ekokardiyografi sırasında ayarlanan pil modları ile aynıydı. Hastalara iv. yol açılarak 25 mCi sodyum pirofosfat verildi. Yaklaşık 20 dakika sonra, iv. Tc 99m enjekte edildi ve gama kamera vasıtası ile EKG eşliğinde Mod 1 için istirahat görüntüleri alındı. Sonrasında pil modu değiştirilerek Mod 2 için görüntü alma işlemi tekrarlandı. İşlem süresi toplam 30 dk. olup, verilen dozun yarı ömrü yeterli olduğu için ikinci pil modu ayarı sırasında tekrar enjeksiyon yapılmadı. İşlem sonrası hastaların pilleri başlangıç ayarlarına programlandı. Alınan kayıtlardan, uygun yazılımlar kullanılarak her iki pil modu için sol ventrikül diyastol sonu volümü (SVDSV), sol ventrikül sistol sonu volümü (SVSSV), SV EF, sağ ventrikül diyastol sonu volümü (SağVDSV), sağ ventrikül sistol sonu volümü (SağVSSV) ve SağV EF değerleri hesaplandı.

2.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalarda SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program) for Windows version 17.0 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ve yüzdelik değerler olarak verildi. Aynı grup içindeki ardışık ölçümleri karşılaştırmak için Wilcoxon signed rank test kullanıldı. Elde edilen sonuçların anlamlılık düzeyi %95' lik güven aralığında p değeri ile yorumlandı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Anjiyografi ve Elektrofizyoloji polikliniğinde pil kontrolü yapılan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 17 hasta alındı.

Çalışmaya alınan hastaların temel demografik özellikleri Tablo 1' de özetlenmiştir. Hastaların ortalama yaşı $65,6 \pm 13,6$ olup, %47'si erkekti. Kalp pili uygulamasından sonra geçen ortalama süre $36,4 \pm 34,2$ ay idi. Çalışma öncesi yapılan telemetrik incelemede, atriyal pacing oranı %39,4 $\pm$ 34,5, ventriküler pacing oranı ise %15,8 $\pm$ 15,8 olarak saptandı.

Tablo 13 - Hastaların temel demografik özellikleri ve risk faktörleri

Yaş (yıl)	$65,6 \pm 13,6$
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	8 (%47) / 9 (%53)
Diabetes Mellitus	1 (%5)
Hipertansiyon	7 (%41)
Sigara	2 (%11)
Pilin takılmasından sonra geçen süre (ay)	$36,4 \pm 34,2$



Atriyal Pacing Oranı (%)	39,4 ± 34,5
Ventriküler Pacing Oranı (%)	15,8 ± 15,8

Her iki pil modu için EKG bulguları Tablo 2’ de gösterilmiştir. İki pil modu arasında EKG’ de saptanan kalp hızları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($61,5 \pm 10,9$ ’ a karşılık $60,7 \pm 10,4$; $p=0,56$). Mod 1 için EKG’ de saptanan PR süresi, Mod 2’ ye göre daha uzundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (163 ± 29 ’ a karşılık 110 ± 26 ; $p<0,001$). Mod 2 sırasında EKG’ de ölçülen QRS mesafesi ise, Mod 1’ e nazaran daha uzundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (128 ± 15 ’ e karşılık 81 ± 5 ; $p<0,001$).

Tablo 14 - Her iki pil modu ayarı için elektrokardiyogram bulguları

	MOD 1	MOD 2	P değeri
Ortalama Kalp Hızı (atım/dk)	$61,5 \pm 10,9$	$60,7 \pm 10,4$	0,56
PR (msn)	163 ± 29	110 ± 26	<0,001
QRS (msn)	81 ± 5	128 ± 15	<0,001

Her iki pil modu için saptanan 2D ekokardiyografi bulguları Tablo 3’ te gösterilmiştir. Mod 2 sırasında ölçülen SVDSÇ ve SVDSV, Mod 1’ e nazaran istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($45,1 \pm 3,2$ ’ ye karşılık $48,2 \pm 3,4$; $p=0,04$ ve $96,3 \pm 10,9$ ’ a karşılık $110,8 \pm 18,6$; $p=0,017$). Mod 1 ile Mod 2 arasında SVSSÇ ve SVSSV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırası ile $31,7 \pm 3,3$ ’ e karşılık $32,8 \pm 3,3$; $p=0,16$ ve $46 \pm 10,8$ ’ e karşılık $42,8 \pm 5,9$; $p=0,36$). Mod 2 sırasında ölçülen atım volümü Mod 1’ e kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü ($53,2 \pm 9,4$ ’ e karşılık $64,2 \pm 11,3$; $p=0,008$). Mod 1 sırasında ölçülen EF % $59,1 \pm 4,5$ iken, bu değer Mod 2 için % $55,1 \pm 5,1$ olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$). Septum ile posteriyor duvar kalınlıkları ve aort çapı her iki pil modu ayarı için benzerdi ($p= 0,21- 0,13 - 0,33$). Sol atriyum çapı Mod 2’ de Mod 1’ e kıyasla daha büyüktü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($37,1 \pm 3,9$ ’ a karşılık $35,5 \pm 2,4$ $p=0,014$). Mod 1 sırasında ölçülen TAPSE değeri $21,8 \pm 2,3$ iken, bu değer Mod 2 sırasında $20,9 \pm 1,1$ olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,13$).

Tablo 15 - Her iki pil modu için ölçülen 2D ekokardiyografi değerleri

	MOD 1	MOD 2	P değeri
SVDSÇ (mm)	$48,2 \pm 3,4$	$45,1 \pm 3,2$	0,04
SVDSV (ml)	$110,8 \pm 18,6$	$96,3 \pm 10,9$	0,017
SVSSÇ (mm)	$31,7 \pm 3,3$	$32,8 \pm 3,3$	0,16
SVSSV (ml)	$46 \pm 10,8$	$42,8 \pm 5,9$	0,36
Atım volümü (ml)	$64,2 \pm 11,3$	$53,2 \pm 9,4$	0,008
EF (%)	$59,1 \pm 4,5$	$55,1 \pm 5,1$	0,003
Septum (mm)	$1,06 \pm 0,21$	$1,08 \pm 0,18$	0,21
Post. Duvar (mm)	$0,96 \pm 0,18$	$1,0 \pm 0,16$	0,13



Sol Atrium (mm)	35,5 ± 2,4	37,1 ± 3,9	0,014
Aort (mm)	30 ± 2,1	29,7 ± 2,1	0,33
TAPSE (mm)	21,8 ± 2,3	20,9 ± 1,1	0,13

SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap; **SVDSV:** sol ventrikül diyastol sonu volüm; **SVSSÇ** sol ventrikül sistol sonu çap; **SVSSV:** sol ventrikül sistol sonu volüm; **EF:** ejeksiyon fraksiyonu; **TAPSE:** Tricuspid annular plane systolic excursion.

Mitral lateral anulustan elde edilen doku Doppler parametreleri Tablo 4' te gösterilmiştir. Mod 2 sırasında ölçülen IVRT ve IVCT, Mod 1' e nazaran anlamlı şekilde daha uzundu ($73,2 \pm 14,8'$ e karşılık $61,5 \pm 14,9$; $p=0,004$ ve $69,5 \pm 13'$ e karşılık $62,9 \pm 12,1$; $p=0,02$). Mod 1 sırasında ölçülen ET, Mod 2' ye kıyasla anlamlı olarak daha uzundu ($292,8 \pm 18,7'$ ye karşılık $278,3 \pm 24,8$; $p=0,01$). Mod 1 için ölçülen MPI değeri $0,42 \pm 0,05$ iken, bu değer Mod 2 için $0,51 \pm 0,06$ olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Her iki pil modu ayarı sırasında ölçülen S, E, A dalga hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değerleri 0,39 - 0,19 ve 0,43).

Tablo 4 - Mitral lateral anulustan elde edilen doku Doppler ölçümleri

	MOD 1	MOD 2	P değeri
S (cm/sn)	6,4 ± 2,1	6,1 ± 1,4	0,39
E (cm/sn)	8,1 ± 2,2	7,2 ± 2,4	0,19
A (cm/sn)	9,6 ± 3,1	9,3 ± 2,8	0,43
IVRT (msn)	61,5 ± 14,9	73,2 ± 14,8	0,004
IVCT (msn)	62,9 ± 12,1	69,5 ± 13	0,02
ET (msn)	292,8 ± 18,7	278,3 ± 24,8	0,01
MPI	0,42 ± 0,05	0,51 ± 0,06	0,001

S: sistolik akım hızı; **E:** erken diyastolik akım hızı; **A:** geç diyastolik akım hızı; **IVRT:** izovolümetrik relaksasyon zamanı; **IVCT:** izovolümetrik kontraksiyon zamanı; **ET:** ejeksiyon zamanı; **MPI:** miyokardiyal performans indeksi

Sağ ventrikül için saptanan doku Doppler ekokardiyografi bulguları Tablo 5' te özetlenmiştir. Triküspit lateral anulustan ölçülen S, E, A dalgaları, IVRT, IVCT, ET süreleri ve MPI değeri açısından iki pil modu arasında anlamlı fark saptanmadı (p değerleri 0,31 - 0,09 - 0,68 - 0,32 - 0,59 - 0,88 - 0,71).

Tablo 5 - Triküspit lateral anulustan elde edilen doku Doppler ölçümleri

	MOD 1	MOD 2	P değeri
S (cm/sn)	11,2 ± 2,3	10,8 ± 2,0	0,31
E (cm/sn)	9,2 ± 2,6	10 ± 2,7	0,09
A (cm/sn)	13,6 ± 2,3	13,8 ± 1,7	0,68
IVRT (msn)	64,5 ± 24,7	71,9 ± 23,6	0,32
IVCT (msn)	73,5 ± 21,4	76,1 ± 15,2	0,59
ET (msn)	304,2 ± 40,2	305,3 ± 39	0,88
MPI	0,46 ± 0,14	0,47 ± 0,12	0,71

S: sistolik akım hızı; **E:** erken diyastolik akım hızı; **A:** geç diyastolik akım hızı; **IVRT:** izovolümetrik relaksasyon zamanı; **IVCT:** izovolümetrik kontraksiyon zamanı; **ET:** ejeksiyon zamanı; **MPI:** miyokardiyal performans indeksi



Sol ve sağ ventrikül için RVG ile ölçülen değerler Tablo 6' da gösterilmiştir. Radyonüklid ventrikülografi ile ölçülen SVDSV değeri Mod 2' de Mod 1' e göre anlamlı olarak daha düşüktü (94 ± 11 ' e karşılık $104,3 \pm 11,6$; $p=0,02$). Mod 1 ve Mod 2 sırasında ölçülen SVSSV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($49,2 \pm 8,7$ ' ye karşılık $50,2 \pm 9,1$; $p=0,77$). Mod 2 sırasında ölçülen atım volümü Mod 1' e kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü ($43,8 \pm 6,3$ ' e karşılık $54,9 \pm 7,2$; $p=0,004$). Mod 1 sırasında ölçülen EF % $52,9 \pm 7,3$ iken, bu değer Mod 2 için $46,8 \pm 7,4$ saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,008$).

Sağ ventrikül için ölçülen DSV, SSV ve EF değerleri, Mod 1 ve Mod 2 arasında benzerdi (p değerleri 0,77 - 0,27 ve 0,31).

Tablo 6 - Sol ve sağ ventrikül için radyonüklid ventrikülografi ölçümleri

	MOD 1	MOD 2	P değeri
SVDSV (ml)	$104,3 \pm 11,6$	94 ± 11	0,02
SVSSV (ml)	$49,2 \pm 8,7$	$50,2 \pm 9,1$	0,77
Atım Volümü (ml)	$54,9 \pm 7,2$	$43,8 \pm 6,3$	0,004
SV EF	$52,9 \pm 7,3$	$46,8 \pm 7,4$	0,008
Sağ VDSV (ml)	$145,8 \pm 23,5$	$155,3 \pm 41,5$	0,77
Sağ VSSV (ml)	$100,4 \pm 16,2$	$113,6 \pm 44,9$	0,27
Sağ V EF	$30,5 \pm 7,8$	$28,3 \pm 9,8$	0,31

SVDSV: sol ventrikül diyastol sonu volüm; **SVSSV:** sol ventrikül sistol sonu volüm; **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu; **Sağ VDSV:** sağ ventrikül diyastol sonu volüm; **Sağ VSSV:** sağ ventrikül sistol sonu volüm

İntraventriküler ve interventriküler dissenkroni ile ilgili olarak ölçülen parametreler Tablo 7' de gösterilmiştir. Pulsed wave doku Doppler incelemesinde SV EMG değeri Mod 2' de Mod 1' e kıyasla daha uzun bulundu. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($73,4 \pm 28,5$ ' e karşılık $23,4 \pm 12$; $p<0,001$). İnterventriküler elektromekanik gecikme değeri, Mod 2' de Mod 1' e kıyasla daha uzun bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($49,4 \pm 20,3$ ' e karşılık $7,1 \pm 12,7$; $p<0,001$). İnterventriküler dissenkroni değeri Mod 2' de Mod 1' e göre daha uzundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($38,8 \pm 12,1$ ' e karşılık $1,8 \pm 3,7$; $p<0,001$).

Tablo 7 -İntraventriküler ve interventriküler dissenkroni için ölçülen parametreler

	MOD 1	MOD 2	P değeri
SV EMG	$23,4 \pm 12$	$73,4 \pm 28,5$	<0,001
İV EMG	$7,1 \pm 12,7$	$49,4 \pm 20,3$	<0,001
İD	$1,8 \pm 3,7$	$38,8 \pm 12,1$	<0,001

(**SV EMG:** Sol Ventriküler Elektromekanik Gecikme, **İV EMG:** İnterventriküler Elektromekanik Gecikme, **İD:** İnterventriküler Dissenkroni)



Tartışma

Semptomatik bradikardilerin tedavisinde kalp pili uygulaması etkin bir tedavi olsa da uzun dönem sağ ventrikül apikal pacing ile ventrikül fonksiyonlarının olumsuz etkilendiği bilinmektedir (4). Biz bu çalışma ile yapısal kalp hastalığı olmayan olgularda, sağ ventrikül apikal pacing ile ortaya çıkan ventriküler aktivasyon sekansı değişikliğinin, her iki ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine olan akut etkisini ekokardiyografi ve RVG ile değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda; sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş ve HSS nedeniyle DDD kalıcı kalp pili taşıyan olgularda, intrinsik AV iletiden kısa AV aralıklı sağ ventriküler apikal pacing' e geçilmesi ile 5 dk.'lık süre içinde; (i) ekokardiyografi ile ölçülen SVDSÇ' nin azalıp, sol atriyum çapının arttığını, (ii) ekokardiyografi ve RVG ile hesaplanan SVDSV, atım volümü ve EF' nin azaldığını, (iii) Sol ventrikül için ölçülen IVRT ve IVCT değerlerinin uzadığını, ET' nin kısaldığını ve sonuç olarak da MPİ değerinin arttığını, (iiii) Sağ ventrikül için ölçülen IVRT, IVCT, ET, MPİ ve TAPSE değerlerinin değişiklik göstermediğini ve (iiiii) sağ ventrikül apikal pacing ile ortaya çıkan ventriküler aktivasyon sekansı değişikliğinin, sol ventrikül içerisinde ve her iki ventrikül arasında senkronizasyon bozukluğuna neden olduğunu saptadık.

Uzun dönem sağ ventrikül apikal pacing ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında kötüleşme olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (9). Nielsen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, HSS nedeni ile takip edilen 30 hasta, DDD ve AAI moduna randomize edilmiştir. İki yıllık takip sonunda, AAI moduna randomize edilen hastalarda, EF' de anlamlı değişim olmazken, DDD grubunda EF' nin anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır (10). Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarındaki kötüleşme elektriksel aktivasyon paterninin değişmesi sonucunda ortaya çıkabileceği gibi değişik patofizyolojik mekanizmalar da bu etkide rol alabilir.

Nielsen ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, HSS nedeni ile kalp pili takılmış olan 177 hasta AAIR, DDDR-kısa AV interval ve DDDR-uzun AV interval gruplarına randomize edilmiştir. Ortalama 2,9 yıllık takip sonucunda mortalite, tromboemboli ve kalp yetmezliği açısından gruplar arasında fark saptanmazken, DDDR-kısa AV interval grubunda, AAIR grubuna göre AF sıklığının anlamlı şekilde arttığı görülmüştür (11). Bu çalışmada, ekokardiyografi ile ölçülen sol atriyum ve SVSSÇ, DDDR-kısa AV interval grubunda, AAIR grubuna göre anlamlı şekilde daha büyük saptanmıştır. Fraksiyonel kısalma ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Liu ve ark. HSS nedeni ile pil takılan hastalarda, sağ ventrikül apikal pacing ile SVDSV' de anlamlı olmayan bir azalma saptamışlardır (12). Aynı çalışmada sağ ventrikül apikal pacing yapıldığında EF' de azalma ve sol atriyum çapında artma olduğu görülmüştür.

Yukarıda anlatılan çalışmalarda sağ ventrikül apikal pacing' in uzun dönemde sol ventrikül fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri araştırılmıştır. Biz ise, sağ ventrikül apikal pacing ile ortaya çıkan ventriküler aktivasyon sekansı değişikliğinin, akut dönemde de sol ventrikül EF, SVEDÇ, SVEDV ve atım volümü değerlerini azalttığını, sol atriyum çapını ise arttırdığını saptadık. Sol atriyum çapının artması, AV ileti süresinin kısalması ile atriyumun ejeksiyonu için yeterli sürenin kalmaması ve sol ventrikül doluşunun bozulması ile sol atriyal basıncın artması neticesinde gerçekleşmiş olabilir. Sağ ventrikül apikal pacing ile ortaya çıkan diyastol sonu çapı ve hacmindeki azalma ise; normal AV iletinin bozulması ve yine sol atriyumun diyastolik doluşa katkısının azalması sonucu ortaya çıkmış olabilir. Ayrıca sağ ventrikülün daha erken kasılması ile septumda ortaya çıkan anormal hareket de sol ventrikülün doluşunu olumsuz etkileyebilir. Bu gibi mekanizmalar sol ventrikül ön yükünü azaltarak, Frank-Starling yasası gereği sol ventrikül atım hacminin azalmasında etkili olabilir. Delgado ve ark. bizim çalışmamıza benzer şekilde elektrofizyolojik çalışma esnasında yapılan sağ ventrikül apikal pacing ile, akut dönemde sol ventrikül EF, EDC ve EDV' de anlamlı azalma saptamışlardır (7).

Ekokardiyografik parametrelere benzer olarak, RVG ile değerlendirdiğimiz SVDSV, atım volümü ve sol ventrikül EF de DDD grubunda, AAI grubuna kıyasla daha düşük bulundu. Nahlawi ve ark. tarafından



yapılan bir çalışmada; HSS nedeni ile iki odacıklı kalp pili takılan hastaların sistolik fonksiyonları önce AAI modunda, daha sonra kısa (2 saatlik) ve orta (1 haftalık) süreli ventriküler pacing sonrası yine AAI modunda RVG ile değerlendirilmiştir (13). Ejeksiyon fraksiyonu, kısa ve orta süreli apikal pacing ile başlangıca göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Ayrıca 1 haftalık ventriküler pacing sonrası, kalp pili tekrar AAI moduna ayarlanırsa bile, EF' deki azalmanın ancak 32. saatte bazal değere ulaştığı görülmüştür. Bu sonuç uzun süreli ventriküler pacing sonrasında görülen repolarizasyon anormalliklerine benzer şekilde kardiyak hafıza ile ilişkili olabilir. Biz de çalışmamızda olası bir kardiyak hafıza varlığı nedeniyle öncelikle intrinsik AV ileti ile, sonra da sağ ventrikül apikal pacing sırasında ekokardiyografi ve RVG tetkiklerini yaptık.

Çalışmamızda elde ettiğimiz diğer bir sonuç da sağ ventrikül apikal pacing ile, mitral lateral anulustan bakılan IVRT ile IVCT' nin uzamış, ET' nin kısalmış ve MPI' nin ise artmış olmasıdır. Liu ve ark. sağ ventrikül apikal pacing yapılan 35 HSS' li olguda DDD (kısa AV interval) modunda bakılan MPI değerinin, AAI moduna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (12). Aynı çalışmada sağ ventrikül apikal pacing ile ortaya çıkan MPI artışının, sistolik ve diyastolik disfonksiyonun bir göstergesi olduğu belirtilmiştir. Yine Liu ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada, sağ ventrikül çıkım yolu pacing yapılan 36 HSS' li olguda, ventriküler pacing sırasında bakılan MPI' nin, AAI moduna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır (14). Yukarıda bahsedildiği gibi sağ ventrikül apikal pacing ile MPI değerinde artış olmaktadır. Çalışmamızda saptadığımız MPI artışı literatür ile uyumlu olsa da bu durumun patofizyolojik mekanizması net olarak ortaya konamamıştır. Düzenli ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, sol dal bloğu varlığında ortaya çıkan ileti gecikmesine bağlı oluşan depolarizasyon ve repolarizasyon anormalliklerinin, IVRT ve IVCT' yi uzatıp, ET' yi kısaltarak MPI' yi arttırdığı belirtilmiştir (15). Bizim saptadığımız MPI artışı da sağ ventrikül apikal pacing' in sol dal bloğu benzeri ileti paterni ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda, sağ ventrikül triküs pit lateral anulustan baktığımız MPI değeri ise iki pil modu arasında benzerdi. Yine RVG ile değerlendirdiğimiz sağ ventrikül EF' nin iki pil modu arasında değişiklik göstermemesi bu sonucu açıklayabilir. Bu iki sonuç kısa süreli sağ ventrikül apikal pacing' in sağ ventrikül fonksiyonlarında belirgin bozulmaya yol açmadığı fikrini akla getirmektedir.

Çalışmamızda, intrinsik ileti sırasında ölçülen TAPSE değerinin, sağ ventrikül apikal pacing sırasında değişmediğini saptadık. Kaul ve ark. yaptıkları bir çalışmada, TAPSE' nin, sağ ventrikül sistolik fonksiyonları için iyi bir gösterge olduğunu belirtmişlerdir (16). Öte yandan Anavekar ve ark. TAPSE' nin, MRI ile bakılan EF ile korelasyon göstermediğini belirtmişlerdir (17). Bizim çalışmamızda, sağ ventrikül apikal pacing ile TAPSE' nin değişmemesi, sağ ventrikül apikal pacing' in sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu belirgin etkilememesi ile ilişkili olabilir.

Değerlendirdiğimiz parametrelerden bir diğeri de inter- ve intraventriküler dissenkroniydi. Biz bu çalışmada, sağ ventrikül apikal pacing ile ortaya çıkan ventriküler aktivasyon sekansı değişikliğinin, sol ventrikül lateral-septal duvar arası EMG süresini ve sağ ventrikül ile sol ventrikül lateral duvar arasındaki EMG süresini arttırdığını saptadık. Ayrıca sağ ventrikül apikal pacing ile, interventriküler dissenkroninin bir göstergesi olan aortik ve pulmoner ejeksiyon zamanları arasındaki farkın da arttığını saptadık.

Sağ ventrikül apikal pacing ile ortaya çıkan ventriküler aktivasyon sekansı değişikliği ve dissenkroni neticesinde, sol ventrikül içerisinde erken ve geç kasılan segmentler ortaya çıkar (18). Erken kontraksiyona başlayan segmentler ejeksiyonu başlatacak basıncı tek başına oluşturamaz, geç kontrakte olan segmentler ise, önceden artmış olan basınca karşı kontrakte olur ve kontraksiyonunu tamamlamış segmentler üzerinde anormal bir gerilim oluşturur. Bu dissenkron kontraksiyon neticesinde sol ventrikülün sistolik performansı azalır (19). Delgado ve ark. sağ ventrikül apikal pacing yapılan hastalarda akut olarak gelişen dissenkroni oranının %36' ya kadar çıktığını bildirmiştir (7). Pastore ve ark. ise sağ ventrikül apikal pacing ile ortaya çıkan akut dissenkronin, pil öncesi EF' si düşük olan hastalarda daha belirgin olduğunu saptamışlardır (20). Bizim çalışmamızda saptadığımız intraventriküler EMG süreleri daha önce yapılan çalışmalara göre daha kısaydı. Bu sonuç, daha önce yapılan çalışmaların çoğunun EF' si düşük ve geniş QRS' li kalp yetmezliği popülasyonunda yapılmış olması neticesinde ortaya çıkmış olabilir.



Daha önce yapılan çalışmalarda uzun süreli sağ ventrikül apikal pacing yapılan hastalarda, ventriküler dissenkroni oranının %50' lere kadar çıktığı saptanmıştır (21,22). Bununla birlikte sağ ventrikül apikal pacing' e ikincil kalp yetmezliği oldukça az görülür. Bu durum sağ ventrikül apikal pacing sonrası kalp yetmezliği gelişiminin pek çok faktöre bağlı olduğunu düşündürmektedir (23). Bu faktörler; bazal atriyal ritim, intrinsik AV ve ventriküler ileti, bazalde sistolik disfonksiyon olması ve altta yatan koroner arter hastalığı olarak sıralanabilir. Sağ ventrikül apikal pacing nedeni ile kalp yetmezliği gelişen veya başlangıçta kalp yetmezliği olan hastalarda, biventriküler pacing ile fonksiyonel kapasite ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme olduğu bilinmektedir (24,25).

Çalışmamıza göre; sağ ventrikül apikal pacing ile ortaya çıkan ventriküler aktivasyon sekansı değişikliği ile, daha ilk dakikalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları olumsuz etkilenmektedir. Bizim düşüncemiz; EF' deki azalmanın, salt bir sistolik işlev bozukluğundan ziyade sağ ventrikül apikal pacing ile ortaya çıkan diyastolik doluş bozukluğu sonucunda SVDSV ve atım volümündeki azalmaya ikincil olduğu yönündedir. Sol ventrikül diyastol sonu volümünün azalıp SVSSV' nin değişmemesi atım volümünün ve dolayısıyla EF' nin azalması ile sonuçlanmaktadır. Ejeksiyon fraksiyonundaki azalmanın bir diğer nedenin de inter- ve intraventriküler dissenkroni olduğu kanaatindeyiz. Miyokard performans indeksi ise ortaya çıkan sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak artmış olabilir.

Sağ ventrikül apikal pacing ile ortaya çıkan bu olumsuz etkiler uzun dönemde, kalp yetmezliği gibi ağır bir klinik tablo ile karşı karşıya kalınmasına zemin hazırlayabilir. Bu nedenle kalp pili takılma endikasyonu oluşan ve uzun yıllar pil taşıyacağı düşünülen hastalar ile kalp yetmezliği gelişme riski yüksek olan hastalarda daha fizyolojik pacing uygulamalarına ihtiyaç vardır.

4.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında olan, EKG' de dal bloğu olmaması ve sinüs ritmi gerekliliği bunun en önemli sebeplerindendir. Yine intraventriküler dissenkroni derecesinin değerlendirilmesinde 2 miyokard segmentini kullanmamız ve –strain veya strain rate gibi- daha gelişmiş ekokardiyografik yöntemleri kullanmamış olmamız çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Sonuç

Yapısal kalp hastalığı olmayan olgularda sağ ventrikül apikal pacing, akut olarak sağ ventrikül EF, TAPSE ve MPİ değerlerini etkilememiştir. Bununla birlikte sağ ventrikül apikal pacing ile ortaya çıkan ventriküler aktivasyon sekansı değişikliği, akut olarak sol ventrikül EF' yi azaltmıştır. Bu durum, sağ ventrikül apikal pacing sırasında SVDSV ve atım volümündeki azalma neticesinde ortaya çıkmış olabilir. Ayrıca inter- ve intraventriküler dissenkroninin de sistolik disfonksiyona katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz. Ancak metodolojik olarak bu parametrelerin EF ile ilişkisine bakılmadığından bu sonuçlara kesin olarak varılamamıştır. Miyokard performans indeksindeki artış ise, sağ ventrikül apikal pacing sırasında ortaya çıkan sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili olabilir.

Kaynaklar

- 1- Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS Circulation. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. 2008 May 27;117(21):e350-408.



- 2- Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256–95.
- 3- Mond HG. The World Survey of Cardiac Pacing and Cardioverter Defibrillators: calendar year 1997-Asian Pacific, Middle East, South America, and Canada. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2001 May;24(5):856-62.
- 4- Sweeney MO, Prinzen FW. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan 17;47(2):282-8.
- 5- Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, et al: Longterm follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 350:1210-1216, 1997
- 6- Fornwalt BK, Cummings RM, Arita T, Delfino JG, Fyfe DA, Campbell RM, Strieper MJ, Oshinski JN, Frias PA. Acute Pacing-Induced Dyssynchronous Activation of the Left Ventricle Creates Systolic Dyssynchrony with Preserved Diastolic Synchrony. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19:483– 488.
- 7- Delgado V, Tops LF, Trines SA, Zeppenfeld K, Marsan NA, Bertini M, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ. Acute effects of right ventricular apical pacing on left ventricular synchrony and mechanics. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009 Apr;2(2):135-45.
- 8- Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, Sahn DJ, Schiller NB, Tajik A, Teichholz LE, Weyman AE. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation.* 1980 Aug;62(2):212-7.
- 9- Tse HF, Yu C, Wong KK, Tsang V, Leung YL, Ho WY, Lau CP. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol*
- 10- Nielsen J, Bottcher M, Nielsen T, et al. Regional myocardial blood flow in patients with sick sinus syndrome randomized to long-term single-chamber atrial or dual chamber pacing—effect of pacing mode and rate. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1453– 61.
- 11- Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Aug 20;42(4):614-23.
- 12- Liu WH, Chen MC, Chen YL, Guo BF, Pan KL, Yang CH, Chang HW. Right ventricular apical pacing acutely impairs left ventricular function and induces mechanical dyssynchrony in patients with sick sinus syndrome: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008 Mar;21(3):224-9.
- 13- Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, Bonow RO, Kadish AH, Goldberger JJ. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Nov 2;44(9):1883-8.
- 14- Liu WH, Guo BF, Chen YL, Tsai TH, Fu M, Chua S, Chen MC. Right ventricular outflow tract pacing causes intraventricular dyssynchrony in patients with sick sinus syndrome: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Jun;23(6):599-607.
- 15- Duzenli MA, [Ozdemir K](#), [Soylu A](#), [Aygul N](#), [Yazici M](#), [Tokac M](#). The effect of isolated left bundle branch block on the myocardial velocities and myocardial performance index. [Echocardiography](#). 2008 Mar;25(3):256-63.
- 16- [Kaul S](#), [Tei C](#), [Hopkins JM](#), [Shah PM](#). Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. [Am Heart J](#). 1984 Mar;107(3):526-31.
- 17- Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Yucel EK, Solomon SD. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography*
- 18- Wyman BT, Hunter WC, Prinzen FW, McVeigh ER. Mapping propagation of mechanical activation in the paced heart with MRI tagging. *Am J Physiol.* 1999 Mar;276(3 Pt 2):H881-91.
- 19- Heyndrickx GR, Vantrimpont PJ, Rousseau MF, Pouleur H. Effects of asynchrony on myocardial relaxation at rest and during exercise in conscious dogs. *Am J Physiol.* 1988 May;254(5 Pt 2):H817-22.
- 20- Pastore G, Noventa F, Piovesana P, et al. Left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular apical pacing: relevance of baseline assessment. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1456–62.
- 21- Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004;110: 3766–72.



- 22- Tops LF, Suffoletto MS, Bleeker GB, et al. Speckle-tracking radial strain reveals left ventricular dyssynchrony in patients with permanent right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1180–8.
- 23- Sweeney MO, Hellkamp AS: Heart failure during cardiac pacing. *Circulation* 113:2082-2088, 2006
- 24- Dilaveris P, Pantazis A, Giannopoulos G, Synetos A, Gialafos J, Stefanadis C. Upgrade to biventricular pacing in patients with pacing-induced heart failure: can resynchronization do the trick? *Europace*
- 25- Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol*

Oral Presentation / Sözlü Sunum**COVID-19 Enfeksiyonun Sporcuların Psikolojik Durumları Üzerine Etkisi****Yavuz Lima¹ Nevzad Denerel²****Seçkin Şenışık³**¹Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Spor Hekimliği, ²Health Team Sports Medicine Clinic,³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı**Giriş**

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde viral pnömoni benzeri vakalarda hızlı artış yaşandı. Bu vakalar kısa sürede tüm dünyaya yayıldı. 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü hastalığı COVID-19 salgını olarak ilan etti [1].

COVID-19 neredeyse vücuttaki tüm sistemleri etkilemektedir [2]. Mortalite ve morbidite göz önüne alındığında, kardiyovasküler ve pulmoner sistemlerin kritik öneme sahip olduğu söylenebilir. Nitekim, komorbiditesi olan hastalarda aritmi, akut kardiyak hasar, miyokardit, venöz tromboembolizm ve akciğer anormallikleri gibi durumlara neden olabileceği bildirilmiştir [3-5]. Ancak, COVID-19, genellikle komorbiditesi olmayan ve daha genç olma eğiliminde olan sporcularda daha düşük bir risk sunar [6]. Sporcuların çoğu COVID-19'u asemptomatik olarak geçirir veya grip benzeri semptomlar yaşar [6-7]. Araştırmacılar, COVID-19'u asemptomatik veya hafif semptomlarla geçiren hastalarda bile iyileşmeden sonra miyokardiyal veya perikardiyal inflamasyon olabileceğini vurgulamaktadır [8-9]. Bu bağlamda, sporcuların COVID-19 enfeksiyonu sonrası spora güvenli bir şekilde dönmeleri için yeni algoritmalar önerilmiştir [3,7,10-12].

Son yıllarda sporcuların psikolojik durumuna artan bir ilgi olmasına rağmen, COVID-19 ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, araştırmacılar genellikle sporcuların fiziksel sağlığına odaklandığı görülmektedir. Ancak sporcuların psikolojik durumlarına ilişkin çalışmalara da ihtiyaç vardır [13]. Çünkü sporcular genel popülasyonun psikolojik durumu olumsuz etkileyen risklerine ek olarak sporcu olmanın gerektirdiği (kariyer kesintisi, özel antrenman yapamama, yaralanma endişesi, v.b.) ve COVID-19'un neden olduğu ekstra stresörlere de (deantrene olma, v.b.) maruz kalmaktadır [14-16]. Bunlara ek olarak, salgından ve uygulanan kısıtlamalardan bile olumsuz etkilenen sporcuların COVID-19 enfeksiyonu geçirmekten olumsuz etkilenmemesi pek mümkün değildir [17-20]. Literatür incelendiğinde COVID-19 enfeksiyonu geçiren sporcuların psikolojik durumunu inceleyen herhangi bir çalışma olmadığı görülmektedir. Bu bildirinin amacı, COVID-19 enfeksiyonu geçiren sporcuların psikolojik durumlarını değerlendirmektir. Hipotezimiz, COVID-19 enfeksiyonu geçiren sporcuların psikolojik durumları, COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyenlere göre daha olumsuz etkileneceğidir.

Yöntem

Bu kesitsel çevrimiçi çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (E-99166796-050.06.01-13746). Çalışma 01.01.21-01.02.2021 tarihleri arasında yapıldı. Dahil edilme kriterleri: 18-38 yaş arasında olmak 2020-2021 sezonunda profesyonel sporcu olmak. Dahil edilme kriterlerinin karşıladığı düşünülen sporcuların akıllı telefonlarına üç anket gönderildi (Depresyon



Anksiyete ve Stres Anketi (DASS-21), Kessler Spesifik Olmayan Distres Ölçeği (K-10), Sporcu Psikolojik Gerilim Anketi (APSQ)).

DASS-21: Lovibond ve ark.ları tarafından oluşturulan, Yıldırım ve ark.ları tarafından da Türkçe'ye uyarlaması yapılan, her biri 7 maddeden oluşan (likert tip 0-3 puanlama) 3 alt ölçeği bulunan ölçek depresyon, anksiyete ve stresi değerlendirmek için kullanılır [21-22].

K-10: Kessler ve ark.ları tarafından oluşturulan, Altun ve ark.ları tarafından da Türkçe'ye uyarlaması yapılan ölçek, her biri 1-5 arası puanlanan ve spesifik olmayan stresi değerlendiren 10 sorudan oluşur [23-24].

APSQ: Rice ve ark.ları tarafından oluşturulan, Lima ve ark.ları tarafından da Türkçe'ye uyarlaması yapılan ölçek her biri 1-5 arası puanlanan ve sporcuda psikolojik gerilimi değerlendiren 10 sorudan oluşur [25-26].

Katılımcıların demografik verileri yüzdelere göre; DASS-21, K-10 ve APSQ ise kesim değerlerine göre analiz edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 50 COVID-19 enfeksiyonu geçiren (31 erkek, 19 kadın) ve 55 COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen (33 erkek, 22 kadın) olmak üzere 105 sporcu katılmıştır. Erkeklerin 67.2%'si 18-22, 14.1%'i 23-27, 17.1%'i 28-32 ve 1.6%'sı 33-38 yaş aralığında iken, bu oranlar kadınlarda sırası ile 61%, 14.6%, 17.1% ve 7.3%'tür. COVID-19 enfeksiyonu geçiren erkek sporcuların 16.1%'i şiddetli veya çok şiddetli depresyon, 19.3%'ü şiddetli veya çok şiddetli anksiyete, 12.9%'u şiddetli veya çok şiddetli stres, 12.9%'u şiddetli spesifik olmayan distres ve 58%'i çok yüksek şiddetli sporcu psikolojik gerilim raporlarken, bu oranlar COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen erkeklerde sırası ile 9%, 12%, 6%, 9.1% ve 42.4%'tür. COVID-19 enfeksiyonu geçiren kadın sporcuların 10.6%'sı şiddetli veya çok şiddetli depresyon, 15.8%'i şiddetli veya çok şiddetli anksiyete, 5.3%'ü şiddetli veya çok şiddetli stres, 10.5%'i şiddetli spesifik olmayan distres ve 36.8%'i çok yüksek şiddetli sporcu psikolojik gerilim raporlarken, bu oranlar COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen kadınlarda sırası ile 9%, 9.1%, 13.6%, 13.6% ve 50%'dir.

Sonuç

COVID-19 enfeksiyonu geçirmek hem erkek hem de kadın sporcuların psikolojik durumlarını olumsuz etkilemektedir. Bu bilgiler ışığında, sporcuların sağlığını korumak için gerekli önlemler alınmalıdır.

Referanslar

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 2020; Available from <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Balachandar, V., et al., Follow-up studies in COVID-19 recovered patients-is it mandatory? Science of The Total Environment, 2020: p. 139021.
3. Hosseiny, M., et al., Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19): lessons from severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome. American Journal of Roentgenology, 2020. 214(5): p. 1078-1082.
4. Xiong, T.-Y., et al., Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. European Heart Journal, 2020.
5. Zheng, Y.-Y., et al., COVID-19 and the cardiovascular system. Nature Reviews Cardiology, 2020. 17(5): p. 259-260.
6. Toresdahl, B.G. and I.M. Asif, *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): considerations for the competitive athlete*. 2020, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA



7. Hull, J.H., M. Loosemore, and M. Schwellnus, Respiratory health in athletes: facing the COVID-19 challenge. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020. 8(6): p. 557-558.
8. Brito, D., et al., High Prevalence of Pericardial Involvement in College Student Athletes Recovering From COVID-19. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2020.
9. Puntmann, V.O., et al., Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, 2020. 5(11): p. 1265-1273.
10. Drezner, J.A., et al., Cardiopulmonary considerations for high school student-athletes during the COVID-19 pandemic: NFHS-AMSSM Guidance Statement. *Sports Health*, 2020. 12(5): p. 459-461.
11. Wilson, M.G., et al., Cardiorespiratory considerations for return-to-play in elite athletes after COVID-19 infection: a practical guide for sport and exercise medicine physicians. *British journal of sports medicine*, 2020. 54(19): p. 1157-1161.
12. Mulcahey, M.K., et al., Sports Medicine Considerations During the COVID-19 Pandemic. *The American Journal of Sports Medicine*, 2020: p. 0363546520975186.
13. Rice, S.M., et al., Preliminary psychometric validation of a brief screening tool for athlete mental health among male elite athletes: the athlete psychological strain questionnaire. *International Journal of Sport and Exercise Psychology*, 2020. 18(6): p. 850-865.
14. Reardon, C.L., et al., Mental health management of elite athletes during COVID-19: a narrative review and recommendations. *British journal of sports medicine*, 2020.
15. Reardon, C.L., et al., Mental health in elite athletes: International Olympic Committee consensus statement (2019). *British Journal of Sports Medicine*, 2019. 53(11): p. 667-699.
16. Wolanin, A., M. Gross, and E. Hong, Depression in athletes: prevalence and risk factors. *Current sports medicine reports*, 2015. 14(1): p. 56-60.
17. di Fronso, S., et al., The effects of COVID-19 pandemic on perceived stress and psychobiosocial states in Italian athletes. *International Journal of Sport and Exercise Psychology*, 2020: p. 1-13.
18. Håkansson, A., C. Jönsson, and G. Kenttä, Psychological distress and problem gambling in elite athletes during covid-19 restrictions—a web survey in top leagues of three sports during the pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020. 17(18): p. 6693.
19. Pillay, L., et al., Nowhere to hide: the significant impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) measures on elite and semi-elite South African athletes. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 2020.
20. Şenışık, S., et al., The effect of isolation on athletes' mental health during the COVID-19 pandemic. *The Physician and Sportsmedicine*, 2020: p. 1-7.
21. Lovibond, P.F. and S.H. Lovibond, The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behaviour research and therapy*, 1995. 33(3): p. 335-343.
22. Yıldırım, A., M. Boysan, and M.C. Kefeli, Psychometric properties of the Turkish version of the Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS-21). *British Journal of Guidance & Counselling*, 2018. 46(5): p. 582-595.
23. Kessler, R.C., et al., Short screening scales to monitor population prevalences and trends in non-specific psychological distress. *Psychological medicine*, 2002. 32(6): p. 959-976.



24. Altun, Y., M. Ozen, and M.M. Kuloglu, Turkish adaptation of Kessler Psychological Distress Scale: validity and reliability study/Psikolojik Sikinti Olceginin Turkce uyarlamasi: Gecerlilik ve guvenilirlik calismasi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2019. 20(SI 1): p. 23-32.
25. Rice, S.M., et al., Preliminary psychometric validation of a brief screening tool for athlete mental health among male elite athletes: the athlete psychological strain questionnaire. *International Journal of Sport and Exercise Psychology*, 2020. 18(6): p. 850-865.
26. Lima, Y., et al., Validity and Reliability Study of the Turkish Version of Athlete Psychological Strain Questionnaire (APSQ) in Elite Athletes (Under Review in Science and Medicine in Football)

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Ozon Gazının Çeşitli Patojen Mikroorganizmalar Üzerindeki Antimikrobiyal Etkinliğinin Saptanması****Dr. Öğretim Üyesi Burak Aksu¹ ,
Arş.Gör. Mehmet Mücahit Güncü²**¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi²Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü**Özet**

Ozon bilinen en güçlü oksidan maddeler arasında yer almaktadır. Bu özelliği sayesinde mikroorganizmalara karşı yüksek düzeyde antimikrobiyal etkinlik göstermektedir. Tüm dünyayı etkileyen Covid-19 pandemisi sırasında, ozon uygulamaları hızlı, etkili ve ekonomik bir dezenfeksiyon yöntemi olarak geniş kullanım alanı bulmuştur. Bu çalışmada, ozon gazının çeşitli patojenlere karşı zamana bağlı antimikrobiyal etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Toplam 6 farklı bakteri türü (3 Gram pozitif ve 3 Gram negatif patojen) ve 2 farklı mantar türüne karşı 5 dk. ve 10 dk. ozon gazı maruziyetinin antimikrobiyal etkinliği araştırıldı. 2 gr/saat ozon üretme kapasitesine sahip ozon üreteci kullanıldı.

Beş dakika süreli ozon gazı uygulaması, Gram pozitif bakterilerde %99.85; Gram negatif bakterilerde %99.88; funguslarda ise %99.90'a varan antimikrobiyal etkinlik göstermiştir. On dakika süreli ozon gazı uygulaması ise test edilen tüm mikroorganizmalarda %100'a ulaşan antimikrobiyal etkinlik sağlamıştır.

Sonuç olarak, ozon gazı kısa sürede yüksek antibakteriyel ve antifungal etkinlik göstermektedir. Ozon sağlık kuruluşlarında hızlı ve etkili bir dezenfektan olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Ozon, Antimikrobiyal Etkinlik, Patojen

Abstract

Ozone is among the most powerful oxidant substances. This feature provides a high level antimicrobial activity against microorganisms. During the global Covid-19 pandemic, ozone applications are widely used as a fast, effective and economical disinfection method. In this study, we aimed to determine the time-dependent antimicrobial activity of ozone gas against to various pathogens.

The antimicrobial activity of ozone gas against 6 different bacterial species (3 Gram positive and 3 Gram negative pathogens) and 2 different fungal species was investigated at 5 min and 10 min exposure periods. A generator with ozone production capacity of 2 g / hour was used.

Five minutes of ozone gas application has shown antimicrobial activity up to 99.85% in Gram positive bacteria; 99.88% in Gram negative bacteria, and 99.90% in fungi. Ten minutes of ozone gas application provided up to 100% antimicrobial activity against all tested microorganisms.

In conclusion, ozone gas presented high antibacterial and antifungal activity in a short period of time. Ozone can be considered as a fast and effective disinfectant in healthcare facilities.

Keywords: Ozone, Antimicrobial Activity, Pathogens



Giriş

Günümüzde insanlığın karşı karşıya olduğu en büyük sağlık sorunlarının başında antimikrobiyal direnç krizi gelmektedir. Özellikle sağlık kuruluşlarında tedavi gören hastalarda gelişen enfeksiyonların büyük çoğunluğuna antibiyotik dirençli organizmalar yol açmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol Merkezi (CDC), her yıl en az 2 milyon kişide antibiyotiğe dirençli enfeksiyonların geliştiğini ve bunun sonucunda en az 23.000 hastanın yaşamını yitirdiğini tahmin etmektedir. Çoklu antibiyotik dirençli mikroorganizmaların yaygınlığının artması bu etkenlerle oluşan enfeksiyonlarda daha geniş spektrumlu, daha toksik ve kombinasyon şeklinde antibiyoterapi uygulanmasını gerektirmektedir. Bu durum da, mikroorganizmalarda doğal seleksiyon baskısının artması ve dirençli kökenlerin seçilmesiyle bir kısır döngünün oluşmasına neden olmaktadır.¹

Sağlık kuruluşlarında antiseptikler (alkol, klorheksidin, iyot bileşikleri, vb.) başta el hijyeni uygulamaları olmak üzere çeşitli sağlık hizmetlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Antiseptik kullanılan prosedürler arasında; invaziv girişimler öncesi cilt antisepsisi, ameliyattan önce hastaların ve cerrahi personelin cilt antisepsisi, yoğun bakımda yatan hastaların günlük temizliği ve entübasyon yapılan hastalarda ağız bakımı sayılabilir.²

Hastanelerde antiseptik kullanımına ek olarak; sodyum hipoklorit, kuaterner amonyum bileşikleri, hidrojen peroksit ve alkol gibi düşük düzey dezenfektanlar hasta odası temizliği ve dezenfeksiyonu ve ortak kullanılan hasta ekipmanlarının temizliği ve dezenfeksiyonu için kullanılmaktadır. Yüksek düzey dezenfektanlar ve kimyasal sterilizasyon sağlayan ajanlar ise (glutaraldehit, orto-fitalaldehit, vb. kimyasallar) gastrointestinal endoskoplar, vajinal spekulum, laringoskop gibi yarı kritik malzemeler veya ısıya duyarlı kritik malzemelerin sterilizasyonu veya yüksek düzeyde dezenfeksiyonu amacıyla kullanılır.²

Son dönemde bakterilerde giderek artan antibiyotik direnci dikkate alınarak, sağlık kuruluşlarında kullanılan antiseptik ve dezenfektanlarla antibiyotikler arasında çapraz direnç gelişimi araştırılmaktadır. *In vitro* çalışmalarda bakterilerde, fenolikler (ör, triklosan), katyonik yapıli biyositler (klorheksidin, kuaterner amonyum bileşikler), izotiyazolinonlar ve iyodoforlar, alkilleyici ajanlar (glutaraldehit vb.) gibi daha güçlü biyosidal etkili kimyasal bileşiklere karşı direnç gelişimi araştırılmıştır. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar uygulanan metodoloji, kullanılan ajanın türü ve konsantrasyonu gibi farklılıklar nedeniyle karşılaştırılabilir değildir. Fakat yoğun antiseptik ve dezenfektan kullanımı sonucunda direnç sorununun ortaya çıkması sürpriz olmayacaktır.³

Antiseptik ve dezenfektan kullanımının bir diğer yönü, işlem sonrası oluşan artık kimyasal maddelerdir. Çeşitli araştırmalarda bu amaçla kullanılan bileşiklerin ve son metabolitlerinin doğada, su kaynaklarında, atık sularda ve denizde saptandığı bildirilmektedir. Bilim dünyası bu durumun da çapraz antibiyotik direnci gelişimine yol açabileceği endişesini taşımaktadır.⁴

Ozon (O₃), oksijen (O₂) moleküllerinin bir enerji kaynağı ile oksijen atomlarına ayrıştıktan sonra, bir atomun oksijene molekülüne eklenmesiyle ortaya çıkan kararsız bir gazdır. Doğal koşullarda, ozon, güneş ışınlarında bulunan UV radyasyon ve yıldırım sırasında ortaya çıkan yüksek elektrik enerjisi ile oluşabilir; bu nedenle doğanın dezenfektanı olarak da adlandırılmaktadır. Ozon, dezenfeksiyon potansiyeli çok güçlü olan ve gıda endüstrisinde, tıpta ve diş hekimliğinde ve su arıtmada yaygın olarak kullanılan oksidan etkili bir maddedir. Su arıtma sistemlerinde ozon uygulaması, ortamdaki mikrobiyal yükü, toksik organik bileşikler, kimyasal oksijen ihtiyacını ve biyolojik oksijen ihtiyacını azaltır. Ozonun en önemli avantajlarından birisi de geride kalıntı bırakmaması ve hızla oksijene dönüşmesidir. Bu özellikleriyle ozon etkili ve güvenilir bir dezenfeksiyon sağlamak için kullanılabilecek seçenekler arasında öne çıkmaktadır.^{5,6}

Bu çalışmada, ozon gazının çeşitli insan patojeni mikroorganizmalara karşı zamana bağlı antimikrobiyal etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem



Toplam 6 farklı bakteri türüne (3 Gram pozitif ve 3 Gram negatif patojen) ve 2 farklı mantar türüne karşı 5 dakika ve 10 dakika ozon gazı maruziyetinin antimikrobiyal etkinliği araştırıldı. Çalışmada Gram pozitif bakteri olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212; Gram negatif bakteri olarak *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve fungal organizma olarak *Candida albicans* ATCC 5314 ve *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763 kullanıldı. Deney hazırlığı amacıyla, bakteriler %5 koyun kanlı agar besiyerinde, mantarlar Sabouraud dekstroza agar besiyerinde üretildi. Katı besiyerinde üreyen mikroorganizmalar, steril PBS (pH:7.4) içerisinde 10^7 KOB/mL konsantrasyonda süspansiyon şeklinde hazırlandı. Süspansiyonlardan, biri kontrol, diğerleri 5 dk ve 10 dk ozon maruziyetinin etkinliğini test etmek için uygun besiyerlerine iki tekrarlı olacak şekilde 0.1 mL ekim yapıldı. Ozonun etkinliği yaklaşık 2 m^3 hacimli, kapalı kabin içerisinde test edildi. Ozon üretici olarak, korona deşarj yöntemini kullanan ve 2 gr/saat kapasiteli cihaz kullanıldı. Cihazın ürettiği ozon gazına maruziyet 5 dakika ve 10 dakika süreyle sınırlandırıldı. Ozon maruziyeti sonrası, bakteri ekimi yapılan besiyerleri 37°C 'de, mantar ekimi yapılan besiyerleri 30°C 'de inkübasyona kaldırıldı. 24-48 saat inkübasyon sonrası besiyerlerinde üreyen koloni sayıları (KOB/mL), kontrol kültürlerindeki üreme ile karşılaştırılarak ozon uygulamasının antimikrobiyal etkinliği değerlendirildi. Etkinlik oranı (%) ve mikroorganizma yoğunluğundaki azalma ($\log_{10}$) hesaplandı.

Bulgular

Çalışmada ozonun antimikrobiyal etkinliğini test etmek üzere kullanılan tüm mikroorganizmalar saf kültür olarak üretildi. Ozon gazına 5 dakika ve 10 dakika maruziyet sonrası üreyen mikroorganizma koloni sayıları (KOB/mL) ile kontrol kültürlerindeki üreme karşılaştırılarak hesaplanan antimikrobiyal etkinlik oranları (%) Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Ozon Gazının Çeşitli Mikroorganizmalar Üzerindeki Antimikrobiyal Etkinliği

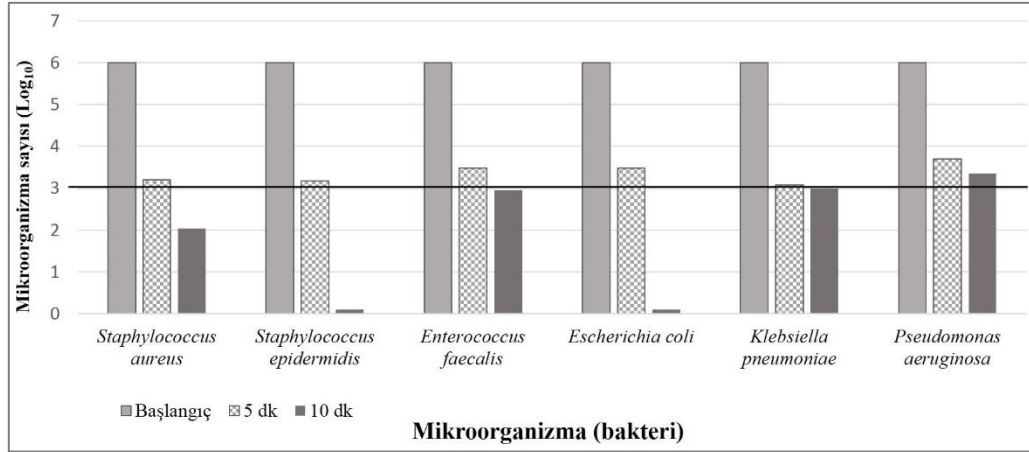
Mikroorganizma	Tür	5 dk ozon maruziyeti % Etkinlik (KOB/mL)	10 dk ozon maruziyeti % Etkinlik (KOB/mL)
Gram pozitif bakteri	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	%99.84 ($1,6 \times 10^3$)	%99.99 ($1,1 \times 10^2$)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 35984	%99.85 ($1,5 \times 10^3$)	%100 (0)
	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	%99.70 (3×10^3)	%99.91 (9×10^2)
Gram negatif bakteri	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	%99.70 (3×10^3)	%100 (0)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603	%99.88 ($1,2 \times 10^3$)	%99.90 (1×10^3)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	%99.50 (5×10^3)	%99.77 ($2,3 \times 10^3$)
Fungus	<i>Candida albicans</i> ATCC 5314	%99.90 (1×10^3)	%99.96 ($4,5 \times 10^2$)
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ATCC 9763	%99.88 ($1,2 \times 10^3$)	100 (0)

Ozon maruziyeti sonrası yapılan kültürlerde elde edilen koloni sayıları (KOB/mL) kullanılarak mikroorganizma sayısında başlangıca göre azalma miktarı ($\log_{10}$) hesaplanmıştır. Mikroorganizma sayısında kontrole göre $\geq 3 \log_{10}$ azalma anlamlı kabul edilmiştir.⁷



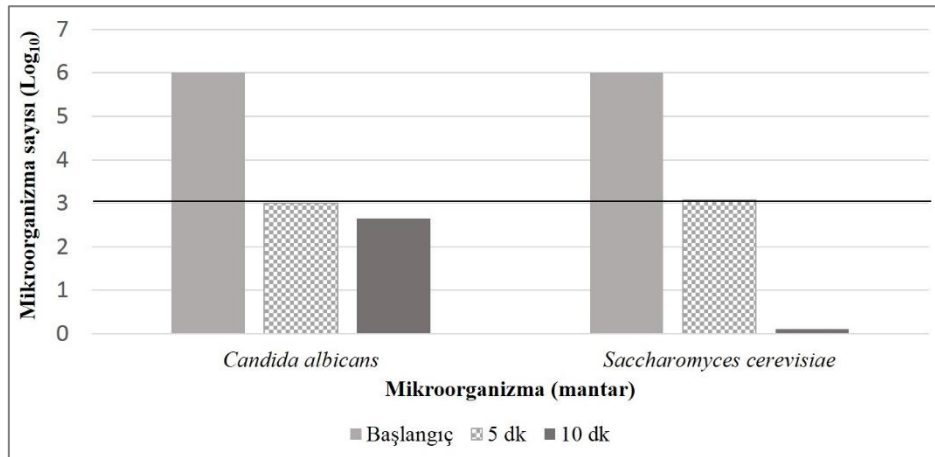
Bakterilerde 5 dakika ve 10 dakika süreyle ozon maruziyeti sonrasında kontrole göre saptanan azalma miktarları ($\log_{10}$) Şekil 1’de yer almaktadır.

Şekil 1: Bakterilerde Farklı Süre Ozon Maruziyeti Sonrası Mikroorganizma Sayısında Azalma ($\log_{10}$)



Mantarlarda 5 dakika ve 10 dakika süreyle ozon maruziyeti sonrasında kontrole göre saptanan azalma miktarları ($\log_{10}$) Şekil 2’de yer almaktadır.

Şekil 2: Mantarlarda Farklı Süre Ozon Maruziyeti Sonrası Mikroorganizma Sayısında Azalma ($\log_{10}$)



Tartışma

Ozon gazı insan patojeni mikroorganizmalar üzerinde 10 dakika maruziyet sonrasında koloni sayısında $\geq 3 \log_{10}$ azalma sağlayarak yüksek antimikrobiyal etkinlik göstermiştir. Ozonun dezenfektan etkisinin temelinde yüksek oksidasyon potansiyeli yer almaktadır. Antimikrobiyal etkinlik mekanizmaları arasında; mikroorganizma hücre duvarının doğrudan oksidasyon ile parçalanması ve sonucunda hücre içi materyalin hücre dışına çıkması, ozonun yıkımı sonucu oluşan radikal oksijenle hücre yapıtaşlarının etkileşimi, nükleik asitlerin (pürin ve pirimidin molekülleri) hasarı, karbon-nitrojen bağlarının kırılması ile moleküllerin depolimerizasyonu sayılabilir.⁶

Çalışmada kullanılan 2 gr/saat ozon üretme kapasitesine sahip ozon üretici cihaz 5 dakika süre ile çalıştırılarak, ozona maruziyet sonrası üreyen koloni sayıları (KOB/mL) kontrol ile karşılaştırıldığında, *C.albicans* dışında hiçbir mikroorganizmada $\geq 3 \log_{10}$ azalma sağlanmadığı saptanmıştır. Buna karşılık

ozona maruziyet süresi 10 dakikaya çıkarıldığında *P.aeruginosa* hariç tüm test edilen mikroorganizmalarda koloni sayılarının (KOB/mL) $\geq 3 \log_{10}$ azaldığı belirlenmiştir. Bu açıdan bakıldığında, *P.aeruginosa* çalışmada kullanılan ozon konsantrasyonu (2 gr/saat) ve ozona maruziyet süresi için en dirençli organizmadır. *P.aeruginosa* dezenfektanlara direnç geliştirme açısından en yetenekli patojenler arasında yer almaktadır. Yapılan bir çalışmada, hastalardan elde edilen klinik *P.aeruginosa* izolatlarının %43'ünün hastanede kullanılan dezenfektana karşı azalmış duyarlılık gösterdiği bulunmuştur.⁸

Ozon gazı veya ozonlanmış suyun mikroorganizmalar üzerindeki dezenfektan etkinliğine dair yapılan çeşitli çalışmalarda, antimikrobiyal etkinlik açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir.⁹⁻¹¹

Çalışmamızda 10 dakika ozon maruziyeti sonrası saptanan koloni sayılarından (KOB/mL) yola çıkarak, *P.aeruginosa*'yı izleyen, ozona daha az duyarlı diğer mikroorganizmaların *K.pneumoniae* ve *E.faecalis* olduğu (sırasıyla, $3,0 \log_{10}$ ve $3,05 \log_{10}$ azalma) saptanmıştır. On dakika süreyle ozon maruziyetinin en yüksek antimikrobiyal etkinlik gösterdiği mikroorganizmalar ise *S.epidemicus*, *E.coli* ve *S.cerevisiae* olarak (hepsinde %100 etkinlik) belirlenmiştir. Ozonlanmış su (10 mg/L) ile yapılan dezenfeksiyon çalışmasında, bizim sonuçlarımıza paralel şekilde, 30 dakika süreyle uygulama sonrası en yüksek antimikrobiyal etkinlik *E.coli*'e karşı saptanmıştır ($3.78 \log_{10}$ azalma).¹²

2020 yılında başlayan ve tüm dünyayı etkisi altına alan Covid-19 pandemisi, bilim insanlarının virus bulaşını kontrol altına almak amacıyla ortam ve hava dezenfeksiyonunda ozon kullanımını tekrar gündeme almasına neden olmuştur. Bu dönemde ozon gazının virüsidal etkinliğini araştıran çok sayıda bilimsel makale yayınlanmıştır.¹³⁻¹⁵

Sonuç olarak, ozon uygulaması test edilen zaman periyodlarında (5 dk ve 10 dk), çalışmaya alınan bakteriler ve fungal organizmaların sayılarında azalma sağlamıştır. Ozon gazı kısa sürede yüksek antibakteriyel ve antifungal etkinlik göstermektedir. Bu özellikleriyle ozon sağlık kuruluşlarında hızlı ve etkili bir dezenfektan olarak değerlendirilebilir.

Kaynaklar

- Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic/Antimicrobial Resistance (AR/AMR). Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>. (Son erişim tarihi: 11 Nisan 2021).
- Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE. Use of germicides in health care settings-is there a relationship between germicide use and antimicrobial resistance: A concise review. *Am J Infect Control*. 2019;47S:A106-A109.
- Maillard JY. Resistance of Bacteria to Biocides. *Microbiol Spectr*. 2018;6(2):10.
- Russell AD. Biocides and pharmacologically active drugs as residues and in the environment: is there a correlation with antibiotic resistance?. *Am J Infect Control*. 2002;30(8):495-498.
- Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res*. 2006;37(4):425-435.
- USEPA. Alternative Disinfectants and Oxidants Guidance Manual, United States Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, April 1999.
- Grönholm, L, Wirtanen, G, Ahlgren, K, Nordström K, Sjöberg AM. Screening of antimicrobial activities of disinfectants and cleaning agents against foodborne spoilage microbes. *Z Lebensm Unters Forsch*. 1999;208, 289-298.
- Romão CM, Faria YN, Pereira LR, Asensi MD. Susceptibility of clinical isolates of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* to a hospital disinfectant and molecular typing. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(5):541-548.
- Anumula L, Kumar KS, Krishna CM, Lakshmi KS. Antibacterial Activity of Freshly Prepared Ozonated Water and Chlorhexidine on Mutans *Streptococcus* When Used as an Oral Rinse - A Randomised Clinical Study. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(7):ZC05-ZC08.



10. Martinelli M, Giovannangeli F, Rotunno S, Trombetta CM, Montomoli E. Water and air ozone treatment as an alternative sanitizing technology. *J Prev Med Hyg.* 2017;58(1):E48-E52.
11. Agostini F, Faccini M, Fitarelli F ve diğ. In Vitro Comparison of Antibacterial Effect of Ozonated Water and Ozonated Gas. *Ozone: Science & Engineering.* 2020:1–7.
12. César J, Sumita TC, Junqueira JC, Jorge AO, do Rego MA. Antimicrobial effects of ozonated water on the sanitization of dental instruments contaminated with *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans*, or the spores of *B. atrophaeus*. *J Infect Public Health.* 2012;5(4):269-274.
13. Yano H, Nakano R, Suzuki Y, Nakano A, Kasahara K, Hosoi H. Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by gaseous ozone treatment. *J Hosp Infect.* 2020;106(4):837-838.
14. Criscuolo E, Diotti RA, Ferrarese R ve diğ. Fast inactivation of SARS-CoV-2 by UV-C and ozone exposure on different materials. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10(1):206-210.
15. Cristiano L. Could ozone be an effective disinfection measure against the novel coronavirus (SARS-CoV-2)? *J Prev Med Hyg.* 2020;61(3):E301-E303.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Juvenil Ve Adolesan Hastalarda Görülen Menstrüel Bozuklukların İncelemesi****Türkan Gürsu¹,****Hulusi Bülent Zeyneloğlu²**¹SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İstanbul²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Ankara**Özet**

Giriş: Menstrüel siklüs bozuklukları, hastaların; kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerine her yaş grubunda başvuru sebepleri arasında ilk sıralardadır. Juvenil ve adolesan bireyler ile ilgili çalışmalar azdır. Bu çalışmada; hastanemiz polikliniğine başvuran 18 yaş ve altı hastalarda görülen menstrüel sorunlar ve sebepleri irdelenmiştir.

Materyal ve Metod: Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 18 yaş ve altı 44 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 16 yıl 2 ay (10 yıl 9 ay- 18 yıl), vücut kitle indeksi ortalaması 23,7(16-38kg/m2) olarak saptanmıştır. Altı hastanın cinsel olarak aktif olduğu öğrenilmiştir.

Sonuçlar: Hastaların 14'ünde sekonder amenore (% 32), 10'unda oligomenore (% 23), 7'sinde menoraji (% 16), 3'ünde primer amenore (% 7), 3'ünde oligohipomenore (% 7), 3'ünde dismenore (% 7), 2'sinde menometroraji (% 4) ve diğer 2 tanesinde hipomenore (% 4) olduğu görülmüştür. Hirsutizm (modifiye Ferriman-Gallwey skoru ≥ 8) 16 hastada (%36,3), akne ise 21(%47,7) hastada saptanmıştır. Tüm hastalara detaylı fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve trans abdominal ultrasonografi (USG) yapılmıştır; 17 hastada (% 38,6) Polikistik Over Sendromu (PKOS); 4 hastada (% 9) gebelik, bir hastada (% 2,3) labial füzyon ve bir hastada (% 2,3) ise uterus didelphis anomalisi saptanmıştır. Hastaların 4 tanesinde (% 9) bakteriyel, birinde (% 2,3) kandidal enfeksiyon olduğu görülmüştür.

Yorum: 2015 de Pediatrik Endokrinoloji Cemiyeti(PES) adolesanda PKOS tanı kriterlerini güncelleştirmiştir, buna göre menstrüel şikayetlerle başvuran 18 yaş altı hastalarda saptanabilen en sık sebep PKOS'dur. Oligomenore ile başvuran juvenil ve adolesan hastalarda tanı kriterleri göz önünde bulundurularak PKOS öncelikli olarak düşünülmelidir. Bu yaş grubundaki hastalardan, cinsel olarak aktif olanlarda gebeliğin en sık sekonder amenore nedenlerinden biri olduğu da unutulmamalıdır. Bununla beraber konjenital anomaliler; özellikle primer amenoreli hastalardaki ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken bir durumdur. Adolesanlarda cinsel yolla bulaşan hastalıklar ile kontrasepsiyon yöntemleri hakkında bilgilendirme önemlidir.

Abstract

Introduction: Menstrual cycle problems are among the most commonly encountered pathologies in the outpatient clinics. Studies regarding the juvenile and adolescent patients are very limited. In this study, we have evaluated the patients younger than 18 years old with menstrual cycle pathologies.

Material and Methods: We have retrospectively evaluated data of 44 patients younger than 18 years of age. Mean age of the patients was 16 years and 2 months (10 years and 9 months-18 years). Mean body mass index was 23,7(16-38kg/m2). 6 patients were sexually active.

Results: 14 patients (%32) had secondary amenorrhea, 10 (%23) oligomenorrhea, 7 (%16) menorrhagia, 3 (%7) primary amenorrhea, 3 (%7) oligohypomenorrhea, 3 (%7) dysmenorrhea, 2 (%4) menometrorrhagia, and the last 2 (%4) hypomenorrhea. In 16 (36,3%) patients there was hirsutism(modified Ferriman-Gallwey score ≥ 8), and in 21 (47,7%) patients there was acne. Detailed physical examination, laboratory and trans abdominal ultrasound evaluations were performed. There were 17(38,6%) patients with polycystic ovary syndrome(PCOS), 4 patients (9%) were pregnant, 1 patient (2,3%) had labial fusion and 1 patient (2,3%) had uterus didelphys. There were 4(9%) bacterial vaginosis and 1 (2,3%) candidal infection.



Conclusion: In 2015 pediatric endocrinology society(PES) updated the adolescent pcos diagnostic criteria, according to these criteria under the age of 18, the most common menstrual disorders are due to PCOS so oligomenorrheic adolescents should be evaluated accordingly. The sexually active adolescents should be evaluated for pregnancy when they have secondary amenorrhea. Congenital abnormalities are important for differential diagnosis in primary amenorrhea. Adolescents should be acknowledged for sexually transmitted diseases and contraception methods.

Giriş

Menstrüel siklus düzensizlikleri her yaş grubunda kadın hastalıkları başvurularında ilk sırada yer almaktadır. Menstrüel siklus fizyolojisi karmaşık olup uyku, stres, vücut yağ oranı, vücut kitle indeksi, ritim, beslenme, çevre gibi pek çok çevresel faktörden etkilenir. Menstrüel siklusun düzensizliklerinin sebebini anlamak için hastanın yaşı, ırkı, vücut kitle indeksi, sistemik hastalığının olup olmadığı, herhangi bir ilaç kullanımı, aile öyküsünde erken menopoza anne menopoza yaşı, ailede meme uterus serviks over veya başka kanser varlığı sorgulanmalıdır. Hastanın detaylı muayenesi yapılarak vulva vajen serviks uterus tubalar ve overleri değerlendirilmeli ve o günkü adetinin günü ile senkronize olup olmadığına bakılmalıdır. Organik sebeplerden servikal lezyonlar, endometrial polipler, uterusu myom, overlerde kist gibi durumlar ve sistemik hastalıklar dışlandıktan sonra hastada menstrüel siklus düzensizliklerinin değerlendirilmesi disfonksiyonel uterin kanama açısından incelenebilir.

Normal denebilecek menstrüasyon 21 ila 35 gün arasında, 4-7 gün süren, ilk günler yoğun olmakla beraber günde 4-5 ped değişmeyi gerektiren kanama olmasıdır. Oligomenore kadının yılda 8 den az veya 45 günden daha seyrek adet görmesi iken polimenore 21 günden daha sık adet görmektir. Menoraji düzenli sıklusa rağmen adet kanamasının normalden fazla olması, hipomenore ise düzenli sıklusa rağmen adet kanamasının az olmasıdır. Amenore primer ve sekonder olabilir. Primer amenore iki şekilde olabilir; i)14 yaşına kadar genç kızda adet kanamasının olmaması ile beraber sekonder seks karakterlerinin gelişmemiş olması veya yokluğudur veya ii)16 yaşına kadar normal sekonder seks karakterleri gelişen kızda adet olmamasıdır. Sekonder amenore ise daha önce adet olmuş olan kızda 6 ay adet görmeme olarak tanımlanabilir. Dismenore ağrılı menstrüasyon demektir, her kadında kasık ağrısı olabileceken dismenore hastanın sürekli analjezi ihtiyacı, günlük işlerini yapamaması veya hastane yatışı olması ile karakterize bir durumdur.

Bir kızın ilk gördüğü adet menarştır. Dünyada ortalama menarş yaşı $13,5 \pm 1,4$ yaştır ve Türkiye’de de ortalama 12,7’dir. Bu yaş; genetik, hastanın yaşadığı yerin denize olan yüksekliği, iklim, ırk, vücut kitle indeksi, beslenme, hayat tarzı, spor, stres, çevre gibi bir çok etkenle değişebilir.

Normal menstrüasyon için hipotalamus, hipofiz, over ve uterus senkronize çalışmalı ve çıkış hattında bir tıkanıklık olmamalıdır. Menstrüel siklus anormalliği ile başvuran her yaş grubundan hastada bu yolların hepsinin araştırılması gereklidir.

Jüvenil ve adölesans menarş, adrenarş, pubarş aksillarşın olduğu, sekonder seks karakterlerinin, cinsiyet algısının, benliğin geliştiği bir dönemdir. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) pulsatil olarak gece hipotalamustan salgılanmaya başlar ve önce ön hipofizden luteinleştirici hormonun (LH) salgılanmasını ardından frekansı ve amplitüdünü değiştirerek folikül uyarıcı hormon(FSH) salgılanmasını uyatarak overlerde folikül gelişimini uyarmaya başlar. Menarşı takip eden en fazla ilk iki yıl içinde kızlarda görülen menstrüasyonlar çoğunlukla anovulatuardır. Overlerde foliküller FSH ve LH uyarısına folikülogenez ve ovulasyon ile tam cevap vermeye başladığında düzenli ovulatuvar menstrüasyonlar görülmeye başlar.

Juvenil ve adölesan dönem olan 12-18 yaş arasında kızlar genellikle menstrüasyonlarında bir farklılık sezip ailelerine haber vererek veya pediatrik endokrinoloji bölümünden refere edilerek hastalar kadın hastalıkları kliniğine başvururlar.

Bu çalışmada juvenil ve adölesan dönemdeki 18 yaş ve altında kliniğimize menstrüel siklus düzensizliği ile başvuran kadınları epidemiyolojik olarak inceledik.



Materyal ve Metod

Üniversite hastanesi kadın doğum kliniğine 1 yıl içinde menstrüel siklus düzensizliği sebebi ile başvuran 18 yaş ve altındaki 44 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Yaş ortalaması 16 yıl 2 ay (10 yıl 9 ay- 18 yıl), vücut kitle indeksi ortalaması $22,7 \pm 2,12 \text{ kg/m}^2$ (16-36) olarak bulundu. 6 hasta cinsel olarak aktif olduğunu bildirdi. 14'ünde sekonder amenore (% 32), 10'unda oligomenore (% 23), 7'sinde menoraji (% 16), 3'ünde primer amenore (% 7), 3'ünde oligohipomenore (% 7), 3'ünde dismenore (% 7), 2'sinde menometroraji (% 4) ve 2 tanesinde hipomenore (% 4) tespit edildi. Hirsutizm (modifiye Ferriman-Gallwey skoru ≥ 8) 16 hastada (%36,3) saptandı. Akne 21 hastada (%47,7) mevcuttu. Tüm hastalara detaylı fizik muayene, BHCG, tam kan sayımı, biyokimya tetkiklerinden AST, ALT, BUN, kreatin, Açlık kan şekeri, Açlık insülini gibi laboratuvar tetkikleri ve trans abdominal ultrasonografi (USG) yapılmıştır. Adetin üçüncü günü FSH, LH, Estradiol, TSH, serbest T3, serbest T4 , PRL, DHEA-S, 17-OH-Progersteron istenmiştir. Gereken durumlarda ise tüm batın USG, alt batın ve üst batın MRI ve kranial BT de istenmiştir. Akıntı şikayeti olan hastalardan vajinal kültür alınmıştır.

Sonuçlar

44hastanın kliniği ve sonuçları incelendiğinde; 17 hastada (% 38,6) Polikistik Over Sendromu (PKOS), 4 hastada (% 9) gebelik, 2 hastada (%4,6) puberte prekoks, 1 hastada (% 2,3) labial füzyon, 1 hastada (% 2,3) ise uterus didelfis anomalisi saptanmıştır. Hastaların 4 tanesinde (% 9) bakteriyel, birinde (% 2,3) kandida enfeksiyon olduğu görülmüştür. Enfeksiyonlar uygun antibiyoterapi ile tedavi edildi.

17 hasta 2015 pediatrik endokrinoloji cemiyeti kriterlerine göre PKOS tanısı aldı. Hastaların 10'unda oligomenore, 7 sinde ise sekonder amenore vardı. 17 hastada akne ve 16 hastada hirsutizm görüldü.

Uterus didelfis anomalisi olan hasta 17 yaşında ve menometroraji şikayeti ile başvurmuş ve trans abdominal ultrasonda myometrium fundusta indentasyon iki endometrial çizgi görününce alt ve üst batın MRI görüntülemesi istenmiş ve tanı uterus didelfis olarak konulmuştur, hastanın eşlik eden ürolojik anomalisi saptanmamıştır, mülleryan anomaliler hakkında bilgi verilip, menometroraji için NSAID veya oral kontraseptif pill (OKS) kullanması tavsiye edilmiştir.

Labial füzyon saptanan 18 yaşındaki hasta dismenore şikayeti ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ile başvurmuş ve labial füzyonunun açılmasını istemişti, hastanın üretra altı 2 . cm'den perianal bodyye kadar konjenital füzyon olan bilateral labium minus ve majusları başarılı operasyon ile separe edildi. 4 hastada gebelik saptanmıştı, gebeliklerin 3'ü BHCG değeri yüksekliği ile biri ise ultasonda 5 hafta gestasyonel kese görünmesi ile saptandı, hepsi istenmeyen gebelikti, hastalar aile planlaması polikliniğine yönlendirildi. İki hasta puberte prekoks, biri 11 yaşında menstrüasyon gören tüm tetkikleri kranial BT si normal çıkan hasta idi, hasta pediatrik endokrinoloji ile beraber değerlendirildi, idiopatik puberte prekoks olarak takip edildi. İkinci puberte prekoks olan 11 yaşındaki hastada ise hipertiroidi saptandı ve pediatrik endokrinoloji ile beraber takip edildi. 17 yaşında primer amenore olan bir hastanın vücut kitle indeksi 16 ve yeme bozukluğu tespit edildi, hastaya ve ailesine psikolojik danışmanlık önerildi, diyetisyen ve psikiatri bölümlerince takipleri yapıldı.

Yorumlar

Juvenil ve adölesanlarda menarş yaşı Türkiye ortalamasında 12,7 dir. Bunu takip eden 24 ay içinde siklusların çoğunlukla anovulatuvar olduğu unutulmamalıdır.

Menstrüel siklus düzensizliği ile başvuran 18 yaş altı hastalarda saptanabilen en sık sebep PKOS'dur.

Oligomenore ile başvuran adolesan hastalarda tanı kriterleri göz önünde bulundurularak PKOS öncelikli olarak düşünülmelidir.

PKOS kadınlarda en sık karşılaşılan multifaktöryel sebepleri olan endokrinolojik hastalıktır. PKOS kronik anovulatuvar bir durumdur, over içindeki mikroçevrede östrojen hakimiyeti yerini androjenlere bırakmıştır. İki hücre iki gonadotropin teorisindeki hiperöstrojenik ortam sağlanamaz. Cortexteki foliküller preantral 2 ila 9 mm arasında kalarak dominans gerçekleştiremezler, bununla beraber LH yüksektir. Kronik anovulatuvar hadise sebebi ile ovulasyon gerçekleşmediği için progesteron etkisi olmadan endometrium



sekretuar faza geçemez ve folliküler aşamadaki az östrojen zamanla endometriumda kırılma kanaması yapabilir. Ancak her siklus anovulatuvar olmayabilir. Polikistik over sendromuna çeşitli cemiyetlerin bakışı yıllar içinde değişmiştir, hiperandrojenemi her irt etnik kökende farklılık gösterir Avrupa, Amerika ve Asyada tanı kriterleri değişkenlik gösterir. 1930 larda PKOSu ilk tanımlayan Stein ve Leventhal overlerin elastik silgimsi görünümünü hipertekozis olarak tanımlamıştır. Uzun yıllar hiperandrojenik oligomenoreik kadınlarda ultrasonda inci kolye gibi görünen kortexte dizili foliküller ile karakterize edilmiştir. Ancak son yıllarda az veya aşırı tanı konması ve hastalığın aslında geniş yelpazede klinik ve metabolik sonuçlarının olduğu bir sendrom olduğu görüşü benimsenmiş ve tanı kriterleri getirilmiştir. En fazla kabul gören 2003 yılında hem Amerika hemde Avrupa derneklerinin kabul ettiği Rotterdam kriterleri bu konuda fikir birliği oluşturmuştur. Bu kriterlere göre diğer sebepler ekarte edildikten sonra bir kadında üç kriterden ikisinin olması PKOS tanısı için yeterli görülmüştür. Kriterler; i) oligoamenore (yılada 8den az adet görmek, veya 45 günden seyrek adet görmek, veya primer veya sekonder amenore olması), ii) hiperandrojenizm (klinik-modifiye Ferriman-Gallwey skoru ≥ 8 olan hirsutizm , alopeşi , akne veya biyokimyasal- AS, serbest Testosteron, DHEA, DHEA-S, FAI yüksekliği), iii) ultrasonda polikistik over morfolojisi (herhangibir veya iki over hacmi 10 mlden fazla veya 8 mHZ den az prob ile ≥ 12 AFC, veya 8mHZ den fazla prob ile ≥ 20 AFC). Obezite, AMH, İnsülin direnci tanı kriteri değildir. Obezite ve insülin direnci PKOS un metabolik sonuçları gibi görünmektedir.

Adölesanlar için fazla tanı konduğunu belirten pediatrik endokrinoloji cemiyeti(PES), 2015te adölesan PKOS tanısında ultrasonu tanı kriterinden çıkarmıştır.

Puberte sırasında görülen fizyolojik değişikliklerin de PKOS'u taklit edebileceği de düşünülerek aşırı PKOS tanısı, gereksiz tedavi ve bunların yaratacağı psikolojik streslerden kaçınılmalıdır.

PKOS oligamenore, kıllanma artışı, akne, obezite, veya kolay kilo almaya eğilim, subfertilite, gebelikte gestasyonel diyabet riskinde artış, depresyon riskinde artış, ileri yıllarda metabolik sendrom riskinde artış, endometrium kanser riskinde artış gibi hayat boyu kadını çeşitli risklere sokan bir sendromdur. Ancak hayat kalitesinde değişiklik, düzenli dengeli beslenme, uyku kalitesinin arttırılması, vücut kitle indeksini normalde tutmak, düzenli spor, aktif yaşam gibi önlemlerin uzun dönem hayatın parçası haline getirme konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

Juvenil ve adölesanlarda sağlıklı cinsel hayat hakkında da bilgi verilmeli; cinsel yolla bulaşan hastalıkların, istismarın ve istenmeyen gebeliklerin önlenmesi için eğitim verilmelidir.

Adölesan yaş grubundaki hastalardan, cinsel olarak aktif olanlarda gebeliğin en sık sekonder amenore nedenlerinden biri olduğu da unutulmamalıdır.

Bununla beraber mülleryan anomaliler, puberte prekoks, hipotalamik amenore yapabilecek yeme bozuklukları menstrüel siklus düzensizliklerinde ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken durumlardır

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Olgular Eşliğinde Ekinokok Osteomyelit İncelenmesi****Dr. Öğretim Üyesi Betül Gündoğdu¹**¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı**Özet**

Giriş: Osteomyelit genellikle enfeksiyonlara sekonder gelişen kemik ve kemik iliğinin iltihaplanmasını tanımlar. Sistemik enfeksiyonlar ile ilişkili olabilir. Etiyolojide virüsler, parazitler, mantarlar veya bakteriler suçlanan ajanlardır. Piyojenik bakteriler ve mikobakteri türleri ile ilişkili osteomyelit daha sıktır. Paraziter osteomyelit özellikle de Ekinokok enfeksiyonu ilişkili osteomyelit nadir görülen bir osteomyelit sebebidir. Echinococcus granulosus ve Echinococcus multilocularis (alveolaris) bu hastalığın iki ana grubunu meydana getirmektedir. Akdeniz bölgesi, Orta Doğu, Afrika, Türkiye'nin doğu kısmı, Avustralya ve Güney Amerika'nın bazı kısımları bu enfeksiyon için endemik bölgelerdir. Radyolojik olarak spesifik bir görünümü olmasa da tümöre benzeyebilir ve tanısız güçlük oluşturabilirler. Kemik lezyonları araştırılırken endemik bölgelerde ayırıcı tanıda Ekinokok enfeksiyonları da akılda tutulmalıdır. Histopatolojik inceleme Ekinokok osteomyelit'i tanısı ve uygun ayırıcı tanı için önemlidir.

Yöntem: Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında tanı almış ve arşivlenmiş 985 kemik küretaj, biyopsi ve rezeksiyon materyalinden Ekinokok osteomyelit tanılı dört hastaya ait materyal dahil edildi ve histopatolojik bulguları ve klinik özellikleri ile retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 985 hastanın 4'ü (% 0,4) Ekinokok osteomyelit tanısı almıştı. Dört hastanın 1' i erkek, 3'ü kadın hastaydı. Erkek hasta 50 yaşındaydı. Kadın hastalar ise sırası ile 56, 65 ve 30 yaşlarındaydı. Olgulardan 3'ü spinal bölge ve biri de femur lokalizasyonlu idi.

Sonuç : Bu çalışmada literatür eşliğinde Ekinokok osteomyelit tanılı olgular incelendi ve ayırıcı tanıda önemine dikkat çekildi.

Anahtar kelimeler: Osteomyelit, Ekinokok, Paraziter Osteomyelit

Abstract

Background: Osteomyelitis describes the inflammation of the bone and bone marrow that usually develops secondary to infections. May be associated with the systemic infections. Viruses, parasites, fungi or bacteria are the agents to blame in the etiology. Osteomyelitis associated with pyogenic bacteria and mycobacterium species is more common. Parasitic osteomyelitis, especially Echinococcal infection-associated osteomyelitis is a rare cause of osteomyelitis. Echinococcus granulosus and Echinococcus multilocularis (alveolaris) constitute the two main groups of this disease. Mediterranean region, the Middle East, Africa, the eastern part of Turkey, Australia and some parts of South America are endemic for this infection. Although they do not have a radiologically specific appearance, they may resemble a tumor and cause diagnostic difficulties. While investigating bone lesions, Echinococcus infections should be kept in mind in the differential diagnosis in endemic areas. Histopathological examination is important for the diagnosis and appropriate differential diagnosis of Echinococcal osteomyelitis.

Methods: Materials belonging to four patients diagnosed with Echinococcal osteomyelitis from 985 bone curettage, biopsy and resection materials that were diagnosed and archived between January 2015 and December 2020 in the



Department of Medical Pathology of Atatürk University Faculty of Medicine were included in the study and were analyzed retrospectively with its histopathological findings and clinical features.

Results: Four (0.4%) of 985 patients included in the study were diagnosed with Echinococcal osteomyelitis. One of the four patients was male and 3 were female. The male patient was 50 years old. Female patients were 56, 65 and 30 years old, respectively. Three of the cases were localized in the spinal region and one in the femur.

Conclusion: In this study, cases diagnosed with Echinococcal osteomyelitis were examined in the light of the literature and its importance in differential diagnosis was emphasized.

Keywords: Osteomyelitis, Echinococcus , parasitic osteomyelitis

Osteomyelit çeşitli patojenik mikroorganizmalardan kaynaklanan infeksiyöz bir hastalıktır. Piyojenik bakteriler ve mikobakteri türleri ile ilişkili osteomyelit daha sıklıdır¹. İnfeksiyöz ajanlar kemiğe hematogen yolla, komşu dokudaki enfeksiyonun direkt yayılımı ile veya travma veya cerrahi işlemler sonrası direkt inokulasyon ile ulaşabilir²⁻⁴.

Radyolojik olarak spesifik bir görünümü olmasa da tümöre benzeyebilir ve tanısal güçlük oluşturabilirler⁵.

Osteomyelit' in histolojik bulguları genellikle nonspesifiktir. Genellikle histolojik görünümü değişen oranlarda mikst tipte inflamatuvar infiltrat, nekroz ve yeni kemik yapım alanları ile karakterizedir. Çeşitli özel subtipleri vardır ve Ekinokok osteomyeliti de bunlardan biridir. Enfeksiyon Echinococcus granulosus ve/veya Echinococcus multilocularis (alveolaris) kaynaklı olabilir^{6,7}.

Yöntem

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında tanı almış ve arşivlenmiş 985 kemik küretaj, biyopsi ve rezeksiyon materyalinden Ekinokok osteomyelit tanılı dört hastaya ait materyal dahil edildi ve histopatolojik bulguları ve klinik özellikleri ile retrospektif olarak incelendi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 985 hastanın 75 (%7,6) tanesi osteomyelit tanısı almıştı. Osteomyelit tanıları içinde 15 (%1,5) tanesi kronik osteomyelitin özel bir tipi olan nekrotizan granülomatöz osteomyelit tanılıydı. Bir hastada mukormikozis ilişkili osteomyelit tanısı mevcuttu. Osteomyelit tanılı hastalardan 4'ü (% 0,4) Ekinokok osteomyelit tanısı almıştı.

Osteomyelit tanılı hastalardan 36'sı kadın hasta ve 39'u erkek hastaydı. Nekrotizan granülomatöz osteomyelit tanılı hastaların 12 tanesi kadın, 2 tanesi erkek hastaydı. Mukormikozis tanılı hasta kadın hastaydı. Ekinokok osteomyelit tanılı hastalardan 4 hastanın 1' i erkek, 3'ü kadın hastaydı.

Osteomyelit tanılı kadın hastaların yaş aralığı 8-82 yıl arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 48,36 ±22,74 'dır. Erkek hastaların yaş aralığı 10-82 yıl arasında değişmekteydi ve yaş ortalamaları 48,97 ±18,41 dir. Ekinokok osteomyelit tanılı hastalardan erkek hasta 50 yaşındaydı. Kadın hastalar ise sırası ile 56, 65 ve 30 yaşlarındaydı.

Osteomyelit tanılı olguların tanı aldıkları kemik bölgeleri sıklık sırasına göre en sık aksial iskelet bölgesi idi, bunu alt ve üst ekstremita kemikleri takip etmekteydi. Ekinokok osteomyelit tanılı olgulardan 3'ü spinal bölge ve biri de femur lokalizasyonluuydu.

Histolojik incelemede Echinococcus multilocularis (alveolaris) tanılı olgulardan birinde granülomatöz inflamasyon belirgindi. Diğer ekinokok osteomyelitlerinde lamellar membranlara mononükleer iltihabi hücreler ve nekroz eşlik etmekteydi.

Olguların ayrıntı incelenmesinde;



Birinci vaka spinal kaynaklı ekinokok olgularından biriydi, bacağa vuran bel ağrısı şikayeti ile başvurmuştu. Elli altı yaşındaki kadın hastada eşlik eden osteoporoz bulguları mevcuttu. Radyolojik değerlendirmede lomber bölgede büyük çapı 3,5 cm olan kalsifiye kistik kitle rapor edilmiş. Morfolojik değerlendirmede alveolar kist tanısı almıştı.

İkinci vaka 65 yaşında bayan hasta kırık şikayeti ile başvurmuştu. Yapılan değerlendirmede sağ femur subtrokanterik patolojik fraktür tespit edilmiş. Radyolojik değerlendirmede kemik dokuda eroziv litik 170x150x340 mm boyutlarında kalsifiye lezyon sahası tariflenmiş ve Kist Hidatik ? ön tanısı ile rapor edilmiş. Ayrıca karaciğer segment 7 de 6 mm çaplı hipodens lezyon izlenmiş (Kist ? Metastaz ?). Kırık sahasından gönderilen biyopsinin histolojik özellikleri Echinococcus granulosus ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Üçüncü vaka 30 yaşında kadın hasta bel ağrısı şikayeti ile başvurmuş. Hastanın ayrıca 2 ay önce merdivenlerden düşme şikayeti de mevcuttu. Radyolojik değerlendirmesinde kompresyon fraktürü ile beraber L2, T12 vertebra korpuslarında heterojen görünüm tespit edilmiş. Karaciğer sağ lobda posteriorda yaklaşık 6 cm lik heterojen görünüm izlenmiş ve olgu ilk planda metastatik hastalıklar yönünden araştırılmalıdır şeklinde rapor edilmiş. Gönderilen biyopsinin histolojik değerlendirilmesinde mevcut bulgular Echinococcus multilocularis (alveolaris) ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Dördüncü vaka 50 yaşında erkek hasta bel ağrısı şikayeti ile başvurmuş. Radyolojik olarak spinal kist hidatik ön tanısını almış ve morfolojik değerlendirmede tanı alveolar kist ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Kemik biyopsilerinde fibrozis, reaktif kemik yapımı ve nekroza eşlik eden inflamatuvar infiltratın görülmesi morfolojik olarak ilk planda osteomyelit'i düşündürür. İnflamatuvar infiltratın baskın olarak polimorflardan oluşması apse yönünde kuşku oluşturur. Mononükleer infiltrat ilk planda kronik bir inflamasyonu destekler. Granülom görülmesi ayırıcı tanıda enfeksiyonları ve sarkoidozu ilk planda akla getirir^{6,8,9}.

Enfeksiyonlar bakteri veya mantar kökenli olabileceği gibi parazitik enfeksiyonlar sonucu da olabilir¹⁰. İnfeksiyöz ajanın çeşitli laboratuvar yöntemler ile tespiti tanıda esastır ve uygun tedavi için de gereklidir¹¹. Ekinokok enfeksiyonları genellikle kronik granümatöz enfeksiyon meydana getirirler¹².

Histolojik değerlendirme ayırıcı tanıda yer alan başta tümörler ve diğer infeksiyöz ajanların dışlanması açısından gereklidir⁶. Hematoksilen & eozin (H&E) kesitlerde Ekinokok'a ait detay tecrübeli patologlar tarafından rahatlıkla tespit edilebilse de tanı teyidi amaçlı kistin özellikle lamellar membranını göstermek amaçlı Periodic acid-Schiff (PAS) boyası kullanılabilir¹³⁻¹⁶.

Kemik dokuya en sık prostat, meme ve akciğer tümörleri metastaz yapar ve bu tümörler genellikle epitelyal kökenlidir. Histolojik olarak nekroz, inflamasyon ve/veya kemik yapım ya da yıkım alanları metastatik alanlara eşlik edebilir. Her ne kadar bu alanlar morfolojik olarak ayırt edilebilirse de bazen eşlik eden inflamasyonun maskeleyesi bazen de metastatik tümörün kökenini belirlemek ve uygun ayırıcı tanı için ek çalışma/spesifik immünohistokimya kullanılabilir¹⁷⁻²⁰.

Yine infeksiyöz ajanlardan granümatöz reaksiyon meydana getirebilen mantarların gösterilmesi Grocott (methanamine silver) veya PAS boyası ile yapılabilir. Aside dirençli basillerin (mikobakteriler) Ziehl-Neelsen boyası ile gösterilmesi mümkündür ancak basilin dokudaki miktarının az olması ve tespit solüsyonları nedeni mantar enfeksiyonlarına göre daha zordur^{9,21}. Bakteri kaynaklı granülom yapıları görülebilir ve kültür yöntemleri ile bunlar tespit edilebilir²². İmplant materyalleri gibi vücuda yabancı materyallerin yabancı cisim tipi granümatöz reaksiyon meydana getirebileceği akılda tutulmalıdır⁹. Olgularımızda morfolojik olarak kronik inflamasyon ile iç içe geçmiş alveolar kiste ait lamellar membran ve granülom yapıları görüldü (resim 1-4). Kist hidatik olgusunda ise lamellar membrana kronik inflamasyon eşlik etmekteydi.



Oral yol ile alınan ekinokok başta karaciğer ve akciğer olmak üzere hematojen yol ile vücudun çeşitli bölgelerinde enfeksiyon meydana getirebilir. Kemik doku nadir enfeksiyon bölgelerinden biridir. Literatürde ekinokok osteomyeliti tek vakalık olgu sunumları şeklinde yer almaktadır ve genellikle spinal bölge yerleşimlidir. Bizim serimizde de vakalar benzer yerleşim bölgesindeydi^{5,23-25}.

Vakaların iki tanesinde radyolojik olarak karaciğer dokuda da kistik lezyon saptanmıştı, ancak metastatik hastalıklar ilk planda düşünülmüştü. Buna rağmen tüm vakalar ilk tanıları kemik biyopsi materyallerinden almıştı. Ekinokok enfestasyonunda diğer organ tutulumlarının genellikle karaciğer ya da akciğer tulumunu takip etmesi beklenir, ancak bazen sistemik tutulum ilk planda tespit edilebilir. Mevcut durum hastanın bizim olgularımızda da olduğu gibi (bel ağrısı) ilk başvuru şikayeti ve buna yönelik klinik araştırma yanısıra radyolojik çalışmalar ile ilişkili olabilir²⁵⁻²⁹.

Klinik başvuruda bel ağrısı spinal bölge osteomyelitlerinde sık görülen bir bulgudur^{25,29,30}.

Radyoloji kistik lezyonun görülmesi tanı açısından kuşku uyandırabilir. Karaciğer veya akciğer dokuda eşlik eden kitle lezyonun olması yine tanıya yardımcı olabileceği gibi metastatik lezyonlar da ayırıcı tanıya alınır. Ancak ayırıcı tanıda bazen yardımcı olmayabilir serolojik testler (ELISA testi, lateks aglütinasyon testi) ile antikor saptanabilir ve biyopsi ile histolojik değerlendirme tanı için esastır^{5,24,31}.

Enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi Ekinokok nedenli enfestasyonlarda da koruyucu hekimlik uygulamaları, hastalık meydana gelmeden bulaş yollarının önlenmesi esas olmalıdır. Tedavi protokolünde cerrahi ve medikal tedavi yer almaktadır²³.

Osteomyelit nadir de olsa parazitik enfeksiyon nedenli olabilir. Kemik lezyonları araştırılırken granümatöz osteomyelit etiolojisinde özellikle endemik bölgelerde ekinokoklar da akılda tutulmalıdır ve anamnezde hasta ekinokok enfeksiyonu bulaş yolu açısından sorgulanmalıdır. Histopatolojik inceleme Ekinokok osteomyelit'i tanısı ve uygun ayırıcı tanı yanısıra uygun tedavi için önemlidir³².

Kaynaklar

1. Şahin AA, Boz M. Kas İskelet Sistemi Enfeksiyonları ve Enfekte Hasta Yönetimi <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-3585.pdf> erişim tarihi 10.04.2021
2. Gristina AG, Oga M, Webb LX, Hobgood CD. Adherent bacterial colonization in the pathogenesis of osteomyelitis. *Science*. 1985 May 24;228(4702):990-3. doi: 10.1126/science.4001933. PMID: 4001933.
3. Clarke SR, Foster SJ. Surface adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Adv Microb Physiol*. 2006;51:187-224. doi: 10.1016/S0065-2911(06)51004-5. PMID: 17010697.
4. Bluestein D, Javaheri A. Pressure ulcers: prevention, evaluation, and management. *Am Fam Physician*. 2008 Nov 15;78(10):1186-94. PMID: 19035067
5. Song XH, Ding LW, Wen H. Bone hydatid disease. *Postgrad Med J*. 2007;83(982):536-42. doi: 10.1136/pgmj.2007.057166. PMID: 17675547; PMCID: PMC2600110.
6. Rosenberg AE, Khurana JS. Osteomyelitis and osteonecrosis. *Mini-Symposium: Pathology Of Non-Neoplastic Bone Tumours 2016*; 22(10): 355-368
7. Kumar R, Badole CM, Mote G, Chintawar GD. Bone hydatid disease of distal femur and diaphysis of tibia: report of two cases with review of literature. *Int J Res Med Sci*. 2017 Mar;5(3):1126-1130
8. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013 Feb;27(1):89-99, viii. doi: 10.1016/j.hoc.2012.11.002. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23351990; PMCID: PMC3558921.
9. Hofstee MI, Muthukrishnan G, Atkins GJ, et al. Current Concepts of Osteomyelitis: From Pathologic Mechanisms to Advanced Research Methods. *Am J Pathol*. 2020 Jun;190(6):1151-1163. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.02.007. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32194053.

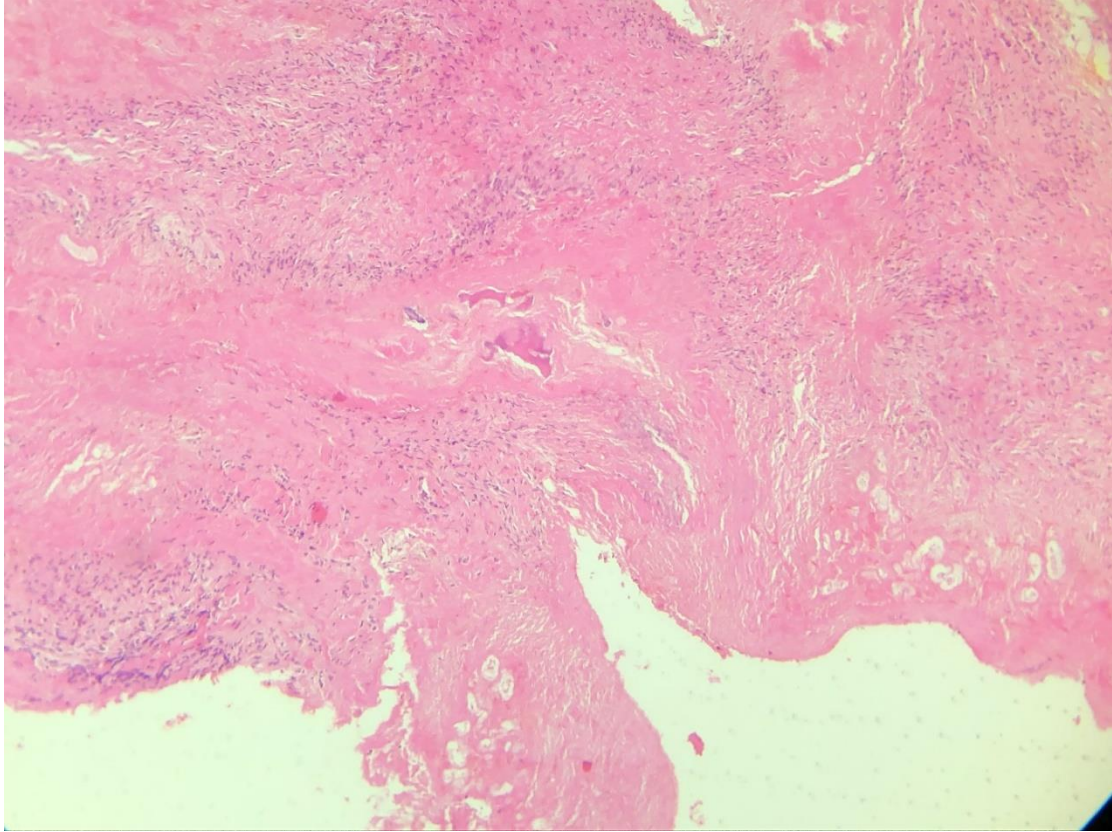


10. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000 May;79(3):155-69. doi: 10.1097/00005792-200005000-00003. PMID: 10844935.
11. Fritz JM, McDonald JR. Osteomyelitis: approach to diagnosis and treatment. *Phys Sportsmed*. 2008 Dec;36(1):nihpa116823. doi: 10.3810/psm.2008.12.11. PMID: 19652694; PMCID: PMC2696389.
12. Schroeder JE, Weil YA, Elinav H, Mosheiff R, Khoury A. A healed echinococcus pathological femoral shaft non-union—A case report and a literature review *Injury Extra* 2010 41: 97–100
13. Atambay M, Türkmen E, Karaman Ü, Söğütü G, Aydın NE, Daldal N. Unilokuler kistik ekinokokozis olgularında yapısal değişiklikler *Türkiye Ektopatoloji Dergisi* 2005; 11 (2): 71-74
14. Yılmaz GR, Babür C. Ekinokokkosis Tanısı *Türk Hij Den Biyol Derg* 2007; 64 (3): 35-44
15. Reinehr M, Micheloud C, Grimm F, et al. Pathology of Echinococcosis: A Morphologic and Immunohistochemical Study on 138 Specimens With Focus on the Differential Diagnosis Between Cystic and Alveolar Echinococcosis. *Am J Surg Pathol*. 2020 Jan;44(1):43-54. doi: 10.1097/PAS.0000000000001374. PMID: 31567204.
16. Barth TF, Herrmann TS, Tappe D, et al. Sensitive and specific immunohistochemical diagnosis of human alveolar echinococcosis with the monoclonal antibody Em2G11. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(10):e1877. doi: 10.1371/journal.pntd.0001877. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23145198; PMCID: PMC3493387
17. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, et al. Bone Metastases: An Overview. *Oncol Rev*. 2017 May 9;11(1):321. doi: 10.4081/oncol.2017.321. PMID: 28584570; PMCID: PMC5444408.
18. Pernick N Metastases. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/bonemetstobone.html>. Accessed April 15th, 2021.
19. Shupp AB, Kolb AD, Mukhopadhyay D, Bussard KM. Cancer Metastases to Bone: Concepts, Mechanisms, and Interactions with Bone Osteoblasts. *Cancers (Basel)*. 2018 Jun 4;10(6):182. doi: 10.3390/cancers10060182. PMID: 29867053; PMCID: PMC6025347.
20. Bone Metastasis <https://www.rogelcancercenter.org/bone-metastasis#:~:text=Bone%20metastasis%20or%20%22bone%20mets,from%20the%20primary%20tumor%20site>. Erişim tarihi 9.04.2021
21. Harish S. Permi, Jayaprakash Shetty K, Shetty K. Padma et al. A Histopathological Study Of Granulomatous Inflammation. *NUJHS* 2012 ; 2 (1): 15-19
22. Sybenga AB, Jupiter DC, Speights VO, Rao A. Diagnosing Osteomyelitis: A Histology Guide for Pathologists. *J Foot Ankle Surg*. 2020 Jan-Feb;59(1):75-85. doi: 10.1053/j.jfas.2019.06.007. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31753572.
23. Küçükşen S, Kaçıra BK, Bağcı S, Albayrak İ, Yaşar O. Sacroiliac Joint Hydatidosis Mimicking Ankylosing Spondylitis: A Case Report. *Arch Rheumatol* 2014;29(2):138-142
24. Jain E, Punia RS, Bhattacharya A, Garg S. Hydatid Disease of The Bone A Rare Presentation. *Annals of Pathology and Laboratory Medicine*. 2019 6(12): C-133-135
25. Pamir MN, Ozduman K, Elmacı I. Spinal hydatid disease *Spinal Cord* 2002 40: 153 - 160.
26. Dorn R, Küsswetter W, Wunsch P. Alveolar echinococcosis of the femur. *Acta Orthop Scand*. 1984 Jun;55(3):371-4. doi: 10.3109/17453678408992377. PMID: 6741494.
27. Hydatidosis <https://radiologykey.com/hydatidosis/> erişim tarihi 10.04.2021
28. Pedrosa I, Saíz A, Arrazola J, Ferreirós J, Pedrosa CS. Hydatid disease: radiologic and pathologic features and complications. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 20 (3): 795-817. doi:10.1148/radiographics.20.3.g00ma06795
29. Neumayr A, Tamarozzi F, Goblirsch S, Blum J, Brunetti E. Spinal cystic echinococcosis--a systematic analysis and review of the literature: part 1. *Epidemiology and anatomy. PLoS neglected tropical diseases*. 7 (9): e2450. doi:10.1371/journal.pntd.0002450

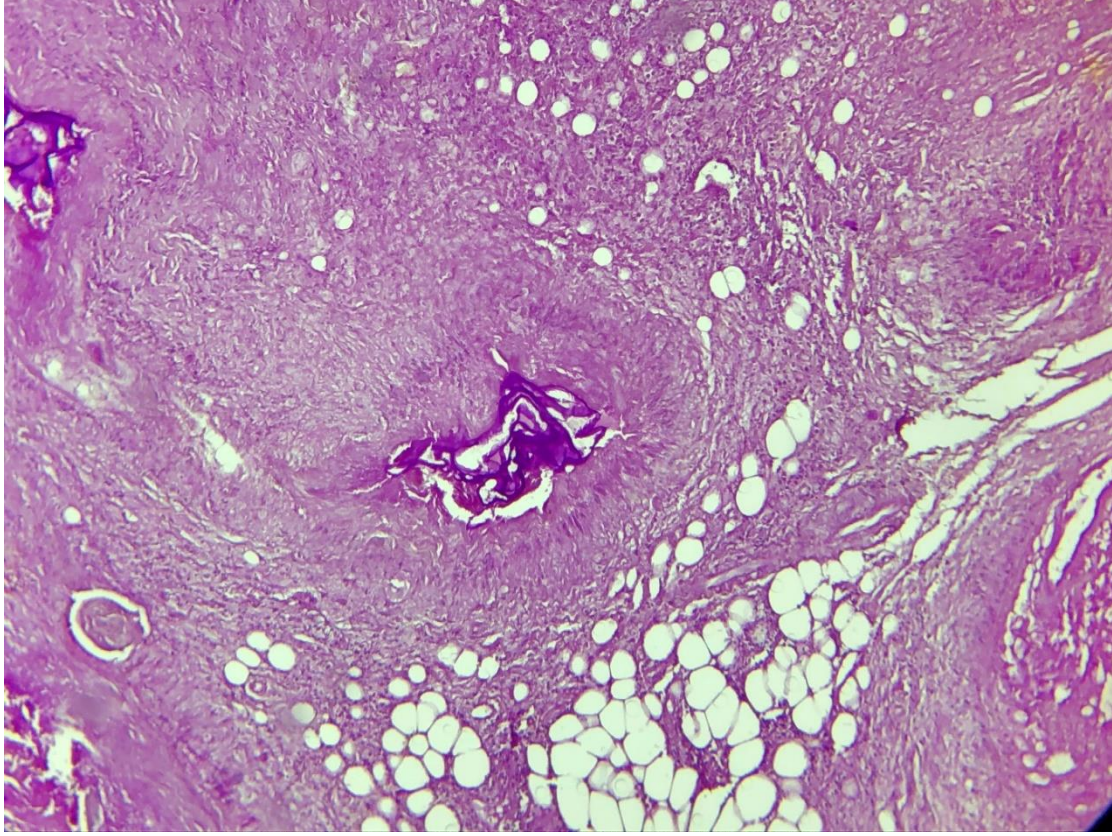


30. Bhake A, Agrawal A. Hydatid disease of the spine. Journal of neurosciences in rural practice. 1 (2): 61-2. doi:10.4103/0976-3147.71715
31. Yılmaz GR, Babür C. Ekinokokkosis Tanısı Diagnosis of Echinococcosis Türk Hij Den Biyol Derg 2007; 64 (3): 35-44
32. Ozkan H, Dogramaci Y, Kose O. Primary hydatid cyst of the humerus. Ann Acad Med. 2008;37:440-

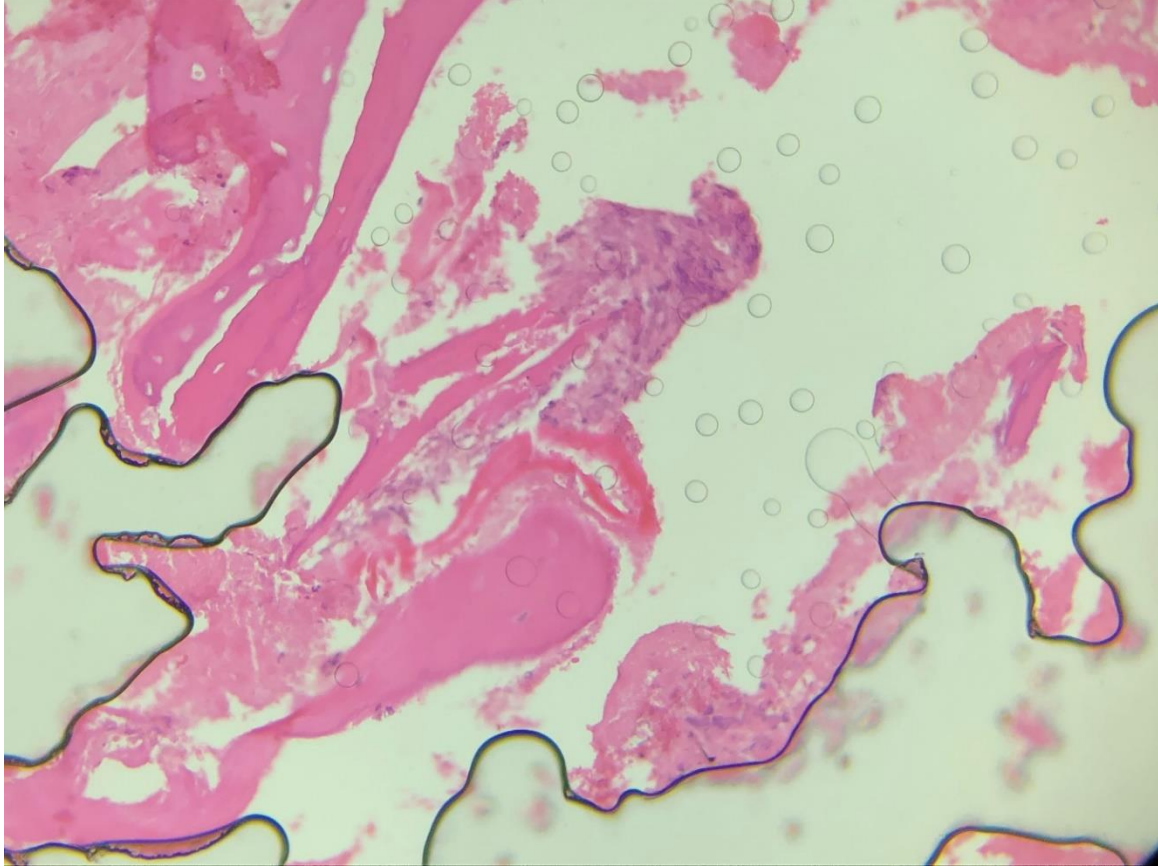
Resim 1: Lamellar membran (ok) ve buna karşı gelişmiş granülatöz reaksiyon (yıldız), H&E, x200



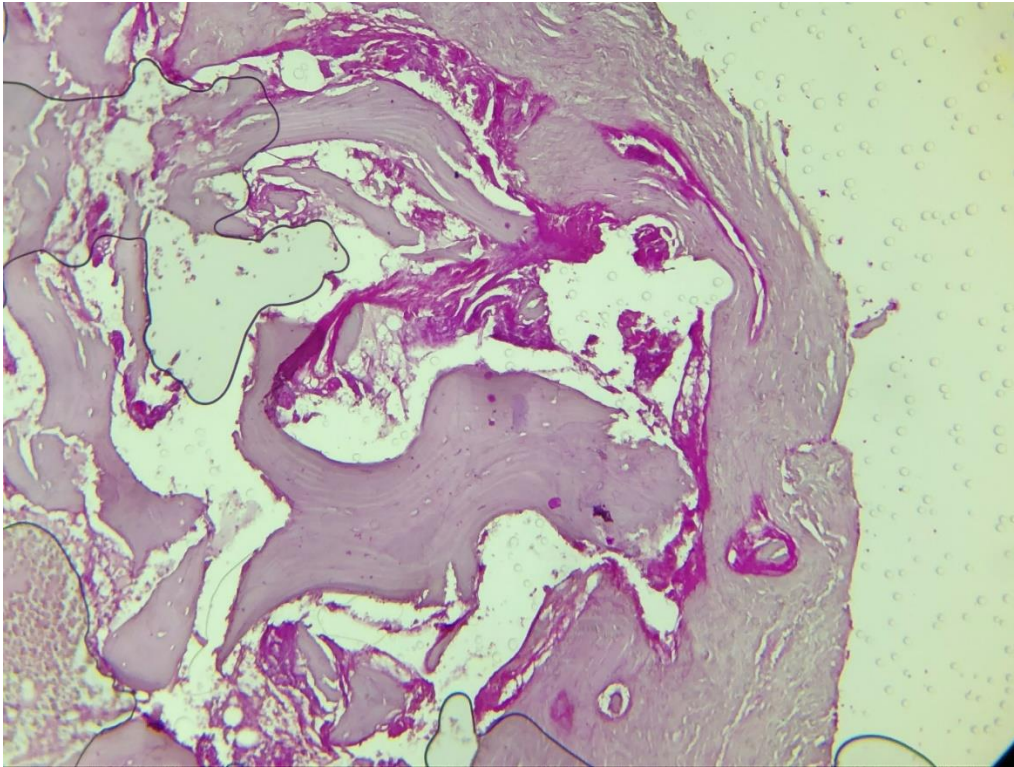
Resim 2: Lamellar membran (ok) ve buna karşı gelişmiş granülatöz reaksiyon (yıldız), PAS, x200



Resim 3: Kemik trabekülleri arasında lamellar membran (ok) ve inflamasyon (yıldız), H&E, x200



Resim 4: Kemik trabekülleri arasında lamellar membran (ok), PAS, x200



Oral Presentation / Sözlü Sunum

Akut Gastroenteritli Olgularda Rota Virüs ve Enterik Adenovirüs Antijen Sıklığının İmmünokromatografik Yöntemle Araştırılması: Yedi Yıllık Tek Merkezli Deneyim

**Doç.Dr. Çiğdem Arabacı¹,
Uzman Dr. Kenan Ak¹**

¹S.B.Ü. Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

Özet

Amaç: Çocukluk çağındaki akut gastroenterit olgularının büyük bir kısmında etken virüslerdir. Nadiren yetişkin hastalarda da enfeksiyona yol açabilirler. Rotavirüsler ve adenovirüsler enfeksiyöz gastroenteritlerin en önde gelen etiyolojik ajanlarıdır. Bu çalışma ile hastanemize başvuran hastalarda rotavirüs ve adenovirüslere bağlı gastroenterit sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem : 1 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2020 arasındaki yedi yıllık dönemde hastanemize ishal şikâyeti ile başvuran 25530 hastanın dışkı örneklerine ait kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Dışkı örneklerinde rotavirüs ve adenovirüs antijenlerinin varlığı kalitatif immünokromatografik test (VIKIA Rota-Adeno) ile araştırıldı. Testin Rotavirüs için duyarlılığı, %96-100, Adenovirüs için %87,4-99,6, duyarlılığı ise %98,6-100'dür.

Bulgular: Dışkı örneklerinin 3220'sinde (%12,6) rotavirüs, 670'sinde adenovirüs (%2,6), 36'sında (%0,14) rotavirüs ve adenovirüs birlikte pozitif olarak saptandı. Erkek çocuklarında rotavirüs enfeksiyonu daha sık görülürken (%13,5), kız çocuklarında adenovirüs enfeksiyonu sıklığı daha yüksekti (%3,2). Viral antijen pozitif olgular en sık 7- 24 ay yaş grubu ile ilkbahar ve kış aylarında görüldü. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde; "ki-kare testi" kullanıldı. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

Sonuç: Beş yaş altı çocuklarda rotavirüs önemli bir gastroenterit etkenidir. Özellikle ilkbahar ve kış aylarında, gastroenterit olgularında, rutin olarak araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Akut gastroenterit, Rotavirüs, Adenovirüs

Investigation of Rotavirus and Enteric Adenovirus Antigen Frequency by Immunochromatographic Method in Patients with Acute Gastroenteritis: Seven Years of Single Center Experience

Abstract

Objective: Most cases of acute gastroenteritis in children are caused by viral agents. Rarely, they can also cause infections in adult patients. Rotaviruses and adenoviruses are the leading viral agents of infectious gastroenteritis. The aim of this study was to investigate the prevalence of gastroenteritis caused by rotavirus and adenoviruses in patients who were admitted to our hospital.

Materials and methods: Stool samples from 25530 patients admitted to our hospital with diarrhea in a seven-year period between January 1, 2014 and December 31, 2020 were retrospectively analyzed. The presence of rotavirus and adenovirus antigens in stool samples was investigated by qualitative immunochromatographic test (VIKIA Rota-



Adeno). The sensitivity of the test for rotavirus was 96-100%, for adenovirus 87.4-99.6%, and the sensitivity was 98.6-100%.

Results: Of the stool samples, rotavirus in 3220 (12.6%), adenovirus in 670 (2.6%), rotavirus and adenovirus in 36 (0.14%) were found to be positive. While rotavirus infection was more common in boys (13.5%), the frequency of adenovirus infection was higher in girls (3.2%). Viral antigen positive cases were seen most frequently in the 7-24 month age group and in the spring and winter months. In the statistical evaluation of the results; "Chi-square test" was used. A value of $p < 0.05$ was accepted as a significant result.

Conclusion: Rotavirus is an important factor of gastroenteritis in children under five years and should be investigated routinely, especially in spring and winter.

Keywords: Acute gastroenteritis, Rotavirus, Adenovirus

Giriş

Akut gastroenteritler, dünya çapında özellikle gelişmekte olan ülkelerde, genellikle çocukluk çağındaki bireyleri etkileyen en yaygın bulaşıcı hastalıklardan biridir. Gastroenteritler, her yıl yaklaşık 1,5 milyon doktor ziyareti ve 220.000 hastaneye yatıştan sorumludur.¹ Viral, parazitik, bakteriyel enteropatojenlerden ya da nadiren mayalardan kaynaklanabilmesine rağmen, virüsler 5 yaşın altındaki çocuklarda akut gastroenterite neden olan en yaygın patojenler olmaya devam etmektedir. Akut gastroenteritlerde bulaş genellikle fekal-oral yolla olup, kontamine yüzeyler ve su kaynakları da enfeksiyonun gelişmesinde önemlidir.² Rotavirus aşılarının ortaya çıkmasından önce, rotavirus bebeklerde ve küçük çocuklarda şiddetli gastroenteritin en yaygın nedeniydi yaklaşık %35 ila %40'ından sorumluydu. Rotavirus hastalığının klinik spektrumu, sınırlı süreli hafif, sulu ishalden, dehidrasyona, elektrolit dengesizliğine ve çok nadir durumlarda ölümle sonuçlanabilen kusma ve ateşli şiddetli ishale kadar uzanmaktadır. 1-3 günlük bir kuluçka döneminin ardından hastalık genellikle aniden başlar ve kusma genellikle ishalin başlangıcından önce gelir. Gastrointestinal semptomlar 3-7 gün içinde düzelir. Hastaların üçte birinde $> 39^{\circ} \text{C}$ ateş vardır.³ Küçük çocuklarda, akut ishal hastalıklarının %5-%10'undan ise, adenovirus serotip 40, 41 nadiren de serotip 31 sorumludur. Enterik adenovirusler, hastane kaynaklı ve bağışıklığı zayıflamış konakçılarda gastroenterite sebep olabilirler.^{4,5} İnkübasyon süresi 3 ila 10 gündür. Kusma ve ateşle birlikte olabilen ve 6-9 gün kadar süren ishale neden olur. İshalin süresi rotavirus isheline göre daha uzun olmasına rağmen çoğu hastada dehidratasyon şiddetli değildir. Asemptomatik enfeksiyon siktir, hastalığın ardından virüs atılımı haftalarca sürebilir.⁶

Akut dönemde alınan taze dışkı örneklerinde, rotavirus ve enterik adenovirus serotip 40-41 gastroenterit tanısı konulabilir. Bu amaçla kullanılan immünokromatografik testler antijen tespitine dayalıdır ve 10 dakika gibi kısa bir sürede hızlı sonuç vermesi ve kolay çalışılabilmesi nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü %70-100 arasında değişmektedir. Semptomatik dönemde dışkı örnekleri alındığında bu testlerin performansı en üst seviyededir. Çalışmamızda hastanemize ishal, karın ağrısı, kusma, ateş gibi şikayetlerle başvuran ve akut gastroenterit tanısı alan hastalar; virolojik analiz için laboratuvarımıza gönderilen dışkı örneklerinde rotavirus ve enterik adenovirus antijenlerinin sıklığını ve bazı demografik özelliklere göre dağılımını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

1 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2020 arasındaki yedi yıllık dönemde hastanemize ishal şikayeti ile başvuran 25530 hastanın dışkı örneklerine ait kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Dışkı örneklerinde rotavirus ve adenovirus antijenlerinin varlığı kalitatif immünokromatografik test (VIKIA Rota-Adeno) ile araştırıldı. Testin Rota virus için duyarlılığı, %96-100, Adenovirus için %87,4-99,6, duyarlılığı ise %98,6-100 dür. Çalışma üretici firmanın önerileri doğrultusunda şu şekilde yapıldı. Gelen dışkı örneği katı ise 50 mg (bir bezelyenin 1 / 4'üne eşit boyutta), sıvı ise yaklaşık 50 µL kadar alınarak, kitin içinde bulunan ekstraksiyon tamponu içinde vorteksenerek homojen oluncaya kadar karıştırıldı. Katı materyalin dibe çökmesi için bir süre beklenerek, üstte kalan berrak sıvıdan 2 damla kaset üzerinde bulunan numune kuyucuğuna damlatıldı.



10 dakika içinde test kontrol bantının oluşması testin geçerli olduğunu, kırmızı bantın oluşması adenovirus için, mavi rengin oluşması ise rotavirus için pozitif olarak yorumlandı. Kontrol bantının oluşmadığı durumlarda test tekrar edildi. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde (SPSS 21 Inc.; Chicago, IL, USA) “ki-kare testi” kullanıldı. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

Bulgular

Toplam gelen 25530 dışkı örneğinin 3980’inde (%15,5) antijen testi pozitif bulundu. Bunlardan 3274’ünde (%12,8) rotavirus, 670’sinde (%2,6) adenovirus, 36’sında (%0,14) rotavirus ve adenovirus birlikte pozitif olarak saptandı. Tablo 1’ de viral antijen pozitiflik oranları ve olguların demografik özelliklere göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 1. Viral antijen pozitiflik oranları ve olguların demografik özelliklere göre dağılımı

Özellik	Genel Sayı	Antijen (+) n=3980	Yüzde %15,5	Rota (+) (%12,8)			Adeno (+) (%2,6)			Rota-Adeno (+) (%0,14)		
				Sayı	%	p	Sayı	%	p	Sayı	%	p
Cinsiyet												
Kız	11210	1690	42,4	1312	40,0	<0,05	360	53,7	>0,05	18	50,0	>0,05
Erkek	14320	2290	57,6	1962	60,0		310	46,3		18	50,0	
Yaş grupları												
0-6 ay	5100	599	15	488	14,9	>0,05	80	11,9	>0,05	13	36,1	>0,05
7-24 ay	7400	1506	37,8	1302	39,8		210	31,4		10	27,8	
25-60 ay	4590	1046	26,3	804	24,6		220	32,8		13	36,1	
6-16 yaş	7150	789	19,8	640	19,5		160	23,9		0	0	
>16 yaş	1290	40	1	40	1,2		0	0		0	0	
Mevsimler												
Sonbahar	3300	419	10,5	261	7,9	<0,05	160	24,0	<0,05	0	0	>0,05
Kış	6050	1396	35,1	1223	37,5		170	25,3		11	30,5	
İlkbahar	8150	1636	41,1	1412	43,1		210	31,3		14	39,0	
Yaz	8030	529	13,3	378	11,5		130	19,4		11	30,5	
Toplam	25530	3980	100	3274	100		670	100		36	100	

Rotavirus enfeksiyonu erkek (1962/14320, %13,7) cinsiyette istatistiksel olarak daha sık görülürken ($p<0.05$), adenovirus enfeksiyonu kız çocuklarında sıklığı daha yüksekti (360/11210, %3,2) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Rota ve adenovirus birlikte pozitif olan olgularda her iki cinste eşit olarak saptandı.

Yaş gruplarına göre viral antijen pozitiflik oranlarının dağılımına baktığımızda; rotavirus antijeni pozitifliği 7-24 ay yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre yüzde olarak yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Enterik adenovirus ve rotavirus-adenovirus antijenlerinin birlikte pozitiflik oranları ise 25-60 ay yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre yüzdesel olarak daha yüksek tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$)

Araştırmamızın kapsadığı 7 yıl boyunca, viral antijen pozitifliği en sık ilkbahar mevsiminde tespit edildi. Rotavirus ve adenovirus antijen pozitifliği yönünden ilkbahar ve kış ile diğer mevsimler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tartışma:

İshal, özellikle, çocukluk yaş grubunda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Rotavirus ve adenovirus, akut ishalin yaygın etiyolojileri olarak kabul edilmektedir. Pozitif rotavirus ve adenovirus oranları, tespit yöntemleri ve test edilen popülasyonlardaki farklılıklar nedeniyle değişik bölgelerde ve ülkelerde farklılık gösterir. DSÖ' nün küresel sürveyans verilerine göre dünyada genelinde rotavirus sıklığı (38 ülke arasında), %36, en yüksek, Güneydoğu Asya Bölgesi %46, en düşük, muhtemelen rotavirus aşısının uygulanmasına bağlı olarak, Amerika Birleşik Devletleri %20; ülkeye göre en yüksek, Demokratik Kongo Cumhuriyeti %65, en düşük Surinam %3 olarak raporlanmıştır.⁷ Liu ve arkadaşlarının⁸, Çin' de yaptıkları çalışmada, rotavirus pozitifliğini %22, adenovirus antijen pozitifliğini %10,3 olarak saptamışlardır. Mohammadi ve arkadaşlarının⁹, İran' da yaptıkları beş yaş altı çocuklarda yaptıkları çalışmada, rotavirus %16,5, adenovirus %2,91 oranında pozitif bulmuşlardır. Türkiye'den Çaycı ve ark¹⁰, 2014-2015 yılları arasında, Samsun bölgesinde yaptıkları çalışmada, rotavirus antijen pozitifliğini %11,7, adenovirus pozitifliğini %3,3, rotavirus ve adenovirus pozitiflik oranı en sık 13-24 ay grubunda saptanırken, rotavirus ve adenoviruse bağlı enfeksiyonların kış ve ilkbahar aylarında daha sık görüldüğü saptamışlar, yaşa ve mevsimlere göre rotavirus ve adeno virüs dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Türk Dağı ve ark¹¹, Konya' da yaptıkları çalışmada, rotavirus pozitifliğini %10,0, adenovirus pozitifliğini %1,3, rota-adenovirus antijen pozitifliğini ise %1,0 bulmuşlar, viral antijen pozitifliğini sıklıkla, 0-24 ay arası çocuklarda ve sonbahar mevsiminde daha sık olarak saptamışlardır. Biz, 7 yıllık çalışmada, tüm yaş gruplarında, rotavirus için %12,8, enterik adenovirus için %2,6'lık pozitiflik oranı saptadık. Viral antijen pozitifliğini en sık ilkbahar ve kış mevsiminde, 7-60 ay arasındaki yaş grubunda tesbit ettik. Verilerimiz, Türkiye' ki verilerle uyumludur.

Sonuç olarak hastanemizde akut gastroenterit vakalarında özellikle çocukluk çağında rotavirus önemli bir sıklığa sahiptir. Akut gastroenteritli hastalarda sonbahar ve kış mevsiminde rotavirus başta olmak üzere diğer viral etkenlerin kısa sürede tanı konarak tedaviye başlanmasını ve gereksiz antibiyotik kullanımını engelleyecektir. Viral gastroenteritlerde bulaşma fekal-oral ve kontamine yüzeylerle olduğu düşünüldüğünde, korunmada el yıkama ve kişisel hijyen önemlidir. Günümüzde yenidoğanlarda rotavirus aşısının kullanılmasıyla ciddi gastroenterit vakalarının önlenebileceği ve bu hastalığa bağlı hastanede yatış ve mortalitenin azalacağı düşünülmektedir.



Kaynaklar:

1. Salami, H. Fakih, M. Chakkour, L. et al. Prevalence, risk factors and seasonal variations of different Enteropathogens in Lebanese hospitalized children with acute gastroenteritis BMC Pediatr., 19 (2019), p. 137.
2. P.H. Dennehy. Infectious gastroenteritis. Editor: J. Domachowske, Introduction to Clinical Infectious Diseases: A Problem-Based Approach, Springer International Publishing, Cham (2019), pp. 157-168.
3. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt13-rotavirus.html#background>
4. Yolken RH, Lawrence F, Leister F. et al. Gastroenteritis associated with enteric type adenovirus in hospitalized infants. J Pediatr. 1982 ;101(1):21-6.
5. Krajden M, Brown M, Petrsek A. et al Clinical features of adenovirus enteritis: a review of 127 cases. Pediatr Infect Dis J. 1990 Sep;9(9):636-41.
6. Kotloff K.L, Losonsky G.A, Morris J.G. et al. Enteric Adenovirus Infection and Childhood Diarrhea: An Epidemiologic Study in Three Clinical Settings. Pediatrics.1989;84 (2): 219-225.
7. https://www.who.int/immunization/diseases/rotavirus/Jan-June2010_Rotavirus_Bulletin_Final.pdf
8. Liu, L., Qian, Y., Zhang, Y. et al. Epidemiological aspects of rotavirus and adenovirus in hospitalized children with diarrhea: a 5-year survey in Beijing. BMC Infect Dis. 2016; (16) :508.
9. Mohammadi J, Amini R, Akbari A, Amraei M, Mahmoudvand S, Jalilian F A. Prevalence and Seasonal Frequency of acute viral gastroenteritis in children less than 5 years in Ilam, Iran. Entomol appl sci lett 2020;7(3):66-74.
10. Çaycı YT, Yılmaz G, Birinci A. Akut gastroenterit vakalarında rotavirus ve adenovirus sıklığının araştırılması. Pam Tıp Derg, 2017;(1):61-5.
11. Türk Dağı H, Fındık D. Akut gastroenteritli hastalarda rotavirus ve adenovirus antijenlerinin araştırılması. J Clin Exp Invest, 2014;5(2):256-60.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Karaciğerin Parazitik ve Non Parazitik Kistleri Arasında Ender Rastlanan
Dört Alveolar Kist Hidatik Olgusu****Uzman Dr. Gülçin Harman Kamalı¹ ,
Doç.Dr. Çiğdem Arabacı²**¹S.B.Ü. Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi,
Patoloji Laboratuvarı, İstanbul²S.B.Ü. Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul**Özet:**

Ekinokokkosis dünyanın birçok bölgesinde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan zoonozdur. Türkiye'de enfeksiyon etkeni olarak *Echinococcus granulosus* ve *Echinococcus multilocularis* görülmektedir. Enfeksiyondan genellikle *E.granulosus* sorumlu iken *E. multilocularis* karaciğerdeki tüm ekinokokal lezyonların sadece %3'ünü oluşturur. *E. multilocularis* malignite ile karışması, hızlı seyri ve metastaz yapma eğilimi nedeniyle önemlidir. Tanıda epidemiyoloji, klinik bulgular (tıkanma sarılığı, karın ağrısı, halsizlik) görüntüleme yöntemleri, histopatolojik inceleme, serolojik ve moleküler testler kullanılır.

Çalışmamızda hastanemiz Patoloji Laboratuvarına, 1 Ocak 2013-30 Mart 2021 tarihleri arasında karaciğer kisti ön tanısı ile gelen 70 olgu retrospektif olarak hastane veri giriş sisteminden tarandı. Bunlardan iki olguya soliter kist, yedi olguya fibröz dokudan oluşan iltihaplı kist cidarı, 57 olguya *E.granulosus*'a bağlı kist hidatik, dört olguya *E. multilocularis*'in neden olduğu nadir görülen alveolar kist tanısı verildi.

İlk olgu; 40 yaşında kadın hasta, karaciğerden 2x1,5x1,2 cm ölçüde kahverenkli iki adet doku gönderilmiştir.

2. olgu; 53 yaşında erkek hasta, makroskopik 18x13x10 cm ölçüde sağ hepatektomi olup kesitinde pseudokapsüllü 10x10x5,5 cm ölçüde iyi sınırlı lobule yapıda ortasında 2,5 cm çapta kistik alan içeren koyu sarı renkli kitle izlenmiştir.

3. olgu; 17 yaşında erkek hasta, 9x7 cm ölçüde parankim cerrahi sınır içeren 10x9x7 cm ölçüde segmental karaciğer dokusunda 8x7x5,5 cm ölçüde 7,5 cm uzunlukta alanda kapsüle bitişik nispeten düzensiz sınırlı koyu sarı renkli solid yapıda en yakın parankim cerrahi sınıra 0,5 cm mesafede kitle görülmüştür.

4. olgu; 49 yaşında kadın hasta, 17x8 cm ölçüde parankim cerrahi sınır içeren 26x20x8 cm ölçüde karaciğer rezeksiyonunda 16x15,5x8 cm ölçüde sınırları düzenli cerrahi sınıra 0,2 cm mesafede sarı renkli milimetrik kistler içeren sert kıvamlı lezyon vardır.

Mikroskopide tüm olgularda, alveolar kiste özgü nekrotik alanlar arasında kutiküler membran ile çevrili farklı çaplarda kistler, nekroz çevrelerinde yer yer granümatöz odaklar görülmüştür.

Sonuçta, görüntülemeye sıklıkla malignite ile karışabilen alveolar kist olguları, operabl olanlar eksize edilse bile, metazstaz yapma ve fatal seyri yönünden oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler Karaciğer kist hidatik, *E. multilocularis***Four rare cases of hydatid alveolar cyst among parasitic and non-parasitic cysts of the liver.****Abstract:**

Echinococcosis is a zoonosis that causes serious morbidity and mortality in many parts of the world. *Echinococcus granulosus* and *Echinococcus multilocularis* are regarded as infectious agents in Turkey. Although *E.granulosus* is the most common cause of infection, *E. multilocularis* accounts for just 3% of all echinococcal lesions



in the liver. *E. multilocularis* is significant due to its similarity to malignancy, its rapid progression, and its proclivity to metastasize. Epidemiology, clinical observations (obstructive jaundice, abdominal pain, weakness), imaging methods, histopathological examination, serological and molecular tests are used in the diagnosis.

In our study, 70 cases who were admitted to our hospital with a pre-diagnosis of liver cyst between January 1, 2013 and March 30, 2021 were retrospectively screened from the hospital data entry system. Of these, two patients were diagnosed with solitary cysts, seven patients with an inflamed cyst wall consisting of fibrous tissue, 57 patients with *E. granulosus* cyst hydatid, and four patients with a rare diagnosis of alveolar cyst caused by *E. multilocularis*.

The first brown tissue samples measured as 2 x 1.5 x 1.2 cm from the liver were gathered from our first case; a 40-year-old female patient.

In the second case, the tissue sample derived from 18x13x10 cm right hepatectomy specimen from a 53-year-old male patient. In the macroscopic section, a 10x10x5.5 cm sized, well-circumscribed, cystic and with a dark yellow mass with a diameter of 2.5 cm was observed in the centre of the specimen.

In the third case, a 17-year-old male patient's 10x9x7 cm segmental liver tissue with a 9x7 cm parenchymal surgical border was investigated. Dark yellow solid mass in a 7.5 cm long area adjacent to the capsule with a relatively irregular border 0.5 cm from the surgical margin was examined from a liver specimen sized 8x7x5.5 cm.

The fourth case displayed a 49-year-old female patient with a 17x8 cm parenchymal surgical margin from a 26x20x8 cm liver resection specimen with a 16x15.5x8 cm margin of a firm consistency containing yellow milimetric cysts within 0.2 cm of the regular surgical margin.

In microscopy, cysts of different diameters surrounded by cuticular membrane and granulomatous foci in necrotic circles were observed among necrotic areas specific to alveolar cysts in all cases.

In conclusion, it is important to differentiate alveolar cyst cases that can often be confused with malignancy on imaging, as even the resectable ones may show a fatal course and metastasis.

Keywords: Liver hydatid cyst, *E. Multilocularis*

Giriş

Ekinokokkosis dünyanın birçok bölgesinde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan bir zoonozdur. Türkiye'de enfeksiyon etkeni olarak *Echinococcus granulosus* ve *Echinococcus multilocularis* görülmektedir. Yaygın olarak görülen Ekinokokkosis enfeksiyonlarından *E. granulosus* sorumlu iken *E. multilocularis* karaciğerdeki tüm ekinokokal lezyonların sadece %3'ünden sorumludur¹. *E. granulosus* 2-8 mm boylarında, 3-4 halkalı bir sestodtur ve kist hidatiğe (uniloküler kistik ekinokokkosis) neden olur. Daha nadir görülen *E. multilocularis* ise 2,2-2,5 mm boylarında 5 halkadan oluşur ve alveolar (multiloküler) ekinokokkosis (AE) hastalığına denir. *E. multilocularis*, etoburların, özellikle de tilkilerin bağırsaklarında bulunur. Parazitin olgun formu olan sestodlar kesin konakçılarda apatojenik kabul edilirken, alveolar form olan metacestot, ara konakçılar için yüksek patojeniktir. Alveolar kist infiltratif, proliferatif ve destrüktif karakterli maling tümör benzeri lezyonlara neden olur ve bu lezyonlar öncelikle karaciğerde yerleşir, sonra diğer organlara metastaz yapar. Ara konakçılarda tedavi edilmezse karaciğer, akciğer, beyin gibi hayati organlarda yerleştikten sonra geri dönüşü olmayan semptomlara ve ölüme neden olur. İnsanlar ise rastlantısal ara konak olup hastalığa vahşi kedigiller veya köpek dışkısı ile atılan enfekte yumurtaların ağız yolu ile alınması ile enfekte olurlar². *E. multilocularis*, dünyada, Avrupa'nın kuzey ormanlık alanlarında, Asya ve Kuzey Amerika ile Arktik bölgelerde, Türkiye'de ise daha çok Doğu ve Güney Doğu Anadolu bölgesinde görülmektedir. Hastalığın erken tanısı, tedaviye erken dönemde başlanmasını ve morbiditenin azalmasını sağlar. Hastalığın tanısında epidemiyolojik veriler ve klinik bulgular (tıkanma sarılığı, karın ağrısı, halsizlik) görüntüleme yöntemleri, histopatolojik inceleme, serolojik ve moleküler testler kullanılır. AE tanısında serolojik testler kistik ekinokokkoza göre daha güvenilirdir. Safılaştırılmış *E. multilocularis* antijenleri ile duyarlılık %91-100 ve özgüllük %98-100'dür. Bu antijenler %95 güvenilirlik ile alveolar ve kistik formlar arasında ayırma izin verir. Albendazol ile medikal tedavi başarılarının halen sınırlı kaldığı hastalıkta cerrahi yaklaşımlar yüz güldürücüdür. Lokalizasyonu dolayısıyla ulaşılması mümkün olan lezyonlarda Ponksiyon Aspirasyon İnjesiyon Reaspirasyon (PAIR) uygulamaları da son derece başarılıdır.³



Gereç ve yöntem

Çalışmamızda Prof. Dr. Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Patoloji Laboratuvarına 1 Ocak 2013-30 Mart 2021 tarihleri arasında karaciğer kisti ön tanısı ile gelen 70 olgu, retrospektif olarak hastane veri girişi sisteminden tarandı.

Bulgular

Yapılan histopatolojik inceleme sonucunda, iki olguya soliter kist, 7 olguya fibröz dokudan oluşan iltihaplı kist cidarı, 57 olguya E.granülosus'a bağlı kist hidatik, 4 olguya E. multilocularis'in neden olduğu nadir görülen alveolar kist tanısı verildi.

1. olgu; 40 yaşında kadın hastadır. Karaciğerden 2x1,5x1,2 cm ölçüde kahverenkli iki adet doku gönderilmiştir.

2. olgu 53 yaşında erkek hastada dinamik kontrastlı batin BT'de; Sağ lob posterior segmentte lokalize anterior segmente doğru uzanım gösteren aksial çapları en belirgin yerinde 115x61 mm ebatlara ulaşan kitlesel lezyon alanı mevcuttur. Lezyon prekontrast kesitlerde santralinde sıvı dansitesine yaklaşan belirgin hipodens görünümde izlenmiş, posteromedial konturunda kontrastsız incelemede lineonodüler kalsifikasyon lehinde değerlendirilen dansite artımı saptanmıştır. Bölümümüze gelen materyal makroskopik 18x13x10 cm ölçüde sağ hepatektomi olup kesitinde pseudokapsüllü 10x10x5,5 cm ölçüde iyi sınırlı lobule yapıda ortasında 2,5 cm çapta kistik alan içeren koyu sarı renkli kitle izlenmiştir.

3. olgu; 17 yaşında erkek hastadır. Tüm batin trifazik kontrastlı BT'de; Karaciğer segment 6-7'de 8x6x6 cm ölçüde düzgün lobüle konturlu belirgin kontrast tutulumu göstermeyen içerisinde özellikle posterior kesimde sayıca daha çok olmak üzere multiple hiperdens kalsifikasyon lehine değerlendirilen odak içeren hipodens lezyon izlenmektedir. Makroskopik incelemede 9x7 cm ölçüde parankim cerrahi sınır içeren 10x9x7 cm ölçüde segmental karaciğer dokusunda 8x7x5,5 cm ölçüde 7,5 cm uzunlukta alanda kapsüle bitişik nispeten düzensiz sınırlı koyu sarı renkli solid yapıda en yakın parankim cerrahi sınıra 0,5 cm mesafede kitle görülmüştür.

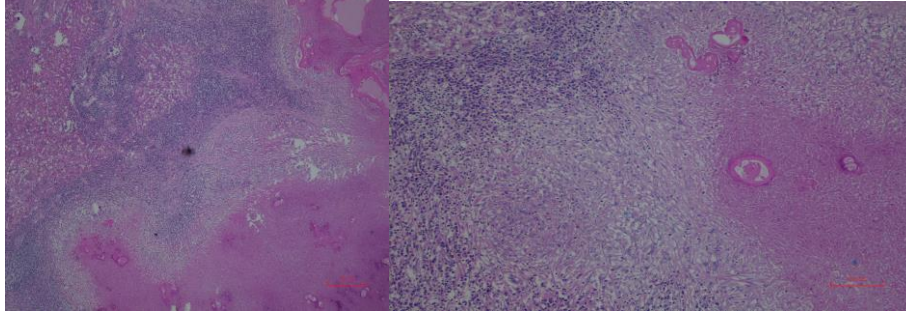
4. olgu; 49 yaşında kadın hasta; Kontrastlı BT'de karaciğer sağ lobda 15x9 cm tüm fazlarda çevresel ince kontrastlanma ve ince septatif kontrastlanmalar gösteren dansitesi sıvıya göre hafif yüksek hipodens lezyon saptanmıştır. Makroskopide 17x8 cm ölçüde parankim cerrahi sınır içeren 26x20x8 cm ölçüde karaciğer rezeksiyonunda 16x15,5x8 cm ölçüde sınırları düzenli cerrahi sınıra 0,2 cm mesafede sarı renkli milimetrik kistler içeren sert kıvamlı lezyon görülmüştür.

Şekil 1: 4. Olguya ait karaciğer rezeksiyonunda, alveolar kist görünümü



Olguların mikroskopik incelemesinde soliter (basit, konjenital) kistlerde tek sıralı biliyer tip kolumnar epitel veya kübik ya da basık epitel ile döşeli fibröz kist cidarı, 7 olguda değişik oranlarda kronik iltihap içeren fibrovasküler cidarı dokular izlenmiştir. Bunların da E. granulosusa ait dış adventisyel tabaka olduğu düşünülmüştür. E. granulosus kistlerinde soluk boyanan kitinöz membran içeren kist duvarı protoskoleksler içeren kız kistleri vardır. E. multilokularis' de ise alveolar kiste özgü lezyonun merkezinde koagülasyon nekrozları arada kutiküler membran ile çevrili farklı çaplarda çok sayıda küçük kistler (alveolar veziküller), nekroz çevrelerinde yer yer granümatöz odaklar görülmüştür..

Şekil 2: HE x4 ve x20, Karaciğer dokusunda nekrotik zeminde kutiküler membran ile çevrili farklı çaplarda kistler ve granülom yapısı



Tartışma

Ayırıcı tanıya kistik hepatik metastazlar, hepatoselüler karsinom (HCC), biliyer kistadenokarsinom veya kistadenom alınabilir. Radyolojik görüntülerde ekinokokkal kistler; irregüler sınır, lezyon içi veya duvarda izlenen kalsifikasyonlar nedeni ile yüksek oranda karsinom veya sarkom açısından oldukça şüpheli bulunmaktadır.^{4,5} Ancak biyopsiler ile enfeksiyonun ilk tanısı verilebilir.⁶ Hepatosellüler karsinomda karaciğerin normal kordon yapılarının bozulduğu atipik hepatosellüler proliferasyonu görmek tanı koydurucudur. Radyolojik görüntülerde internal septasyon gösteren soliter hepatik kist öncelikle biliyer kistadenomu düşündürmektedir. Ancak %20 olguda izlenen kalsifikasyonlar ekinokok kistleri ile karışır. Mikroskopik incelemede bazal yerleşimli nükleusa sahip apikal müsini olan tek sıralı epitelle döşeli kist yapısı, duvarında genellikle over stromasına benzer mezenkimal stroma izlenir. Hepatik karsinomların %1'ini oluşturan kistadenokarsinomlarda benign kistlerden ayırmada yardımcı olan solid büyüme paterni, papiller intrakistik büyüme ve stromal invazyon vardır.⁷

Alveolar ekinokokkoz, sıklıkla maligniteyi taklit eder ve bazen radyolojik bulgularıyla diğer karaciğer malign lezyonlarıyla karışabilir. Hastalığın erken teşhisi, çevre ve uzak dokulara infiltrasyon yapabilmesi ve fatal seyri açısından önemlidir.

Kaynaklar

1. Bengisun U, Tunç G, Kesenci M, et al. Surgical treatment of advanced alveolar hydatid disease of the liver: A report of five cases. Surg Today 1997; 27:261-5. Gürlü AT, Bölükbaş CS, Açıcı M, Ş. Türkiye ve Dünya'da Echinococcus multilocularis'in Yayılışına Genel Bakış. Türkiye Parazit Derg 2019; 43(1): 1: 18-35. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları 01.01.2015 / Sürüm: 1.1 / P-MT-07 / Mikrobiyolojik Tanımlama / Parazitoloji
2. Xu L, Siyiti S, Song X, Wen H, Ding L, Yunus A, Tian Z, Wang C, Chen J. Recurrent multiple-organ involvement of disseminated alveolar echinococcosis in 3 patients: Case report. Medicine (Baltimore). 2017 Oct;96(42):e7632
3. Ozkok A, Gul E, Okumus G, Yekeler E, Gulluoglu MG, Kiyan E, Arseven O. Disseminated alveolar echinococcosis mimicking a metastatic malignancy. Intern Med. 2008;47(16):1495-7.

4. Caire Nail L, Rodríguez Reimundes E, Weibel Galluzzo C, Lebowitz D, Ibrahim YL, Lobrinus JA, Chappuis F. Disseminated alveolar echinococcosis resembling metastatic malignancy: a case report. J Med Case Rep. 2017 Apr 18;11(1):113.
5. Kay Washington, "Liver Tumours" çev. N. Dursun, Sternberg 's Diagnostic Surgical Pathology, 6ed. Stacey E. Mills, 2001 Philadelphia, 2/1721-1726

Oral Presentation / Sözlü Sunum**COVID 19 Süresince ve Öncesi Ağız İle İlgili Anatomik ve Klinik Terimlerin İnternette Arama Sıklığı: Google Trend Analizi****Öğr. Gör. Duygu Akın Saygın¹, Bilge Türkmen², Prof. Dr. Mehmet Tuğrul Yılmaz¹,
Öğr. Gör. Anıl Didem Aydın Kabakçı¹**¹Necmettin Erbakan Üniversitesi

Meram Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Konya

²Necmettin Erbakan Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya /

Özet

COVID-19, Çin'in Wuhan şehrinde 31 Aralık 2019 itibariyle etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarının görülmeye başlamasıyla 7 Ocak 2020 tarihinde yeni tip koronavirüs olarak belirlenmiştir. Küresel salgın ile beraber sağlıkla ilgili bilgilere ulaşmak için internet arama motorları giderek daha popüler bir kaynak haline gelmiştir. İnternet üzerinde bulunan bir içeriği aramak için kullanılan mekanizmalardan biri de Google arama motorudur. Google Trends (GT) ise genel olarak arama terimlerine olan ilgi düzeyinin ölçülmesinde yardımcı olur ve sağlık alanında da birçok çalışmada kullanılmıştır. Çalışmamızda COVID-19'un ağız sağlığı üzerindeki etkilerinden yola çıkarak, 2019 ve COVID-19 pandemisinin başladığı 2020 yılı boyunca Türkiye ve Dünya'daki ağız anatomi ve klinik terimleri ile ilgili yapılan aramaları "Google Trends" yoluyla analiz etmek amaçlandı. 'Oral cavity', 'Tongue', 'Palate', 'Ageusia', 'Dry mouth', 'Hypogeusia' terimlerinin dünya genelinde, bu terimlerin Türkçe karşılıkları olan 'Ağız boşluğu', 'Dil', 'Damak', 'Tat alamama', 'Ağız kuruluğu' ve 'Tat almada azalma' terimlerinin ise Türkiye genelinde 2019 ve 2020 yıllarındaki arama verileri ile 01.01.2019-01.01.2021 tarihleri arasındaki Google Trends arama verileri analiz edildi. Ayrıca hem Dünya genelinde hem de Türkiye genelinde anatomik ve klinik terimlerin 2019 ve 2020 yılı arama oranları karşılaştırıldı. Sonuç olarak ülkemizde ve dünyada ağız klinik terimlerinin arama oranlarında pandemi döneminde değişiklikler gözlemlendiğini ve bu terimlerin aramalarıyla en ilgili konuların COVID-19'la ilgili olduğu, ancak ağız anatomik terimlerinin arama oranlarının pandemi döneminde belirgin değişiklik göstermediği bulundu.

Anahtar Kelimeler: Oral cavity, Tongue, Palate, Ageusia, Dry mouth, Hypogeusia**Abstract**

COVID-19 has been identified as the new coronavirus on January, 7, 2020 after detection of pneumonia cases with unknown etiology in Wuhan city of China since December, 31, 2019. Along with global pandemic, internet search engines have become more popular in order to access information about health. One of the mechanisms used to search content on the internet is Google search engine. Google Trends (GT) helps to measure the level of interest in search terms in general and has been used in many studies in the field of health. In consideration of the effects of COVID-19 on oral healthy in our study, the aim of the present study was to analyze the searches of terms for oral anatomy and clinical terms performed via "Google Trends" in Turkey and rest of the world in 2019 and 2020 in which COVID-19 pandemic has started. The search data for terms, 'Oral cavity', 'Tongue', 'Palate', 'Ageusia', 'Dry mouth', 'Hypogeusia' were analysed worldwide, and corresponding Turkish terms 'Ağız boşluğu', 'Dil', 'Damak', 'Tat alamama', 'Ağız kuruluğu', and 'Tat almada azalma' were analyzed for Turkey through search data of Google Trends in 2019 and 2020 between January, 1, 2019 and January, 1, 2021. Furthermore, searching rates of anatomical and clinical terms across the world and in Turkey were compared between 2019 and 2020. Consequently, it was found that there were changes in the search rates of oral clinical terms in our country and in the world during the pandemic period, and the most relevant issues in the search of these terms were related to COVID-19; however, the search rates of oral anatomical terms have not changed significantly during the pandemic period.

Keywords: Oral cavity, Tongue, Palate, Ageusia, Dry mouth, Hypogeusia

1. Giriş

Sağlıkla ilgili bilgilere ulaşmak için internet arama motorları giderek daha popüler ve kolay bir kaynak haline geldi. Arama motorları internetteki sitelerin yazı, video, dosya, resim vb. gibi içeriklerinin kayıt altına alınarak arşivlendiği ve listelendiği web siteleridir. Bu web siteleri kullanıcıların arama sorgularına en doğru ve hızlı şekilde sonuç vermeyi amaçlar. İnternet üzerinde bulunan bir içeriği aramak için kullanılan mekanizmalardan biri Google arama motorudur. Google Trends (GT) ise genel olarak arama terimlerine olan ilgi düzeyinin ölçülmesinde yardımcı olan bir arama motorudur.^{1,2}

“Google Trends” herhangi bir arama teriminin zaman aralığı, coğrafya, kategori (bilim, finans, sağlık, spor vb.) ve arama grubu (görsel arama, Google Web, Youtube vb.) gibi sınırlandırmalar yapılabilmektedir. Zamana göre arama sıklığını, en çok arandığı bölgeleri, ilgili konu ve soruları kullanıma sunan bir uygulamadır. GT verileri emlak, otomobil satışları ve seyahat dahil olmak üzere çeşitli sektörlerde ve pazarlarda talebi tahmin etmek için kullanılmıştır.^{3,4} Sağlık alanında da birçok çalışmada kullanılan GT verilerinden COVID-19 salgınında halkın endişelerini ve davranış modifikasyonlarını izlemeye, pandeminin birey ve toplum ruh sağlığı üzerindeki etkilerini ölçmeye, tıbbi uygulamalara olan ilginin değerlendirilmesinde, semptomlarla ilgili aramaları araştırmada ve daha birçok konuda yararlanılmıştır.⁵⁻¹⁰

2019 Aralık ayında, Çin’de (Hubei Eyaleti, Wuhan) yeni tip viral pnömoni vakaları meydana geldi ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu yeni virüsü 12 Ocak 2020’de 2019-Yeni Koronavirüs (2019-nCoV) olarak adlandırdı. Sonraki ay 2019-nCoV, Hubei Eyaleti içinde ve dışında ve hatta diğer ülkelerde hızla yayılmaya başlayarak halk arasında yaygın paniğe neden oldu. Ardından 11 Şubat 2020’de bu bulaşıcı hastalığı WHO, COVID-19 olarak adlandırıldı.¹¹⁻¹³ WHO, 11 Mart 2020’de ise COVID-19’u pandemi (küresel salgın) olarak kabul etti.¹⁴

Türkiye’de COVID-19’un ilk belirlenen vakasını Sağlık Bakanlığı 10 Mart’ta açıkladı. Bu ilk koronavirüs vakası Avrupa’ya seyahati sırasında virüse yakalanan bir Türk erkeğiydi. 15 Mart 2020’de ise ülkemizdeki COVID-19’a bağlı ilk ölüm gerçekleşti. 1 Nisan 2020’de, sağlık bakanı yaptığı açıklamada virüs vakalarının tüm Türkiye’de yayıldığını belirtti.¹⁵

Hastalığın yaygın semptomları ateş, kuru öksürük, miyalji, yorgunluk, nefes darlığı ve anoreksidir.¹⁶ Bununla beraber pandemi döneminde yapılan çalışmalar sayesinde COVID-19’un kliniği ile ilgili hergün yeni bilgiler elde edilmektedir. Hastalık asemptomatik tablodan ciddi semptomatik tabloya kadar değişen klinik çerçevelerde görülebilir.¹⁴

Oral lezyonu olan COVID-19 vakalarını bildiren birkaç rapor incelendiğinde bu hastalarda ağız boşluğunda ülserler, kabarcık, orofarinks’te ve sert damakta eritemli yüzey, peteşi, püstül, erozyon, kan kabukları, ağız kuruluğu, kommisural fissür, de papillasyon gibi oral semptomların olduğu görülmektedir.¹⁷⁻²¹

Çalışmamızda COVID-19’un ağız sağlığı üzerindeki etkilerinden yola çıkarak, pandemi sürecinde oral semptomlar ve ağız anatomisi terimlerinin aramalarını “Google Trends” yoluyla analiz etmek amaçlandı.

2. Materyal Metod

Ağızla ilgili anatomik ve klinik terimlerin dünyada ve Türkiye’deki COVID-19 öncesindeki (2019) ve COVID-19 sürecindeki (2020) arama verileri ile 01.01.2019 ve 01.01.2021 tarihleri arasındaki arama verileri analiz edildi. Tüm kategorilerde Google Web aramalarına ilişkin veriler 24-25 Şubat 2021 tarihinde alındı.



Çalışmada kullanılan terimler COVID-19 oral semptomları ve tutulum bölgeleri ile ilgili terimler arasından seçildi. Bu terimler dünya genelinde İngilizce, Türkiye genelinde Türkçe olarak arandı. Arama yapılan ağız anatomik terimleri ‘Oral cavity’, ‘Tongue’ ve ‘Palate’ ile bu terimlerin Türkçe karşılıkları ‘Ağız boşluğu’, ‘Dil’ ve ‘Damak’ tır. Arama yapılan ağız klinik terimleri ise ‘Ageusia’, ‘Dry mouth’ ve ‘Hypogeusia’ ile bu terimlerin Türkçe karşılıkları ‘Tat alamama’, ‘Ağız kuruluğu’ ve ‘Tat almada azalma’ dır. Hem dünya genelinde hem de Türkiye genelinde seçilen ağız anatomik ve klinik terimlerinin pandemi öncesinde ve pandemi sırasında aranma oranları karşılaştırıldı.

Terimlerin belirtilen zaman aralığında en popüler olduğu zaman dilimi ve il belirlendi. Popülerliğin belirlenmesinde değerler 0-100 arasında bir ölçekte hesaplanıp, 100 en yüksek popülerliği 0 değeri ise bu terim için yeterli veri olmamasını ifade etmektedir.

3. Bulgular

Çalışmamızda COVID-19 öncesi (2019), COVID-19 süresince (2020) ve 01.01.2019 ile 01.01.2021 tarihleri arasında yapılan arama sonuçlarına göre Dünya genelinde en çok arandıkları tarihler ve bölgeler tablo 1’de verildi.

01.01.2019-01.01.2021 zaman aralığında Dünya genelinde ağız ile ilgili tıbbi terimlerin (oral cavity, tongue, palate) en çok arandığı tarihler 2020 yılı içerisinde olup ‘Tongue’ dışında diğerlerinin en çok arandığı tarihler COVID-19’un WHO tarafından 11 Mart 2020’de küresel salgın olarak kabul edildiği tarihten sonraki zaman aralıklarıydı. 01.01.2019-01.01.2021 zaman aralığında Dünya genelinde ağız klinik terimlerinin (ageusia, dry mouth, hypogeusia) en çok arandığı tarihler ‘Ageusia’ dışında 2020 yılı içerisinde pandeminin ilan edilmesinden sonraki zaman aralıklarıydı. ‘Ageusia’ teriminin ise en çok 22-28 Eylül 2019’da arandığı ancak 2020 yılında pandeminin ilanından sonraki bir zamanda Mart ayında aramaların birden artış gösterdiği görüldü. Bu terimlerin aramalarıyla en ilgili konular ise COVID-19, kansızlık, tat alma gibi konulardı.

Tablo 1: Ağız anatomik ve klinik terimlerinin Dünya genelinde 2019, 2020 yılları ve 01.01.2019-01.01.2021 tarihleri arasındaki en çok arandıkları zaman aralıkları ve bölgeler

Aranan terimler	COVID-19 öncesi (2019)		COVID-19 süresince (2020)		01,01,2019-01,01,2021	
	Arandığı tarih	Arandığı Bölge	Arandığı tarih	Arandığı Bölge	Arandığı tarih	Arandığı Bölge
Oral cavity	31 Mart-6 Nisan	Nepal	4-10 Ekim	Nepal	4-10 Ekim 2020	Nepal
Tongue	17-23 Şubat, 7-13 Temmuz	Jamaika	2-8 Şubat	Jamaika	2-8 Şubat 2020	Jamaika
Palate	10-16 Kasım	Gana	20-26 Aralık	Filipinler	20-26 Aralık 2020	Filipinler
Ageusia	22-28 Eylül	Arjantin	22-28 Mart, 25-31 Ekim	Nikaragua	22-28 Eylül 2019	Uruguay

Dry Mouth	10-16 Mart	Trinidad ve Tobago	22-28 Mart	Jamaika	22-28 Mart 2020	Trinidad ve Tobago
Hypogeusia	21-27 Nisan	ABD	27 Aralık-2 Ocak	Filipinler	18-24 Ekim 2020	Filipinler

Ayrıca çalışmamızda COVID-19 öncesi (2019), COVID-19 süresince (2020) ve 01.01.2019 ile 01.01.2021 tarihleri arasında yapılan arama sonuçları Türkiye'de en çok arandıkları tarihler ve bölgeler tablo 2'de verildi. 01.01.2019-01.01.2021 zaman aralığında Türkiye genelinde ağız anatomisi terimlerinin (ağız boşluğu, dil, damak) 'Dil' terimi dışında en çok arandığı tarihler 2020 yılı içerisinde pandeminin ilanından sonraki zamanlardı. 01.01.2019-01.01.2021 zaman aralığında Türkiye genelinde ağız klinik terimlerinin (tat alamama, ağız kuruluğu, tat almada azalma) en çok arandığı tarihler 2020 yılı içerisinde pandeminin ilanından sonraki zaman dilimleriydi. Bu terimlerin aramalarıyla en ilgili konuların ise (koronavirüs, dil, dudak, tat alma) COVID-19 ile ilgili olduğu saptandı.

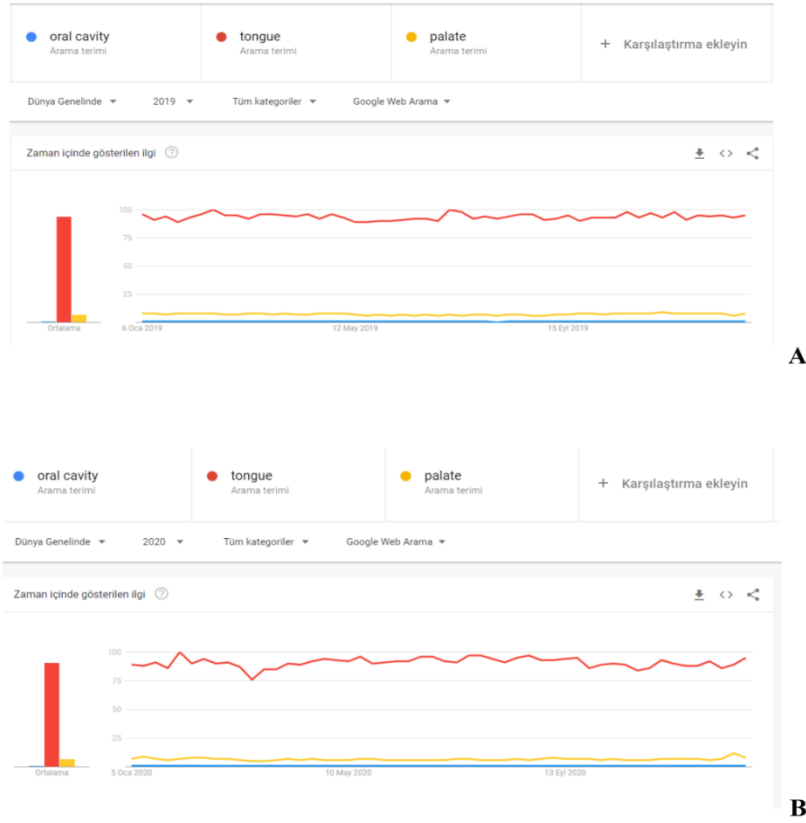
Tablo 2: Ağız anatomik ve klinik terimlerinin Türkiye genelinde 2019, 2020 yılları ve 01.01.2019-01.01.2021 tarihleri arasındaki en çok arandıkları zaman aralıkları ve bölgeler

Arama terimi	COVID-19 öncesi (2019)		COVID-19 süresince (2020)		01.01.2019-01.01.2021	
	Arandığı Bölge	Arandığı tarih	Arandığı Bölge	Arandığı tarih	Arandığı Bölge	
Ağız Boşluğu	9-15 Haziran	İstanbul	15-21 Kasım	İstanbul	22-28 Kasım 2020	İstanbul
Dil	10-16 Kasım	Kilis	29 Kasım-5 Aralık	Iğdır	10-16 Kasım 2019	Ardahan
Damak	7-13 Nisan	Adıyaman	22-28 Kasım	Niğde	22-28 Kasım 2020	Adıyaman
Tat Alamama	13-19 Ekim	Uşak	23-29 Ağustos	Batman	15-21 Kasım 2020	Erzurum
Ağız Kuruluğu	20-26 Ocak	Aydın	22-28 Mart	Kayseri	19-25 Nisan 2020	Kayseri
Tat Almada Azalma	-	-	12-18 Nisan	-	10-16 Mayıs 2020	-

Dünya genelinde ağız anatomik terimlerinin (oral cavity, tongue, palate) pandemi öncesinde (2019) ve pandemi sırasında (2020) aranma oranları karşılaştırıldığında 2019 yılında dünya genelinde 'Tongue' ortalama 94, 'Palate' 7, 'Oral cavity' 1; 2020 yılında dünya genelinde 'Tongue' ortalama 91, 'Palate' 7, 'Oral cavity' 1 olup 'Tongue' teriminin arama oranı biraz düşmüştür (Şekil 1).

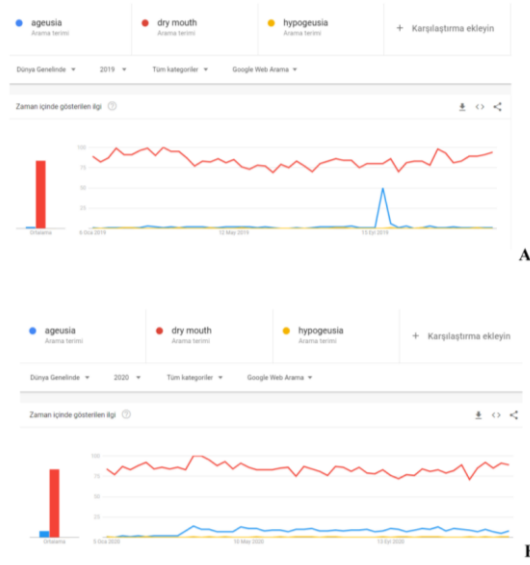


Şekil 1. Dünya genelinde ağız anatomik terimlerinin aranma oranlarının karşılaştırılması A) COVID-19 öncesi (2019); B) COVID-19 sırasında (2020)



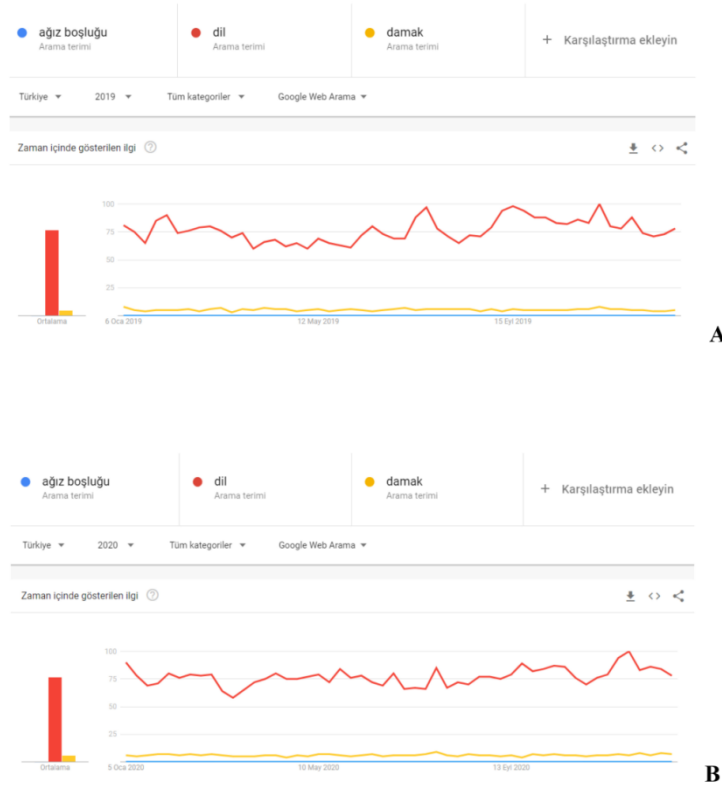
Dünya genelinde ağız klinik terimlerinin (ageusia, dry mouth, hypogeusia) pandemi öncesinde (2019) ve pandemi sırasında (2020) aranma oranları karşılaştırıldığında 2019 yılında dünya genelinde ‘Dry mouth’ ortalama 84, ‘Ageusia’ 2; 2020 yılında ‘Dry mouth’ ortalama 84, ‘Ageusia’ 8 olup ‘Ageusia’ terimin arama oranı artmıştır (Şekil 2).

Şekil 2. Dünya genelinde ağız klinik terimlerinin aranma oranlarının karşılaştırılması A) COVID-19 öncesi (2019); B) COVID-19 sırasında (2020)



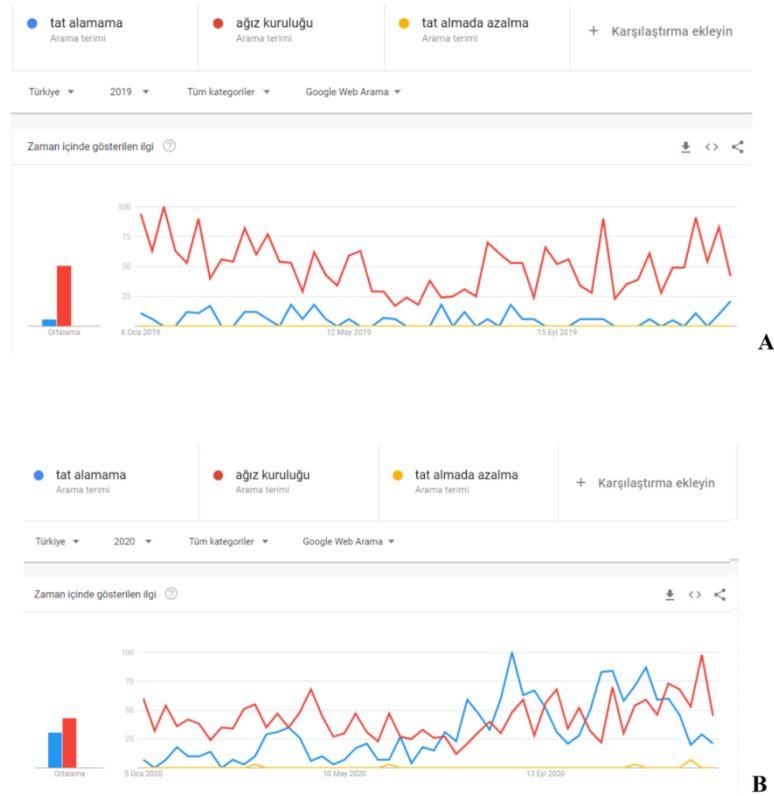
Türkiye genelinde ağız anatomik terimlerinin (ağız boşluğu, dil, damak) pandemi öncesinde (2019) ve pandemi sırasında (2020) aranma oranları karşılaştırıldığında 2019 yılında ‘Dil’ ortalama 77, ‘Damak’ 5; 2020 yılında ‘Dil’ ortalama 77, ‘Damak’ 6 olup ‘Damak’ teriminin arama oranında artış vardır (Şekil 3).

Şekil 3. Türkiye genelinde ağız anatomik terimlerinin aranma oranlarının karşılaştırılması A) COVID-19 öncesi (2019); B) COVID-19 sırasında (2020)



Türkiye genelinde ağız klinik terimlerinin (tat alamama, ağız kuruluğu, tat almada azalma) pandemi öncesinde (2019) ve pandemi sırasında (2020) aranma oranları karşılaştırıldığında 2019 yılında Türkiye genelinde ‘Tat alamama’ ortalama 6, ‘Ağız kuruluğu’ 51; 2020 yılında ‘Tat alamama’ ortalama 31, ‘Ağız kuruluğu’ 43 olup ‘Tat alamama’ teriminin arama oranı artmış, ‘Ağız kuruluğu’ teriminin arama oranı azalmıştır (Şekil 4).

Şekil 4. Türkiye genelinde ağız klinik terimlerinin aranma oranlarının karşılaştırılması A) COVID-19 öncesi (2019); B) COVID-19 sırasında (2020)



4. Tartışma

COVID-19 dünya çapında en yaygın salgın olup fetüsten yetişkine kadar insanlığın büyük çoğunluğunu etkilemiştir ve farklı durumlarda şiddetli semptomları ölümcül olabilir.²² Pandemi döneminde yapılan çalışmalar sonucunda COVID-19 klinik seyri ile ilgili hergün yeni bilgiler eklenmektedir.¹⁴ Hastalığın değişen klinik çerçevede birçok semptomu vardır ve bunlar arasında oral belirtiler birkaç vaka raporunda bildirilmiştir.¹⁷⁻²¹

Iranmanesh B. ve ark.'larının (2021) yayınladıkları derlemede COVID-19'a eşlik edebilen oral bulgular arasında ülser, erozyon, bül, vezikül, püstül, fissürlü dil veya glossitis, makül, papül, plak, pigmentasyon, ağız kokusu, beyazımsı alanlar, hemorajik kabuk, nekroz, peteşi, şişlik, eritem ve kendiliğinden kanamanın yer aldığı belirtilmiştir. En yaygın tutulum bölgeleri ise dil (% 38), labiyal mukoza (% 26), damak (% 22), diş eti (% 8), bukkal mukoza (% 5), orofarenks (% 4) ve tonsildir. (% 1).²³ Halboub ve ark.'larının (2020) yayınladıkları incelemede en sık görülen orofasiyal belirtilerin ülseratif lezyonlar, vezikülobüllöz lezyonlar, maküler eritematöz lezyonlar ve akut parotit olduğu belirtilmektedir. Ayrıca en sık etkilenen intraoral bölgenin sert damak olduğu, bunu dilin dorsumu ve labiyal mukozanın izlediği bildirilmiştir.²⁴ Literatürdeki vaka kontrol çalışmaları ile Iranmanesh B. ve ak.'larının (2021), Halboub ve ark.'larının (2020) gibi bazı derlemeler incelendiğinde COVID-19 'a eşlik eden oral semptomlarla ilgili en yaygın tutulum bölgelerinin dil, damak, ağız boşluğu gibi anatomik yerleşimler olduğu görüldü. Çalışmamızda buna dayanarak seçilen ağız boşluğu, dil, damak ve bunların İngilizce karşılığı olan oral cavity, tongue, palate terimlerinin aranma oranlarının pandemi döneminde artabileceğini düşündük. Çalışmamızın bulguları ise hem dünya genelinde hem de Türkiye genelinde 01.01.2019-01.01.2021 zaman aralığında ağız anatomik terimlerinin yoğunluğunun (dünya genelinde tongue, Türkiye genelinde dil dışında) en çok arandığı tarihlerin 2020 yılı içerisinde pandeminin ilan edilmesinden sonraki bir zamana

denk geldiğini gösterdi. Ancak hem dünya hem de Türkiye genelinde bu terimlerin aramalarıyla en ilgili konuların COVID-19 ile ilgili olmadığı ve 2019 ile 2020 yılı arama oranları karşılaştırıldığında dünya genelinde ‘Tongue’ teriminin pandemi sırasında arama oranının düştüğü, Türkiye genelinde ise ‘Damak’ teriminin arama oranında artış olduğu tespit edildi.

Fantozzi P. Ve ark.’larının (2020) anket çalışması kserostomi, koku alma ve tat alma bozukluklarının COVID-19’a eşlik eden yaygın semptomlar olduğunu ve bazı durumlarda COVID-19’un tek belirtisi olduğunu göstermiştir.²⁵ COVID-19 hastalarında oral belirti ve semptomların yaygınlığına ilişkin kanıtları özetlemeyi amaçlayan sistematik bir derlemede %45’lik bir oranla tat bozukluğunun en sık görülen oral belirti olduğu ve farklı tat bozuklukları için, disguzi’nin %38 ve hipogeusi’nin %35, ageusia ise % 24’lük bir prevalansa sahip olduğu belirtilmiştir. Oral mukozal lezyonların, lokalizasyon(dil, damak, dudaklar, diş eti ve yanak mukozası), boyut, renk görünümü ve miktar bakımından değişen çeşitli klinik özellikler gösterdiği, hastalarda kabarcıklar, ülserler, erozyon, makül, peteşi, diş eti iltihabı ve plaklar gözlemlendiği bildirilmiştir.²⁶ Kesitsel bir çalışmada COVID-19’lu hastaların %33,9’u en az 1 tat veya koku alma bozukluğu ve %18,6’sı ise her ikisini birden bildirmiştir.²⁷ Çalışmamızda bu çalışmalarda bildirilen COVID-19 oral belirtileri arasından seçtiğimiz ağız klinik terimlerinin pandemi döneminde aramalarında artış olabileceğini düşündük. 01.01.2019-01.01.2021 zaman aralığında ‘Ageusia’ terimi dışında ağız klinik terimleri ile ilgili hem dünya geneli hem de Türkiye geneli aramaların en çok yapıldığı tarihler 2020 yılında pandeminin ilanından sonraki tarihlerdi. ‘Ageusia’ teriminin ise en çok arandığı aralık 2019 yılında olmasına rağmen 2020 yılında mart ayında aramalar birden artış gösterdi. Ayrıca ağız klinik terimlerinin aramalarıyla en ilgili konuların COVID-19’la ilgili olduğu tespit edildi. Dünya genelinde ‘Ageusia’ türkiye genelinde ise ‘Tat alamama’ terimlerinin arama oranları pandemi döneminde arttı. ‘Dry mouth’ teriminin aranma oranı dünya genelinde değişmezken ‘Ağız kuruluğu’ teriminin aranma oranı Türkiye’de pandemi döneminde azaldı.

Sonuç olarak ülkemizde ve dünyada ağız anatomik terimlerinin arama oranlarının pandemi döneminde belirgin değişiklik göstermediğini ancak ağız klinik terimlerinin arama oranlarında pandemi döneminde değişiklikler gözlemlendiğini, bu terimlerin aramalarıyla en ilgili konuların COVID-19’la ilgili olduğu tespit edilmiştir. Bunlara dayanarak pandemi sürecinde halkın COVID-19 oral belirtilerinin anatomik yerleşimlerine semptomlardan daha az ilgi duyduğunu, semptomlar arasında ise dünya genelinde ‘Ageusia’ Türkiye genelinde ise ‘Tat alamama’ terimlerine ilginin yoğun olduğunu söyleyebiliriz. Bununla ilgili ülkemizdeki vaka sayıları ve arama sıklığı arasında korelasyonların kurulduğu çalışmalar daha belirgin sonuçlar verebilir.

Kaynaklar

1. Yıldız M . Google arama trendleri: Türkiye’de sağlık hizmetleri ile ilişkili aramalar için bir uygulama. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi*. 2018; 4(2): 168-179.
2. Ziyagil M A, Nevruz B E. Google ve youtube’da evde egzersiz, yürüyüş ve fitness terimlerinin türkiye ve dünya’da aranma oranlarına koronavirüs pandemisinin etkisi. 4. *Uluslararası sağlıklı yaşam kongresi*, 36. 3-4 Aralık 2020.
3. Choi H, Varian H. Predicting the present with Google Trends. *Economic record*. 2012;88:2-9.
4. Wu L, Brynjolfsson E. The future of prediction: How Google searches foreshadow housing prices and sales. *In Economic analysis of the digital economy*. University of Chicago Press. 2015. (pp. 89-118).
5. Husnayain A, Fuad A, Su EC. Applications of Google Search Trends for risk communication in infectious disease management: A case study of the COVID-19 outbreak in Taiwan. *Int J Infect Dis*. 2020;95:221-223. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.021
6. Knipe D, Evans H, Marchant A, Gunnell D, John A. Mapping population mental health concerns related to COVID-19 and the consequences of physical distancing: a Google trends analysis. *Wellcome Open Res*. 2020;5:82. Published 2020 Jun 10. doi:10.12688/wellcomeopenres.15870.2



7. Landy DC, Chalmers BP, Utset-Ward TJ, Ast MP. Public Interest in Knee Replacement Fell During the Onset of the COVID-19 Pandemic: A Google Trends Analysis [published online ahead of print, 2020 Sep 15]. *HSS J*. 2020;16(Suppl 1):1-5. doi:10.1007/s11420-020-09794-0
8. Misiak B, Szcześniak D, Koczanowicz L, Rymaszewska J. The COVID-19 outbreak and Google searches: Is it really the time to worry about global mental health?. *Brain Behav Immun*. 2020;87:126-127. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.083
9. Heerfordt C, Heerfordt IM. Has there been an increased interest in smoking cessation during the first months of the COVID-19 pandemic? A Google Trends study. *Public Health*. 2020;183:6-7. doi:10.1016/j.puhe.2020.04.012
10. Walker A, Hopkins C, Surda P. Use of Google Trends to investigate loss-of-smell-related searches during the COVID-19 outbreak. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(7):839-847. doi:10.1002/alr.22580
11. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7(1):4. Published 2020 Feb 6. doi:10.1186/s40779-020-0233-6
12. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis [published correction appears in J Med Virol. 2020 Oct;92(10):2249]. *J Med Virol*. 2020;92(4):418-423. doi:10.1002/jmv.25681
13. Khurshid Z, Asiri FYI, Al Wadaani H. Human Saliva: Non-Invasive Fluid for Detecting Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2225. Published 2020 Mar 26. doi:10.3390/ijerph17072225
14. İnkaya A Ç, Er A G, Demir A U, Ertenli A İ, Alp A ve diğ. Covid-19 Pandemi Raporu (20 Mart-20 Kasım 2020). 2021.
15. https://tr.wikipedia.org/wiki/T%C3%BCrkiye%27de_COVID-19_pandemisi (Son erişim tarihi: 30 Şubat 2021)
16. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1113]. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
17. Cebeci Kahraman F, Çaşkurlu H. Mucosal involvement in a COVID-19-positive patient: A case report. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13797. doi:10.1111/dth.13797
18. Ansari R, Gheitani M, Heidari F, Heidari F. Oral cavity lesions as a manifestation of the novel virus (COVID-19). *Oral Dis*. 2021;27 Suppl 3:771-772. doi:10.1111/odi.13465
19. Ciccarese G, Drago F, Boatti M, Porro A, Muzic SI, Parodi A. Oral erosions and petechiae during SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2021;93(1):129-132. doi:10.1002/jmv.26221
20. Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis*. 2021 Apr;27 Suppl 3:710-712. doi: 10.1111/odi.13382. Epub 2020 May 29. PMID: 32369674; PMCID: PMC7267423.
21. Díaz Rodríguez M, Jimenez Romera A, Villarroel M. Oral manifestations associated with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 22]. *Oral Dis*. 2020;10.1111/odi.13555. doi:10.1111/odi.13555
22. Ozdemir D . Corona Virus Disease-2019 Symptoms and Protective Strategies. *Phnx Med J*. 2021; 3(1): 1-4.
23. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14578. doi:10.1111/dth.14578
24. Halboub E, Al-Maweri SA, Alanazi RH, Qaid NM, Abdulrab S. Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature. *Braz Oral Res*. 2020;34:e124. Published 2020 Oct 30. doi:10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0124



25. Fantozzi PJ, Pampena E, Di Vanna D, et al. Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-19. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(6):102721. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102721
26. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *J Dent Res*. 2021;100(2):141-154. doi:10.1177/0022034520957289
27. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):889-890. doi:10.1093/cid/ciaa330

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Hemodiyaliz Hastalarında Fragmente Qrs İle
Ventriküler Aritmiler Arasındaki İlişki**

**Arş.Gör.Dr. Fatih Kardaş¹, Dr. Öğretim Üyesi Gökay Taylan¹,
Uzman Dr. Çağlar Kaya²,
Doç.Dr. İlhan Kurultak³**

¹Trakya Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

²Edirne Devlet Hastanesi

³Trakya Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı

Özet

Arka Plan: Parçalanmış QRS (fQRS), 12 derivasyonlu elektrokardiyografide (EKG) görülebilen bir depolarizasyon defektidir. Daha önceki birkaç klinik araştırmada, fQRS'nin morbidite ve mortaliteyi öngördüğü bulunmuştur. Araştırmamız, hemodiyaliz hastalarında fQRS ile ventriküler aritmiler arasındaki ilişkiyi araştıran ilk araştırmadır.

Yöntem: Bu vaka-kontrol çalışmada, fQRS izlenen 22 hemodiyaliz hastası ile fQRS izlenmeyen 72 hemodiyaliz hastası karşılaştırılmıştır. İki grubun demografik verileri, biyokimyasal değerleri, EKG parametreleri, eko verileri ve EKG-holter sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: QTc, QTcd ve TDR'nin fQRS (+) grubunda EKG parametrelerinden genişlediği ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (QTc, $p < 0.001$; QTcd, $p: 0.003$; TDR, $p: 0.019$). Ayrıca her iki grubun EKG-holter verileri ile karşılaştırıldığında fQRS (+) olan grupta VES sıklığının ve NSVT'de gözlenen olgu sayısının arttığı istatistiksel olarak tespit edildi (VES, $p < 0.001$; NSVT, $p: 0.01$).

Sonuç: FQRS varlığı, hemodiyaliz hastalarında ventriküler aritmileri tahmin etmek için kullanılabilir. Daha net sonuçlara yaklaşmak ve göstermek için, çok merkezli ve randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekir.

Anahtar kelimeler: Elektrokardiyografi, parçalanmış QRS, hemodiyaliz, ventriküler aritmiler.

Abstract

Background: Fragmented QRS (fQRS) is a depolarization defect that can be seen in a 12-derivation electrocardiography (ECG). In several previous clinical research, it has been found that fQRS predicts morbidity and mortality. Our research is the first to investigate the relationship between fQRS and ventricular arrhythmias in hemodialysis patients.

Metod: In this case-control study, 22 hemodialysis patients who were monitored by fQRS and 72 hemodialysis patients who were not monitored by fQRS were compared. Demographic data, biochemical values, ECG parameters, echo data and ECG-holter results of the two groups were compared.

Results: It was observed that QTc, QTcd and TDR were extended from ECG parameters in the fQRS (+) group and were statistically significant (QTc, $p < 0.001$; QTcd, $p: 0.003$; TDR, $p: 0.019$). In addition, compared to ECG-holter data of the both groups, it was statistically detected that the frequency of VPC and the number of cases observed in NSVT increased in the group with fQRS (+) (VPC, $p < 0.001$; NSVT, $p: 0.01$).

Conclusion: The presence of fQRS may be used to predict ventricular arrhythmias in hemodialysis patients. In order to approach and demonstrate clearer results, it is necessary to conduct multicenter and randomized controlled trials.

Key words: Electrocardiography, fragmented QRS, hemodialysis, ventricular arrhythmias.



Introduction

Chronic renal disease (CRD), negatively affecting quality of life, an increase in frequency has been detected in recent years, is the disease which has high morbidity and mortality (1). Hemodialysis (HD) treatment is one of the most frequently applied treatments in people with end-stage CRD (2). HD, CRD patients have to continue throughout their life, is an effective and so costly as well renal replacement therapy. It can also negatively affect the quality of life of patients, it is an interventional treatment where various side effects can develop and sudden death can also be seen. For this reason, the treatment process can be complex and such cases need to be approached multidisciplinary. Cardiology is one of the most important departments that provides support to the nephrology department in a multidisciplinary approach and is involved in monitoring patients' cardiovascular risk. Because cardiac arrhythmias, congestive heart failure, cardiovascular diseases such as coronary artery disease are often observed in HD patients (3). Therefore, the elimination of risk factors for cardiovascular disease in CRD, early diagnosis and treatment can improve life expectancy and quality of life for HD patients. HD patients need cardiological evaluation at regular intervals and various examinations such as electrocardiography (ECG), transthoracic echocardiography (TTE) and ECG holter are used.

One of the important cardiological pathologies that can be observed in HD patients is cardiac arrhythmias. Cardiac arrhythmias can reduce quality of life, trigger various comorbid diseases or even cause death (4). Arrhythmias are a common condition in patients receiving regular hemodialysis treatment; atrial arrhythmia is present in 68-88% of patients, ventricular arrhythmia in 59-76% and complex ventricular extrasystole in 14-21% (5). 2/3 of sudden cardiac deaths (SCD) in HD centres have been reported to be due to ventricular tachycardia or fibrillation (6). In consequence of increasing in risk of arrhythmia because of various mechanisms in HD patients; regular ECG monitoring can help early diagnosis and save lives. Additionally, by early and effective treatments, the incidence of ventricular arrhythmias that may occur in HD patients can be reduced.

The presence of fragmented QRS (fQRS) in patients with ischemic-nonischemic cardiomyopathy, in arrhythmogenic right ventricular dysplasia / cardiomyopathy, in amyloidosis, storage diseases and at Brugada syndrome is considered as a predictive parameter for increased morbidity and mortality (7-11). It has been determined that myocardial fibrotic scar took a role in the formation of ventricular arrhythmias by leading structural and electrophysiological changes which cause formation of micro-reentry rings, change in activation potential, fragmentation in QRS and ventricular late potentials in the fragmented area (12-15).

FQRS is a depolarization defect seen in electrocardiography (ECG) with 12 derivations. (16). The presence of FQRS is recognized as a predictive parameter for increased morbidity and mortality in various cardiac or non-cardiac pathologies (7, 11). In our search, the risk of ventricular arrhythmia was evaluated in those who detected fQRS on ECGs' of HD patients. The frequency of fQRS in ECGs' of HD patients and whether there was an increase in the frequency of ventricular arrhythmia in patients with fQRS were evaluated by ECG holter examination. The aim of our search is to investigate the association between the presence of fQRS and ventricular arrhythmias in HD patients.

Method

Our investigation was designed as a case-control study. In our study, the patients with illuminated voluntary consent from all of patients who were followed up with the diagnosis of chronic renal failure in nephrology outpatient clinic between 11/11/2019 and 14/05/2020 and received HD were included in the study.

Among these patients, a total of 94 volunteers were included in the study, including 22 patients with fQRS on their ECG and 72 patients without fQRS detected. For our study, the necessary permission was obtained from the Local Ethics Board. Informed consent was obtained from patients who agreed to participate in the study. The criteria for inclusion of patients in the study; to be 18 years of age and older, to



fill out the informed voluntary consent form at their own request / guardian, to receive routine HD treatment for at least 3 months, to have no contraindications for giving blood to the person were determined. The criteria for not including patients in the study also; patients who did not receive HD treatment, to be under 18 years of age, pregnancy status, lack of illuminated voluntary consent, to have acute renal failure, to have acute metabolic disorder, being admitted to an acute coronary syndrome clinic, to have a table of active infection, to have acute heart failure clinic, to have uncontrolled arrhythmia case were determined.

Demographic characteristics of patients, cardiovascular risk factors were questioned and physical examinations were performed. The target patients in this search included individuals who were diagnosed with CRD and who had been entering HD for at least 3 months, providing the GFH < 15 ml/min/1.73 m² criterion. Monthly blood values taken after ECG, TTE, HD of these patients were evaluated. After the HD session, the presence of arrhythmia in patients was evaluated by connecting a 24-hour ECG holter.

In the demographic characteristics of patients, patients diagnosed with hypertension and taking antihypertensive drugs or with systolic blood pressure above 140 mm Hg and/or diastolic blood pressure above 90 mm Hg were considered hypertensive. Those diagnosed with diabetes mellitus and receiving antidiabetic drugs and/or insulin therapy, or those with fasting blood sugar above 126 mg / dl, were considered diabetic (17). Patients with triglyceride levels above 150 mg/dl were considered hypertriglyceridemic, and patients with LDL levels above 130 mg/dl were considered hyperlipidemic.

Drugs used by patients enrolled in the search, antiagregan, anticoagulant, beta-blocker (BB), calcium channel blocker (CCB), angiotensin converting enzyme inhibitor, loop diuretic (furosemide), statin and nephrological drugs were grouped.

Defining Fragmented QRS

While all patients enrolled in the search were at rest, their 12-lead ECGs were taken with a Shiller AT-102 plus brand device. In these records, the filter was 100 Hz, the alternative current filter 60 Hz, the paper flow rate 25 mm / s and the amplitude 10 mm / mV. The presence of fQRS in these traces was evaluated by a cardiologist.

Fragmented QRS was defined as the presence of at least one of the following in two successive derivations corresponding to the areas fed by major coronary arteries (16).

In patients with narrow QRS complexes; a) an additional R wave (R'), b) notching at the bottom of the S wave, c) notching of the R wave, d) detecting the presence of more than one R'. In patients with large QRS complexes (QRS duration > 120 ms); a) various patterns of Rsr with 2 R, b) 2 notches in the R wave, c) 2 notches in the up or down direction of the S wave.

Echocardiographic evaluation

TTE; HD patients was monitored by using Vivid 7 Pro, General Electric Medical System, Milwaukee, Wisconsin echocardiography device to obtain 2.5-3.5 MHz transducer made parasternal long axis, parasternal short axis, apical four spaces, apical two spaces images.

The images were evaluated by an experienced cardiologist. In this evaluation; left ventricular ejection fraction (EF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular endsystole diameter (LVESD), valve abnormalities, left ventricular wall thickness, aortic calcification, pulmonary arterial pressure, tricuspid annular plan systolic difference were used. Left ventricular EF measured using Simpson method.

ECG - Holter evaluation

24-hour Holter monitoring of all patients with a 3-channel ECG recorder (DMS Holter Recorder, DM Systems (Beijing) Co., Ltd. (China) was done. Mean heart rate and R-R variability were obtained from twenty-four-hour records. Heart rate variability parameters and arrhythmias analysis (Cardioscan version 11.5, DM Software Inc, USA software) were processed in computer. Holter records and analyses were evaluated both automatically and manually by a single cardiologist.



According to the 2017 American Heart Association guidelines for management of patients with ventricular arrhythmia and prevention of sudden cardiac death; VES >30 per hour or >720 beats per day, were considered pathological (18). In our study, VES >720 beats monitored in ECG-Holter for 24 hours; arrhythmia load patients were evaluated as a high group and it was accepted as a VES positive group. In the second group, VES ≤720 beats monitored in ECG-Holter for 24 hours; arrhythmia load patients were evaluated as a low group and it was accepted as a VES negative group.

Statistical evaluation

Normal distribution was controlled by Shapiro-Wilk test. In comparison of the two groups, Student t test was used for variables that match the normal distribution, and MannWhitney U test was used for variables that do not match the normal distribution. When investigating the associations between quantitative variables, Pearson correlation coefficient for variables that match the normal distribution and Spearman correlation coefficient for variables that do not match the normal distribution were calculated. Associations between qualitative variables were investigated by Pearson chi-square test. Risk factors affecting arrhythmia were determined using logistic regression analysis (step binary). For quantitative variables, mean and standard deviation were used in variables that match the normal distribution, and median and quarters were used in variables that do not match the normal distribution. For qualitative variables, frequency and percentage were given.

Regression analysis was planned and modelling was designed in terms of evaluating factors affecting arrhythmia load in patients. In the first modelling, the factors affecting the number of VES >720beats group that we group as high arrhythmia load were investigated. In the second modelling, the factors affecting NSVT were investigated by grouping by the number of NSVT. All modelling was evaluated by Stepwise Binary Logistic Regression analysis. Significance level was determined as 0.05 in all statistical analyses. All statistical analyses were processed by using TURCOSA (Turcosa Analytics Ltd. Co., Turkey, www.turcosa.com.tr) statistical software.

Results

No statistical significance was found except for the presence of atrial fibrillation when comparing the demographic characteristics of the search groups. Initial demographic characteristics of patients are shown in Table 1.

Compared to laboratory values, lymphocyte values in the control group were lower than in the fQRS group, and a statistically significant difference was found (p: 0,027). Although potassium levels were on average within normal limits in both groups, it was tracked that they were statistically significantly lower in the fQRS group (p:0,016) (Table 2.).

Among the drugs that patients taken, there was no statistical significance other than usage of warfarin medicine. (p: 0,004) (Table 3.). No significant differences were detected between the groups in terms of parameters compared to echocardiographic data of both groups (Tablo 4.).

It was detected that when electrocardiographic data were evaluated, QT dispersion (QTd), corrected QT dispersion (QTcd), transmural dispersion of repolarization (TDR) were statistically significant. (p:<0.001, p:0.003, p: 0,019). No significant differences were found between the groups in terms of other electrocardiographic parameters (Table 5.).

Median, minimum and maximum heart rates were not statistically significant between the groups compared to ECG-Holter data of both groups (p:0.816, p:0.140, p: 0,874). The number of ventricular extra systoles (VES) did not match the normal distribution, and the median and quarters were used. It was statistically significant that the number of VES was measured as 130 (71,5-299,75) in the control group, and 830 (160,75-1027,75) in the fQRS group was monitored (p: <0,001). No patient's ECG-holter data tracked an attack of ventricular tachycardia longer than 30 seconds.



It was seen that while the number of patients who was detected Non-Sustained Ventricular Tachycardia (NSVT) was 2 (2.77%) people in the control group, it was 4 (18.18%) people in the fQRS group. and it was statistically significant ($p: 0,010$). No significant differences were found between the groups in terms of other ECG-holter data (Table 6).

As a result of the regression analysis, fQRS presence ($p<0,001$ and $p:0,047$) were statistically significant in terms of ventricular arrhythmias (Table 7A and 7B).

Discussion

CRD, it is an important public health problem that is common in our country as well as in the world and can be observed with multisystemic involvement. (19). Renal replacement therapy, often used in end-stage CRD, is HD. In HD patients, morbidity and mortality increased related to many systems being affected.(20). Cardiovascular disease is the most common cause of death in these patients (21). Cardiac arrhythmias, one of the cardiovascular diseases, adversely affect the quality of life in HD patients and increase the risk of sudden cardiac death (22). Ventricular arrhythmias, in particular, have increased in frequency in HD patients and can trigger sudden cardiac death.

The fQRS, which can be seen in 12-lead ECG and is a depolarization defect, has been shown as a predictive parameter for morbidity and mortality in many cases in the researchs (7, 11). In this study, the association between ECG-Holter monitoring and the frequency of ventricular arrhythmia and predisposing risk factors were investigated in chronic HD patients with fQRS on their ECG.

In a study in which Das et al. investigated the specificity and sensitivity of fQRS in the detection of myocardial perfusion abnormalities, it was found that sensitivity and negative predictivity were higher for fQRS than the Q wave (16). But in another study, it was found that the sensitivity of the fQRS was less compared to the Q wave, and its specificity was quite high (12).

In two different studies conducted by Homsı et al., using the gadolinium magnetic resonance imaging (MRI) method, it was reported that the sensitivity of fQRS was high in predicting myocardial scar areas associated with CAD and not CAD. (23). Again, in a study conducted by Park et al. with gadolinium MRI in patients with Tetralogy of opere fallot, it was reported that there was a association between fQRS and scar tissue (24). In addition, many studies have shown association between scar tissue and myocardial perfusion disorder and fQRS (12, 25, 26). In our study, a significant association was determined between fQRS and ventricular arrhythmia (VES frequency and NSVT) in HD patients. It has been thought that this association is due to increased cardiac scar formation and CAD frequency in HD patients.

In the study of demographic data, the absence of significant differences other than AF, which has been shown to increase in frequency in HD patients in many studies, increases the proportional distribution of groups and their statistical significance. A study conducted by Winkelmayr et al. on the increased prevalence of AF in hemodialysis patients reported an increased risk of AF development in HD patients (27). As a result of our study, we found that the frequency of AF increases in HD patients with fQRS ($p:0,004$). We believe that the increase in AF frequency is due to increased atrial remodelling and scar development in HD patients.

In the evaluation of biochemical parameters between groups, there were no statistical differences other than lymphocyte count and chlorine levels, and again, there was no statistical significance other than warfarin in the evaluation of the drugs used. This study shows that our groups are homogeneous and balanced. We thought that high detection of lymphocyte count in the fQRS group may be due to cellular immunity response associated with increased scar formation. It has been thought that the difference in warfarin use was statistically significant due to increased AF frequency in HD patients and fQRS patients.

No statistically significant findings were found between the groups in the echocardiographic examination of the patients. These groups show that they are balanced, and that they do not have structural heart disease that will affect them in terms of ventricular arrhythmias.



We found that QTd, QTcd and TDR were statistically significantly longer in the fQRS (+) group when ECG parameters were evaluated in the FQRS (+) and fQRS (-) groups. It has been thought that fragmentation is the base factor in the elongation of these values. Increased QTd and QTcd are reported to be predictors of ventricular arrhythmias in the study of QT dispersion as a predictor of arrhythmic events in patients with Ankylosing Spondylitis, conducted by Yildirim et al (29). In this study conducted by Yildirim et al, it was found that the frequency of VES was associated with increased QTd ($p < 0.01$) and QTcd ($p < 0.01$) (28). In a study conducted by Castro et al. investigating risk factors for ventricular arrhythmias in patients with Brugada syndrome, it was found that TDR is a good predictor of arrhythmogenic risk (29).

In a study in which Bekar et al. investigated the association of fQRS with ventricular arrhythmias in hypertensive patients, the number of VES and NSVT in ECG-Holter in the fQRS (+) group was significantly increased (30). In addition, a significant association was found in the rate of paroxysmal atrial fibrillation (PAF) in this study conducted by Bekar et al. In our study, we also found an association between fQRS and ventricular arrhythmias. It was observed that the number of VES ($p < 0.001$) and the number of patients with NSVT ($p: 0.01$) were significant in the group with fQRS (+). But in our study, no significant association was found in the number of PAF patients in the fQRS(+) group.

In a study in which Sheldon et al. investigated the Association of VES and NSVT with sudden cardiac death, it was reported that increased VES frequency was associated with mortality. (31). In our study, we found that the frequency of VES and the frequency of NSVT increased in the fQRS group. There is literature information that shows that the frequency of VES of 30 beats / hour can be a predictive finding in terms of VT and mortality development (18). In our study, we therefore determined the number of VES > 720 beats/24 hours as a criterion and found that the frequency of fQRS increased in the VES (+) group in statistical comparison of groups and that there was an independent risk factor in multiple regression analysis. In addition, we found that the frequency of fQRS increased in the NSVT (+) group and that there was an independent risk factor in multiple regression analysis.

This result is the first study in the literature in which the presence of fQRS, which may be used to predict ventricular arrhythmias as well as the frequency of VES in HD patients, was determined as an independent predictor. As a result of our study, fQRS may be used as a predictor for ventricular arrhythmias with ECG-holter in HD patients. In this way, during the treatment process of HD patients, it may regulate antiarrhythmic medical treatment, catheter ablation may be performed or ICD implantation may be applied. As a result, our study may be used to reduce cardiovascular symptoms and cardiac mortality in HD patients. In particular, patients with fQRS present and increased VES load should be closely followed for cardiac events.

The limitations of our study are that the number of cases was not able to be kept higher, the fact that it was done in a third-line centre may not reflect the general community, being single-centred and keeping ECG-holter time was limited to 24 hours. In addition, electrophysiological studies have not been performed in the evaluation of ventricular arrhythmias.

The presence of fQRS in the early prediction of ventricular arrhythmias in HD patients should be investigated in multicenter and randomized controlled trials.

Conclusion

We found that the frequency of NSVT and VES increased in HD patients with fQRS, regardless of structural heart disease, biochemical results, or medications used. FQRS may be an independent predictor of ventricular arrhythmias in hemodialysis patients.

Ethical approval: The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1964

Declaration of Helsinki and its later amendments.



Conflict of Interest: Authors declare that they have no conflict of interest.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Hesketh, C. C., Knoll, G. A., Molnar, A. O., Tsampalieros, A., & Zimmerman, D. L. Vitamin D and kidney transplant outcomes: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*, 2014, 3(1), 1-5.
2. Veitenhansl M, Stegner K, Hierl FX, Dieterle C, Feldmeier H, Gutt B, et al. 40(th) EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes : Munich, Germany, 5-9 September 2004. *Diabetologia*. 2004;47(Suppl 1):A1-A464.
3. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. 2004;65.6:2380-9.
4. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero J-J, Clase CM, Deo R, Herzog CA, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference, 2018,39.24:2314-25.
5. Akpolat T. , Utaş C. , Renal transplantasyon ve hasta seçimi. *Hemodiyaliz hekimi el kitabı*, 2011 6. Becker, L., Eisenberg, M., Fahrenbruch, C., & Cobb, L., Cardiac arrest in medical and dental practices: implications for automated external defibrillators. *Archives of internal medicine*, 2001, 161.12:1509-1512.
6. Pietrasik, G., Goldenberg, I., Zdzienicka, J., Moss, A. J., & Zareba, W., Prognostic significance of fragmented QRS complex for predicting the risk of recurrent cardiac events in patients with Q-wave myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, 2007, 100.4:583-586.
7. Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, et al, Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome, *Circulation*, 2008, 118.17:1697.
8. Wang, D. D., Buerkel, D. M., Corbett, J. R., & Gurm, H. S., Fragmented QRS complex has poor sensitivity in detecting myocardial scar. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2010,15.4:308-314.
10. Das MK, Maskoun W, Shen C, Michael MA, Suradi H, Desai M, et al., Fragmented QRS on twelvelead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy, *Heart rhythm*, 2010,7.1:74-80.
9. Peters, S., Trümmel, M., & Koehler, B., QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia–cardiomyopathy, *Heart Rhythm*, 2008, 5.10:1417-1421.
12. Das MK, Suradi H, Maskoun W, Michael MA, Shen C, Peng J, et al., Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2008,1.4:258-268.
10. Sha, J., Zhang, S., Tang, M., Chen, K., Zhao, X., & Wang, F., Fragmented QRS is associated with all-cause mortality and ventricular arrhythmias in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy, *Annals of noninvasive electrocardiology*, 2011, 16.3:270-275
12. Carey MG, Luisi Jr AJ, Baldwa S, Al-Zaiti S, Veneziano MJ, deKemp RA, et al. The Selvester QRS Score is more accurate than Q waves and fragmented QRS complexes using the Mason-Likar configuration in estimating infarct volume in patients with ischemic cardiomyopathy, *Journal of electrocardiology*, 2010,43.4:318-325.
13. Abdelrahman TM, QRS fragmentation as a prognostic test in acute coronary syndrome. 2013.
14. Das, M. K., Khan, B., Jacob, S., Kumar, A., & Mahenthiran, J. , Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2006, 113.21:2495-2501.



17. Association AD. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Am Diabetes Assoc; 2020.
15. Al-Khatib, S. M., Stevenson, W. G., Ackerman, M. J., Bryant, W. J., Callans, D. J., Curtis, A. B., ... & Page, R. L., 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Journal of the American College of Cardiology, 2018, 72.14:e91-e220.
16. Süleymanlar G., Kronik böbrek yetmezliği: Tanımı, evreleri ve epidemiyolojisi, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2007, 3.38:1-7.
17. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al, Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review, Journal of the American Society of Nephrology, 2006, 17.7:2034-47.
18. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients, Journal of the American Society of Nephrology, 2002, 13(suppl 1):28-36.
19. Genovesi S, Pogliani D, Faini A, Valsecchi MG, Riva A, Stefani F, et al, Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients, American journal of kidney diseases, 2005, 46.5:897-902
20. Homsı, M., Alsayed, L., Safadi, A., Das, M. K., & Mahenthiran, J., Fragmented QRS complexes on a 12-lead ECG as a marker of non-coronary artery disease related myocardial disease by gadolinium delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging, Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2009, 11.1:1-316.
21. Park S-J, On YK, Kim JS, Park SW, Yang J-H, Jun T-G, et al, Relation of fragmented QRS complex to right ventricular fibrosis detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot, The American journal of cardiology 2012, 109.1:110-115.
22. Basaran Y, Tigen K, Karaahmet T, Isiklar I, Cevik C, Gurel E, et al. Fragmented QRS complexes are associated with cardiac fibrosis and significant intraventricular systolic dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval, Echocardiography, 2011, 28.1:62-68.
23. Damar H. İ., Kardiyak sendrom x hastalarında fragmente qrs sıklığı, Tıpta uzmanlık tezi, Tokat ,Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2014, 26-27.
24. Winkelmayr, W. C., Patrick, A. R., Liu, J., Brookhart, M. A., & Setoguchi, S., The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients, Journal of the American Society of Nephrology, 2011, 22.2:349-357.
25. Yildirim A, Aksoy S, Calguneri M, Aytemir K, Kabakci G, Ovunc K, et al, QT dispersion as a predictor of arrhythmic events in patients with ankylosing spondylitis, Rheumatology, 2000, 39.8:875-879.
26. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, et al, Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome, Journal of the American College of Cardiology, 2006, 47.9:1828-1834.
27. Bekar L, Kaçık M, Kilci H, Çelik O, Yetim M, Doğan T, et al. Presence of fragmented QRS may be associated with complex ventricular arrhythmias in patients with essential hypertension, Journal of electrocardiology, 2019, 55:20-25.
28. Sheldon, S. H., Gard, J. J., & Asirvatham, S. J., Premature ventricular contractions and non-sustained ventricular tachycardia: association with sudden cardiac death, risk stratification, and management strategies, Indian pacing and electrophysiology journal, 2010, 10.8: 357.

Table 1. Baseline demographic parameters of the study population

	Control Group (n: 72)	fQRS Group (n: 22)	p
Gender			
-Male	50 (%69,45)	14 (%63,63)	-
-Female	22 (%30,55)	8 (%36,36)	-
Age	59,83	59,72	0,979
Height (cm)	165,25 ($\pm$ 8,83)	166,45 $\pm$ 9,97	0,588
Weight (kg)	69,86 $\pm$ 15,17	66,63 $\pm$ 12,72	0,368
Body mass index	25,54 $\pm$ 5,32	23,93 $\pm$ 4,22	0,197
Blood pressure (systole)	132,50 $\pm$ 17,78	130,00 $\pm$ 17,99	0,566
Blood pressure (diastole)	76,53 $\pm$ 9,77	73,63 $\pm$ 9,02	0,220
Renal Transplant	4(%5,5)	0(%0)	0,259
Hypertension	60(%83,33)	20(%90,90)	0,382
Diabetes Mellitus	22(%30,5)	10(%45,45)	0,197
MI	12(%16,66)	2(%9,09)	0,382
Coronary Stent	10(%13,88)	0(%0)	0,064
CABG-O	4(%5,55)	4(%18,18)	0,063
Heart Failure	2(%2,77)	2(9,09)	0,199
Atrial Fibrillation	4(%5,55)	6(%27,27)	0,004
Peripheral Artery Disease	6(%8,3)	0(%0)	0,162
Stroke	2(%2,77)	2(%9,09)	0,199
Malignancy	8(%11,11)	2(%9,09)	0,788

MI: Myocardial Infarctus, CABG-O: Coronary Artery Bypass Graft-Operation, n: Number of patients.

Table 2. Laboratory parameters of the cases in the study

	Control Group	fQRS Group	p
Wbc ($10^3/\mu\text{L}$)	7,53 $\pm$ 3,15	8,02 $\pm$ 2,44	0,507
Hb (g/dl)	11,23 $\pm$ 1,49	11,42 $\pm$ 2,00	0,621
Htc (%)	34,02 $\pm$ 4,51	32,39 $\pm$ 9,51	0,264
Rdw-cv	15,69 $\pm$ 1,75	15,54 $\pm$ 1,76	0,728
Plt ($10^3/\mu\text{L}$)	212,75 $\pm$ 69,55	211 $\pm$ 82,99	0,922
Neutrophile	4,99 $\pm$ 2,08	5,63 $\pm$ 2,48	0,227
Lymphocyte	1,55 $\pm$ 1,17	3,8 $\pm$ 8,30	0,027
Urea (mg/dl)	75,22 $\pm$ 31,92	69,54 $\pm$ 33,32	0,472
Creatinine (mg/dl)	4,99 $\pm$ 2,19	4,08 $\pm$ 2,04	0,086
Na (mmol/L)	139,41 $\pm$ 5,04	138,36 $\pm$ 1,91	0,342
K (mmol/L)	4,54 $\pm$ 0,70	4,14 $\pm$ 0,50	0,016
Cl (mmol/L)	100,33 $\pm$ 2,95	101,54 $\pm$ 2,55	0,086
Ca (mg/dl)	9,41 $\pm$ 0,90	9,51 $\pm$ 0,81	0,651
Mg (mg/dl)	2,23 $\pm$ 0,26	2,18 $\pm$ 0,21	0,3636
Total Protein	7,15 $\pm$ 0,81	6,92 $\pm$ 0,74	0,237
Albumin (g/dl)	4,89 $\pm$ 6,01	3,72 $\pm$ 0,48	0,367
Alt (U/L)	11,27 $\pm$ 6,33	8,63 $\pm$ 4,62	0,073
Ast (U/L)	15,05 $\pm$ 7,71	13,72 $\pm$ 4,94	0,449
Triglycerides (mg/dl)	226,22 $\pm$ 290,70	157,36 $\pm$ 65,51	0,275
Total Cholesterol (mg/dl)	196,86 $\pm$ 55,25	181,91 $\pm$ 64,53	0,289
Ldl (md/dl)	124,72 $\pm$ 41,32	124,45 $\pm$ 49,27	0,980
Hdl (mg/dl)	43,00 $\pm$ 13,91	38,27 $\pm$ 14,07	0,167
Crp (mg/dl)	1,83 $\pm$ 2,76	2,39 $\pm$ 2,72	0,409
Troponin-I (pg/ml)	14,5 (6,9-29,5)	13,7(9,4-54,4)	0,211

Wbc: White blood cell count, **Plt:** Thrombocytes count, **Hb:** Hemoglobin, **Htc:** Hematocrit, **Rdw-cv:** Red Cell Distribution Width- coefficient of variation, **Na:** Sodium, **K:** Potassium, **Cl:** Chlorine, **Ca:** Calcium, **Mg:** Magnesium, **Alt:** Alanine aminotransferase, **Ast:** Aspartate aminotransferase, **Ldl:** Low density lipoprotein, **Hdl:** High density lipoprotein, **Crp:** C reactive protein, **n:** Number of patients.



Table 3. Drug usage of patients in the study

	Control Group	fQRS Group	p
Aspirin	34(%47,22)	10(%45,45)	0,884
Clopidogrel	10(%13,88)	2(%9,09)	0,555
Warfarin	4(%5,55)	6(%27,57)	0,004
Beta-Blocker	38(%52,77)	14(%63,63)	0,370
Calcium Channel Blocker	22(%30,55)	10(%45,45)	0,197
ACE-I	4(%5,55)	2(%9,09)	0,553
ARB	6(%8,33)	0(%0)	0,162
Furosemide	26(%36,11)	4(%18,18)	0,114
Statin	16(%22,22)	2(%9,09)	0,171
Nephrological Drugs	68(%94,44)	20(%90,90)	0,553

ACE-I: Angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: Angiotensin receptor blocker, n: Number of patients.

Table 4. Echocardiographic characteristics of groups

	Control Group	fQRS Group	p
Ejection fraction (%)	54,77±6,58	53,27±9,33	0,730
End-diastole diameter (mm)	45,13±3,62	46,54±4,74	0,143
End-systole diameter (mm)	30,25±4,12	31,18±5,78	0,404
Septum thickness (mm)	12,22±2,32	11,91±2,56	0,591
Posterior wall thickness (mm)	11,58±1,76	11,45±2,02	0,773
Aortic velocity	1,52±0,61	1,65±0,82	0,424
Mitral annular calcification	16(%22,22)	2(%9,09)	0,171
Aortic annular calcification	24(%33,33)	4(%18,18)	0,174
Right ventricular diameter (mm)	34,58±3,96	35,54±4,37	0,334
Pulmonary artery pressure (mmHg)	24,19±10,07	28,91±13,84	0,08
Valve Disease	4(%5,55)	4(%18,18)	0,063

n: Number of patients, p: Significance value.

Table 5. Electrocardiographic characteristics of groups

	Control Group	fQRS Group	p
QRS (ms)	90,89±12,04	93,82±18,51	0,641
QT (ms)	374,22±39,46	391,00±38,44	0,08
QTc	432,65±27,74	441,18±17,76	0,09
QTd	40,00±16,78	57,27±17,79	<0,001
QTcd	46,29±17,45	58,50±11,85	0,003
MQTc	430,77±27,57	440,36±18,46	0,129
TDR	34,44±16,18	40,00±8,73	0,019
RBBB	2(%2,77)	0(%0)	0,429
LBBB	2(%2,77)	0(%0)	0,429

QTc: Corrected QT interval, **QTd:** QT dispersion, **QTcd:** Corrected QT dispersion, **MQTc:** Median corrected QT interval, **TDR:** Transmural repolarization dispersion, **RBBB:** Right bundle branch block, **LBBB:** Left bundle branch block , **n:** Number of patients.

Table 6. ECG-Holter characteristics of groups

	Control Group	fQRS Group	p
Recording Time (hours)	22,08±2,47	21,27±2,09	0,167
Median Heart Rate (beats/minute)	78,88±12,96	79,72±19,52	0,816
Minimum Heart Rate (beats/minute)	58,19±10,98	62,55±14,91	0,140
Maximum Heart Rate (beats/minute)	114,88±20,08	114,09±22,72	0,874
Ventricular Extra Sístole	130,5 (71,5-299,75)	830 (160,75-1027,75)	<0,001
Sustained Ventricular Tachycardia	0	0	-
NSVT	2 (%2,77)	4 (%18,18)	0,010
Atrial Fibrillation	6 (%8,03)	4 (%18,18)	0,190
Supraventricular Tachycardia	0	0	-
Atrial Extra Sístole	778,22±2078,85	1575,55±2471,33	0,136
Pause (longer than 3 seconds)	0	0	-

NSVT: Non-sustained Ventricular Tachycardia, **n:** Number of patients.



Table 7A. First modelling in which factors affecting VES frequency

VES+	O.R.	%95 GA	p
fQRS	18,304	4,51-74,15	<0,001
QTc	1,037	1,009-1,065	0,008
QTd	1,037	0,991-1,072	0,135
QT	-	-	-
QTcd	-	-	-
MQTc	-	-	-
QRS	-	-	-

VES: Ventricular extra sistole, **fQRS**: Fragmented QRS, **QTc**: Corrected QT interval, **QTd**: QT dispersion, **QTcd**: Corrected QT dispersion, **MQTc**: Median corrected QT interval.

Table 7B. Second modelling in which ECG parameters acting on patients with NSVT

NSVT	O.R.	%95 GA	p
fQRS	10,01	1,031-97,207	0,047
QTc	0,938	0,865-1,017	0,120
MQTc	1,151	1,037-1,277	0,008
Qt	-	-	-
QTcd	-	-	-
QRS	-	-	-

NSVT: Non-sustained Ventricular Tachycardia, **fQRS**: Fragmented QRS, **QTc**: Corrected QT interval, **MQTc**: Average corrected QT interval, **QTcd**: Corrected QT dispersion.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Masif Alt Gis Kanama Etyolojisinde Anjiodisplazi ve Divertikülit Birlikteliği :
Olgu Sunumu****Uzman Dr. Ramazan Dönmez¹**¹*Yeditepe Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi***Giriş**

Alt Gis kanamaları 20/100.000 oranında en sık da 5-8. dekadlarda karşımıza çıkar. Majör alt Gis kanamalarının en sık nedeni divertikülozis ve anjiodisplazidir. 65 yaş üstü anjiodisplazi daha sık görülmesine karşın divertikülozis daha genç yaş grubunda görülür. Amacımız ileokolik arterde psödoanevrizmadan masif alt gis kanama nedeniyle acil opere edilen ve patolojisi divertikülit olarak rapor edilen olgumuzu sunmaktır.

Vaka Sunumu

36 yaşında erkek hasta hastanemiz gastroenteroloji polikliniğine rektal kanama nedeniyle müracaatı neticesinde değerlendirildi. Yapılan kolonoskopide yeri tam lokalize edilemeyen tüm kolonda aktif hemoraji tespit edildi. Bunun üzerine invaziv radyoloji kliniğince yapılan selektif anjiyografide ileokolik arter distalinde psödoanevrizmadan aktif ekstrevasyasyon olduğu görüldü. Buraya endovasküler koil embolizasyonu uygulandı. İşlem sonrası toplamda 6 Ü eritrosit süspansiyonu verilmesine rağmen hematokrit değerlerinin yükselmemesi, aktif hemorajisinin devam etmesi, hemodinamisinin bozulması üzerine acil operasyona alındı. Operasyonda çekum lokasyonunda divertikülit zemininde aktif kanama odağı olduğu görüldü. Segmental kolon rezeksiyonu yapıldı. Çıkarılan kolon segmentinin patolojisi divertikülit zemininde arterial anevrizma olarak rapor edildi.

Tartışma

Kolonun vasküler malformasyonları, özellikle sağ kolonda olanlar erişkinlerde alt gastrointestinal kanamanın sık nedenlerindendir (1). İdiyopatik kolon varisleri de masif kanama nedeni olabilir (2). Bizim vakamızda da arterial anevrizma divertikülit zemininde ön plana çıkıp masif kanama nedeni olmuştur. Tedavide mümkün olan en iyi sonucu sağlamak için multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Tedavi seçenekleri arasında skleroterapi, endoskopik koagülasyon, süperselektif embolizasyon ve cerrahi müdahale sayılabilir (3). Biz de endoskopik ve selektif embolizasyon işlemlerinin başarısız olması üzerine cerrahi müdahalede bulunduk.

Sonuç

Masif Alt Gis kanamalarının etyolojisinde kombine birliktelikleri de düşünmek gerekir. Hızlı tanı ve tedavi hayati önem arz etmektedir. Bu konuda multidisipliner yaklaşımda bulunulmalıdır. Alt Gis kanamalarının tanı ve tedavi modaliteleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir.



Kaynaklar

- 1- Ninomiya IS, Steimberg C, Udaquiola J et al. Malformación vascular venosa intestinal: una rara causa de hemorragia digestiva en pediatría. Presentación de un caso [Intestinal venous vascular malformation: Unusual etiology of gastrointestinal bleeding in pediatrics. Case report]. Arch Argent Pediatr. 2016 Jun 1;114(3):e159-62. Spanish. doi: 10.5546/aap.2016.e159. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27164348.
- 2- Shrestha R, Dunkelberg JC, Schaefer JW. Idiopathic colonic varices: an unusual cause of massive lower gastrointestinal hemorrhage. Am J Gastroenterol. 1995 Mar;90(3):496-7. PMID: 7872295.
- 3- McGuire A, Dickie BH. Colorectal Vascular Anomalies. Eur J Pediatr Surg. 2020 Oct;30(5):406-412. doi: 10.1055/s-0040-1716727. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32942328.

Presentation ID/Sunum No= 141

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Semptomlarla Helikobakter Pylori İlişkisi

Uzman Dr. Emre Bozdağ¹

¹Kanuni Sultan Süleyman EAH

Özet

Amaç: Çalışmada çeşitli endikasyonlar ile üst GİS endoskopisi yapılan hastaların semptomlarına (dispepsi, tarama, karın ağrısı ve disfaji) göre helikobakter pylori görülme sıklığının saptanması amaçlandı. Gereç ve yöntem: 280 hastaya tek merkezli ve tek hekim tarafından yapılan üst gis sistem endoskopi sonuçlarının semptomlarla helikobakter pylori ilişkisi incelendi. Bulgular: Çalışmamıza alınan dispepsi şikayeti ile başvuran 129 hastanın 75 (%58,1)'inde, tarama amacı ile başvuran 100 hastanın 56 (%56)'sında, karın ağrısı şikayeti ile başvuran 38 hastanın 22 (%57,8)'inde, disfaji şikayeti ile başvuran 13 hastanın 7 (%53,8)'sinde helikobakter pylori pozitif olarak saptandı. Sonuç: En sık semptom dispepsi olup helikobakter pylori en sık bu semptom ile başvuran hastalarda pozitif saptanmıştır. Semptomlar arasında helikobakter pylori pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Endoskopi, Helikobakter Pylori, Dispepsi, Karın Ağrısı, Tarama, Disfaji

Giriş

Yunancada ‘endo’ iç, ‘skopion’ muayene veya kontrol etme anlamlarını taşımaktadır. Endoskopi, gastrointestinal sistem endoskopisi adıyla da bilinen, özefagus, mide, duodenum ve kalın bağırsağın incelenmesi ile bu organlara yönelik tanı veya tedavi işlemi yapılmasıdır.

Özefagogastroduodenoskopi (ÖGD) ya da üst GİS endoskopisi; elektif veya acil durumlarda yapılabilen, gastrointestinal sistem hastalıklarının tanısında, takibinde ve tedavisinde kullanılabilen, eş zamanlı biyopsi gibi girişimsel işlemlere de olanak verebilen bir işlemdir.

Helicobacter pylori gram (-), mikraerofilik bir bakteridir. Özellikle midenin antrumunda yerleşir.

İlişkili olduğu hastalıklar :

- kronik gastrit,
- mide ülseri,
- duodenal ülser,
- gastrik MALToma
- mide kanseri

Hp enfeksiyonu dünyadaki en yaygın enfeksiyondur. Dünya nüfusunun yaklaşık %50-60'ı Hp ile enfektidir.

Tanıda:

İnvaziv girişimler: Hızlı Üreaz Testi, Histopatoloji, PCR, FISH, kültür

Noninvaziv girişimler: Serolojik, Üre Nefes Testi, Fekal Antijen Testi

Tedavi: Çeşitli tedavi modaliteleri mevcuttur.

Amaç

Çalışmada çeşitli endikasyonlar ile üst GİS endoskopisi yapılan hastaların semptomlarına (dispepsi, tarama, karın ağrısı ve disfaji), yaşlarına ve cinsiyetlerine göre helikobakter pylori görülme sıklığının saptanması amaçlandı.



Yöntem

Mart 2019 ile Mart 2021 yılları arasında 3. basamak SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH'sinde tek bir gastroenteroloji cerrahisi uzmanı tarafından yapılan toplam 280 elektif ÖGD işleminin endoskopi istem evrakları, hastaların demografik verileri, endoskopi raporları ve patoloji raporları retrospektif olarak incelendi. Acil hastalar, 18 yaş altı hastalar, PEG açılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Elektif olarak ÖGD işlemi planlanan hastalar ile 18 yaş ve üzeri olgular çalışmaya dahil edildi. İşlem öncesi ,esnası ve sonrasında rutin endoskopik prosedürler uygulandı. İşlem öncesi endikasyon değerlendirilerek hasta ve hasta yakınına sözel bilgilendirme yapıp, yazılı onamları alındı. Biyopsi basit forseps yöntemi ile endikasyon doğrultusunda kılavuzlarda önerilen yöntemlere göre alındı. Hastalar ilk başvuru semptomlarına göre 4 grupta toplandı; dispeptik yakınması olanlar, tarama nedeni ile değerlendirilenler, karın ağrısı olanlar ve disfajisi olan hastalar.

Bulgular

Elektif olarak ÖGD işlemi yapılan 280 hastanın 160 (%57,1)'ında *helicobakter pylori* pozitif saptandı. Bu hastaların 162 (%58)'si kadın ve 118 (%42)'i erkekti. Çalışmaya dahil edilen 118 erkek hastanın 65 (%55)'inde, 162 kadın hastanın 96 (%59)'sında *helicobakter pylori* pozitif olarak saptandı. Hastalarda görülen en sık semptom dispeptik yakınmalar olup 129 (%46) hastada tespit edildi. Bu endikasyona gastroözefageal reflü bulguları, halitozis, dirençli dispeptik yakınmalar olan hastalar dahil edildi. Bu hastaların 75(%58,1) inde *helicobakter pylori* pozitif saptandı. Bu hastalardan erkek 55 (%43) hastanın 34 (%61,8) 'ünde, kadın 74 (%57) hastanın ise 41 (%55,4)' inde *helicobakter pylori* pozitif olarak saptandı.

Tarama amacı ile yapılan üst gis endoskopisi en sık endikasyon olarak saptandı. 100 (%35,7) hastaya tarama amacı ile bu işlem uygulandı. Bu kriter içerisinde alarm septomları olan hastalar, çekilen radyolojik görüntüleme şüpheli bulguları olan ve daha önce ülseri olup kontrol amacı ile başvuran hastalar dahil edildi. Tarama nedeni ile başvuran hastaların 56 (%56)'sında *helicobakter pylori* pozitif olarak saptandı. Bu hastalardan 46 erkek hastanın 22 (%47,8)'sinde, 54 kadın hastanın ise 34 (%62,9)'ünde *helicobakter pylori* pozitif olarak saptandı.

Karın ağrısı nedeni ile 38 hastaya üst gis endoskopisi yapıldı. Bu hastaların 22 (%57,8)'sinde *helicobakter pylori* pozitif olarak saptandı. Bunların 13 (%34)'ü erkek, 25 (%66)'i kadındı. Erkek hastaların 7(%53,8)'sinde ,kadın hastaların ise 15 (%60)'inde *helicobakter pylori* pozitif olarak saptandı.

Disfaji nedeni ile ise 13 hastaya üst gis endoskopisi yapıldı. Bu hastaların 7 (53,8)'sinde *helicobakter pylori* pozitif olarak saptandı. *helicobakter pylori* pozitif olarak saptandı. Bunların 4 (%31)'ü erkek, 9 (%69)'u kadındı. Erkek hastaların 2(%50)'sinde, kadın hastaların ise 5 (%55,5)'inde *helicobakter pylori* pozitif olarak saptandı. 3 hastada mide kanseri saptanmış olup *helicobakter pylori* tespit edilemedi.

Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması $48,4 \pm 14,8$ saptanmış olup, *helicobakter pylori* pozitif olan hastaların yaş ortalaması $47,3 \pm 14,8$ olarak bulundu.

Sonuç

ÖGD, üst gastrointestinal sistemin pek çok hastalığın tanısı, takibi ve tedavisinde altın standart bir yöntemdir. Çalışmamızda en sık semptom dispepsi olup *helicobakter pylori* en sık bu semptom ile başvuran hastalarda pozitif saptanmıştır. Semptomlar arasında *helicobakter pylori* pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızda literatüden farklı olarak yaşın artması ile *helicobakter pylori* oranlarında artış saptanmamıştır.



Presentation ID/Sunum No= 227

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kalp Dışı Cerrahide Perioperatif Kardiak Risk Değerlendirmesi**Uzman Dr. Şahbender Koç**

SBÜ.Ankara Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi

Özet

Kardiyak olmayan majör cerrahi geçiren birçok hastada, kardiyovasküler bir olay riski vardır. Hastane içi, tüm nedenlere bağlı ölüm, akut miyokard infarktüsü(MI) veya akut iskemik olaylara bağlı majör kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların insidansı % 3 olarak bulunmuştur.Bu olaylar en çok vasküler, torasik ve transplant cerrahisinden sonra oluşmuştur. Periferik arter hastalığı veya inme dahil altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda aterosklerozu olmayan hastalara göre perioperatif kardiyak komplikasyon riskinde artış vardır.Bunlarda önemli koroner arter hastalığı insidansı yüksektir. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu< %40), serebrovasküler hastalığı veya periferik arter hastalığı olan hastalarda 5 kat daha fazladır.Koroner arter hastalığı olan hastalarda cerrahiyle ilişkili fizyolojik faktörler miyokardiyal iskemiye belirgin yatkınlık gösterir. Popülasyonda artan vasküler hastalık riskine rağmen, MI ve ölüm oranları zamanla azalmıştır. Karotis endarterektomi sonrası perioperatif mortalite yaklaşık %1,abdominal aort anevrizması onarımı için <%3'tür.Operasyon öncesi risk değerlendirmesi, cerrahi aciliyet durumunun,cerrahinin,hastaya özgü risk ve ilgili komorbiditelerin durumunun bir analizini gerektirir. Acil durum, komplikasyon riskini artırdığı gösterildiğinden perioperatif risk ve yönetimin önemli belirleyicilerinden biridir. Acil ameliyat 6 saat içinde ,derhal ameliyat 24 saat içinde müdahale olmazsa yaşam veya uzuv tehdit altında ,zamana duyarlı cerrahi 1 ile 6 hafta içinde ameliyat tıbbi olarak gerekli ,elektiv ameliyat 1yıla kadar ertelenebilir olarak tanımlanmıştır. Cerrahi bir prosedürün riski, diğer değişkenlerin yanı sıra doku bozulması, kan kaybı, sıvı kaymaları ve hemodinamik etkilerin miktarına ve konumuna bağlıdır.Önemli advers kardiyak olay riski, geçmişte düşük (<%1), orta (%1-%5) ve yüksek (>%5) risk kategorilerine ayrılmıştır. Yeni kılavuzlar, ikili bir yaklaşım önermektedir. Düşük risk (<%1) ve yüksek risk (≥%1)olarak ayırmışlardır. Yakın zamanda MI (60 gün) veya stabil olmayan anjina, kalp yetmezliği, yüksek dereceli aritmiler , hemodinamik açıdan önemli kapak hastalığı olanlar ölüm için çok yüksek risk altındadır.Bu tür hastalar, daha ileri değerlendirme ve yönetim için optimum şekilde tedavi edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kalp dışı cerrahi, Preoperativ Kardiak risk

Abstract

Many patients undergoing major non-cardiac surgery are at risk for a cardiovascular event. The incidence of major cardiovascular and cerebrovascular events due to in-hospital, all-cause death, acute myocardial infarction (MI), or acute ischemic events was found to be 3%. These events mostly occurred after vascular, thoracic, or transplant surgery. Patients with peripheral artery disease or underlying cardiovascular disease, including stroke, have an increased risk of perioperative cardiac complications compared to patients without atherosclerosis, with a higher incidence of significant coronary artery disease. Left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction <40%) is 5 times more common in patients with cerebrovascular disease or peripheral artery disease. Surgery-related physiological factors predispose to myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Despite the increased risk of vascular disease in the population, MI and death rates have declined over time. Perioperative mortality after carotid endarterectomy is approximately 1%, and <3% for abdominal aortic aneurysm repair. Pre-operative risk assessment



requires analysis of the degree of surgical emergency, the surgical and patient-specific risk, and the status of associated comorbidities. The degree of emergency is one of the most important determinants of perioperative risk and management, as it has been shown to increase the risk of complications. Emergency surgery is defined as surgery required when the life or organs of a patient are threatened if not performed within 6 hours and immediate surgery required within 24 hours. Time-sensitive surgery is medically necessary within 1 to 6 weeks, and elective surgery can be delayed up to 1 year. The risk of a surgical procedure depends on the degree and location of tissue deterioration, blood loss, fluid shifts, and hemodynamic effects, among other variables. The risk of significant adverse cardiac events has been historically divided into low (<1%), moderate (1%-5%) and high (>5%) risk categories. The new guidelines suggest a dual approach and categorize into low risk (<1%) and high risk (>1%) categories. Patients with recent MI (60 days) or unstable angina, heart failure, high-grade arrhythmias, and hemodynamically significant valvular disease are at very high risk for death. Such patients should be optimally treated for further evaluation and management.

Keywords: Non-cardiac surgery, Preoperative Cardiac risk

Kardiyak olmayan majör cerrahi geçiren birçok hastada, kardiyovasküler bir olay riski vardır. Hastane içi, tüm nedenlere bağlı ölüm, akut miyokard infarktüsü(MI) veya akut iskemik olaylara bağlı majör kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların insidansı %3 olarak bulunmuştur¹. Bu olaylar en çok vasküler, torasik ve transplant cerrahisinden sonra oluşmuştur. Periferik arter hastalığı veya inme dahil altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda aterosklerozu olmayan hastalara göre perioperatif kardiyak komplikasyon riskinde artış vardır. Bunlarda önemli koroner arter hastalığı insidansı yüksektir².

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (Ejeksiyon fraksiyonu <%40), serebrovasküler hastalığı veya periferik arter hastalığı olan hastalarda 5 kat daha fazladır. Koroner arter hastalığı olan hastalarda cerrahiyle ilişkili fizyolojik faktörler miyokardiyal iskemiyeye belirgin yatkınlık gösterir. Popülasyonda artan vasküler hastalık riskine rağmen, MI ve ölüm oranları zamanla azalmıştır. Karotis endarterektomi sonrası perioperatif mortalite yaklaşık %1, abdominal aort anevrizması onarımı için <%3'tür³. Operasyon öncesi risk değerlendirmesi, cerrahi aciliyetin, cerrahinin, hastaya özgü risk ve ilgili komorbiditelerin durumunun bir analizini gerektirir.

1. Cerrahiye ve Hastaya Özgü Risk

Acil durum, komplikasyon riskini artırdığı gösterildiğinden perioperatif risk ve yönetimin en önemli belirleyicilerinden biridir. a- acil ameliyat: 6 saat içinde yapılmalıdır. b- derhal ameliyat: 24 saat içinde müdahale olmazsa yaşam veya uzuv tehdit altındadır c- zamana duyarlı cerrahi: 1 ila 6 hafta içinde ameliyat tıbbi olarak gereklidir. d- elektiv: 1 yıla kadar ertelenebilir olarak tanımlanmıştır. Cerrahi bir prosedürün riski, diğer değişkenlerin yanı sıra doku bozulması, kan kaybı, sıvı kaymaları ve hemodinamik etkilerin miktarına ve konumuna bağlıdır. Önemli advers kardiyak olay riski, geçmişte düşük (<%1), orta (%1-%5) ve yüksek (>%5) risk kategorilerine ayrılmıştır. Daha yeni kılavuzlar, ikili bir yaklaşım önermektedir. Riski düşük (<%1) ve yüksek risk (≥%1) olarak ayırmışlardır. Katarakt veya dermatolojik ameliyatlara gibi düşük riskli prosedürler daha az hemodinamik kaymaya ve daha küçük bir cerrahi stres tepkisine sahiptir^{3,4} (Tablo.1).

1.1. Çok Yüksek Riskli Hastalar

Yakın zamanda MI (60 gün) veya stabil olmayan anjina, kalp yetmezliği, yüksek dereceli aritmiler veya hemodinamik açıdan önemli kalp kapak hastalığı (özellikle aort darlığı) olanlar perioperatif MI, dekompanse kalp yetmezliği, ventriküler fibrilasyon veya birincil kalp durması, tam kalp bloğu ve kardiyak ölüm için çok yüksek risk altındadır. Bu tür tüm hastalar, daha ileri değerlendirme ve yönetim için olası bir kardiyoologa sevk ile optimum şekilde tedavi edilmelidir.

1.1.1. Yüksek Riskli Hastalar

Ölüm riski %1 veya daha yüksek olan hastalar ek kardiyovasküler değerlendirme gerektirebilir. Genellikle bunlar bilinen veya şüphelenilen koroner arter veya kalp kapak hastalığı olan hastalardır. Daha ileri değerlendirme, stres testi veya ekokardiyografi veya kardiyolog konsültasyonunu içerebilir. Bu testleri genellikle ameliyat olmasa bile hasta için endike ise yapıyoruz. Düşük risk altında olmayan hastalarla ilgili birçok çalışma, bir tür stres testi yapmanın, ters perioperatif olay riskini daha da katmanlaştırdığını göstermiştir. Bununla birlikte, hiçbir çalışma, testin sonuçlarına bağlı olarak gerçekleştirilen müdahalelerin sonuçları iyileştirdiğini göstermemiştir.



Tablo1. Operasyon tipine göre cerrahi risk tahmini ve KAH(koroner arter hastalığı) değerlendirilmesi

A-Düşük risk (< %1)	Orta risk(%1-5)	Yüksek risk (>%5)
Meme	İntraperitoneal:splenektomi,hiatal herni,kolesistektomi	Aortic ve major vasküler cerrahi
Göz-rekonstruktif cerr.	Semptomatik karotis operasyonu	Alt ekstremité revaskularizasyonu
Asemtomatik carotis	Periferik arterial anjioplasti	Duodeno-pankreatik cerrahi
Minör jinekolojik	Endovasküler anevrizma tamiri	Karaciğer rezeksiyonu,safra yolu cerrahisi
Minör ortopedik(menisektomi)	Başboyun cerrahisi	Özafagoektomi
Minor ürolojik(TUR)	Major nörolojik ,ortopedik(kalça,omurga cerrahisi)	Bağırsak perforasyon tamiri-Total Sistektomi
Diş	Major ürolojik ,jinekolojik	Adrenal rezeksiyon-Pnöminektomi
Tiroid	Renal transplant-intratorasik non-major	Pulmoner-Karaciğer transplantasyonu
B-KAH Risk Seviyesi		
Risk artmış>%1-fonksiyonel Kapasite Orta-Yüksek (4-10METS,>10 METS)	Ek Teste Gerek Yok (Klass IIb-IIa)	Operasyon
Risk artmış>%1-fonksiyonel kapasite düşük (<4METS)	Stress test (Klass IIa)	Stress test anormalse -Koroner revaskularizasyon(KlassI)-Operasyon
Düşük Risk <%1	Ek Teste Gerek Yok (Klass III)	Operasyon
Cerrahi acil değil - Akut koroner sendrom(Aks) mevcut	Aks tedavisi ver -Kombine klinik cerrahi riski belirle	Düşük risk-cerrahi Yüksek risk-fonk kapasite kötü-stress test -gerekirse koroner revaskularizasyon--operasyon
Cerrahi acil	Riski belirle	Operasyon

Hastaya özgü risk, tıbbi komorbiditelere bağlıdır.Öykü ve fiziksel muayene yapılır. Tercih edilen risk değerlendirme araçları hem hastayı hem de prosedür unsurlarını içerir. Pek çok risk değerlendirme aracının bir sınırlaması stabil hastalara uygulanması,akut veya ilerleyici semptomları olan hastalarda doğru olmadığı varsayımdır.

Cerrahi aciliyet, cerrahi risk ve hastaya özgü risk faktörleri, klinik karar algoritmaları ve toplum kılavuzları için gerekli veriler ile kombine risk değerlendirilir.Kombine tıbbi ve kardiyak komplikasyonlar, pulmoner komplikasyonlar, venöz tromboembolizm, deliryum tüm hastalarda değerlendirilmelidir.Ek riskler kişiselleştirilmiş bir temelde değerlendirilir.2014 ACC / AHA kılavuzları, stres testi düşünülebilecek hastaları belirlemek için takibi kolay bir algoritma oluşturmuştur.Acil cerrahiye ihtiyaç duymayan hastalar, akut koroner sendromun belirti ve semptomları açısından değerlendirilmelidir.Akut koroner sendromlu hastalarda, zayıf fonksiyonel kapasite (<4 METS)ye sahip yüksek perioperatif majör advers riskin belirlenmesi önemlidir³.

Tıbbi olarak stabil hastalar için bir sonraki adım, tıbbi ve cerrahi riskin bir kombinasyonunu kullanarak majör advers kardiyak olay riskini değerlendirmektir.% 1'den az riski olan hastalar için başka test yapılmaz ve hasta ameliyata olabilir.% 1'den fazla riski olan hastalar, fonksiyonel kapasite değerlendirmesinden yararlanır. Fonksiyonel kapasite 4 METS'e eşit veya daha büyükse, hasta ameliyata geçebilir.Kapasite 4 METS'den azsa, sonuçlar yönetimi etkileyecekse farmakolojik stres testi mantıklıdır³.

Fonksiyonel kapasite metabolik eşdeğerlerle ifade edilebilir (1 METS, oturma pozisyonunda dinlenme durumunda dakikada 3,5 mL O₂ alımı/kg oksijen alımı olarak tanımlanır). Semptomsuz 4 METS aktivite elde etme yeteneğinin iyi bir prognostik gösterge olduğu düşünülmektedir.



Yemek yemek, giyinmek veya tuvaleti kullanmak gibi işleri yapıp kendine bakabiliyorsa(1 METS).Basamaklardan veya bir tepeden yukarı yürüyebilir veya 3 ila 4 mil (1 mil :1,6 km) hızla düz zeminde yürüyebilir(4METS).Evin etrafındaki yerleri fırçalamak ,ağır mobilyaları kaldırmak veya taşımak gibi ağır işler yapabilir veya iki kat merdiveni tırmanabilir (4 ila 10 METS arasında).Yüzme, tenis, futbol, basketbol ve kayak gibi yorucu sporlara katılabilir (> 10 METS)

Kanada Kardiyovasküler Derneği(KKD), bilinen kardiyovasküler hastalığı olan veya 45 yaş ve üstü ,en az bir gece hastanede kalması gereken hastaların değerlendirilmesini önerir. Stres testi önermezler ve işlevsel kapasite değerlendirmesi üzerine B-natriüretik peptid seviyeleri tarafından yönlendirilen postoperatif troponin izleme tavsiye edilmektedir⁴.Perioperatif risk değerlendirme araçlarının bazı ek sınırlamaları vardır.Pulmoner hipertansiyon ve siroz gibi düşük prevalanslı yüksek riskli durumların genellikle modellerde hesaba katılmadığı ve etkilenen hastalardaki riski olduğundan az tahmin ettiği popülasyonlardan türetilmiştir. Mutlak risk tahminlerinin doğru olmama ihtimali de vardır. Örneğin, Revize Edilmiş Kardiyak Risk İndeksini (RCRI) (İskemik kalp hastalığı,kalp yetmezliği,inme veya geçici iskemik atak,renal disfonksiyon kreatinin ≥ 2 ,insulin tedavisi alan diabetes mellitus) oluşturmak için kullanılan doğrulama ve türetme kohortları, kardiyovasküler komplikasyon oranlarında önemli farklılıklar göstermiştir.Ulusal Cerrahi Kalite Geliştirme Programı (NSQIP) veritabanı gibi büyük veri tabanlarının kullanılması bunu iyileştirebilir ^{3,4,5}.

1.1.1.1.Preoperatif Hikaye Ve Fizik Muayene

İlk preoperatif değerlendirme sırasında, klinisyen anjina, nefes darlığı, senkop ve çarpıntı gibi semptomların yanı sıra iskemik, kapak veya kardiyomiyopatik hastalık dahil olmak üzere kalp hastalığı geçmişi ve hipertansiyon, diyabet öyküsü, kronik böbrek hastalığı ve serebrovasküler veya periferik arter hastalığı hakkında bilgi alınmalıdır. Fizik muayene, kardiyovasküler sisteme odaklanmalı ve kan basıncı ölçümlerini, kalp ve akciğerlerin oskültasyonunu, abdominal palpasyonu ve ekstremitelerin ödem ve damar bütünlüğü açısından incelenmesini içermelidir.Önemli bulgular, kalp yetmezliği kanıtı veya hemodinamik açıdan önemli kalp kapak hastalığı için şüpheli bir üfürüm içerir.Preoperatif öykü ve fizik muayenenin amacı tıbbi komorbiditelerin azaltılması, anestezi yönetimi ve optimizasyonu için preoperatif risk değerlendirmesi için gerekli unsurları belirlemektir.Kronik tıbbi durumların ciddiyetini ve istikrarını belgelemek de önemlidir. Hastalar METS'leri doğru bir şekilde bildiremeyebilir. Yakın zamanda büyük bir prospektif kohort çalışması, METS'lerin preoperatif öznel değerlendirmesini kardiyopulmoner egzersiz testi, Duke Aktivite Durum İndeksi (DASI) anketi ve serum N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid (NTpro-BNP) ile karşılaştırmıştır. METS'nin ameliyat öncesi öznel değerlendirmesi, sadece kardiyopulmoner egzersiz testi sırasında 4 METS'e ulaşamayan hastaların belirlenmesi için % 20 duyarlı olarak saptamıştır^{3,6}.

Çeşitli risk hesaplayıcıları, hastanın ameliyat öncesi fonksiyonel durumunun NSQIP tarafından tanımlandığı şekilde olmasını gerektirir.Bu, hastayı günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmek için başka bir kişi veya cihazdan ihtiyaç duyulan yardım düzeyine göre bağımsız, kısmen bağımlı veya bağımlı olarak sınıflandırır⁷.

1.1.2.Avrupa ve Amerikan Klavuzları Işığında Preoperatif Kalp Hastalığı Yönetimine İlişkin Öneriler

1.1.2.Kalp Yetmezliği (Ky)Değerlendirme Önerisi(Acc/Aha)

KalpYetmezliği, kardiyak olmayan cerrahiye takiben ölüm dahil olmak üzere olumsuz kardiyak olaylar için önemli bir risk faktörüdür.Veriler, kronik KY olan hastaların, koroner arter hastalığına göre daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. KY hastalarının stabil ve optimum şekilde tedavi edilip edilmediği veya dekompanse olup olmadığı belirlenmelidir. Akut KY ,ilerlemiş KY ve çok düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu (EF<%30) yüksek riskli KY sendromları tanımlanır.Stabiliteyi etkileyebilecek komorbiditeler belirlenir. Rutin ameliyat öncesi testler genellikle endike değildir. Preoperatif testler, klinik endikasyonlara,cerrahiye ve perioperatif tedaviye devam etme kararını değiştiren test olasılığına göre seçilir. Preoperatif transtorasik ekokardiyografinin (TTE) spesifik endikasyonları nedeni bilinmeyen dispne, KY şüphesi, klinik durumu değişmiş KY (kötüleşen dispne), daha önce TTE olmaksızın KY teşhisi, şüpheli asemptomatik LV disfonksiyonu ve şüpheli kapak hastalığıdır. Preoperatif



risk için modellerden biri kullanılabilir.Mevcut risk modellerinin bir sınırlaması, KY'nin ikili risk faktörü olarak dahil edilmesidir (mevcut veya yok), ancak operatif risk KY sendromuna, LVEF'ye, sağ ventrikül fonksiyonuna,pulmoner hipertansiyon ve kapak disfonksiyonu gibi diğer ilişkili koşullara bağlı olarak değişir.

Kalp dışı cerrahi endikasyonları olan KY'li hastalar için karar verme, geçici cerrahinin gerekliliğine (acil veya elektif), klinik KY sendromuna ve tahmini perioperatif riske göre kategorize edilir.KY için verilmiş tedavi genellikle ameliyat öncesi olarak sürdürülür. Bu uzun süreli ilaçları daha önce almayan KY hastaları için, potansiyel perioperatif yan etki riskinden kaçınmak için belirli ajanlara (örneğin beta blokerler) başlanması genellikle geciktirilir. Postoperatif izlemede, akut KY bulgularına ek olarak hacim durumu, hemodinamik stabilite ve solunum durumu değerlendirilir.KY için tedavi hasta hemodinamik olarak stabil hale gelir gelmez postoperatif başlatılır³.

1.1.3.Preoperativ Kapak Hastalığı Değerlendirme Önerisi(Esc)

Klinik olarak orta veya daha yüksek derecede kapak darlığı veya yetersizliği şüphesi olan hastalarda, 1 yıl içinde daha önce ekokardiyografi yoksa veya klinik durumda son değerlendirmeden bu yana fiziksel muayenede önemli bir değişiklik varsa ekokardiyografi yapılır (**Sınıf 1** öneri-Kanıt Düzeyi(KD).C).Darlık veya yetersizliğin semptomları ve ciddiyeti temelinde kapak müdahalesi (replasman ve onarım) için standart endikasyonları karşılayan yetişkinler için elektif kardiyak olmayan cerrahi öncesi kapak müdahalesi perioperatif riski azaltmada etkilidir (KD.C).

Aort Darlığı:Sınıf IIa öneri,Asemtomatik şiddetli aort darlığı (AD) olan hastalarda uygun izleme ile yüksek riskli elektif kardiyak dışı cerrahi yapılması mantıklıdır Semptomatik AD, yüksek riskli nonkardiyak cerrahi öncesi TAVR işlemi önerilir. (KD.B).

Mitral Darlık: Sınıf IIb öneri,Kapak morfolojisi perkütan mitral balon komissürotomi için uygun değilse, şiddetli mitral darlığı olan asemtomatik hastalarda uygun izleme kullanılarak yüksek riskli elektif kardiyak dışı cerrahi makul olabilir(KD.C).

Aort ve Mitral Yetersizliği: Sınıf IIa öneri,1.Uygun izleme ile yüksek riskli elektif kardiyak dışı cerrahi, asemtomatik şiddetli mitral yetersizliği olan erişkinlerde mantıklıdır.(KD.C) 2. Uygun izleme ile yüksek riskli elektif kardiyak olmayan cerrahi, asemtomatik şiddetli aort yetersizliği ve normal LVEF'si olan yetişkinlerde mantıklıdır.(K.D.C)⁵.

1.1.4.Koroner Arter Hastalığında İkili Antiplatelet Tedavi (Dapt) Önerileri (Esc)

Kanama riski izin veriyorsa perioperatif olarak aspirine devam edin ve postoperatif mümkün olan en kısa sürede önerilen antiplatelet tedavisine devam edin(Sınıflı,KD.B).Koroner stent implantasyonundan sonra perioperatif dönemde aspirin korunabiliyorsa, P2Y12 inhibitörünün 1 ay sonra (stent tipine bakılmaksızın) kesilmesini gerektiren elektif cerrahiye düşünün (Sınıf IIa, KD.B).

P2Y12 inhibitörlerinin tikagrelor için ameliyattan ≥ 3 gün, klopidoğrel için 5 gün ve prasugrel için ≥ 7 gün kesilmesini düşünün (Sınıf IIa, KD. B).Elektif cerrahi öncesi DAPT endikasyonu olan hastaların ameliyat öncesi değerlendirmesi için multidisipliner uzman ekibi düşünün (Sınıf IIa, Seviye C).

Yakın zamanda miyokard enfarktüsü veya DAPT gerektiren diğer yüksek iskemik risk özellikleri olan hastalarda (Sınıf IIb, Seviye C) elektif cerrahiye 6 aya kadar ertelemeyi düşünün.

Yeterli antitrombosit tedavide önceden stent trombozu, kalan son açık koroner arterin stentlenmesi,yaygın çok damar hastalığı, özellikle diyabetli hastalarda, kronik böbrek hastalığı (kreatinin klirensi <60 ml /dakika), ≥ 3 stent , ≥ 3 lezyon ,2 stent implante edilmiş çatallanma lezyonu ,toplam stent uzunluğu > 60 mm,kronik tam tıkanık tedavisinde özellikle ameliyatın stent implantasyonundan sonraki 1 ay içinde yapılması gerekiyorsa, her iki oral antiplatelet ajanın da perioperatif olarak kesilmesi gerekiyorsa intravenöz antiplatelet ajanlarla köprü stratejisini düşünün, (Sınıf IIb, KD. C)⁵.

1.1.5.Hipertansiyon (Acc/Aha)

Ameliyata kadar hipertansiyon için devam eden tıbbi tedaviyi düşünün (Sınıf IIa, KD. C).



Sistolik kan basıncı ≥ 180 mm Hg veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mm Hg (Sınıf IIb, KD.C) olan hastalarda ameliyatı ertelemeyi düşünün.

Kronik olarak beta bloker kullananlarda (Sınıf I, KD.B) majör cerrahi geçiren hipertansiyon hastalarında beta blokerlere devam.

Majör cerrahi geçiren hipertansiyonlu hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim(ACE) inhibitörlerinin veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB'ler) perioperatif olarak kesilmesini düşünün (Sınıf IIb, KD.B).

Ameliyat geçiren hastalarda beta blokerleri veya klonidini aniden kesmeyin (Sınıf III, KD.B). Beta bloker almamış hastalarda ameliyat gününde beta bloker başlatmayın (Sınıf III, KD.B)⁸.

1.1.6. Antikoagülan Tedavinin Perioperatif Kullanımı Önerileri(Esc)

Kalp dışı cerrahi sırasında antikoagülan tedavi kullanımında kanama riski düşünülmelidir.

K vitamini antagonisti(varfarin) alan hastalar :Cerrahi, uluslararası normalize oran (INR) $\leq 1,5$ ise güvenle yapılabilir.

-Fraksiyone olmayan heparin veya düşük moleküler ağırlıklı heparin ile köprü oluşturan tromboembolizm riski yüksek olan varfarin alanlarda, varfarin kesilmesi tehlikeli olan hastalar: CHA2DS2-VASc'de skor ≥ 4 olan atriyal fibrilasyon (kalp yetmezliği, hipertansiyon, 75 yaş [$\times 2$], diyabet, inme [$\times 2$], - vasküler hastalık, 65-74 yaş ve cinsiyet kategorisi [kadın]), mekanik protez kalp kapakları veya yeni takılan biyolojik protez kalp kapaklarıdır.

Mekanik kalp kapak protezi olan hastalar için ameliyattan 4 saat öncesine kadar fraksiyone olmayan heparin ile tedavi edin ve uluslararası normalize oran (INR) terapötik aralık içinde olana kadar ameliyattan 1-2 gün sonra devam edin, INR > 1.5 ise prosedürü erteleyin. Ameliyattan en az 12 saat sonra ve yeterli hemostaz varsa, varfarine devam edilebilir. Varfarinin yeniden başlatılması, ameliyat öncesi idame dozu artı idame dozuna dönmeden önce ardışık 2 gün boyunca % 50'lik ek doz olmalıdır.

Son 3 ayda mitral kapak onarımı, venöz tromboembolizm, trombofili durumunda: Düşük moleküler ağırlıklı heparin, ameliyattan en geç 12 saat önce uygulanmalıdır. Tromboembolik yüksek riskliler için günde iki kez düşük moleküler ağırlıklı heparin önerilir, tromboembolik düşük risk varsa profilaktik düşük moleküler ağırlıklı heparin günde bir kez önerilir.

Ameliyattan 3-5 gün önce (antagonistin türüne bağlı olarak) varfarin tedavisini sonlandırın ve INR ≤ 1.5 'e ulaşana kadar günlük olarak izleyin. Varfarin kesilmesinden 1 gün sonra veya daha sonra INR < 2 olur olmaz düşük moleküler ağırlıklı heparin veya fraksiyone olmayan heparine başlayın.

Nonvitamin K antagonistleri(NVKA): Yüksek tromboembolik riski olan ve ameliyatın birkaç gün ertelenmesi dışında, NVKA (dabigatran rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban) kısa biyolojik yarı ömürleri nedeniyle köprüleme tedavisi gereksizdir.

Eğer "normal" kanama riski olan ameliyat ise ameliyattan önce yarılanma ömrünün 2-3 katı kadar zamanda ,yüksek kanama riski varsa ameliyattan önce NVKA ini yarılanma ömrünün 4-5 katı kadar zamanda kesin. Böbrek fonksiyonlarında azalma veya orta ile yüksek kanama riskinde artış varsa, NVKA daha erken durdurulmalıdır. Cerrahi sonrası kanama potansiyeli azalınca kadar, ameliyattan sonra NVKA 1-2 gün (bazı hastalar için 3-5 gün) yeniden başlatılmasını geciktirin. Rivaroksaban, apiksaban ve dabigatran ile meydana gelen kanama da PCC veya aktive protrombin kompleksi konsantranesinin potansiyel faydası olabilir^{5,9}.

1.1.7. Atriyal Fibrilasyon (Esc)

Hemodinamik olarak stabil olan ve hız kontrollü atriyal fibrilasyonu olanlarda ameliyat öncesi test ve tıbbi tedavi modifikasyonu genellikle gerekli değildir. Preoperatif elektrokardiyografi, kardiyoversiyon öyküsü olan hastalar için yararlı olabilir. Hızlı ventriküler yanıtı ise: IV diltiazem ,beta blokerleri verilebilir. Hız kontrolü başarısız olursa: nedeni belirlemeye ve karmaşık hastaları yönetmeye yardımcı olması için kardiyolojiye danışılması, hemodinamik dengesizlik, akut miyokardiyal iskemi/ enfarktüs, kalp yetmezliği veya pulmoner emboli gibi diğer komorbiditeler varsa elektif cerrahi geciktirilebilir.

Ameliyat öncesi hız kontrol ajanları genellikle ameliyat gününe kadar devam eder. Antikoagülasyonun ameliyat öncesi kesintiye uğratılması genellikle hastaya ve ameliyat tipine göre belirlenir ve karar, tromboembolik olay riskini kanama riski ile dengelemelidir⁵.

1.1.8. Pulmoner Arter Hipertansiyonu (Pah) Ve Pulmoner Hastalıkları Olan Hastalar İçin Öneriler(Esc/Esa)



Elektif cerrahi geçiren şiddetli PAH hastaları için uygun uzmanlığa sahip, multidisipliner pulmoner hipertansiyon ekibi olan bir merkezde yönetim (Sınıf I, KD.C). Elektif cerrahiden önce PAH tedavisini optimize edin ve pre-, peri- ve postoperatif dönemlerde PAH'a özgü tedavileri kullanmaya devam edin (SınıfI,KD.C).Postoperatif dönemde (SınıfI,KD.C) en az 24 saat izleme önerilir.Sağ kalp yetmezliğinin ilerlemesi durumunda diüretik dozunun optimizasyonu önerilir ve gerekirse İV vazoaktif ilaçlar verilir. Şiddetli sağ kalp yetmezliği tedaviye yanıt vermiyorsa geçici pulmoner vazodilatörler (inhale veya IV) önerilir.KOAH olan hastalarda ameliyattan >2 ay önce sigaranın bırakılması önerilir (Sınıf I, KD.C). Yüksek obezite hipoventilasyon sendromu riski olan hastalarda, majör elektif cerrahi öncesi uzman araştırmasını düşünün (Sınıf IIa, KD.C).

1.1.9.Preoperatif Koroner Revaskülarizasyon Önerileri (Esc/ Esa)

Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda tedavi kılavuzlarına (SınıfI,KD.B) uygun olarak miyokardiyal revaskülarizasyon(perkütan koroner girişim veya koroner arter baypas cerrahisi) önerilir.Yüksek riskli cerrahisi olan hastalar için profilaktik miyokardiyal revaskülarizasyon düşünülebilir ancak bu strese bağlı perfüzyon defektinin kapsamına bağlıdır (Sınıf IIb,KD.B).

Düşük veya orta riskli cerrahi geçiren iskemik kalp hastalığı olan hastalarda rutin profilaktik miyokardiyal revaskülarizasyon önerilmez (Sınıf III,KD.B).Yüksek riskli hastalar haricinde, son 6 yıl içinde CABG geçiren asemptomatik hastaların anjiyografik değerlendirme yapılmadan acil olmayan, kalp dışı cerrahi için gönderilmesi önerilir (Sınıf I,KD.B).

ST yükselmesiz akut koroner sendromu (NSTEMI-ACS) olan hastalar için;Kalp dışı cerrahi ertelenebilirse, NSTEMI-AKS'nin yönetimi ve tedavisi önerilir (SınıfI,KD.A).Kalp dışı cerrahi uygulanmış ise NSTEMI-ACS kılavuzlarına göre, agresif tıbbi tedavi ve miyokardiyal revaskülarizasyon önerilir (Sınıf I, KD. B).NSTEMI-AKS için revaskülarizasyon ile birlikte acil kardiyak olmayan cerrahi gerekiyorsa, cerrahinin önceliği vaka bazında belirlenmelidir (Sınıf I,KD.B)³.

1.1.10.İmplant Kardiyak Cihazlar, Bradikardiler, Ventriküler Taşikardi veya Supraventriküler Taşikardi(Esc)

Taşoterapiyi inaktive etmek için preoperatif yeniden programlanan ICD'li hastalar, tüm inaktivasyon süresi boyunca sürekli olarak kardiyak izlemede olmalı ve harici defibrilasyon ekipmanı hazır bulundurulmalıdır.Kardiyak izleme ve taburcu edilmeden önce ICD'lerin aktif tedaviye yeniden programlandığından emin olun (SınıfI, KD.C).Peri-operatif dönemde geçici pacemaker endikasyonları genellikle kalıcı pacemaker'lar için olanlarla aynıdır (Sınıf I, KD. C).Hastanenin ameliyattan önce ve sonra implante edilmiş aritmi cihazlarının programlanmasından sorumlu bir kişi tayin etmesi önerilir (Sınıf I,KD.C).Cihazı ameliyat öncesi devre dışı bırakılan hastalarda, mevcut harici defibrilasyon ekipmanı ile sürekli kardiyak izleme yapılmalıdır (Sınıf I, KD. C).

Ventriküler aritmileri veya supraventriküler aritmileri olan hastalar için, ameliyattan önce oral antiaritmik ilaçlara devam edilmesi önerilir(SınıfI,KD.C).Antiaritmik ilaçlar sürekli ventriküler taşikardisi olan hastalar için önerilir (hasta özelliklerine bağlı olarak) (Sınıf I, KD.C) ventriküler erken atımları olan hastalar için önerilmez (SınıfIII,KD.C).Hemodinamik dengesizlik oluştuğunda supraventriküler aritmileri olan hastalar için elektriksel kardiyoversiyon önerilir (Sınıf I, KD.C).Hemodinamik olarak stabil ise vagal manevralar ve antiaritmik tedavi önerilir (Sınıf I, KD. C)^{3,7}.

(Sınıf I mutlaka yapılmalı,IIa yapılması kuvveti öneri, IIb yapılması hafif öneri ,III yapılmamalı)

1.2.1.Perioperatif Medikasyon Önerisi

Perioperatif olarak ikili antiplatelet tedavinin (DAPT) kesilmesi gereken hastalarda çıplak metal stent implantasyonundan sonraki 30 gün veya ilaç salınımlı stent implantasyonundan sonraki 3 ay içinde elektif kardiyak olmayan cerrahi uygulamayın (Güçlü öneri (GÖ)).

Betablokerler:Kuvvetli öneri:Betabloker kullanlarda devam,kullanmayanlarda cerrahi günü başlama. Orta öneri:orta yüksek risk miyokard iskemisi,preoperatif taşikardi ve hipertansiyonda. **Kalsiyum kanal blokerleri:**Vazospastik anjinası olan hastalarda perioperatif olarak devam edin.Beta blokerleri tolere etmeyen hastalarda başlamayı veya devam etmeyi düşünün. Ejeksiyon fraksiyonu azalmış hastalarda kaçının çünkü negatif inotropik etki kalp yetmezliğini hızlandırabilir.

ACEinhibitörleri ve ARB'ler: Büyük cerrahi geçiren hipertansiyonlu hastalarda perioperatif olarak ACE inhibitörlerini veya ARB'leri bırakmayı düşünün.ACE veya ARB lerini perioperatif olarak sürdürmeyi



ve ameliyattan önce herhangi bir nedenle kesilirlerse postoperatif olarak klinik olarak mümkün olan en kısa sürede yeniden başlatmayı düşünün (Zayıf Öneri (ZÖ)). Kalp dışı cerrahi geçiren hastalarda kardiyak olayların önlenmesi için alfa-2 adrenerejik agonist kullanmayın (GÖ). Halen statin alan ve kalp dışı cerrahi için planlanan hastalar için statinlere devam edin (GÖ).

Antitrombosit ajanlar: İskemik olay riski cerrahi kanama riskinden daha ağır bassa bile, daha önce koroner stent takmamış ve elektif kardiyak olmayan karotid ameliyatı geçirmiş hastalarda aspirini başlatmanın veya devam ettirmenin belirgin bir yararı yoktur. P2Y12 inhibitörü tedavisini bıraktıktan sonra cerrahiye ertelemeyi düşünün (tikagrelor alıyorsanız en az 3 gün, klopidoğrel alıyorsanız en az 5 gün ve prasugrel kullanıyorsanız en az 7 gün) (ZÖ). **Antikoagülanlar:** Terapötik veya tam doz antikoagülanların kullanımı, ameliyat sırasında kan kaybını kontrol etme ve kontrol etme yeteneği üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle genellikle tavsiye edilmez. Herhangi bir cerrahi prosedür için kanama riskinin değerlendirilmesi, vaka bazında antikoagülanlarda kalmanın yararı ile karşılaştırılmalıdır. Kalp dışı cerrahi geçiren hastalarda miyokardiyal iskemiye önlemek için profilaktik ajan olarak perioperatif nitrogliserin IV kullanmayın (GÖ).

9.

1.3.1. Perioperatif Hızlı Gözetim Ve Kardiak Testler

Miyokardiyal iskemi veya miyokard enfarktüsünü düşündüren belirti veya semptomları olan (GÖ) veya iskemi için yüksek riskli (ZÖ) hastalarda troponin düzeyini ölçün. Miyokardiyal iskemi veya miyokard enfarktüsünü düşündüren belirti veya semptomların olmadığı seçilmemiş hastalarda troponin seviyeleri ile rutin postoperatif tarama yapmayın (ZÖ). Hastanın semptomlarına göre anemiyi yönetmeyi düşünün. Çok sık ventriküler ektoپی için antiaritmikler veya semptomatik veya hemodinamik bozukluğa neden olan sürekli olmayan ventriküler taşikardi için pacing düşünün. Sürekli ventriküler aritmileri olan hastalar için elektriksel kardiyoversiyonu düşünün. Bradikardi için atropin veya aminofilini veya sinüs düğümü disfonksiyonu ve atriyoventriküler bloğun neden olduğu kalıcı semptomatik bradiaritmiler için geçici transvenöz pacing'i düşünün.

Ameliyat geçirecek çoğu hasta için minimum test endikedir. Bu yaklaşım, yanlış pozitif testin etkisini azaltır ve ameliyatlara için gereksiz gecikmeleri önler.

Elektrokardiyogram (EKG): Düşük riskli ameliyatlara geçirecek asemptomatik bireyler için rutin EKG endike değildir. EKG, yüksek riskli bir cerrahi prosedür geçiren veya düşük riskli bir prosedürden geçmeyen bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalar için önerilir. Ciddi derecede obez hastalar (vücut kitle indeksi [BMI] > 40 kg/m²) diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı veya zayıf egzersiz toleransı gibi en az bir ek kardiyovasküler hastalık risk faktörüne sahip olanlar için EKG çekimi mantıklıdır. Preoperatif bir EKG elde etmenin gerekçesi, postoperatif bir EKG anormal olduğunda temel bir EKG'ye sahip olmanın faydasından gelir. Preoperatif EKG alan hastalarda, miyokardiyal iskemi veya enfarktüs, sol ventrikül hipertrofisi, QTc uzaması, dal bloğu olasılığını artıran Q dalgaları, belirgin ST segment yükselmesi veya depresyon varlığı, aritmi açısından değerlendirilmelidir. Asemptomatik kişilerde rutin ekokardiyografi önerilmez, bilinen kapak hastalığı veya azalmış sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda mantıklıdır¹⁰.

Bilinen veya şüphelenilen kalp hastalığı olanlarda, önemli kalp kapak hastalığı, semptomatik aritmisi olan hastalarda yalnızca endike olması halinde stres testi gibi daha fazla kardiyak değerlendirme gerçekleştirilir. Daha ileri tanısal veya prognostik değerlendirmenin cerrahi sonuçları iyileştirdiğine dair hiçbir kanıt yoktur. Preoperatif kardiyak değerlendirme ve testler, karaciğer veya böbrek nakli için değerlendirilen hastalar için farklılık gösterebilir. Ek kardiyovasküler test yapma kararı verilen hastalar için, zamanlaması klinik durumun aciliyetine göre belirlenmelidir.

Bazı uzmanlar, majör vasküler cerrahi için planlanan hastalarda rutin olarak preoperatif stres görüntüleme elde eder. Kardiyak dışı cerrahiye girmesi planlanan hastalarda egzersizle stres testi (görüntülemeyle veya görüntüleme olmadan) ve görüntüleme ile farmakolojik stres testi iyi çalışılmıştır. Bulunan miyokardiyal iskeminin derecesi ile prognoz arasında açık bir ilişki olmasına rağmen, cerrahi sırasında iskemiye önlemek için önerilen tıbbi tedaviye ek olarak profilaktik revaskülarizasyonun sonuçları iyileştirdiğine dair bir kanıt yoktur¹⁰.

İstirahat ekokardiyografi, nedeni bilinmeyen kalp yetmezliği veya nefes darlığı olan hastalarda üfürüm veya sol ventrikül sistolik fonksiyonu olan hastalarda kapak fonksiyonunu değerlendirmek gibi başka bir



endikasyon olmadığı sürece perioperatif hastada endike değildir. Belirgin sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun veya ciddi kalp kapak hastalığının varlığı, daha kötü bir sonuçla, özellikle postoperatif kalp yetmezliği ile ilişkilidir¹¹. Ekokardiyografi ve stres testinde olduğu gibi, aksi belirtilmediği sürece perioperatif tanı veya prognostik amaçlar için 24 saatlik ambulator izleme önerilmemektedir. Bu ortamda kullanımının sonuçları iyileştirdiği gösterilmemiştir¹². 24 saatlik ayaktan izleme endikasyonları öncelikle senkop veya daha önce değerlendirilmemişse önemli bradikardi veya taşikardisi olan hastalar içindir. Rutin olarak NT-proBNP kullanılmasını önerilmemektedir. Preoperatif iskemik olaylardan başlangıçta yükselebileceğinden preoperatif troponin düzeyini gerektiğinde değerlendirilmesini önerilmiştir¹³.

Subjektif olarak değerlendirilen preoperatif fonksiyonel kapasitenin hastaları doğru şekilde tanımlamadığı, postoperatif sonuçları öngörmediği sonucuna varan çalışmalar vardır¹⁴. Bununla birlikte, kalp dışı cerrahi geçiren yüksek kardiyovasküler riski olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, iki kattan daha az merdiven çıkma fonksiyonel kapasitesi, 30 gün ve bir yılda majör advers kardiyak olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir. Cerrahi ve klinik riske hastanın ifade ettiği fonksiyonel kapasitenin eklenmesi risk sınıflandırmasını iyileştirmiştir¹⁵.

1.4.1. Risk Tahmin Modelleri

Çok kullanılan preoperatif risk tahmin modellerin birinde veya her ikisinde (revize edilmiş kardiyak risk indeksi [RCRI] veya American College of Surgeons cerrahi risk hesaplayıcısından [ACS-SRC] türetilen miyokardiyal enfarktüs veya kardiyak arrest (MICA) risk tablosu kullanılır. Geriye dönük bir veritabanı çalışması, atriyal fibrilasyon için önceden başvuru öyküsü ile postoperatif komplikasyonlar arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir¹⁶. Atriyal fibrilasyon ile ilişkili risk, koroner arter hastalığı tanısı ile ilişkili riskten daha yüksekti. Ancak hiçbir risk modeli ileriye dönük olarak doğrulanmamıştır. Ayrıca, risk faktörleri, komplikasyonlar ve sonuçların farklı tanımları nedeniyle çeşitli araçların doğrudan karşılaştırılması zordur. Uygulayıcılar bir modele aşına olmalı ve onu düzenli olarak kullanmalıdır¹⁷.

RCRI: Cerrahi geçiren hastalar; ortalama yaş, majör kardiyak komplikasyonlar (kardiyak ölüm, akut MI, pulmoner ödem, ventriküler fibrilasyon/kalp durması ve tam kalp bloğu) açısından değerlendirmeye alınmıştır. Ameliyattan sonra MI tipi değişmektedir. Tip 1, plak rüptürü, MI insidansı azalırken tip 2, hemodinamik MI artmaktadır¹⁸. Kılavuzlar, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, aritmi veya diğer kardiyak bozuklukların klinik kanıtı varsa hastaların değerlendirilmesini önermektedir. Pulmoner komplikasyonlar, kardiyak komplikasyonlara benzer büyüklükte perioperatif morbidite ve mortaliteye katkıda bulunur. Solunum üzerine etkileri nedeniyle üst karın, göğüs ve baş boyun ameliyatlarında pulmoner komplikasyon oranları daha yüksektir. Fonksiyonu sınırlayan akciğer hastalığı, Obstrüktif uyku apnesi (OSA) ve hipovekilasyon sendromları doğrulanmış bir tarama aracı kullanılarak değerlendirilmelidir¹⁹.

1.5.1. Venöz Tromboembolizm Ve Kanama

Tüm cerrahi hastalara venöz tromboembolizm (VTE) ve kanama için risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Daha yüksek bir VTE riskine katkıda bulunan faktörler arasında doku hasarı, kanser, prosedürün yeri ve süresi, immobilizasyon gibi proinflatuar durumlar vardır. Total eklem artroplastisi, kalça kırığı için özel kılavuzlar, omurga cerrahisi ve ambulator cerrahi, için Amerikan Göğüs Doktorları klavuzu vardır; bu yönergeler kullanılabilir. Kanama riski değerlendirmesi, prosedüre özgü kanama oranını, kanamanın sonuçlarını (beyin cerrahisi veya rekonstrüktif prosedürlerdeki potansiyel olarak yıkıcı sonuçlar gibi) ve ilaçlar veya komorbiditeler gibi hasta faktörlerini içerir. Profilaksi tipini ve süresini belirlemek için, pıhtılaşma riski, kanama riski ile dengelenmelidir. Hemodinamiyi, sıvı dengesini, yara iyileşmesini, enfeksiyonu ve kanamayı etkileyen durumlar özel ilgiyi hak eder. Optimizasyon istendiğinde, alt uzmanların ameliyat öncesi katılımı düşünülebilir²⁰. Pulmoner fonksiyonların, klinik değerlendirme ameliyat sonrası pulmoner komplikasyonları daha fazla öngördüğünden rutin olarak test edilmesi önerilmez. OSA riski için, horlama, yorgunluk, gözlemlenen apne, yüksek tansiyon, VKİ, yaş, boyun çevresi ve erkek cinsiyet (STOP-Bang) puanı içeren tarama önerilir. Tüm yaşlı hastaların ameliyattan önce kreatinin testi yaptırmasını önerilmektedir. Altta yatan böbrek hastalığı olan, elektrolitleri değiştiren ilaçlar kullanan, nefrotoksik ajanlara maruz kalan veya kardiyak risk sınıflandırması gerektiren hastalarda da bu yapılmalıdır. Asemptomatik hastada rutin elektrolitler endike değildir. Hipertansiyon için diüretik kullanımında elektrolit analizi gerekebilir²¹.



1.1.7.Kardiak Sonuçlara Etki Edebilecek Diğer Testler

NSQIP veri tabanının analizi, preoperatif karaciğer testi yaptıran hastalarla yaptırmayanlar arasında risk farkı olmadığını göstermiştir. Karaciğer hastalığı olan hastalarda bir son evre karaciğer hastalığı modeli (MELD) skoru veya Child-Pugh skoru(kreatinin, bilirubin, PT ve albümin)hesaplanabilir²². Geriatrik hastalar hariç olmak üzere, asemptomatik hastalarda rutin olarak albümin, prealbumin ve transferrin düzeylerinin alınması önerilmemektedir..Böbrek hastalığı ve karaciğer hastalığı gibi diğer durumlar da albümin seviyelerini etkileyebilir. Düşük serum demiri ve düşük transferrin, protein yetersiz beslenmesinden daha çok demir eksikliğinin göstergesidir²³.Geriatrik hastalarda kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon ve diyabet gibi daha yüksek tıbbi komorbidite oranı vardır. Mevcut kılavuzlar, postoperatif deliryum ve düşme öyküsü için bir risk faktörü olan bilişsel eksikliklerin taranmasını önermektedir²⁴.

Çocuk doğurma çağındaki kadınlarda gebelik testi önerilmektedir.Elektif ameliyatların doğum sonrasına ertelenmesi önerilir. Zamana duyarlı cerrahinin, spontan abortus riskinin en düşük olduğu ikinci trimesterde yapılması önerilir. Acil cerrahiyi geciktirmek, daha yüksek komplikasyon oranları ile ilişkilidir ve hastalar yalnızca hamilelik nedeniyle endike bir ameliyattan mahrum bırakılmamalıdır²⁵.Sağlıklı kilolu (VKİ,25-30 kg/m²) ve sınıf 1 obez hastalar (VKİ,30-35 kg/m²), kalp dışı cerrahiyi takiben istenmeyen sonuç riskinde artışa sahip değildir.Bununla birlikte, komorbidite riski artmıştır. Bu hastalarda OSA, obezite hipoventilasyon sendromu, hipertansiyon, kalp hastalığı, diabetes mellitus, metabolik sendrom ve kronik böbrek hastalığı dahil olmak üzere postoperatif sonuçları olumsuz etkileyen durumlar olabilir. Sağlıklı hastalarda bile Sınıf 2 ve3 obezite (VKİ,35kg/m²), pnömoni,solunum yetmezliği ve postoperatif yara enfeksiyonları dahil olmak üzere spesifik advers perioperatif sonuçlar için bağımsız bir risk faktörüdür. Komorbid tıbbi durumların perioperatif yönetimi obez hasta ile obez olmayan hasta arasında farklılık yoktur²⁶.

1.6.1.Ameliyatın Ertelenmesi

Bir ameliyatın geciktirilmesi veya iptal edilmesi, risk kabul edilemez ölçüde beklenen faydadan daha ağır bastığında düşünülmelidir.Değiştirilebilir perioperatif riski anlamlı şekilde azaltmaya odaklanmalıdır. Bu, koroner revaskülarizasyon ve uyku apnesi tedavisi hakkındaki kılavuzlarda yansıtılmıştır²⁷.Acil cerrahiyi ertelemek çok nadiren uygundur. Özellikle kalp veya solunum sistemlerini etkileyen acil semptomlar, acil ameliyatlarda bile değerlendirmeye yol açmalıdır. Elektif veya zamana duyarlı ameliyatlar, yalnızca yönetimi potansiyel olarak değiştirebilecek testler için ertelenmelidir. Doğrulamayı test preoperatif olarak yapılmıyorsa, hastalar şüpheli durumları varmış gibi yönetilmelidir.Perioperatif hipertansiyon yaygındır, ancak 180/110 mm Hg'den daha düşük olduğunda komplikasyon oranlarını etkilediği gösterilmemiştir. Bundan daha yüksek kan basınçları olan acil cerrahiye ihtiyaç duyan hastalar, parenteral antihipertansif tedavi gerektirebilir²⁸.Sigarayı bırakmanın 2 hafta kadar kısa bir sürede faydaları olabilir, ancak en büyük fayda en az 8 hafta bırakmadan sonra görülür²⁹. Tedavi edilebilir bir nedenle önemli bir anemiyi düzeltmek için elektif cerrahiyi ertelemek mantıklıdır³⁰.

1.7.1.Sonuç

Riske göre,cerrahinin daha fazla kardiyovasküler test ihtiyacı olup olmadığı belirlenebilir. Cerrahi ,stres testi veya ekokardiyografi gibi ileri testlere kadar ertelenebilir; mümkünse daha az riskli bir prosedürle veya radyasyon ve/veya kemoterapi veya palyatif bakım gibi cerrahi olmayan bir alternatifle değiştirilebilir . Cerrahi, koroner revaskülarizasyon veya kalp kapakçığı değişimi gibi bir prosedürün gerçekleşebilmesi için iptal edilebilir.Kardiyovasküler hastalık, önemli kalp kapak hastalığı, semptomatik aritmiler varlığında, endike olması halinde ekokardiyografi, stres testi veya 24 saatlik ayaktan izleme önerilebilir.

Referans

1. Donohue C, Hobson B, Stephens RC. An introduction to anaesthesia. Br J Hosp Med (Lond). 2013;74:C71-C75
2. Wong T, Detsky AS. Preoperative cardiac risk assessment for patients having peripheral vascular surgery. Ann Intern Med 1992; 116:743.



3. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130:2215-2245.
4. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, ve diğ. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33:17-32.
5. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, ve diğ. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35:2383-2431.
6. Apfelbaum JL, Connis RT, Nickinovich DG, ve diğ. Practice advisory for preanesthesia evaluation: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology*. 2012;116:522-538.
7. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, ve diğ. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013;217:833-842.e1-e3.
8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, ve diğ. 2017 ACC/AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71:e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
9. DynaMed. Perioperative Cardiac Management for Noncardiac Surgery. EBSCO Information Services. Accessed March 29, 2021. <https://www.dynamed.com/management/perioperative-cardiac-management-for-noncardiac-surgery>
10. Auerbach A, Goldman L. Assessing and reducing the cardiac risk of noncardiac surgery. *Circulation* 2006; 113:1361.
11. [Kertai MD, Boersma E, Bax JJ, ve diğ. A METS analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart* 2003; 89:1327.](#)
12. Raby KE, Goldman L, Creager MA, ve diğ. Correlation between preoperative ischemia and major cardiac events after peripheral vascular surgery. *N Engl J Med* 1989; 321:1296.
13. Park SJ, Choi JH, Cho SJ, et al. Comparison of transthoracic echocardiography with N-terminal pro-brain natriuretic Peptide as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Korean Circ J* 2011; 41:505.
14. Wijeyesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, ve diğ. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet* 2018; 391:2631.
15. Lurati Buse GAL, Puelacher C, Gualandro DM, ve diğ. Association between self-reported functional capacity and major adverse cardiac events in patients at elevated risk undergoing noncardiac surgery: a prospective diagnostic cohort study. *Br J Anaesth* 2021; 126:102.
16. van Diepen S, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation* 2011; 124:289.
17. Cohn SL, Subramanian S. Estimation of cardiac risk before noncardiac surgery: the evolution of cardiac risk indices. *Hosp Pract (1995)* 2014; 42:46.
18. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, ve diğ. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and METS tools to estimate and communicate risk. *CMAJ* 2005; 173:627.
19. SMETSana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2006;144:581-595
20. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, ve diğ. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e227S-e277S.



21. Wijeyesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, ve diğ. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet*. 2018;391:2631-2640.
22. Bock M, Johansson T, Fritsch G, ve diğ. The impact of preoperative testing for blood glucose concentration and haemoglobinA1c on mortality, changes in management and complications in noncardiac elective surgery: a systematic review. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:152-159.
23. Benarroch-Gampel J, Sheffield KM, Duncan CB, ve diğ. Preoperative laboratory testing in patients undergoing elective, low-risk ambulatory surgery. *Ann Surg*. 2012;256:518-528.
24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Preoperative screening for MRSA infection: a review of the clinical-effectiveness and guidelines. *CADTH Technol Overv*. 2010;1:e0114.
25. Partridge JS, Harari D, Martin FC, ve diğ. Randomized clinical trial of comprehensive geriatric assessment and optimization in vascular surgery. *Br J Surg*. 2017;104:679-687.
26. Patel T. Surgery in the patient with liver disease. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:593-599.
27. Valentijn TM, Galal W, Hoeks SE, van Gestel YR, Verhagen HJ, Stolker RJ. Impact of obesity on postoperative and long-term outcomes in a general surgery population: a retrospective cohort study. *World J Surg*. 2013;37:2561-2568.
28. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *N Engl J Med*. 2009;
29. Lien SF, Bisognano JD. Perioperative hypertension: defining at risk patients and their management. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:432-441.
30. Society for the Advancement of Blood Management. Five Things Physicians and Patients Should Question. Choosing Wisely website, <http://www.choosingwisely.org/wpcontent/uploads/2018/07/SABM-Choosing-Wisely-List.pdf>. Published 2018.

Presentation ID/Sunum No= 100

Oral Presentation / Sözlü Sunum

**Doğu Anadolu Bölgesinde Görülen Sınıkçı Müdahaleleri
ve Gelişen Komplikasyonlar**

Dr. Öğretim Üyesi Abbas Tokyay
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ortopedi ve Travmatoloji AD

Özet

Amaç: Günlük hayatta kas iskelet sistemi yaralanmaları sık olarak görülmektedir. Kas iskelet sisteminde meydana gelen her türlü kırık ve çıkıkların müdahalesi ülkemizde 1928 yılında çıkartılan 1219 sayılı kanununun 1.Maddesine göre hastalara müdahale yetkisi yalnızca hekimlere verilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde az sayıda da olsa modern tıp yerine sınıkçılara başvurulmaktadır. Bu çalışmamızdaki amacımız sınıkçı müdahaleleri sonrası ortopedi polikliniğine başvuran hastalarda meydana gelen komplikasyonları değerlendirmektir.

Yöntemler: Ocak2019-Ocak 2020 tarihleri arasında polikliniğimize sınıkçı müdahalesi sonrası başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların demografik bulguları, sınıkçıya başvurma nedenleri, sınıkçı tarafından yapılan işlemler ve gelişen komplikasyonlar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 28 hastanın (17 erkek ve 11 kadın) yaş ortalaması $23 \pm 4,1$ idi. 21 hasta üst ekstremité travması sonrası sınıkçıya başvururken 7 hastada ise alt ekstremité travması sonrası sınıkçı müdahalesi görmüştü. Sınıkçıya en sık başvuru nedeni yakınlarının tavsiyesi iken, en sık uygulanan işlem ise sabunlu su ile ovaladıktan sonra sabunlu beze sıkıca sarılarak tahta desteğinin konulması şeklinde idi. Komplikasyon olarak dokuz hastada malunion (kötü kaynama) ve dört hastada da kompartman sendromu gelişti. Malunion gelişen hastaların tamamına cerrahi müdahale yapılırken, kompartman sendromu olan hastalara fasyatomi yapıldı. Fasyatomi yapılan hastaların birinde wolkman iskemik kontraktürü gelişmesi üzerine el cerrahinin olduğu merkeze sevk edildi.

Sonuç: Ortopedik kırık ve çıkıkların tedavisi için bölgemizde halen azda olsa sınıkçı müdahalesine başvuran hastalar mevcuttur. Yapılan yanlış müdahaleler ve gecikmeler sonucu meydana gelen komplikasyonlar tedaviyi daha da komplike hale getirmektedir. Bu hastalarda anamnezlerin doğru olarak verilmemesi ve sınıkçı müdahalesi gördüklerini doktordan saklamaları da önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tarz modern tıp dışı uygulamaların çözümü için ulusal düzeyde toplumu bilinçlendiren programlar düzenlenmeli ve sıkı tedbirlerin alınması ile komplikasyonların daha da azaltılacağı kanatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Kırıkçı, çıkıkçı, Sınıkçılık, Komplikasyon, Geleneksel tıp.

Complications Due to Bonesetter Interventions in the Eastern Anatolia Region

Abstract

Objective: Musculoskeletal injuries are common in daily life. The intervention of all kinds of fractures and dislocations in the musculoskeletal system in our country, according to the 1st article of the law numbered 1219 enacted in 1928, belongs to physicians only. Few patients in developing countries go to bonesetter instead of modern medicine. Our aim in this study is to evaluate the complications seen in patients who came to the orthopedic outpatient clinic after bonesetter interventions.

Methods: Patients who admitted to our outpatient clinic after boneetter intervention between January 2019 and January 2020 were included in the study. The demographic data of these patients, reasons for applying bonesetter, procedures performed by bonesetter and complications due to these interventions were evaluated.

Results: The mean age of 28 patients (17 men and 11 women) included in the study was 23 ± 4.1 years. While 21 patients applied to bonesetter after upper extremity trauma, 7 patients had bonesetter intervention after lower extremity trauma. While the most common reason for applying bonesetter was the recommendation of the relatives, the most common procedure was to put the wooden support by wrapping it tightly in soapy cloth after rubbing it with soapy water. Complications were malunion (malunion) in nine patients and compartment syndrome in four patients. While surgical intervention was performed in all patients with malunion, fasciotomy was performed in patients with compartment syndrome. One of the patients who underwent fasciotomy was referred to the hand surgery center due to the development of wolkman ischemic contracture.

Conclusion: There are a few patients who have applied for bonesetter intervention in our region for the treatment of orthopedic fractures and dislocations. Complications occurring as a result of inappropriate interventions and delays



make the treatment even more complicated. In these patients, it is an important problem that the anamnesis are not given correctly and they do not tell the doctor that they have seen bonesetter intervention. In order to reduce such modern non-medical practices, programs that raise public awareness should be organized at the national level and strict measures should be taken.

Keywords: Fracture, dislocation, Bonesetter, Complication, Traditional medicine.

Giriş

Kas-iskelet sistemi yaralanmalarına bağlı kırık ve çıkıkların tanı tedavisi insanlık tarihi kadar eskiye dayanmaktadır(1). Günümüzde Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre, bu yaralanmalar dünyada milyonlarca kişiyi etkilemektedir(2). Kas-iskelet sistemi yaralanmaları basit yaralanmalar olduğu gibi çok komplike yaralanmalarda olabilmektedir. Dünya da bilimsel gelişmelere paralel olarak bu travmalara yaklaşım da sürekli gelişmeler olmuştur. Buna bağlı olarak iyileşme oranı artmış ve komplikasyon oranı azalmıştır. Son birkaç yüzyılda tıp alanında ki gelişmelerle beraber kas-iskelet sistemi yaralanmalarının tanı ve tedavilerine yaklaşımda dünyada ve ülkemizde standardizasyona gidilmiştir. Ülkemizde 1928 yılında çıkartılan 1219 sayılı kanununun 1. Maddesine göre tıbbi rahatsızlığı müdahale yetkisi hekimlere verilmiştir (3). Kas-iskelet sistemi yaralanmalarına bağlı tanı ve tedaviler günümüzde dünyada modern tıp tarafından yapılmaktadır. Fakat tüm gelişmelere rağmen tarih boyunca dünyada ve ülkemizde tıp eğitim almamış kişilerin (sınıkçı) olaylara müdahil oldukları ve modern tıp dışı uygulamalar yaptıkları gözlenmiştir(4,5). Kas-iskelet sistemi yaralanmalarında sınıkçı müdahalesi nedeniyle tedavileri gecikmekte ve ciddi komplikasyonlar gelişmektedir.(6-9). Bu komplikasyonların tedavisi zor olup kalıcı sekeller bırakmakta bazen uzuv kaybı gibi ciddi sorunlar oluşmaktadır. Bu çalışmamızdaki amacımız sınıkçı müdahaleleri sonrası ortopedi polikliniğine başvuran hastalarda görülen ve tedavi sürecinde meydana gelen komplikasyonları değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem:

Bu çalışma Ocak 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğimize başvuran anamnezlerinde ve yapılan fizik muayenelerinde sınıkçı müdahalesi saptanan travma hastaları çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların yaş, cinsiyet, sağlık merkezine olan uzaklıkları, sınıkçıya başvurma nedenleri, sınıkçı tarafından yapılan işlemler ve gelişen komplikasyonlar değerlendirildi. Travma sonrası ilk olarak sınıkçı müdahalesi görmüş olan bu hastaların kliniğimize geldiklerinde ve yapılan tedavi sonrası gelişen komplikasyonlar değerlendirildi. Tüm hastalara sınıkçı müdahalelerine bağlı gelişen komplikasyonlar ve tedavide gecikmelere bağlı oluşabilecek komplikasyonlar anlatıldı. Hazırlanmış olan onam formları doldurmalarını ve onam formlarında belirtilen tedavi süreci kabul etmeleri halinde tedavi edilecekleri belirtildi. Anamnez, fizik muayene, radyoloji görüntüleri ve tedavi sonrası verilerinden yararlanılarak istatistiksel olarak frekans ve yüzdeleri tespit edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 28 hastanın 17'si (%61) erkek ve 11'i(%39) ise kadındı. Yaş ortalaması 23±4,1 idi. 21(%75) hasta üst ekstremité travması sonrası sınıkçıya başvururken 7(%25) hastada ise alt ekstremité travması sonrası sınıkçı müdahalesi görmüştü. Sınıkçıya başvuru nedenleri sorgulandığında 9(%32) hasta cevap vermemiştir. Altı hastaların 6'sı(%21) ev büyüğünün tavsiyesi, 11'i(%39) hasta çevrelerinde ki insanların tasviyesi ile 2(%7) hasta ise kendi istekleri ile sınıkçıya başvurmuştur. Hastaların 11'i(%39) il merkezinde 9'u(%32) ilçe merkezinde ve 8'i(%28) ise köyde ikamet etmekteydi. En sık uygulanan yöntem ise sabunlu su ile ovaladıktan sonra sabunu rendeleyerek içine un ve yumurta bulacı karıştırılarak bezin üzerine yaydıktan sonra bezle ekstremité üzerine sarılması şeklindeydi. Bazı kırıklarda bu bezin etrafına tahta konularak ipe bağlanmıştı. Bunu dışında hastaların geldikleri yerleşik bölgelere göre muhtemelen orda ki sınıkçının kendine özgü yaklaşımları olup çok çeşitli yöntemler ve malzemeler kullanıldığı görüldü. Bunlar; kuyruk yağı, balık, diş macunu, killi toprak gibi maddeler kullanılarak bezle sarılmıştı. İki ay sonra gelen yedi hastada malunion gelişmişti. Bu hastalara cerrahi uygulandı ve uygun dizilimde kaynama sağlandı. Sınıkçı müdahalesinden dört ay sonra gelen tarafımızdan cerrahi uygulanan iki hastada



ise zamanında kontrole gelmedikleri tespit edildi. Bu iki hastadan biri cerrahiden üç ay sonra geldi ve kaynamama tespit edilmesi nedeniyle ikinci kez cerrahi tedavi uygulandı. Diğer hastadan ise haber alınamadı. Dört hastamızda kompartman sendromu gelişti ve bu hastalara fasyatomi yapıldı(şekil-1,2). Fasyatomi yapılan hastaların birinde wolkman iskemik kontraktürü gelişmesi üzerine el cerrahinin olduğu merkeze sevk edildi. Üç hastamızda yumuşak doku enfeksiyonu gelişti ve enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edilerek biri iki haftada hastanede yatırılarak ikisini de ayakta takip edilerek tedavileri yapıldı.

Şekil-1: Ayakta tarso-metatarsal kırık: Kompartman sendromun gelişen ve erken dönemde gelen hasta



Şekil-2: Malleol kırığı; sınıkçı müdahalesi sonrası gelen geç dönem kompartman sendromu



Tartışma

Sınıkçı müdahaleleri, modern tıbbın gelişmesine, ulaşılabilir sağlık hizmetlerine erişimin artması, iletişimin ve bilgiye ulaşmada sağlanan kolaylıklar olmasına rağmen dünyanın birçok ülkesinde hala sorun olarak karşımıza çıkmaktadır(10,11). İnsanların sınıkçılara başvurması düşük sosyo-ekonomik ve eğitim seviyesi ile ilişkilendiren ulusal ve uluslararası çalışmalar mevcuttur(3,5,12). Aynı zamanda eğitim durumu

ile ilgili olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur(13). Bizim gözlemimiz hastaların sınıkçılara gitme nedenleri daha çok geleneksel inanç, çevrelerindekiilerin tavsiyeleri ve eğitimsizlik yer almaktadır. Sağlık kuruluşlarına ulaşma ile ilgili gözlemlerimizde sağlık merkezine ulaşmada hastaların büyük bir kısmında herhangi bir sıkıntı yaşanmadığı ve hastaların 21'i (%71) şehir merkezinde yaşadığı tespit edildi.

Çalışmamızda daha çok üst ekstremitte yaralanmaları sonrası sınıkçıya başvurulmuştur. Anamnezlerinde sınıkçıların üst ekstremitayı daha kolay manipüle ettikleri için bu travmalarda hastaları daha kolay ikna ettikleri anlaşıldı. Sınıkçıların kendi propagandalarını yaptıkları ve hastanede bu işlemlerin uzun süreceği özellikle hekimlerin çıkıktan çok anlamadıkları şeklinde beyanlarda bulunduğu öğrenildi. Aynı zamanda sınıkçılar yaptıkları bu işlemler karşılığında maddi kazanç ve sosyal prestij elde etmeye çalıştıkları gözlemlendi.

Sınıkçılar tarafından yapılan yanlış müdahaleler ve gecikmeler sonucu meydana gelen komplikasyonlar tedaviyi daha da komplike hale getirmektedir. Sınıkçılar nörovasküler durum hakkında bilgileri olmadığı ve daha çok kırık veya çıkık sonrası oluşan deformiteye odaklandıkları için travmaya maruz kalmış ekstremitayı manipüle edip sıkı sarmaları sonucu kompartman sendromu gibi ekstremitte kaybına gidecek kadar ciddi komplikasyonlar oluşabilmektedir. Sınıkçıların ilk müdahaleleri sonrası hastaneye başvuran çoğu hastada komplikasyonlar gelişmektedir. Komplikasyonların hasta üzerinde meydana getirdiği işyükü kaybı ve komplikasyonların tedavileri de sağlık harcamalarında maliyeti ciddi anlamda arttırdığı gözlemlenmektedir.

Sonuç olarak; Kas-iskelet sistemi kırık ve çıkıkların tedavisi için bölgemizde azalmakla beraber sınıkçı müdahalesine başvuran hastalar mevcuttur. Yapılan yanlış müdahaleler ve tedavideki gecikmeler bu travmaları daha komplike hale getirmektedir. Sınıkçı müdahaleleri gibi modern tıp dışı uygulamaları minimize etmek için ulusal düzeyde toplumu bilinçlendiren programlar düzenlenmelidir. Halkın inanç ve geleneklerini göz önünde bulundurularak bilimsel tedavilere yönlendirilmeli ve sıkı tedbirlerin alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Phillips SA, Biant LC. The instruments of the bonesetter. J Bone Joint Surg Br. 2011 Jan;93(1):115-9.
2. Woolf AD, Pfleyer B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ. 2003;81:646- 656.
3. Köstem L, Önal YZ. Ülkemizdeki sınıkçı sorununa bölgesel yaklaşım (Sivas yöresi anket çalışması). Acta Orthop Traumatol Turc 1990;24:159-162.
4. Lök V. Onbeşinci asırda Anadolu Türkleri'nde kırıkçı çıkıkçı tedavisi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 1974;13:117.
5. Çetinus E, Ekerbiçer H, Ertürk H, ve ark. Halkın sınıkçı tercihi: nedenleri ve sonuçları. Kocatepe Tıp Dergisi 2000;1:79-86
6. Doğan A, Sungur I, Bilgiç S, Uslu M, Atik B, Tan O, et al. YAZARIN ÇEVİRİSİ al. Amputations in eastern Turkey (Van): a multicenter epidemiological study. [Article in Turkish] Acta Orthop Traumatol Turc 2008;42:53-8.
7. Naddumba EK. Musculoskeletal trauma services in Uganda. Clin Orthop Relat Res 2008;466:2317-22.
8. Onuminya JE. Performance of a trained traditional bonesetter in primary fracture care. S Afr Med J 2006;96:320- 2.
9. Vukasinović Z, Spasovski D, Zivković Z. Musculoskeletal trauma services in Serbia. Clin Orthop Relat Res 2008;466:2337-42.
10. Onuminya JE. Performance of a trained traditional bonesetter in primary fracture care. S Afr Med J. 2006 Apr;96(4):320-2.
11. Benedict U, Nwachukwu B.U, Okwesil C.I., et al. Traditional Bonesetters and Contemporary Orthopaedic Fracture Care in a Developing Nation: Historical Aspects, Contemporary Status and Future Directions. Open Orthop J 2011;5:20-26.

12. Dada AA, Yinusa W, Giwa SO. Review of the practice of traditional bone setting in Nigeria. *African Health Sci* 2011; 11: 262-265
13. Thanni LOA. Factors influencing patronage of traditional bonesetters. *WAJM* 2000; 19:220-224.

Jinokolojik Onkoloji Cerrahilerinde Tümör Markerları

Dr. Öğretim Üyesi Sedat Özdemir
Karabük Üniversitesi

Özet

Kadınlarda Jinekolojik kanserler over kökenli, serviks kökenli, endometrium kökenli daha az sıklıkta da vulvar kökenli olup kadınlarda görülen kanserlerin %19 unu kapsamaktadır. Tümör belirteçleri tümörün kendisi veya tümör nedeniyle diğer dokular tarafından sentezlenen ve dolaşımda tespit edilebilen maddelerdir. İdeal bir tümör belirteci oluşan tümöre spesifik olmalı ve tümör daha fark edilemeyecek kadar küçükken serum düzeylerinde artış olması gerekmektedir. Ancak hala tümör belirteçleri tam olarak bu tanıma uymamaktadır. Bazen tümör dokusu olmadan normal dokulardan da kaynaklanabileceği gibi bakılan çok az tümör markerı belli bir kanser türüne özgü olup çoğu tümör markerı ise farklı tümör tiplerinde görülebilmektedir. Her ne kadar sensitivite ve spesivitesi düşük olsa da tümör markerları özellikle cerrahi sonrası takiplerde sıklıkla kullanılan testlerdir. Biz bu yazımızda jinekolojik onkolojik tümörlerin cerrahisi öncesi ve sonrası kullanılan tümör belirteçlerinden ve öneminden bahsedeceğiz.

Anahtar Kelimeler: Jinokolojik onkoloji, Tümör Belirteçleri

Abstract:

Gynecological cancers in women are ovarian origin, cervix origin, endometrial origin and less often vulvar origin thats cover 19% of cancers seen in women. Tumor markers are substances synthesized by the tumor itself or other tissues due to the tumor and can be detected in circulation. An ideal tumor marker should be specific to the tumor and its levels should increase when the tumor is too small to be noticed. However, tumor markers still do not fit this definition. Sometimes it can originate from normal tissues without tumor tissue, but few tumor markers are specific to a particular type of cancer, and most tumor markers can be seen in different tumor types. Although sensitivity and specificity are low, tumor markers are frequently used tests, especially in postoperative monitoring. In this article, we will talk about the tumor markers used after the surgery of gynecological oncological tumors.

Keywords: Gynecologic oncology, Tumor markers

1.Giriş:

Jinelokolojik kanserler tüm kadın kanser hastalıklarının yaklaşık %20 sini oluşturmaktadır. Jinokolojik kanser tanısı konan kadınların %34 ü maalesef kaybedilmektedir. Bu nedenle erken teşhis tüm kanserlerde olduğu gibi jinekolojik kanserlerde de çok önemlidir.

Jinokolojik kanserler over kanseri, endometrium kanseri serviks kanseri, vulva kanseri ve nadir olarak vagen ve vulva Kanserleri olarak sayılabilir. Jinekolojik kanser tanısı Yaklaşık olarak 80.000 kadında bir konulur¹. Yeni tanı almış kadınların 11.150'unun serviks kanseri, 39.080'inin uterus veya endometrium kökenli kanser, 22.430'unun over kanseri, 3490'nın vulva kanseri ve 2140'nın vajinal kanser olduğu ve 28.020 kadının jinekolojik kanserlere bağlı olarak hayatını kaybettiği bildirilmiştir2018 verilerine göre, 8.6 milyon yeni kanser tanısı alan kadınların %6.6'sının serviks, %4.4'ünün uterus korpusu, %3.4'ünün over kanseri tanısı aldığı belirlenmiştir¹

Ülkemizdeki verilere göre jinekolojik kanserler tüm kadın kanserlerinin %11,9 u olarak saptanmıştır². Tarama programlarının sıklığı serviks kanserinde erken teşhis imkanını artırmış yıllar içinde serviks kanseri oranında düşüş sağlanmıştır. Ancak hala jinokolojik kanserler tanı konulan kadın kanserleri içerisinde hala 4. Sırada yer almaktadır.



Jinekolojik kanserlerin pek çoğunda tarama programları mevcuttur. Ancak tanı ve tedavi için kullanılan biyopsi ve basit konizasyondan, total histerektomiye kadar geniş bir skalada cerrahi uygulanır. Bu cerrahiler sonrasında rezidü miktarın veya rekürrens olup olmadığı çeşitli yöntemlerle takip edilmesi gerekmektedir. Hastalığın tanı ve takibi muayane sonrası radyolojik inceleme, PET-BT inceleme ve laboratuvar tahlilleri ile yapılmaktadır. Bu takip yöntemlerinden biri de Tümör belirteçleridir.

2. TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Tümör belirteçleri tümörün kendisi veya tümör nedeniyle diğer dokular tarafından sentezlenen ve dolaşımında tespit edilebilen maddelerdir. Malign tümörlerin kendisinden veya malign tümörler nedeniyle diğer dokular tarafından sentezlendiği gibi Benign tümörlerden yada normal hücrelerden de bu maddeler üretilir. Ancak malign tümörler nedeniyle yüksek miktarda üretilir.

İdeal bir tümör belirteci oluşan tümöre spesifik olmalı ve tümör daha farkedilemeyecek kadar küçükken düzeylerinde artış olması gerekmektedir. Tümör belirteçleri kanseri tanısının konmasında, kanser yükünün belirlenerek prognoz belirlenmesinde, tedavi planlanmasında ve tümör tedavisi sonrası tedaviye yanıtın takibinde kullanılabilir³.

Her ne kadar kanser taramasında kullanılabileceği ilk zamanlar söylene de gerek maliyet gerekse spesifite ve sensitivitelerinin düşük olması tarama için tümör belirteçlerinin kullanımını kısıtlamaktadır⁴

2.1. Jinekolojik Onkolojide Kullanılan Tümör Markerları

2.2.

Jinekolojik onkolojide kullanılan tümör markerları şöyle sıralanabilir:

2.1.1. CA 125

CA125 yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteinin antijenik epitopudur. Fetal gelişim esnasında çöломik epitelden salgılanır. Mezotelyal hücrelerde plevra, perikard, periton ve mülleryan epitelyal derivelerde; tubal, endometriyal ve endoservikal hücrelerden salgılanır⁵.

CA125 cölemik epitelden köken alan epitelyum dokudan sentezlendiği için vücut kavitelerini ve overi saran epitelyum dokularından köken alır. Özellikle epitelyal kökenli over kanserlerinde düzeyi yükselir. Ayrıca CA125 endometrium, fallop tüpleri, meme, akciğer, özefagus, mide, karaciğer ve pankreas kanseri gibi başka malinitelerde de yükselebilir. Bu da CA125 in spesifitesini düşürür. CA125 sadece kanserlerde değil menses, gebelik, overdeki kistler, PID, asit, plevra ve perikarda oluşan efüzyon ve endometrioz gibimalign olmayan durumlarda da düzeyi yükselir. Epitelyal over kanserlerinin %75 inde düzeyi yüksek tespit edilmesine rağmen, erken dönemde %50sinde yükselmesi nedeniyle taramada kullanılması uygun değildir. CA125 in normal değeri 0-35 IU/L dir⁶.

CA 125in postmenopozal dönemde overde kitle olması durumunda 65 IU/L daha yüksek gelmesi durumunda %98 over kanserini işaret etmesine rağmen premenopozal dönemde benign pelvik kitleler nedeniyle artış görülebilir⁷.

FDA tarafından tümör takibinde kullanılmasına izin verilen iki belirteçten biri olan CA125, tedavi sonrası rekürrenslarin %84 ünde klinik semptomlar görülmeden yaklaşık 5 ay önce yükseldiği bildirilmiştir. FDA tarafından izin verilen diğer belirteç HR4 tür⁸.

İlerlemiş over kanserlerinde CA125 standart tedavi protokolü olan cerrahi sonrası kemoterapi sonrası tedaviye yanıtın takibinde kıymetli bir testtir. Tümörün gerilemesi ile CA125 azalırken rekürrens gelişen tümörlerde %74-95 arasında yükseldiği bildirilmiştir. Tedavi sonrası CA125 değerlerinde %50-75 arasında düşüş görülmesi tedaviye cevabın iyi olduğunun göstergesidir.



Tüm bu bilgiler ışığında CA 125 taramada uygun olmamakla birlikte tedaviye cevabı izlemekte maliyet açısından ucuz ve takip açısından uygun bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. CA 125 düzeylerinin takibi ile klinik olarak semptom vermeden metastazların ve rekürrenslerin saptanması sağlanır.

Unutulmaması gereken nokta ise CA125 epitelyal tümörlerle kısıtlı olup, germ cell veya seks kord stromal kanserlerin takibinde kullanılamaz⁴

2.1.2. CA19-9

CA19-9 bir adezyon molekülüdür. Özellikle pankreas ve safra kanserlerinde kullanılmasına rağmen overyan kanserlerde de kullanılan bir diğer belirteçtir⁷. CA19-9 un normal değer aralığı 0-40 u/ml dir. Özellikle müsinöz over kanserlerinde (%76), seröz over kanserlerinden(%26) daha sık yükselir.

CA 19-9 tek başına daha çok gastrointestinal traktusun tümörlerinde artmasına rağmen CA 125 ile birlikte borderline tümörlerin erken farkedilmesinde faydalıdır. CA 19-9 bilateral over kanserlerinde yükselmesi daha anlamlıdır⁹. Matür kistik teratomlarda CA19-9 yüksekliği Ca125 e göre anlamlıdır¹⁰.

Tüm bu bilgiler ışığında CA19-9 tek başına jinekolojik kanserlerde kullanılması klinik olarak yanıltıcı olabileceğinden özellikle CA125 ile birlikte kullanılması matür kistik teratom ve bilateral over kanserlerinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

2.1.3. AFP (Alpha – FetoProtein)

AFP fetüste bulunan ve doğumdan sonra düzeyleri düşerek ölçülemeyecek seviyelere inen fetal serumdaki ana proteindir. Normal değer aralığı 7ug/ml dir. Özellikle hepatoselüler karsinom ve germ hücreli tümörlerde seviyesi yükselir. Siroz, hepatit ve diğer gastrointestinal kanserlerde 1000 ng/ml den daha düşük düzeylerde saptanır⁷.

Germ hücreli tümörlerden Yolk sac tümör, Embriyonel karsinom, poliembriyoma, immatür teratom belirteci olarak yükselir. Tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında metatazlı seminom dışı germ hücreli tümörü olan hastalarda evreleme ve prognoz açısından değerlidir. Takiplerde, hCG ile birlikte kullanılması kıymetlidir⁴. Ancak takiplerde unutulmaması gereken karaciğerin benign hastalıklarında da yükselebilir. Ayrıca hepatit olgularında yükselmesi kemoterapi sonrası takipte değerini azaltır.

Yine takiplerde AFP nin yükselmesi tümör rezeksiyonunun tam olmadığını göstermektedir¹¹.

2.1.4. Beta- hCG

Beta- hCG normalde plasenta tarafından üretilir. Normal değer aralığı 0-10 ng/ml dir. Gebelikte artan ve gebelik belirteci olarak kullanılır. Beta- hCG koryokarsinom, embriyonel karsinom, poliembriyoma ve mikst tip GCT lerde yükselir ve bir tümör belirteçidir. Hipogonadizm durumunda yalancı pozitiflikler görülebilir. Bu konuda dikkatli olunmalıdır. Metatazlı seminom dışı germ hücreli tümörlerde AFP ile birlikte vakaların %85 inde yükseklik saptanır. Yine erken evrede vakarın sadece %20 sinde artış görüldüğü için tarama testi olarak kullanılmaz.

Ekstragonadal hastalığı olanlarda veya metastazlarda çok yüksek değerler saptanabilir. Cerrahi veya tedavi sonrası yükselmesi rekürrens göstergesidir. AFP ve Beta hCG nin yüksek değerleri kötü prognozu gösterir. Özellikle AFP nin 10.000 ünite/ml ve Beta-Hcg nin 50.000 ünite/ml den daha yüksek bulunması 5 yıllık surveyin %50 olarak değerlendirilir. Düzeylerinin düşük olması ise iyi prognoz göstergesidir⁴.



2.1.5. CA15-3

Öncelikle meme kanseri tanı ve özellikle takibinde kullanılan bir belirteçtir. CA15-3 endometrium kanserlerinin erken tanı ve takibinde de kullanılabilir. Fakat sensitivitesi ve spesivitesi endometrium kanseri için çok düşüktür. CA 15-3 endometrium kanserlerinin sadece %36 sında yükselir¹².

Over kanserinin musinöz tipi ağırlıklı olmak üzere tümör evresi ve yayılımı ile ilişkili bulunan çalışmalar¹³ olsa da esas kullanım yeri meme kanserinin tanı ve takibi olduğu unutulmamalıdır.

2.1.6. YKL-40

YKL-40, 40 kDa ağırlığında, 383 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir¹⁴. Sistemik inflamasyonlaseyreden, sarkoidoz, romatoid artrit, osteoartrit, gibi hastalıklarda ve çeşitli kanserlerde serum düzeyinin arttığı gösterilmiştir¹⁵. YKL-40 endometrial kanser için bir belirteçtir. Endometrium kanseri tanısı konulanların %70'inde yükselir¹⁶. Preoperatif yüksek saptanan YKL- 40 seviyeleri hastaların kliniklerinin kötü prognoz göstereceğini ve yüksek riskli olduğunu bize gösterir.

2.1.7. HE4:

Ovaryan kanserde kullanılan bir belirteçtir. HE4'ün endometrium kanserinin erken evrelerinde yükseldiği saptanmıştır. HE4, CA 125'den daha sensitiftir.

HE4'ün, over kanseri¹⁷⁻¹⁹, akciğer adenokanseri²⁰, endometriyum Mezotelyoma²², transizyonel hücreli kanserler²³ ve meme kanseri için potansiyel bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. HE4'ün özellikle seröz ve endometrioid over kanserlerinde overekspresye olduğu tespit edilmiştir²⁴. HE4'ün özellikle over kaynaklı endometriyozis ile malign over tümörlerini ayırımında CA 125'e göre üstün olduğu bildirilmektedir²⁵. HE4'ün endometriyum kanserinin tüm evrelerinde yükseldiği ve erken evrelerde CA 125'e göre daha duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir.

HE4 düzeyinin, uterusun endometrioid adenokarsinomlarında myometriyal invazyon derinliği ve tümör büyüklüğü ile ilişkili olduğu gösteren çalışmalar da mevcuttur^{26,27}. Özellikle endometriyal kanser rekürrensini erken tespiti ve tedaviye yanıtın takibinde HE4'ün güvenilir bir belirteçtir.

2.1.8. Aktivin:

Granüloza hücreleri tarafından sentezlenir. Granuloza –teka hücreli tümörlerin izleminde faydalıdır. İzlem döneminde bir tümör belirtici olarak kullanılır. Özellikle rekürrensi göstermekte kullanılır. Ancak aktivin üreme hücreleri dışında diğer organlarda ve postmonepozal dönemde de aktivin seviyeleri yükseldiği için tek başına kısıtlı kullanıma sahiptir.

2.1.9. İnhibin-B:

Granuloza- teka hücreli tümörlerde sensitivitesi %100 dür. Yüksek inhibin-B seviyesi rekürrens ile ilişkilidir. Bütün hastalarda olmasa da yüksek inhibin seviyeleri hastalığın relapsı ile ilişkilidir²⁸.

2.1.10. SCC- ag :

Servikal kanserlerin pek çoğunda yükselmesine rağmen vulva gibi jinekolojik kanserlerde ve baş-boyun özofagus gibi non jinekolojik kanserlerde de yükselir. Servikal karsinomların %70'inde yükselmesine karşın, bu karsinom için spesifik değildir²⁹. SCC-ag'nin düzeyleri tedavi sonrası hastalığın takibinde kullanılır. Tedavi sonrası SCC- ag'nin yükselmeye başlaması rekürrensi ve metastazı gösterir.

2.1.11. CYFRA 21.1:

CYFRA 21.1 sitokeratin 19'un çözünebilir kısmıdır ve en az yirmi farklı sitokeratin polipeptitten oluşur³⁰. Özellikle Akciğer^{31,32}, kalın barsak, pankreas, mide, karaciğer, meme, prostat, baş-boyun ve mesane kanserlerinde kullanılabilir³³. Ayrıca jinekolojik kanserler söz konusu olduğunda SCC-ag ile kombine edilirse servikal kanserlerin rekürrensini tesbitinde faydalıdır³⁴.



2.1.12. AMH (Anti Mülleryan Hormon):

Anti-mülleryen Hormon, müllerin inhibiting substance olarak da adlandırılır. TGF-Beta ya ait dimerik bir glikoproteindir. Hormon olarak kadınlarda fetal hayatta granuloza hücrelerinden salgılanmaya başlayarak menopoza kadar sentezlenir^{35,36}.

AMH granuloza hücrelerinden salgılandığı için Granuloza teka hücreli tümörlerde düzeyleri yükselir. Tarama ve takipte kullanılması uygun olmamakla birlikte granuloza- teka hücreli tümörlerde cerrahi sonrası, yapılan ameliyatın etkinliğini gösteren bir tümör belirteçidir. Ayrıca hastalığın rekürrens ve relapsını göstermede de yüksek sensitiviteye sahiptir³⁷

2.1.13 VEGF:

Anjiyogenez, tümör oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), tümör hücrelerinin büyümesine yardımcı olan anjiyogenik bir sitokindir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), dokunun beslenmesi için gerekli olan damar oluşumunu sağlar. Etki yeri vasküler endotelialdır. Endotelial proliferasyon, migrasyon ve endotelial apoptozisin önlenmesi yoluyla neoanjiyogenezi uyarmaktır³⁸

VEGF, yapısal olarak trombosit türevi ile ilişkili bir polipeptiddir. Preoperatif olarak over kanserlerinde hastalarının serumunda VEGF çok yüksek konsantrasyonlarda gözlenir. VEGF overe lokalize tümörlerde ve malign adneksal kitlelerde tespit edilir. Metastaz durumlarında da VEGF düzeyi çok yükselir ve kötü prognoz göstergesidir³⁹.

Ayrıca (VEGF) ve VEGF-C nin servikal kanser tanı ve monitörizasyonundaki rolü çalışılmıştır⁴⁰. Tedavi öncesi seviyeleri ile FIGO evre, tümör büyüklüğü arasında ilişki bulunmuş, fakat lenf nodu tutulumu arasında ilişki bulunamamıştır. İlginç olarak VEGF-C ile tedavi sonrası hastalık rekürrensi veya persistansı arasında ilişki bulunmuştur. Bir diğer çalışmada da VEGF-C yükselmesi ile servikal kanser metastazı arasında ilişki bulunmuştur⁴¹.

2.1.14. CEA (Karsinoembriyogenik antijen):

CEA müsinöz kanserlerde yükselir⁴². Özellikle kolon, rektum, karaciğer, pankreas, mide gibi gastrointestinal traktusu ilgilendiren kanserlerde yükselmekle beraber Akciğer, meme kanserlerinde ve serviks, over kanseri gibi jinekolojik kanserlerde de düzeyleri yükselir.

CEA sadece kanserlerde değil benign karaciğer hastalıklarında (hepatit, siroz) polipozis ülseratif kolit gibi benign gastrointestinal traktus hastalıklarında, pulmoner infeksiyonlarda, amfizemde benign meme hastalıklarında ve böbrek yetmezliğinde de malign hastalıklar kadar olmasa da daha az düzeyde yükselir⁴³. Jinekolojik kanserlerde CEA özellikle serviks kanserinde faydalıdır. Ancak yapılan çalışmalar jinekolojik kanserlerde CEA nın tek başına kullanımının sensitivite ve spesivitesinin düşüklüğü nedeniyle adneksiyel kitlelerin ayırımında kullanılamayacağını göstermiştir⁴⁴.

CEA tüm bunlar göz önüne alındığında malign hastalık tarama ve tanısında kullanışlı değildir. CEA karaciğer ve kolorektal kanserlerin tedavi sonrası takibinde invazif olmayan bir takip testi olarak faydalıdır. Jinekolojik kanserlerde özellikle karaciğer metastazları söz konusu olduğunda CEA dan yararlanılır.

3. Sonuç:

Tümör belirteçleri uzun zamandır kullanılan ve klinikte tümör tanısının kan testleri ile konulması için bulunan çeşitli maddelerdir. Ancak geline nokta tümör markerları tek başına tanı koymada yetersiz olduğu gibi dokuya spesifitesi de çoğunda düşüktür.

Ancak bilinen bir kansere karşı gerek kemoterapi ve radyoterapi, gerekse cerrahi sonrasında tedavinin başarısı, hastalığın nüksü, veya hastalığın yeniden ortaya çıkması yada metastaz varlığında özellikle takipte çok yararlıdır. Gelecek yıllarda çok daha iyi, dokuya spesifik ve sensitif tümör markerları bulunması sadece takip amaçlı kullanımından çok kanser kliniğinin ortaya çıkmasından çok önce tanı konulmasına fayda sağlayacaktır.



4. Kaynakça:

1. American Cancer Society (ACS). Statistics for 2007. Estimated new cancer cases and deaths by sex for all sites. USA 2007; Available from: <http://www.cancer.org> (Accessed 2011, May 12)
2. Gültekin M, Boztaş G; Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Savaş Daire Başkanlığı. 2016
3. Gadducci A, Cosio S, Carpi A ve ark. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer, *Biomedecine & Pharmacotherapy* 2004;58;24-38
4. Duffy MJ. Evidence fort the elinical use of tumour markers. *Ann Clin Biochem*,2004;41:370-77
5. Kabawat SE, Bast Jr RC, Bhan AK, at all. Tissue distribution of a coelomic epitheliumrelated antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol*. 1983;2:275–285.
6. İbrahim Alanbay, Emre Karaşahin, Mutlu Ercan, ve diğ. Rüptüre Endometriyoma ve yüksek serum tümör belirteçleri; olgu sunumu . *Gülhane Tıp Dergisi*. 2010; 52: 49- 51
7. Perkins G, Slater E, Sanders G, Prischard J. Serum tumour markers. *American Family Physician*. 2003;68(6): 1075-82
8. Brown AK, Miller MC, Robison K, et al. Differential expression of CA125 and a novel serum tümör marker HE4 in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2009;26: 20-23.
9. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, at al. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:2159-2166.
10. M. Dede, S. Gungor, M.C. Yenen, I. Alanbay, N.K. Duru, A. Haşimi. Ca19-9 may have clinical significance in mature cystic teratomas of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16: 189- 193
11. Kawai M, Furuhashi Y, Kano K, et al. Alphafetoprotein in malignant germ cell tümörs of the ovary. *Gynecol Oncol*. 1990;39:160–166.
12. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med*. 2005;50:585–590
13. Jeschke U, Wiest I, Schumacher AL, Kupka M, Rack B, Stahn R, et al. Determination of MUC1 in sera of ovarian cancer patients and in sera of patients with benign changes of the ovaries with CA15-3, CA27.29, and PankoMab. *Anticancer Res* 2012; 32: 2185-9.
14. Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40--an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2009 Nov; 23;8:61
15. Elias JA, Homer RJ, Hamid Q, Lee CG Chitinases and chitinase-like proteins in T(H)2 inflammation and asthma. *J Allergy Clin Immunol*,2005; 116:497–500
16. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. Utility of a novel serum tümör biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol*. 2008 ;110:196–201.
17. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer research* 2005;65:2162-9. 48
18. Lamy PJ, Roques S, Viglianti C, Fabbro M, Montels F. [HE4, a novel marker for epithelial ovarian cancer: evaluation of analytical performances]. *Annales de biologie clinique* 2010;68:325-9.
19. Hellstrom I, Heagerty PJ, Swisher EM et al. Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms. *Cancer letters* 2010;296:43-8.
20. Yamashita S, Tokuishi K, Moroga T et al. Serum level of HE4 is closely associated with pulmonary adenocarcinoma progression. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 2012;33:2365-70
21. Moore RG, Brown AK, Miller MC et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecologic oncology* 2008;110:196-201.

22. Hegmans JP, Veltman JD, Fung ET et al. Protein profiling of pleural effusions to identify malignant pleural mesothelioma using SELDI-TOF MS. *Technology in cancer research & treatment* 2009;8:323-32
23. Xi Z, LinLin M, Ye T. Human epididymis protein 4 is a biomarker for transitional cell carcinoma in the urinary system. *Journal of clinical laboratory analysis* 2009;23:357-61
24. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer research* 2005;65:2162-9. 48.
25. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *British journal of cancer* 2009;100:1315-9
26. Moore RG, Miller CM, Brown AK, Robison K, Steinhoff M, LambertMesserlian G. Utility of tumor marker HE4 to predict depth of myometrial invasion in endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2011;21:1185-90.
27. Kalogera E, Scholler N, Powless C et al. Correlation of serum HE4 with tumor size and myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecologic oncology* 2012;124:270-5.).
28. Zhordania KI, Kerzhkovskaia NS, Lyubimova NV. Using inhibin-A to monitor granulosa cell tümör of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13:45-47
29. Ngan HY, Cheung AN, Lauder IJ, Wong LC, Ma HK. Prognostic significance of serum tumour markers in carcinoma of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1996;17:512–517.
30. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell*. 1982;31(1):11-24)
31. Stieber P, Hasholzner U, Bodenmuller H, Nagel D, Sunder-Plassmann L, Dienemann H, et al. CYFRA 21-1. A new marker in lung cancer. *Cancer*. 1993;72(3):707-13. 55
32. Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U, Muller C, Poley S, Hofmann K, et al. Comparison of cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1), tissue polypeptide antigen (TPA) and tissue polypeptide specific antigen (TPS) as tumour markers in lung cancer. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1993;31(10):689-94.,
33. Kainz C, Sliutz G, Mustafa G, et al. Cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 assay in followup of cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1995;56:402– 405
34. Tsai SC, Kao CH, Wang SJ. Study of a new tümör marker, CYFRA 21-1, in squamous cell carcinoma of the cervix, and comparison with squamous cell carcinoma antigen. *Neoplasma*. 1996;43:27–29.
35. Kuohung W, Hornstein MD. Evaluation of female infertility. *uptodate.com*. 2011
36. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006; 131 (1): 1- 9
37. Fuller AF, Kehas DJ, Donahoe PK, MacLaughlin DK. Diagnostic utility of mullerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tümörs. *Gynecol Oncol*. 1999; 73:51–55.
38. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9(6):669–76.
39. Cooper BC, Ritchie JM, Broghammer CL, Coffin J, Sorosky JI, Buller RE, Hendrix MJ, Sood AK. Preoperative serum vascular endothelial growth factor levels: significance in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res*. 2002; 8:3193-3197.
40. Mathur P, Mathur RS, Gray EA, et al. Serum vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) as a specific biomarker for advanced cervical cancer: relationship to insulin-like growth factor II (IGF-II), IGF binding protein 3 (IGF-BP3) and VEGF-B. *Gynecol Oncol*. 2005;98:467–483
41. Scambia G, Benedetti Panici P, Baiocchi G, Perrone L, Greggi S, Mancuso S. CA 15-3 as a tümör marker in gynecological malignancies. *Gynecol Oncol*. 1988; 30: 265–273.



42. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, et al. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 147-54
43. Alan H.B. Wu, Tietz Laboratuvar Testleri Klinik Kılavuzu, Prof. Dr. Kaya Emerk Çev-Ed Güneş Tıp Kitabevi 2011;220-222
44. Roman LD, Muderspach LI, Burnett AF, Morrow CP. Carcinoembryonic antigen in women with isolated pelvic masses. Clinical utility, *J Reprod Med* 1998; 43: 403-7.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Over Kanseri Nedeni İle Opere Edilen ve Postoperatif Oluşan Lenfoselin %90' Lık Etil Alkol Skleroterapi İle Tedavisi ' Case Report'**

Dr. Öğretim Üyesi Yüksel Kurban
Yüksek İhtisas Üniversitesi

Özet

Amaç: Malign over cerrahisi nedeni ile lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalarda gelişen lenfoselin tedavisinde etil alkol uygulanması

Olgu : 52 yaşında GoPo bekar hasta. Hasta 2 ay önce gelişen asit nedeni ile yatırıldı. Hasta over tümörü + asit tanısıyla preop hazırlanarak laparotomiye alındı. Laparatomde 5000 cc asit mayi boşaltıldı ve peritonitis karsinomatoza tanısıyla hastaya debulking + pelvik paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapıldı. Hastaya KT planlandı. Hasta iyileşme süreci içinde post op 1.5 ay sonra idrar yapmada güçlük şikayeti ile başvurdu. Çekilen BT de 23x 22 cm ebadında tüm batın dolduran hiperdens ince septasyonlar içeren düzgün sınırlı mide komşuluğuna kadar uzanan etraf dokulara ve vasküler yapılarda basıya neden olan 9 HU dansitede kistik lezyon(lenfosel) saptandı. Bunun üzerine hastaya lenfosel tedavisi için etil alkol ile skleroterapi planlandı. Hasta ameliyathane şartlarında hazırlandı Uygun örtüyü takiben sol lateral batın duvarında barsak looplarından uzak alanda hiba iğne ile girildi. Gayt üzerinden 8F çok amaçlı drenaj kateteri lenfosel kist içerisine gönderildi ve kateter tespit edildi. 4500 cc asit mayi ile kist içeriği drenajı sağlandı. Ve takiben %90 etil alkol solusyonundan 100 cc kist içerisine verilerek yaklaşık 45 dakika süre ile drenaj stoplandı. İşleme son verildi. Drenaj kateteri tespit edildi. 45 dakika sonra drenaj tekrar açıldı. Takib edilen günlerde gün aşırı bir hastaya 25'er cc %90 etil alkol 3 seans daha verildi. Her verilisinden sonra drenaj 30 dk engellendi ve kateter drenajı 30 dakika sonra açıldı. 3 seans sonrası lenfosel de % 80 -90 gerileme görüldü. 1 ay sonra yapılan kontrol USG de lenfosel tamamen gerilediği görüldü.

Anahtar Kelime: lenfosel, etil alkol

Treatment of Postoperative Lymphocele with 90% Ethanol Sclerotherapy in Patients Operated due to Ovarian Cancer: 'A Case Report'**Abstract**

Aim: To use ethanol for the treatment of lymphocele developed in patients undergoing lymph node dissection due to malignant ovarian tumor surgery.

The case was a 52-year-old, GoPo single patient. The patient was admitted due to ascites developed two months ago. The patient was preoperatively prepared for laparotomy with the diagnosis of ovarian tumor + ascites. In the laparotomy, 5000 cc ascitic fluid was drained and debulking + pelvic paraaortic lymph node dissection was performed on the patient with the diagnosis of peritonitis carcinomatosa. The patient was scheduled for CT. During the recovery period, the patient presented with difficulty urinating 1.5 months after the surgery. The CT revealed a cystic lesion (lymphocele) with a density of 9 HU, causing pressure on the surrounding tissues and vascular structures, extending into the adjacency of the stomach, having well-defined borders and containing hyperdense, thin septations filling the whole abdomen, 23x22 cm in size. Thereupon, the patient was scheduled for sclerotherapy with ethanol for the treatment of lymphocele. The patient was prepared according to the operating room conditions. Following the appropriate draping, a Chiba needle was inserted into the left lateral abdominal wall away from the intestinal loops. An 8F multipurpose drainage catheter was advanced into the lymphocele through the guide and the catheter was stabilized. The cystic content and 4500 cc ascitic fluid were drained. Then, 100 cc of 90% ethanol solution was injected into the cyst and the drainage was stopped for approximately 45 minutes. The procedure was terminated. The drainage catheter was stabilized. After 45 minutes, the drainage was opened again. On the following days, 25 cc of 90% ethanol



was injected to the patient every other day for three more sessions. After each injection, drainage was blocked for 30 minutes and catheter drainage was opened 30 minutes later. After three sessions, 80–90% regression was observed in lymphocele. On the follow-up USG one month later, the lymphocele was completely regressed.

Keyword: Lymphocele, 90% ethanol

Tartışma

Lenfösel ve lenfore, lenf nodu eksizyonu sonrası sık görülen komplikasyonlardır. Tekrarlayan lenfösellerin ve inatçı lenforenin konservatif olarak tedavi edilmesi özellikle zordur. Küçük lenföseller postoperatif çoğu asemptomatiktir ve spontan olarak kaybolur. Fakat büyük lenföseller tedavileri güçtür ve idrar yolu ve venöz obstruksiyona, venöz tromboza veya infeksiyonlara neden olabilmektedir. Hastalarda semptomatoloji çeşitlidir. Miksiyon paterninde değişiklik, greft bölgesinde şişlik ve ağrı, eksternal genital organlarda ödem, pyelonefrit, pelvik ven trombozu görülebilmektedir.. Lenfösellerde aspirasyon genellikle tanı amaçlı yapılmaktadır. Sürekli drenaj amaçlı yapılan aspirasyonlar, özellikle immunsupresif olan bu hastalarda, infeksiyöz komplikasyonları da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle cerrahi tedavi halen en sık yapılan tedavi olarak kabul görmektedir.

Sonuç

Bizim hastamızda bir cerrahi girişim ihtiyacı kalmadan bu kadar büyük boyutta bir lenfösel %90 etil alkol uygulanması ile tamamı drenajı sağlanarak tamamen rezölüsyona gitmiştir. Bu durumun literatüre katkısı olacağı düşüncesindeyiz

Referans

1. Lymphocele: prevalence and management in gynecological malignancies. Vit Weinberger, David Cibula and Michal Zikan
2. Postoperative Pelvic Lymphocele: Treatment with Simple Percutaneous Catheter Drainage. Jae-Kyu Kim, Yong-Yeon Jeong, Yun-Hyeon Kim, Young-Chul Kim, Heoung-Keun Kang, Ho-Sun Cho/ Vascular and Interventional Radiology.
3. Did Volume of Lymphocele After Kidney Transplantation Determine the Choice of Treatment Modality. Król R, Kolonko A, Chudek J, et al Transplant Proc. 2007;39(9):2740–3
4. Percutaneous ethanol sclerotherapy of postoperative lymphoceles. Zuckerman DA, Yeager TD. AJR Am J Roentgenol. 1997;169(2):433–7.
5. Percutaneous transcatheter ethanol sclerotherapy of postoperative pelvic lymphoceles. Akhan O, Cekirge S, Özmen M, Besim A. Cardiovasc Intervent Radiol. 1992;15(4):224–7.

Oral Presentation / Sözlü Sunum

**Papiller-Kistik Tip Asinik Hücreli Karsinom: İnce İğne Aspirasyonu
Değerlendirmesinde Tanıda Düşülebilecek Tuzaklar;
Olgu Sunumu ve Literatür Taraması**

Dr. Büşra Erşan Erdem¹,

Doç.Dr. Çiğdem Vural²

¹Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet

Asinik hücreli karsinom (AHK), düşük dereceli malign tükürük bezi tümörüdür. Tüm tükürük bezi tümörlerinin %1-3'ünü oluşturmaktadır. En sık yerleşim yeri parotis bezi (%86) olmakla birlikte, submaksiller glandlar, minör tükürük bezleri ve hatta tükürük bezi dışında meme, akciğerler ve pankreasta da görülebirlirler. Asinik hücreli karsinom papiller kistik varyant (AHK-PKV) ise AHK'ye göre daha genç yaşlarda (10-40 yaş) görülmesi ve 10'lu yaşlarda ölümcül seyretmesi nedeniyle, AHK'nın önemli bir alt tipini oluşturmaktadır. Bizim vakamız, 48 yaşında kadın hastada, yumuşak damak yerleşimli 1x1 cm boyutunda kitle izlendi. Aspirasyonunda, küçük tek tabakalı hücre grupları izlenmekte olup, diskoheziv hücreler ve papiller yapılar da mevcut idi. Hücreler, geniş-vakuolize sitoplazmalı, eksantrik-santral yerleşimli yuvarlak-oval nükleuslu idi. Yer yer onkositik sitoplazmalı hücreler izlendi. Giemsa boyalı yaymalarda, azurofilik sitoplazmik granüller görüldü. Zemin ise kanamalı olup, histiyositler mevcuttu. Nekroz, müsin yoktu. AHK-PKV tanısı verildi. AHK-PKV, nadir görülmesi, kötü prognozlu seyretmesi ve sitomorfolojik çeşitliliği nedeniyle ince iğne aspirasyonlarında tanısı problematik olan tümörlerdir. Bu nedenle, tükürük bezi aspirasyonlarında, AHK-PKV'nın morfolojik çeşitliliği akıldan çıkartılmamalı ve ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: asinik hücreli karsinom, papiller-kistik varyant, tükürük bezi

Abstract

Acinic cell carcinoma (ACC) is a low-grade malignant salivary gland tumor. It accounts 1-3% of all salivary gland tumors. Although the most common location is the parotid gland (86%), they can also be seen in the submaxillary glands, minor salivary glands, breast, lungs, and pancreas. Acinic cell carcinoma papillary cystic variant (ACC-PCV) is seen at younger ages (10-40 years) than ACC and has a fatal course in the first decade. In our case, a 48-year-old female patient, a 1x1 cm mass located on the soft palate was observed. Small monolayer cell groups, discohesive cells and papillary structures were also present in the fine needle aspiration sample. Cells were round-oval nuclei with large-vacuolized cytoplasm. Oncocytic cytoplasm was observed locally. Azurophilic cytoplasmic granules were seen on Giemsa stained smears. The background was hemorrhagic and there were histiocytes. There was no necrosis, no mucin. A diagnosis of ACC-PCV was made. . ACC-PCV are tumors with problematic diagnosis in fine needle aspiration due to their rarity, poor prognosis and cytomorphological diversity. Therefore, in salivary gland aspirations, the morphological diversity of AHK-PKV should be known and differential diagnosis should be made.

Keywords: acinic cell carcinoma, papillary-cystic variant, salivary gland

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre asinik hücreli karsinom (AHK), seröz asiner diferansiyasyona sahip, sitoplazmalarında zimojen sekresyon granülleri ile karakterize, malign epitelyal tükürük bezi tümörüdür.¹ Yavaş büyüme özelliğine sahip, düşük dereceli bir tümördür. Tüm tükürük bezi tümörlerinin %1-3'ü gibi az

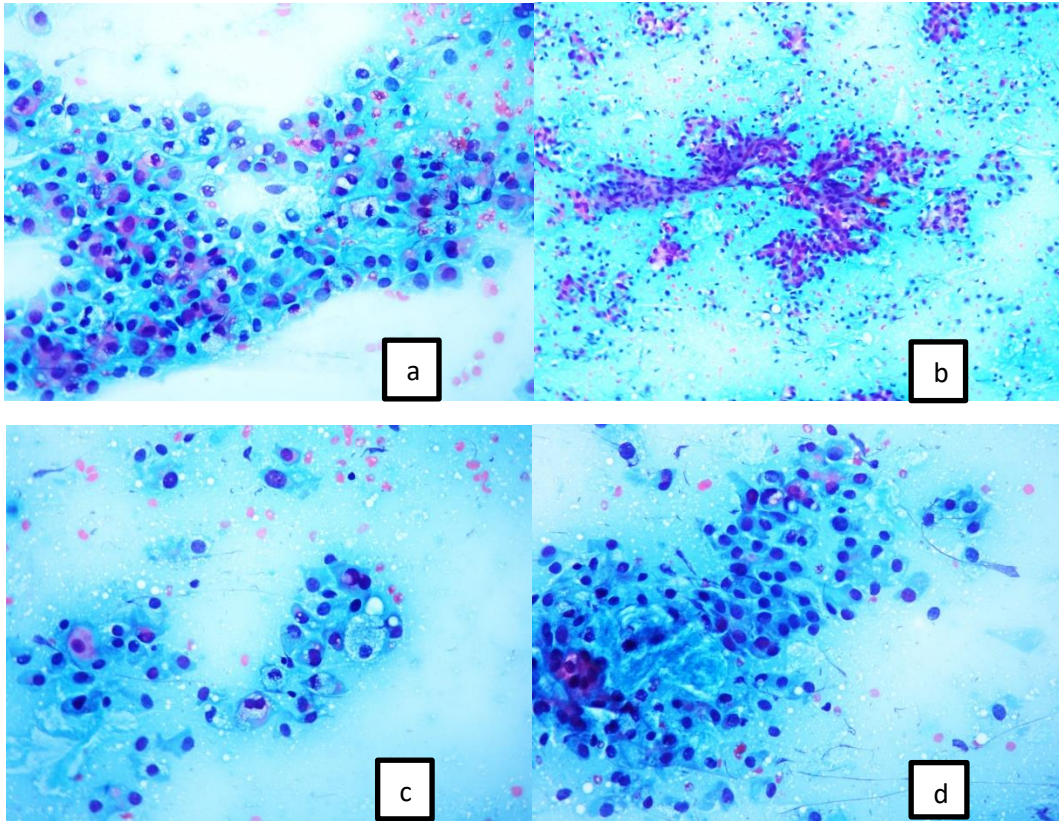


bir bölümünü oluşturmaktadır.² AHK'nin tanımlanmış pekçok histopatolojik alt tipi mevcuttur: solid, mikrokistik, papiller-kistik, foliküler ve dediferansiye gibi. En sık görülen alt tipi ise solid ve mikrokistikdir.³ Asinik hücreli karsinom papiller kistik varyant (AHK-PKV) ise diğer alt tiplere göre daha nadir görülmesine (tüm AHK'lerin yaklaşık 1/4'ü) rağmen histomorfolojik özelliklerin çok çeşitli olması nedeniyle daha çok araştırılan ve bu yüzden daha çok bilinen bir alt tipdir.⁴ Doku örneklerinde tanı vermek daha kolay olmakla birlikte ince iğne aspirasyonunda tanısal yaklaşım oldukça zordur.⁵ Bu makalede, AHK-PKV'nin sitomorfolojik çeşitliliği ve ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken bulguları literatür bulguları eşliğinde değerlendirdik.

Olgu

Bizim vakamız, 48 yaşında kadın hasta, yumuşak damak yerleşimli 1x1 cm boyutunda kitleye sahipti. Kontrastlı maksillofasiyal bilgisayarlı tomografi incelemesinde, yumuşak damak sol yarımında, superiyor kesimden dil posteriyor-kök komşuluğuna uzanım gösteren yaklaşık 10x9 mm boyutunda heterojen-hipodens hafif kontrastlanma izlenen lezyon görüldü. Radyolojik ve klinik ön tanımlar, pleomorfik adenom ve enterik kist idi. Olgunun kliniği incelendiğinde daha önceden tanı aldığı bir malignite yoktu. Ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon örneğinden hazırlanan yaymalar, Papanicolaou ve May-Grünwald-Giemsa ile boyandı. Mikroskopik incelemede, yaymalarda orta derecede hücresellik izlendi. Hücreler küçük tabakalar oluşturmakta olup diskoheziv hücreler ve papiller yapılar da mevcut idi (Resim 1a ve 1b). Hücrelerde izlenen en belirgin özellik geniş-vakuolize sitoplazmalı olmaları olup, eksantrik-santral yerleşimli yuvarlak-oval nükleuslara sahip olup nükleolusları belirsiz olmasıydı (Resim 1c ve 1d). Hücrelerde belirgin atipi izlenmemekle birlikte nükleer pleomorfizm yer yer dikkati çekmektedir. Bazı hücrelerde izlenen tek sitoplazmik vakuoller, taşlı yüzük morfolojisinde olup müsinöz hücreleri andırmaktadır. Giemsa boyalı yaymalarda, azurofilik sitoplazmik granüller görüldü. Yaymalarda, fokal olarak onkositik sitoplazmalı hücreler de izlendi. Zemin ise kanamalı olup, seyrek histiyositler mevcuttu.

Resim 1: Tabaka halinde dizilmiş neoplastik hücre grupları ve nüleuslarda izlenen pleomorfik görünüm (Hematoksilen&Eozin x400)(a); papiller hücre grupları (Hematoksilen&Eozin x400) (b); sitoplazmik vakuoller ile eksantrik yerleşimli nükleuslar (Hematoksilen&Eozin x400) (c,d)



Sonuç

AHK-PKV, AHK'nin nadir görülen alt tipidir. AHK'ye göre daha genç yaşlarda (10-40 yaş) görülmesi ve 10'lu yaşlarda ölümcül seyretmesi nedeniyle klinik önemi yüksektir.⁵ AHK, en sık olarak parotis bezinde (%86) görülmekle birlikte, submaksiller glandlar, minör tükürük bezleri, oral kavitede daha nadiren izlenirler.^{2,3} Literatürde tükürük bezi dışında, larinks, burun, paranasal sinüsler, meme, akciğerler, prostat, mide ve pankreasta bildirilen vakalar mevcuttur.⁶⁻¹² Etiyolojisi kesin olarak bilinmese de radyasyon maruziyeti ve genetik yatkınlık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Klinik olarak genellikle yavaş büyüyen kitle ile presente olmaktadır. Tanı anında lenf nodu veya uzak organ metastazı oldukça nadir olup, literatürde tanı anında lenf nodu metastazı bildirilmiş 1 vaka mevcuttur.¹³

AHK-PKV sitomorfolojik olarak çok polimorfik yapılarda olabilmesi nedeniyle, ince iğne aspirasyonlarında tanısal zorluklara yol açmakta ve pek çok benign ve malign durumlarla karışabilmektedir. Sitolojik incelemede, yaymalar genellikle hipersellüler olarak karşımıza çıkmaktadır. Hücreler çoğunlukla tek sıralı tabakalar oluşturmakta olup, papiller yapılar seyrek olarak izlenebildiği gibi belirgin olarak da görülebilmektedir. Yayınlarında AHK-PKV için asiner yapıların pek sıklıkta görülmediği söylene de, kesin bir bulgu olamadığı, nadir de olsa görülebildiği bildirilmiştir.⁵ Bizim vakamızda belirgin vakuolize yapıda hücre grupları yanı sıra, papiller ve asiner morfolojiye sahip alanlar da izlenmiştir. Vakuolize sitoplazmalı hücrelerin özellikle histiyositlerden ayrımı sorun yaratabilmektedir. Ancak histiyositlerin sitoplazmik sınırlarının belirsiz olması, nükleolus içermemesi ile nükleer atipinin bulunmaması ile ayırım yapılabilir. Olgumuzda vakuolize sitoplazmalı hücreler çok sayıda olup, ilk bakışta kistik bir lezyonu akla getirmektedir. Ancak, ayrıntılı değerlendirmede, bu hücrelerin nükleer pleomorfizm gösterdiği, yer yer

binükleer olduğu ve Giemsa boyasında azurofilik sitoplazmik granüller içerdiği görülmüş ve histiyositlerden ayrımı yapılmıştır.

İnce iğne aspirasyonlarında, AHK-PKV tanısına ulaşırken pek çok benign-malign neoplaziden ayrımını yapmak gerekmektedir. Ayırıcı tanısında, benign kistik lezyonlar, pleomorfik adenom, mukoepidermoid karsinom (MEK), Warthin tümörü, papiller tiroid karsinom metastazları ve diğer metastatik tümörler akla gelmelidir. Benign kistik lezyonlardan ayrımı, hücreliliği, nükleer atipisi nedeniyle daha kolay olabilse de vakuolize sitoplazması nedeniyle öncelikle ayırıcı tanıda MEK gelmektedir. Ancak MEK'te müsinöz ve nekrotik bir zeminin izlenmesi, hücrelerinin sitoplazmalarının müsin dolu olması tipiktir. AHK-PKV'da kistik zemin ve papiller morfoloji nedeniyle Warthin tümörü de ayırıcı tanıda problematik olabilmektedir. Ancak AHK-PKV'lerde belirgin onkositik morfolojinin ve lenfositik bir zeminin görülmemesi yardımcı olabilecek bulgulardır. Pleomorfik adenomda izlenen kondromiksoid stroma ise AHK-PKV'den ayrımında kullanılabilecek en karakteristik özelliktir.

AHK-PKV'nin morfolojik çeşitliliği nedeniyle tanı alması zor bir neoplazi olup, yanlış tanı riskinin oldukça yüksek olduğu bir AHK alt tipidir. Literatürdeki bulgular, AHK'nın ince iğne aspirasyon sitolojisinde doğru tanı alma oranının %13,7-68 olduğunu bildirmekte olup, PKV için bu oranın daha da düşeceği aşıkardır.⁵ AHK-PKV'nin polimorfik bir görünüme sahip olması ve literatürde spesifik sitolojik bulgularının incelendiği az sayıda vaka serisinin olması (2 adet 5 vakalık, 1 adet 7 vakalık çalışma) tanı zorluğunu, bu nedenle de yanlış tanı olasılığını arttırmaktadır.^{14,15} AHK-PKV, nadir görülmesi, kötü prognozlu seyretmesi ve sitomorfolojik çeşitliliği nedeniyle ince iğne aspirasyonlarında tanısı problematik olan tümörlerdir. Bu nedenle, tükrük bezi tümörlerinde, özellikle de aspirasyon örneklerinde AHK-PKV'nin morfolojik çeşitliliği akıldan çıkartılmamalı ve ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır.

Kaynakça

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press: Lyon; 2005.
2. Kumar U. Acinic Cell Carcinoma Papillary-Cystic Variant: Diagnostic Pitfalls in Fine Needle Aspiration Cytology. J Clin Diagn Res. 2017;11(5):ED05-ED06.
3. Sheyn I, Yassin R, Seiden A, Nestok BR. Papillary-cystic variant of acinic cell carcinoma of the salivary gland diagnosed by fine needle aspiration biopsy. A case report. Acta Cytol. 2000;44(6):1073-1076.
4. Datar SS, Poflee SV, Pande NP, Umap PS. Preoperative cytological diagnosis of papillary cystic variant of acinic cell carcinoma: A key consideration in patient management. J Cytol. 2015;32(3):191-193.
5. Mosunjac MB, Siddiqui MT, Tadros T. Acinic cell carcinoma-papillary cystic variant. Pitfalls of fine needle aspiration diagnosis: study of five cases and review of literature. Cytopathology. 2009;20(2):96-102.
6. Boscolo-Rizzo P, da Mosto MC, Marchiori C, Boccato P. Transglottic acinic cell carcinoma. Case report and literature review. ORL J Otorhinol laryngol Relat Spec. 2004; 66(5):286-289.
7. Von Biberstein SE, Spiro JD, Mancoll W. Acinic cell carcinoma of the nasal cavity. Otolaryngol Head Neck Surg. 1999 May; 120(5):759-762.
8. Manace ED, Goldman JL. Acinic cell carcinoma of the paranasal sinuses. Laryngoscope 1971; (81):1074-1082.
9. Kitagami H, Kondo S, Hirano S, Kawakami H, Egawa S, Tanaka M. Acinar cell carcinoma of the pancreas: clinical analysis of 115 patients from Pancreatic Cancer Registry of Japan Pancreas Society. Pancreas. 2007 Jul; 35(1):42-46.
10. Sun Y, Wasserman PG. Acinar cell carcinoma arising in the stomach: a case report with literature review. Hum Pathol. 2004 Feb ;35(2):263-265.
11. Ukoha OO, Quartararo P, Carter D, Kashgarian M, Ponn RB. Acinic cell carcinoma of the lung with metastasis to lymph nodes. Chest. 1999 Feb; 115(2):591-595.



12. Tanahashi C, Yabuki S, Akamine N, Yatabe Y, Ichihara S. Pathol Pure acinic cell carcinoma of the breast in an 80-year.
13. Al-Zaher N, Obeid A, Al-Salam S, Al-Kayyali BS. Acinic cell carcinoma of the salivary glands: a literature review. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2009;2(1):259-264.
14. Ali SZ. Acinic-cell carcinoma, papillary-cystic variant: a diagnostic dilemma in salivary gland aspiration. Diagn Cytopathol 2002;27:244–50.
15. Shet T, Ghodke R, Kane S, Chinoy RN. Cytomorphologic patterns in papillary cystic variant of acinic cell carcinoma of the salivary gland. Acta Cytol 2006;50:388–92

Presentation ID/Sunum No= 327

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Okul Çağı Öncesi (3-6 Yaş) Çocuklarda Serum 25 (OH) Vitamin D3'ün Sosyodemografik Parametreler İle İlişkisi

Uzman Dr. Özlem Kemer Aycan¹

Doç.Dr. Selçuk Yazıcı¹

¹Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet

Serum 25(OH)D3 seviyelerinin çeşitli sosyodemografik parametrelerden etkilenebileceği bazı yayınlarda bildirilmiştir (1). Bu çalışmada 3-6 yaş arası çocuklarda böyle bir ilişkinin var olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Materyal Metot: Çalışma kesitsel olarak planlandı. Ekim 2019- Ağustos 2020 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran kronik hastalığı olmayan 3-6 yaş arasındaki 130 çocuk çalışmaya dahil edildi. Başvuru anında ad-soyad, yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, adres, telefon numarası ve kronik hastalığı olup olmadığı, ilaç kullanıp kullanmadığı hakkında detaylı bilgi alınarak demografik özellikler belirlendi. Katılımcıların ailesine yönelik olarak; ebeveynlerin iş ve eğitim durumları, medeni halleri, evde yaşayan kişi sayısı, kardeş sayısı, ebeveynlerin sigara içilip içmediği (anne-baba, anne veya baba, içmiyor), evin kendi mülkü veya kira olup olmaması, yerleşim yeri (kırsal, merkez), ailenin gelir durumu, ev içinde yaşayanlarda kronik hastalık olup olmadığı ve ailede kalp hastalığı öyküsü sorgulanarak formlara kaydedildi. Ayrıca, annenin hamilelikte beslenme şekli, çocuğun kırmızı et, süt, süt ürünleri, yumurta, tavuk, sebze yemeği, balık ne kadar sıklıkta tükettiği sorgulandı. Çocuğun dışarıda ne kadar süre vakit geçirdiği, daha önce herhangi bir vitamin kullanıp kullanmadığı kaydedildi. Bulgular: Araştırmaya alınan katılımcıların %47'si kız, %53'ü erkeklerden oluşuyordu. Katılımcıların yaş ortalaması $61,95 \pm 15,3$ ay idi. %49,2'sinde D vitamini $<20\text{ng/mL}$ saptanırken, %35,4'ünde $20-30\text{ ng/mL}$ saptanmıştır. Katılımcıların yaşları aya göre gruplandırıldığında D vitamini açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) ve cinsiyetin D vitamini üzerindeki etkisi gösterilmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 1). D vitamini düzeyinin mevsimle, ebeveynlerin medeni durumu, anne-baba eğitim durumu, anne-baba iş durumu, evde yaşayan kişi sayısı yerleşim yeri, gelir durumu, evde kronik hasta olup olmadığı ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Annenin hamilelikte beslenme şekli, evde sigara içimi ve çocuğun dışarıda geçirdiği süre ile D vitamini ilişkisi gösterilmiştir ($p<0,05$). Annenin gebelikte beslenme şekli 4 kat, çocuğun dışarıda vakit geçirmesi ise 13 kat D vitamini artırdığı gösterilmiştir. (Tablo1) Beslenme düzeni kıyaslandığında kırmızı et, yumurta, süt, süt ürünleri tüketim sıklığı D vitamini üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo2). Ancak tavuk, sebze yemeği, balık tüketim sıklığının D vitamini üzerinde etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). D vitamini kaynağı olarak bilinen balık tüketiminin anlamlı olmaması katılımcıların balık tüketme oranlarının çok düşük olması nedeni ile yorumlanabilir. Sonuçlar: Çalışmamızda 25 (OH) D3 düzeyi ile cinsiyetin ilişkisi olmadığı gösterilmiş, literatürde ise farklı olarak cinsiyet ile D vitamini düzeyinin değiştiği ve bu farkın adölesan kız cinsiyetten kaynaklandığı bulunmuştur (1). Tütün kullanımı ile düşük D vitamini düzeyi birçok yayında ilişkilendirilmiş ancak mekanizma tam olarak ortaya konulamamıştır. Tütün kullanımının antioksidan mekanizmaları inhibe etmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (2). Bizim çalışmamızda da sigara içme ile D vitamini arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Gebelikte beslenme ve D vitamini kullanımı infantlardaki D vitamini düzeyini yaşamın ilk 4 ayı süresince etkilemektedir. Bu çalışmada gebelikte annenin dengeli (et ve sebze ağırlıklı) beslenmesinin D vitamini üzerinde oldukça etkili olduğunu gördük. Ancak çalışma infant yaş grubu olmamasına rağmen annenin antenatal dengeli beslenmesinin D vitamini yeterliliği ile ilişkili olmasının çocuğa dengeli beslenme alışkanlığının kazanılmasına yardımcı olabileceği ile açıkladık. Ayrıca; haftada 4 günden fazla açık havaya çıkma ile D vitamini seviyeleri arasında pozitif ilişki tespit ettik. Yapılan çalışmalarda ise günde 1,5 saatten az dışarı



çıkılmasının D vitamini yetersizliği için risk oluşturduğu bildirilmiştir (3). Beslenme ve dışarıda vakit geçirmenin D vitamini düzeyi yeterliliği açısından en önemli faktör olduğu vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: D Vitamini, dışarıda Kalma Süresi, beslenme

Giriş

Serum 25(OH)D3 seviyelerinin çeşitli sosyodemografik parametrelerden etkilenebileceği bazı yayınlarda bildirilmiştir (1). Bu çalışmada 3-6 yaş arası çocuklarda böyle bir ilişkinin var olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metot

Çalışma kesitsel olarak planlandı. Ekim 2019- Ağustos 2020 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran kronik hastalığı olmayan 3-6 yaş arasındaki 130 çocuk çalışmaya dahil edildi. Başvuru anında ad-soyad, yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, adres, telefon numarası ve kronik hastalığı olup olmadığı, ilaç kullanıp kullanmadığı hakkında detaylı bilgi alınarak demografik özellikler belirlendi. Katılımcıların ailesine yönelik olarak; ebeveynlerin iş ve eğitim durumları, medeni halleri, evde yaşayan kişi sayısı, kardeş sayısı, ebeveynlerin sigara içilip içmediği (anne-baba, anne veya baba, içmiyor), evin kendi mülkü veya kira olup olmaması, yerleşim yeri (kırsal, merkez), ailenin gelir durumu, ev içinde yaşayanlarda kronik hastalık olup olmadığı ve ailede kalp hastalığı öyküsü sorgulanarak formlara kaydedildi. Ayrıca, annenin hamilelikte beslenme şekli, çocuğun kırmızı et, süt, süt ürünleri, yumurta, tavuk, sebze yemeği, balık ne kadar sıklıkta tükettiği sorgulandı. Çocuğun dışarıda ne kadar süre vakit geçirdiği, daha önce herhangi bir vitamin kullanıp kullanmadığı kaydedildi.

Bulgular

Araştırmaya alınan katılımcıların %47'si kız, %53'ü erkeklerden oluşuyordu. Katılımcıların yaş ortalaması $61,95 \pm 15,3$ ay idi. %49,2'sinde D vitamini $<20\text{ng/mL}$ saptanırken, %35,4'ünde $20-30\text{ng/mL}$ saptanmıştır. Katılımcıların yaşları aya göre gruplandığında D vitamini açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) ve cinsiyetin D vitamini üzerindeki etkisi gösterilmemiştir ($p>0,05$)(Şekil 1).

D vitamini düzeyinin mevsimle, ebeveynlerin medeni durumu, anne-baba eğitim durumu, anne-baba iş durumu, evde yaşayan kişi sayısı yerleşim yeri, gelir durumu, evde kronik hasta olup olmadığı ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Annenin hamilelikte beslenme şekli, evde sigara içimi ve çocuğun dışarıda geçirdiği süre ile D vitamini ilişkisi gösterilmiştir ($p<0,05$). Annenin gebelikte beslenme şekli 4 kat, çocuğun dışarıda vakit geçirmesi ise 13 kat D vitamini artırdığı gösterilmiştir.(Tablo1)

Beslenme düzeni kıyaslandığında kırmızı et, yumurta, süt, süt ürünleri tüketim sıklığı D vitamini üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo2).

Ancak tavuk, sebze yemeği, balık tüketim sıklığının D vitamini üzerinde etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). D vitamini kaynağı olarak bilinen balık tüketiminin anlamlı olmaması katılımcıların balık tüketme oranlarının çok düşük olması nedeni ile yorumlanabilir.

Sonuçlar



Çalışmamızda 25 (OH) D3 düzeyi ile cinsiyetin ilişkisi olmadığı gösterilmiş, literatürde ise farklı olarak cinsiyet ile D vitamini düzeyinin değiştiği ve bu farkın adölesan kız cinsiyetten kaynaklandığı bulunmuştur (1). Tütün kullanımı ile düşük D vitamini düzeyi birçok yayında ilişkilendirilmiş ancak mekanizma tam olarak ortaya konulamamıştır. Tütün kullanımının antioksidan mekanizmaları inhibe etmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (2). Bizim çalışmamızda da sigara içme ile D vitamini arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Gebelikte beslenme ve D vitamini kullanımı infantlardaki D vitamini düzeyini yaşamın ilk 4 ayı süresince etkilemektedir. Bu çalışmada gebelikte annenin dengeli (et ve sebze ağırlıklı) beslenmesinin D vitamini üzerinde oldukça etkili olduğunu gördük. Ancak çalışma infant yaş grubu olmamasına rağmen annenin antenatal dengeli beslenmesinin D vitamini yeterliliği ile ilişkili olmasının çocuğa dengeli beslenme alışkanlığının kazanılmasına yardımcı olabileceği ile açıkladık. Ayrıca; haftada 4 günden fazla açık havaya çıkma ile D vitamini seviyeleri arasında pozitif ilişki tespit ettik. Yapılan çalışmalarda ise günde 1,5 saatten az dışarı çıkılmasının D vitamini yetersizliği için risk oluşturduğu bildirilmiştir (3). Beslenme ve dışarıda vakit geçirmenin D vitamini düzeyi yeterliliği açısından en önemli faktör olduğu vurgulanmıştır.

Referanslar

1. Y. Guo et al., “Prevalence of vitamin D insufficiency among children in southern chinafile:///C:/Users/ASUS/Desktop/VitaminDStatusinChildrenwithIronDeficiencyandorAnemia.pdf,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 97, no. 25, p. e11030, Jun. 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000011030
2. T. Sengezer, R. Yuksel, T. Babacan, H. Can, and N. Dilbaz, “Evaluation of the relationship between serum vitamin D levels and tobacco use disorder,” *Anatol. J. Psychiatry*, vol. 17, no. 3, p. 196, 2016, doi: 10.5455/apd.184671.
3. S. Soininen et al., “Determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentration in Finnish children: The Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) study,” *Br. J. Nutr.*, vol. 115, no. 6, pp. 1080–1091, 2016, doi: 10.1017/S0007114515005292.

